

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6129084号
(P6129084)

(45) 発行日 平成29年5月17日(2017.5.17)

(24) 登録日 平成29年4月21日(2017.4.21)

(51) Int. Cl.

C07J 63/00 (2006.01)
 A61K 31/277 (2006.01)
 A61K 31/4164 (2006.01)
 C07J 71/00 (2006.01)
 A61K 31/357 (2006.01)

F 1

C07J 63/00
 A61K 31/277
 A61K 31/4164
 C07J 71/00
 A61K 31/357

請求項の数 19 (全 180 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-557919 (P2013-557919)
 (86) (22) 出願日 平成24年3月9日(2012.3.9)
 (65) 公表番号 特表2014-508781 (P2014-508781A)
 (43) 公表日 平成26年4月10日(2014.4.10)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2012/028569
 (87) 國際公開番号 WO2012/125488
 (87) 國際公開日 平成24年9月20日(2012.9.20)
 審査請求日 平成27年3月6日(2015.3.6)
 (31) 優先権主張番号 61/452,017
 (32) 優先日 平成23年3月11日(2011.3.11)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 508354669
 リアタ ファーマシューティカルズ イン
 コーポレイテッド
 アメリカ合衆国 テキサス州 アービング
 ゲートウェイ ドライブ 2801 ス
 イート 150
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

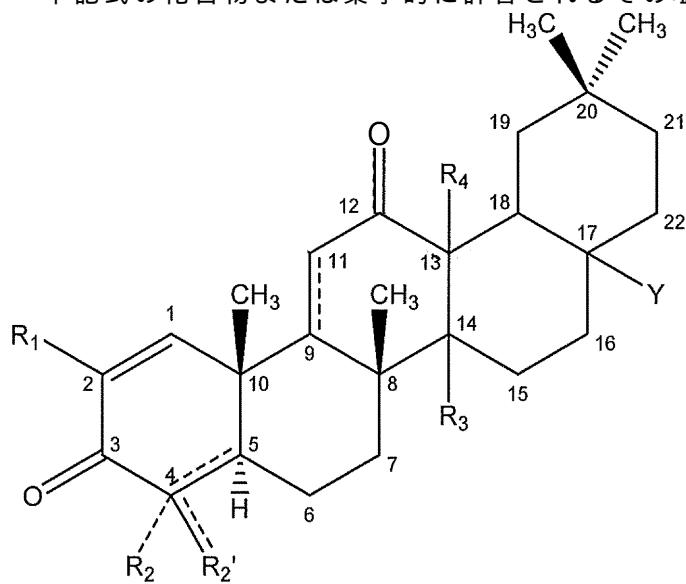
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C4-モノメチルトリテルペノイド誘導体およびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体：



式中、

20

R_1 は-H、-CN、ハロ、または-C(O)R_a であり、ここで R_a は-OH、アルコキシ_(C₁ ~ 4)、-NH₂、アルキルアミノ_(C₁ ~ 4) または-NH-S(O)₂-アルキル_(C₁ ~ 4) であり；

R_2 は水素であり、あるいは、 R_2 は、それが結合している原子が二重結合の一部を形成する場合には非存在であり；

R_2' は=CH₂、またはアルキル_(C₁ ~ 8) であり；

但し、炭素原子4および5が二重結合によって互いに接続されている場合は炭素原子5上の水素は非存在であり；

R_3 はメチルであるか、あるいは、この基が R_c 基と一緒にになる場合は以下に定義の通りであり；

R_4 は水素またはヒドロキシであるか、あるいは、この基が R_c 基と一緒にになる場合は以下に定義の通りであり；

Yは以下である：

-H、-OH、-SH、-CN、-F、-CF₃、-NH₂もしくは-NCO；

アルキル_(C₁ ~ 8)、アルケニル_(C₁ ~ 8)、アルキニル_(C₁ ~ 8)、アリール_(C₁ ~ 12)、アラルキル_(C₁ ~ 12)、ヘテロアリール_(C₁ ~ 8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁ ~ 12)、アルコキシ_(C₁ ~ 8)、アリールオキシ_(C₁ ~ 12)、アシルオキシ_(C₁ ~ 8)、アルキルアミノ_(C₁ ~ 8)、ジアルキルアミノ_(C₁ ~ 8)、アルケニルアミノ_(C₁ ~ 8)、アリールアミノ_(C₁ ~ 8)、アラルキルアミノ_(C₁ ~ 8)、アルキルチオ_(C₁ ~ 8)、アシルチオ_(C₁ ~ 8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁ ~ 8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン；

-アルカンジイル_(C₁ ~ 8)-R_b、-アルケンジイル_(C₁ ~ 8)-R_b、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン、ここで R_b は

水素、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノ；または

ヘテロアリール_(C₁ ~ 8)、アルコキシ_(C₁ ~ 8)、アルケニルオキシ_(C₁ ~ 8)、アリールオキシ_(C₁ ~ 8)、アラルコキシ_(C₁ ~ 8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁ ~ 8)、アシルオキシ_(C₁ ~ 8)、アルキルアミノ_(C₁ ~ 8)、ジアルキルアミノ_(C₁ ~ 8)、アルケニルアミノ_(C₁ ~ 8)、アリールアミノ_(C₁ ~ 8)、アラルキルアミノ_(C₁ ~ 8)、ヘテロアリールアミノ_(C₁ ~ 8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁ ~ 8)、アミド_(C₁ ~ 8)、-OC(O)NH-アルキル_(C₁ ~ 8)、-OC(O)CH₂NHC(O)O-t-ブチル、-OCH₂-アルキルチオ_(C₁ ~ 8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである；

- $(CH_2)_m$ C(O)R_c、ここで m は0 ~ 6であり、 R_c は

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、-NHOH、もしくは



; または

アルキル_(C₁ ~ 8)、アルケニル_(C₁ ~ 8)、アルキニル_(C₁ ~ 8)、アリール_(C₁ ~ 8)、アラルキル_(C₁ ~ 8)、ヘテロアリール_(C₁ ~ 8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁ ~ 8)、アルコキシ_(C₁ ~ 8)、アルケニルオキシ_(C₁ ~ 8)、アリールオキシ_(C₁ ~ 8)、アラルコキシ_(C₁ ~ 8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁ ~ 8)、アシルオキシ_(C₁ ~ 8)、アルキルアミノ_(C₁ ~ 8)、ジアルキルアミノ_(C₁ ~ 8)、アリールアミノ_(C₁ ~ 8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁ ~ 8)、アミド_(C₁ ~ 8)、-NH-アルコキシ_(C₁ ~ 8)、-NH-ヘテロシクロアルキル_(C₁ ~ 8)、-NHC(NOH)-アルキル_(C₁ ~ 8)、-NH-アミド_(C₁ ~ 8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり；

R_c および R_3 は一緒にになって-0-もしくは-NR_d-となり、ここで R_d は水素もしくはアルキル_(C₁ ~ 4) であり；または

R_c および R_4 は一緒にになって-0-もしくは-NR_d-となり、ここで R_d は水素もしくはアルキル_(C₁ ~ 4) である；あるいは

-NHC(O)R_e、ここで R_e は

水素、ヒドロキシ、アミノ；または

アルキル_(C₁ ~ 8)、アルケニル_(C₁ ~ 8)、アルキニル_(C₁ ~ 8)、アリール_(C₁ ~ 8)、アラルキル_(C₁ ~ 8)、ヘテロアリール_(C₁ ~ 8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁ ~ 8)、アルコキシ_(C₁ ~ 8)、アリールオキシ_(C₁ ~ 8)、アラルコキシ_(C₁ ~ 8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁ ~ 8)、アシルオキシ_(C₁ ~ 8)、アルキルアミノ_(C₁ ~ 8)、ジアルキルアミノ_(C₁ ~ 8)、アリールアミノ_(C₁ ~ 8)、もしく

10

20

30

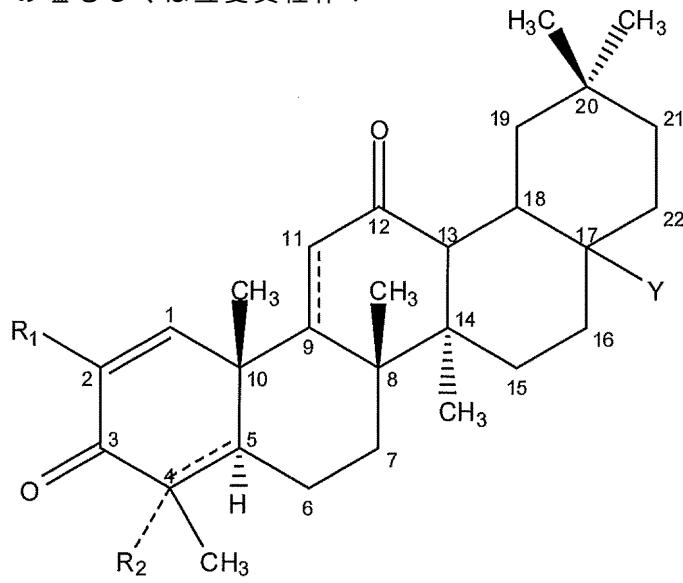
40

50

はこれらの基のいずれかの置換バージョンである。

【請求項 2】

下記式によってさらに定義される請求項1記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体：



(II)

式中、

R_1 は $-H$ 、 $-CN$ 、ハロ、または $-C(O)R_a$ であり、ここで R_a は $-OH$ 、アルコキシ $_{(C_1 \sim 4)}$ 、 $-NH_2$ 、アルキルアミノ $_{(C_1 \sim 4)}$ または $-NH-S(O)_2$ -アルキル $_{(C_1 \sim 4)}$ であり；

R_2 は水素であり、あるいは、 R_2 は、それが結合している原子が二重結合の一部を形成する場合には非存在であり；

但し、炭素原子4および5が二重結合によって互いに接続されている場合は炭素原子5上の水素は非存在であり；

Y は以下である：

$-H$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ もしくは $-NCO$ ；

アルキル $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アルケニル $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アルキニル $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アリール $_{(C_1 \sim 12)}$ 、アラルキル $_{(C_1 \sim 12)}$ 、ヘテロアリール $_{(C_1 \sim 8)}$ 、ヘテロシクロアルキル $_{(C_1 \sim 12)}$ 、アルコキシ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アリールオキシ $_{(C_1 \sim 12)}$ 、アシルオキシ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アルキルアミノ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、ジアルキルアミノ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アルケニルアミノ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アリールアミノ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アラルキルアミノ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アルキルチオ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アシルチオ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アルキルスルホニルアミノ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン；

$-$ アルカンジイル $_{(C_1 \sim 8)}$ - R_b 、 $-$ アルケンジイル $_{(C_1 \sim 8)}$ - R_b 、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン、ここで R_b は

水素、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノ；または

ヘテロアリール $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アルコキシ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アルケニルオキシ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アリールオキシ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アラルコキシ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、ヘテロアリールオキシ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アシルオキシ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アルキルアミノ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、ジアルキルアミノ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アルケニルアミノ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アリールアミノ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アラルキルアミノ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、ヘテロアリールアミノ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アルキルスルホニルアミノ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アミド $_{(C_1 \sim 8)}$ 、 $-OC(O)NH$ -アルキル $_{(C_1 \sim 8)}$ 、 $-OC(O)CH_2NHC(O)O$ -t-ブチル、 $-OCH_2$ -アルキルチオ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである；

$-$ (CH_2) $_m$ $C(O)R_c$ 、ここで m は 0~6 であり、 R_c は

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、 $-NHOH$ 、もしくは



；または

アルキル $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アルケニル $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アルキニル $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アリール $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アラルキル $_{(C_1 \sim 8)}$ 、ヘテロアリール $_{(C_1 \sim 8)}$ 、ヘテロシクロアルキル $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アルコキシ $_{(C_1 \sim 8)}$ 、アル

20

20

30

40

50

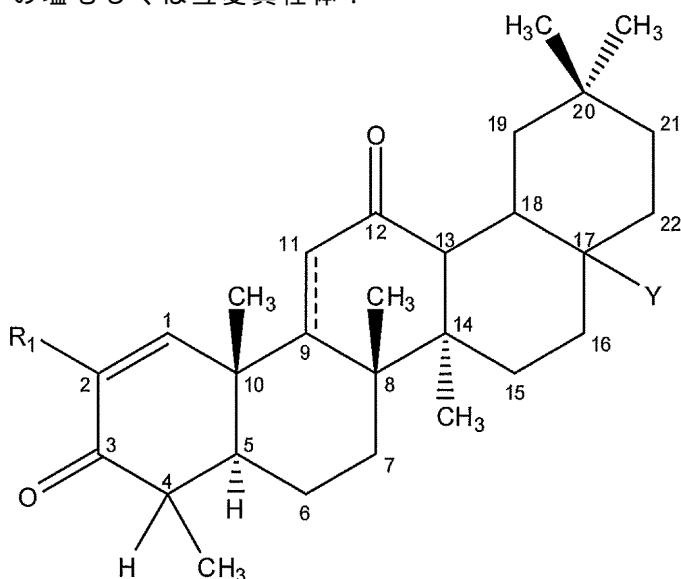
ケニルオキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~8)、アラルコキシ_(C₁~8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁~8)、アミド_(C₁~8)、-NH-アルコキシ_(C₁~8)、-NH-ヘテロシクロアルキル_(C₁~8)、-NHC(NOH)-アルキル_(C₁~8)、-NH-アミド_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである；あるいは-NHC(O)R_e、ここでR_eは

水素、ヒドロキシ、アミノ；または

アルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₁~8)、アルキニル_(C₁~8)、アリール_(C₁~8)、アラルキル_(C₁~8)、ヘテロアリール_(C₁~8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~8)、アラルコキシ_(C₁~8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである。

【請求項3】

下記式によってさらに定義される請求項2記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体：



(III)

式中、

R₁は-H、-CN、ハロ、または-C(O)R_aであり、ここでR_aは-OH、アルコキシ_(C₁~4)、-NH₂、アルキルアミノ_(C₁~4)または-NH-S(O)₂-アルキル_(C₁~4)であり；

Yは以下である：

-H、-OH、-SH、-CN、-F、-CF₃、-NH₂もしくは-NCO；

アルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₁~8)、アルキニル_(C₁~8)、アリール_(C₁~12)、アラルキル_(C₁~12)、ヘテロアリール_(C₁~8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁~12)、アルコキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~12)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アルケニルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、アラルキルアミノ_(C₁~8)、アルキルチオ_(C₁~8)、アシルチオ_(C₁~8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン；

-アルカンジイル_(C₁~8)-R_b、-アルケンジイル_(C₁~8)-R_b、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン、ここでR_bは

水素、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノ；または

ヘテロアリール_(C₁~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アルケニルオキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~8)、アラルコキシ_(C₁~8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アルケニルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、アラルキルアミノ_(C₁~8)、ヘテロアリールアミノ_(C₁~8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁~8)、アミド_(C₁~8)、-OC(O)NH-アルキル_(C₁~8)、-OC(O)CH₂NHC(O)O-t-ブチル、-OCH₂-アルキルチオ_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである；

10

20

30

40

50

$-(CH_2)_mC(O)R_c$ 、ここで m は0~6であり、 R_c は
水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、 $-NHOH$ 、もしくは



；または

アルキル_(C_{1~8})、アルケニル_(C_{1~8})、アルキニル_(C_{1~8})、アリール_(C_{1~8})、アラルキル_(C_{1~8})、ヘテロアリール_(C_{1~8})、ヘテロシクロアルキル_(C_{1~8})、アルコキシ_(C_{1~8})、アルケニルオキシ_(C_{1~8})、アリールオキシ_(C_{1~8})、アラルコキシ_(C_{1~8})、ヘテロアリールオキシ_(C_{1~8})、アシルオキシ_(C_{1~8})、アルキルアミノ_(C_{1~8})、ジアルキルアミノ_(C_{1~8})、アリールアミノ_(C_{1~8})、アルキルスルホニルアミノ_(C_{1~8})、アミド_(C_{1~8})、-NH-アルコキシ_(C_{1~8})、-NH-ヘテロシクロアルキル_(C_{1~8})、-NHC(NOH)-アルキル_(C_{1~8})、-NH-アミド_(C_{1~8})、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである；あるいは

$-NHC(O)R_e$ 、ここで R_e は

水素、ヒドロキシ、アミノ；または

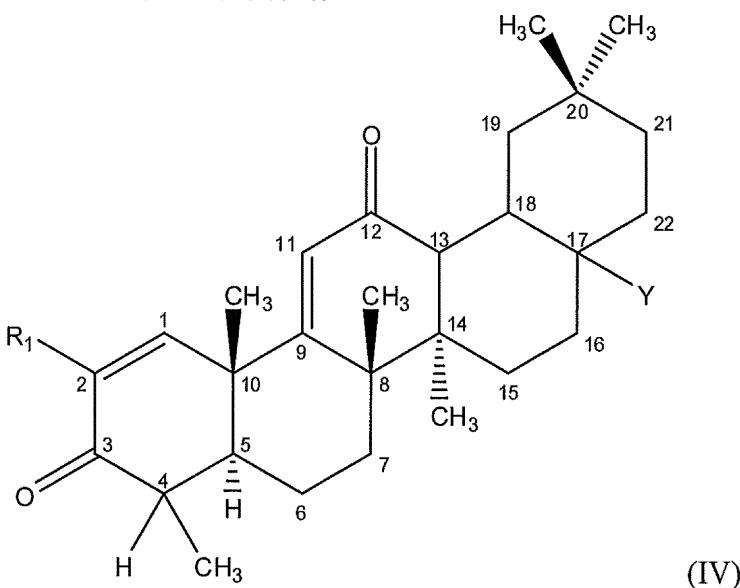
アルキル_(C_{1~8})、アルケニル_(C_{1~8})、アルキニル_(C_{1~8})、アリール_(C_{1~8})、アラルキル_(C_{1~8})、ヘテロアリール_(C_{1~8})、ヘテロシクロアルキル_(C_{1~8})、アルコキシ_(C_{1~8})、アリールオキシ_(C_{1~8})、アラルコキシ_(C_{1~8})、ヘテロアリールオキシ_(C_{1~8})、アシルオキシ_(C_{1~8})、アルキルアミノ_(C_{1~8})、ジアルキルアミノ_(C_{1~8})、アリールアミノ_(C_{1~8})、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである。

【請求項4】

10

下記式によってさらに定義される請求項3記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体：

20



30

式中、

R_1 は-H、-CN、ハロ、または-C(O)R_aであり、ここで R_a は-OH、アルコキシ_(C_{1~4})、-NH₂、アルキルアミノ_(C_{1~4})または-NH-S(O)₂-アルキル_(C_{1~4})であり；

40

Y は以下である：

-H、-OH、-SH、-CN、-F、-CF₃、-NH₂もしくは-NCO；

アルキル_(C_{1~8})、アルケニル_(C_{1~8})、アルキニル_(C_{1~8})、アリール_(C_{1~12})、アラルキル_(C_{1~12})、ヘテロアリール_(C_{1~8})、ヘテロシクロアルキル_(C_{1~12})、アルコキシ_(C_{1~8})、アリールオキシ_(C_{1~12})、アシルオキシ_(C_{1~8})、アルキルアミノ_(C_{1~8})、ジアルキルアミノ_(C_{1~8})、アルケニルアミノ_(C_{1~8})、アリールアミノ_(C_{1~8})、アラルキルアミノ_(C_{1~8})、アルキルチオ_(C_{1~8})、アシルチオ_(C_{1~8})、アルキルスルホニルアミノ_(C_{1~8})、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン；

-アルカンジイル_(C_{1~8})-R_b、-アルケンジイル_(C_{1~8})-R_b、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン、ここで R_b は

50

水素、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノ；または

ヘテロアリール_(C₈)、アルコキシ_(C₈)、アルケニルオキシ_(C₈)、アリールオキシ_(C₈)、アラルコキシ_(C₈)、ヘテロアリールオキシ_(C₈)、アシルオキシ_(C₈)、アルキルアミノ_(C₈)、ジアルキルアミノ_(C₈)、アルケニルアミノ_(C₈)、アリールアミノ_(C₈)、アラルキルアミノ_(C₈)、ヘテロアリールアミノ_(C₈)、アルキルスルホニルアミノ_(C₈)、アミド_(C₈)、-OC(O)NH-アルキル_(C₈)、-OC(O)CH₂NHC(O)O-t-ブチル、-OCH₂-アルキルチオ_(C₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである；-(CH₂)_mC(O)R_c、ここでmは0~6であり、R_cは

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、-NHOH、もしくは



10

；または

アルキル_(C₈)、アルケニル_(C₈)、アルキニル_(C₈)、アリール_(C₈)、アラルキル_(C₈)、ヘテロアリール_(C₈)、ヘテロシクロアルキル_(C₈)、アルコキシ_(C₈)、アルケニルオキシ_(C₈)、アリールオキシ_(C₈)、アラルコキシ_(C₈)、ヘテロアリールオキシ_(C₈)、アシルオキシ_(C₈)、アルキルアミノ_(C₈)、ジアルキルアミノ_(C₈)、アリールアミノ_(C₈)、アルキルスルホニルアミノ_(C₈)、アミド_(C₈)、-NH-アルコキシ_(C₈)、-NH-ヘテロシクロアルキル_(C₈)、-NHC(NOH)-アルキル_(C₈)、-NH-アミド_(C₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである；あるいは-NHC(O)R_e、ここでR_eは

20

水素、ヒドロキシ、アミノ；または

アルキル_(C₈)、アルケニル_(C₈)、アルキニル_(C₈)、アリール_(C₈)、アラルキル_(C₈)、ヘテロアリール_(C₈)、ヘテロシクロアルキル_(C₈)、アルコキシ_(C₈)、アリールオキシ_(C₈)、アラルコキシ_(C₈)、ヘテロアリールオキシ_(C₈)、アシルオキシ_(C₈)、アルキルアミノ_(C₈)、ジアルキルアミノ_(C₈)、アリールアミノ_(C₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである。

【請求項 5】

R₁が-CNである、請求項1~4のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6】

Yが-(CH₂)_mC(O)R_cであり、ここでmが0~6であり、R_cが水素、ヒドロキシ、アミノ、-NH OH、



、アルキル_(C₈)、アルケニル_(C₈)、アルキニル_(C₈)、アリール_(C₈)、アラルキル_(C₈)、ヘテロアリール_(C₈)、ヘテロシクロアルキル_(C₈)、アルコキシ_(C₈)、アルケニルオキシ_(C₈)、アリールオキシ_(C₈)、アラルコキシ_(C₈)、アシルオキシ_(C₈)、アルキルアミノ_(C₈)、ジアルキルアミノ_(C₈)、アリールアミノ_(C₈)、アルキルスルホニルアミノ_(C₈)、アミド_(C₈)、-NH-アルコキシ_(C₈)、-NH-ヘテロシクロアルキル_(C₈)、-NHC(NOH)-アルキル_(C₈)、-NH-アミド_(C₈)、または水素、ヒドロキシ、アミノおよび-NHOH以外のこれらの基のいずれかの置換バージョンである、請求項1~5のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項 7】

Yが-アルカンジイル_(C₈)-R_bである、請求項1~5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 8】

Yが-CH₂-R_bである、請求項7記載の化合物。

【請求項 9】

R_bがヒドロキシ、アシルオキシ_(C₈)、置換アシルオキシ_(C₈)、アルコキシ_(C₈)、置換アルコキシ_(C₈)、ヘテロアリール_(C₈)、-OC(O)NH-アルキル_(C₈)、-OC(O)CH₂NHC(O)O-t-ブチル、および-OCH₂-アルキルチオ_(C₈)からなる群より選択される、請求項7または8に記載の化合物。

50

【請求項 10】

Yがアルキルスルホニルアミノ_(C₁₋₈)、置換アルキルスルホニルアミノ_(C₁₋₈)、およびヘテロアリール_(C₁₋₈)からなる群より選択される、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 11】

Yが-NHC(O)R_eであり、ここでR_eが水素、ヒドロキシ、アミノ、アルキル_(C₁₋₈)、アリール_(C₁₋₈)、アルコキシ_(C₁₋₈)、アシルオキシ_(C₁₋₈)、アルキルアミノ_(C₁₋₈)、ジアルキルアミノ_(C₁₋₈)、または水素、ヒドロキシおよびアミノ以外のこれらの基のいずれかの置換バージョンである、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 12】

10

R_eがアルキル_(C₁₋₈)または置換アルキル_(C₁₋₈)である、請求項11記載の化合物。

【請求項 13】

R_eがメチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、n-ヘキシリル、1,1-ジフルオロエチルまたは2,2,2-トリフルオロエチルである、請求項12記載の化合物。

【請求項 14】

Yが-(CH₂)_mC(O)R_cであり、ここでmが0であり、R_cおよびR₃が一緒になって-O-となる、請求項1または5に記載の化合物。

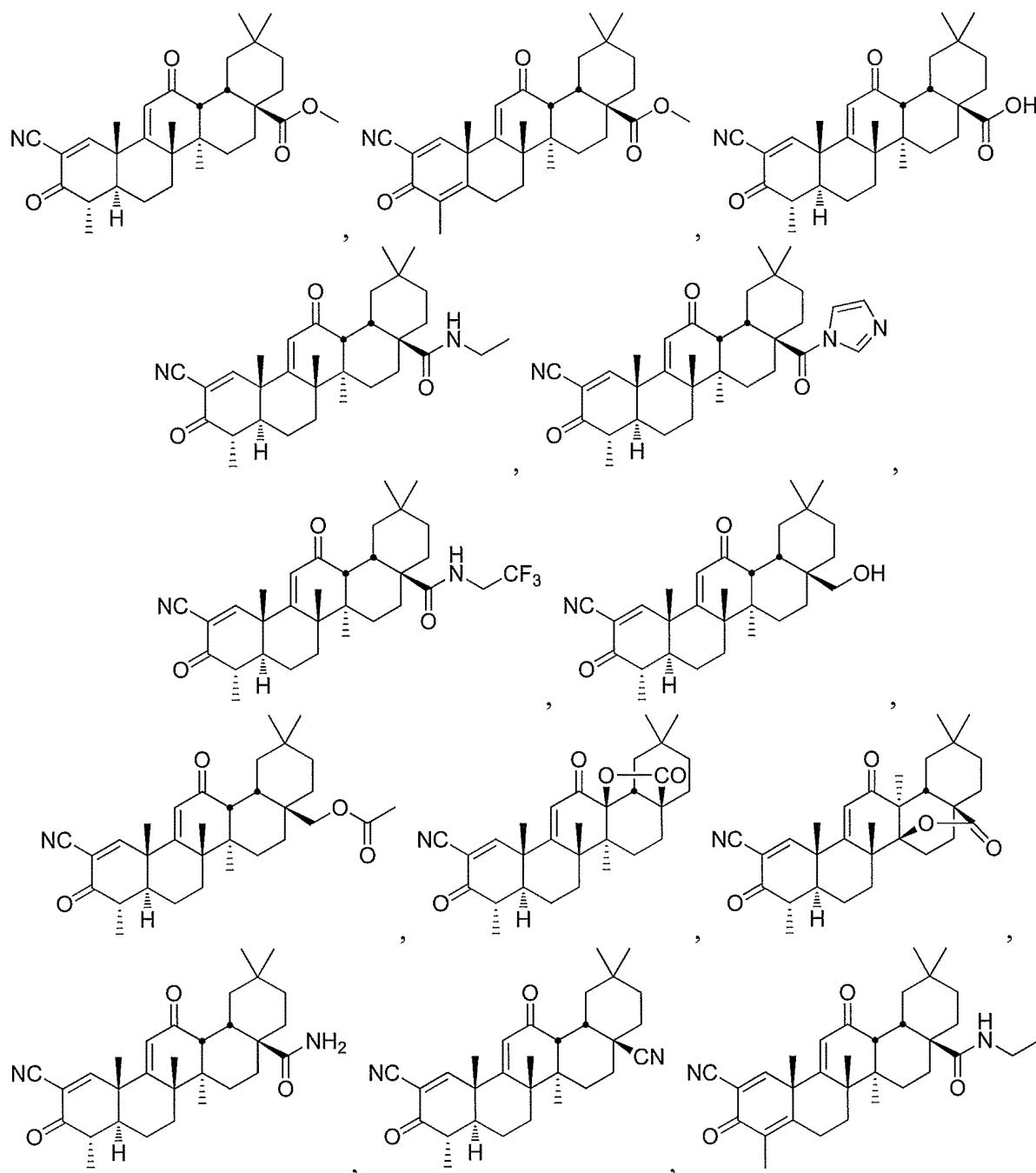
【請求項 15】

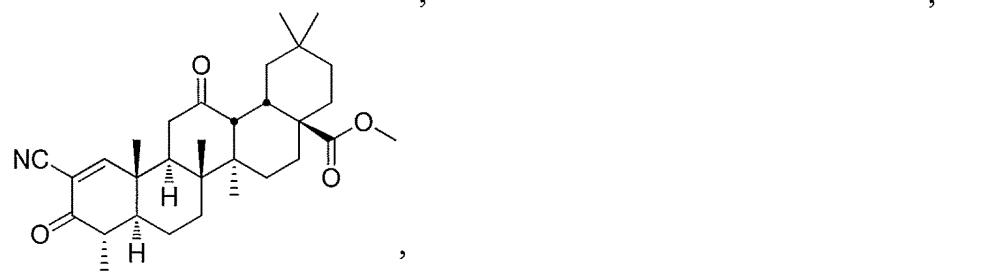
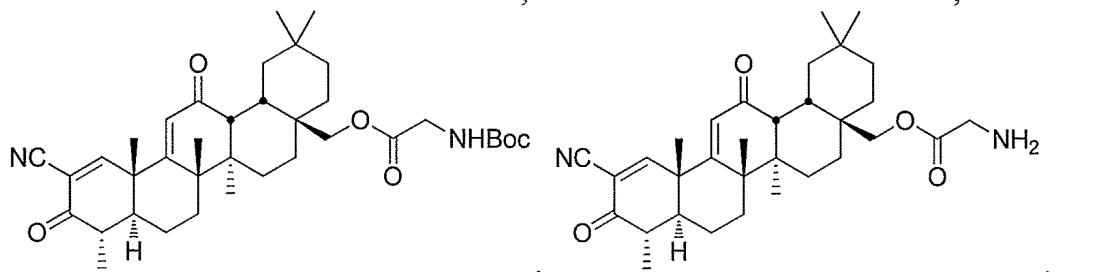
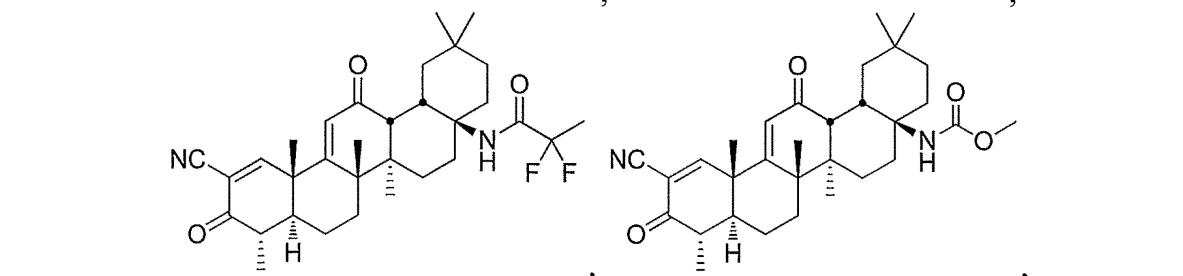
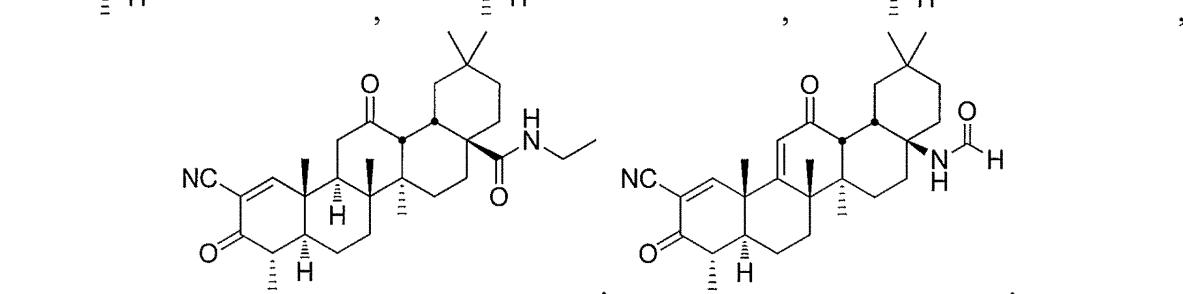
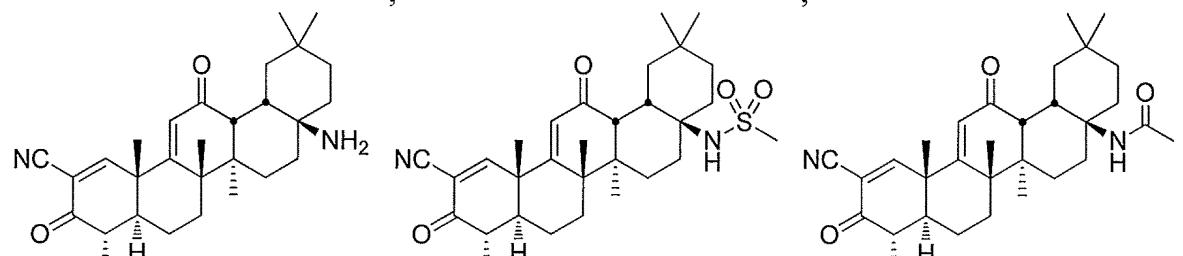
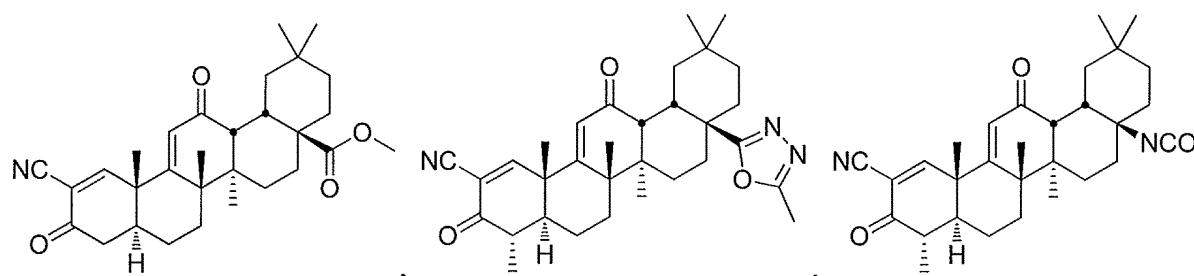
Yが-(CH₂)_mC(O)R_cであり、ここでmが0であり、R_cおよびR₄が一緒になって-O-となる、請求項1または5に記載の化合物。

20

【請求項 16】

下記式としてさらに定義される請求項1記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体：



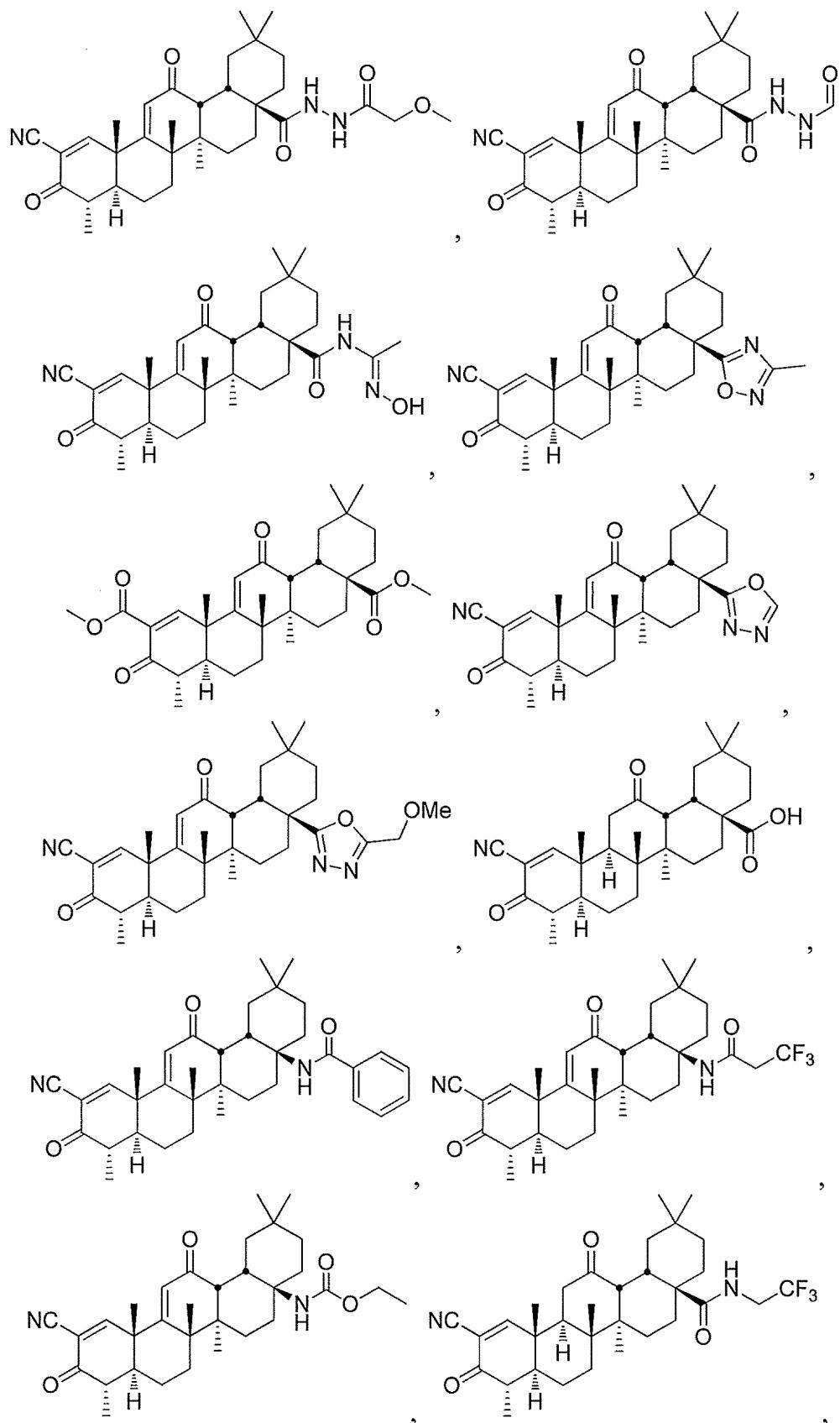


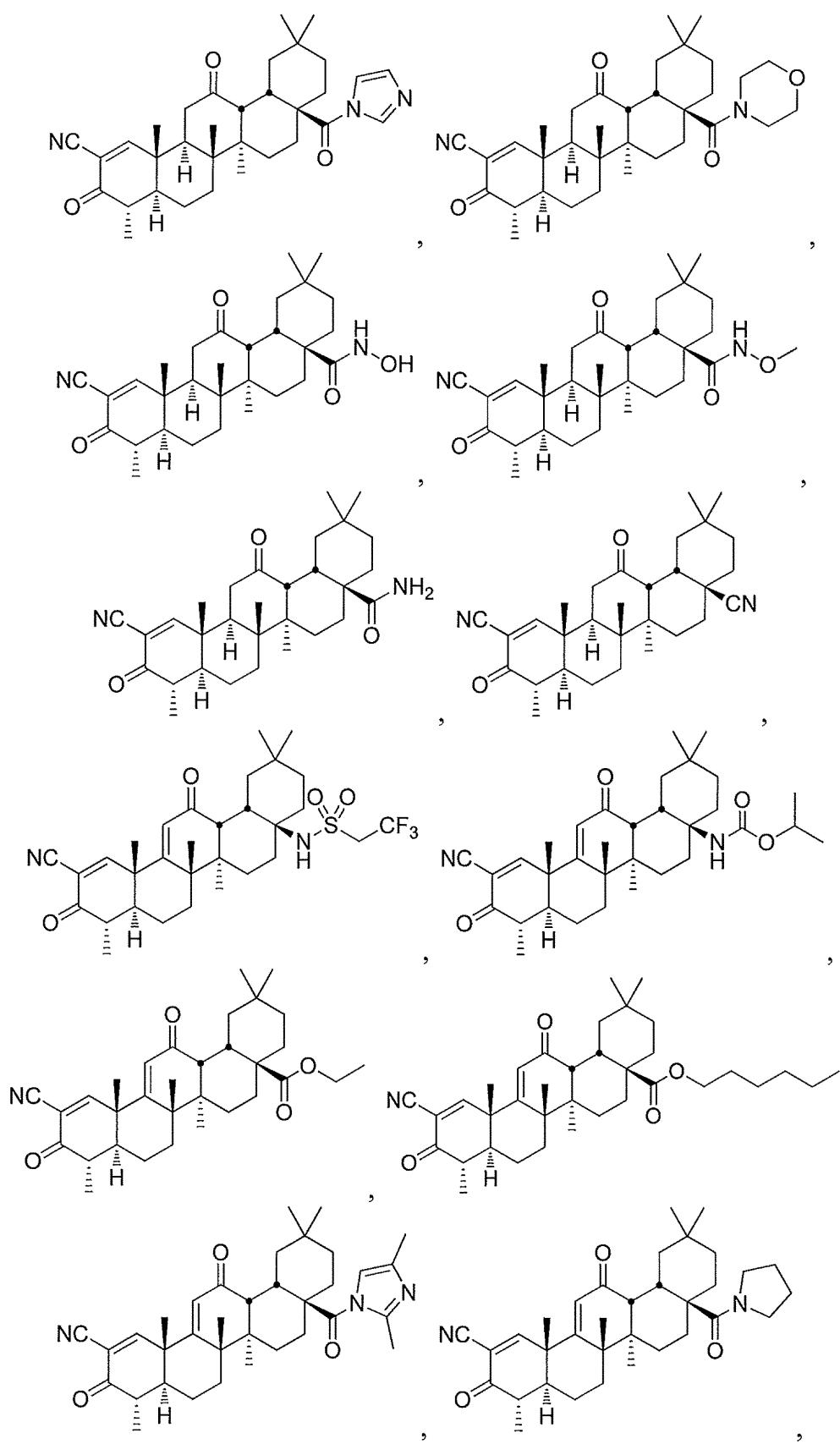
10

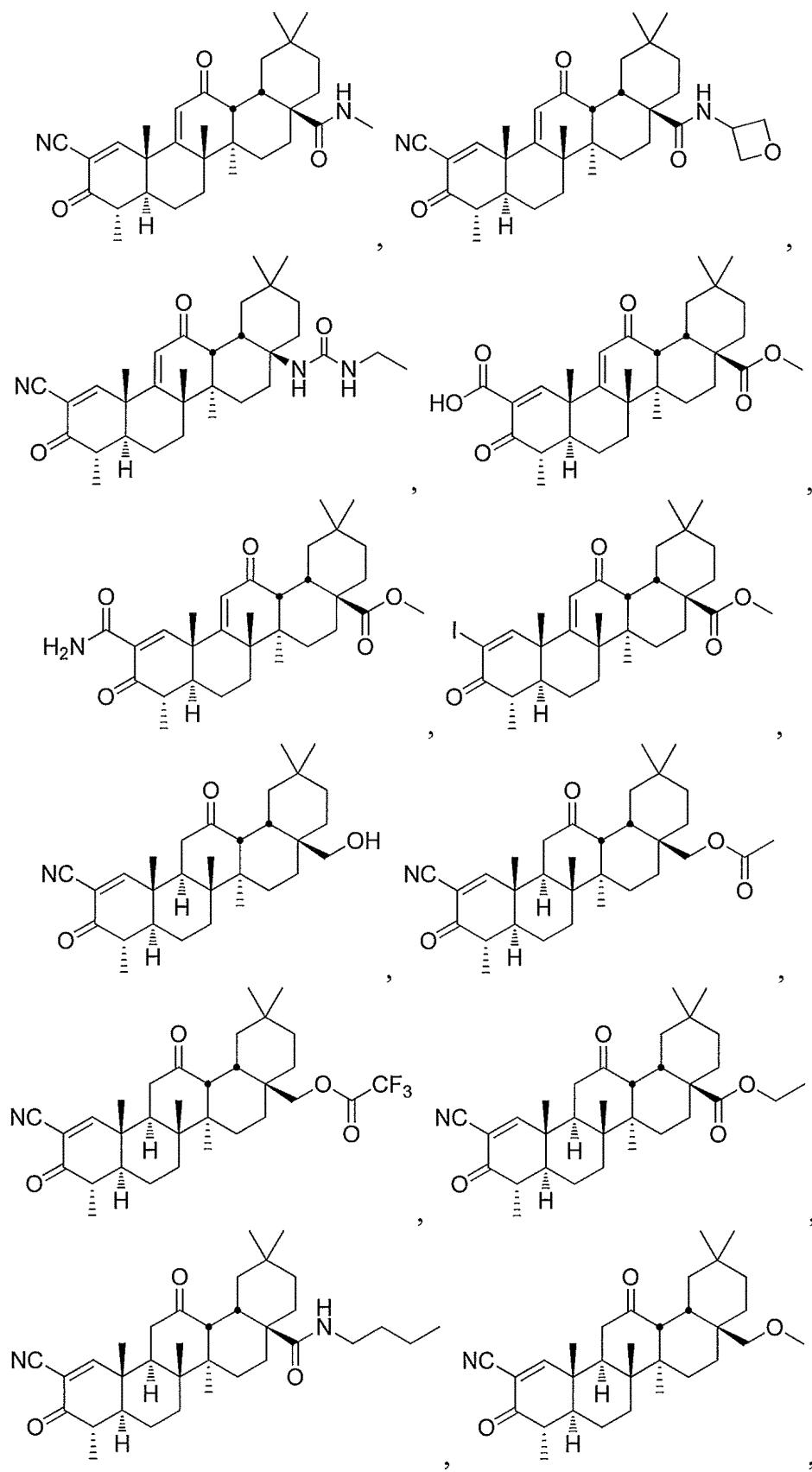
20

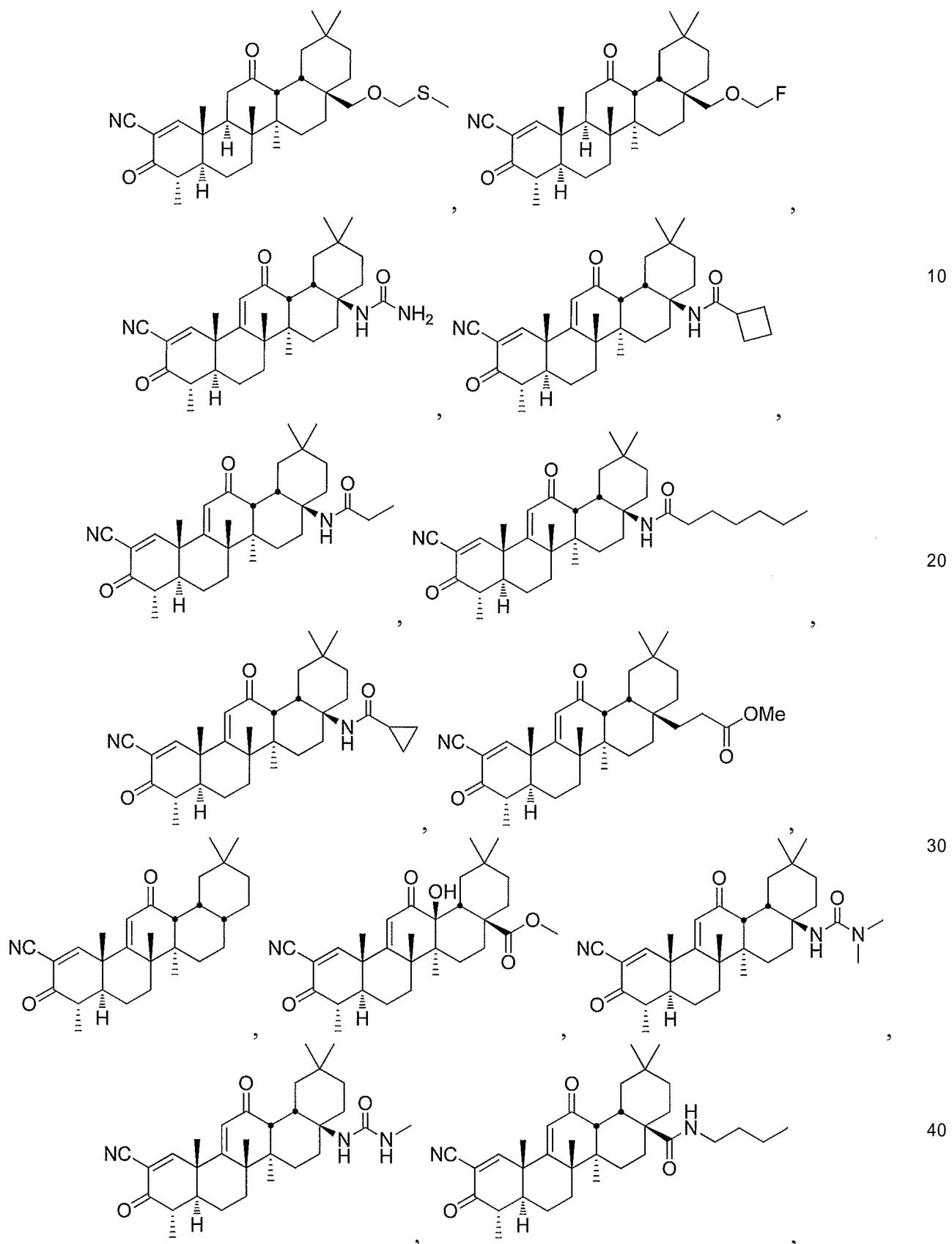
30

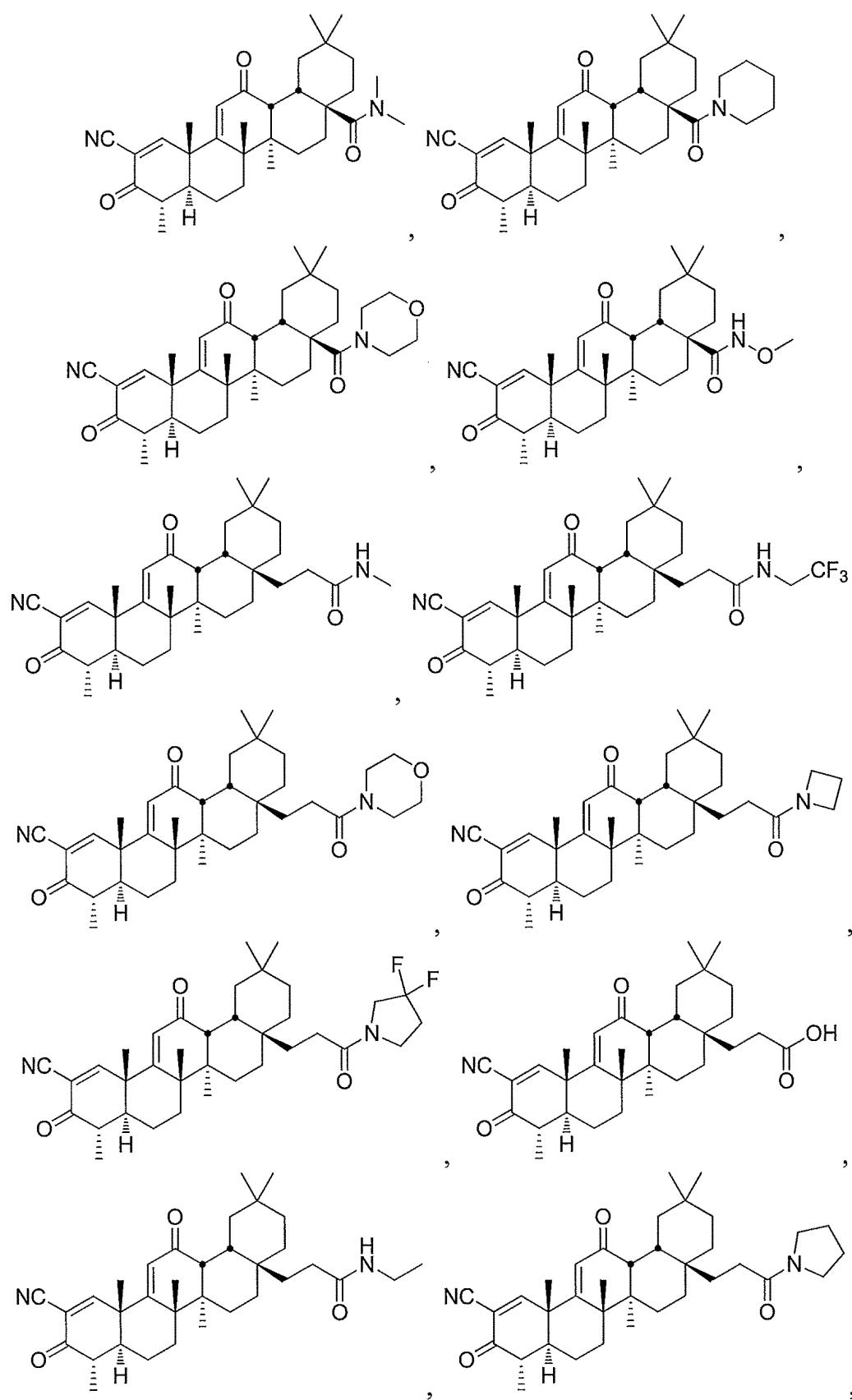
40

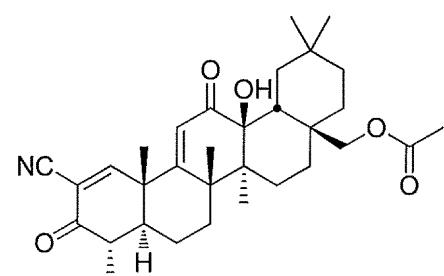
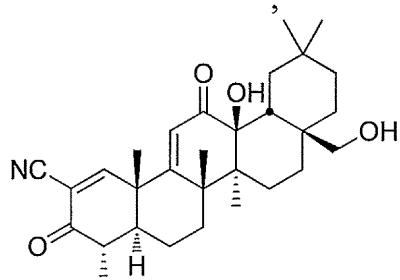
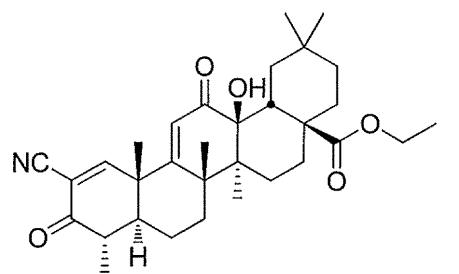




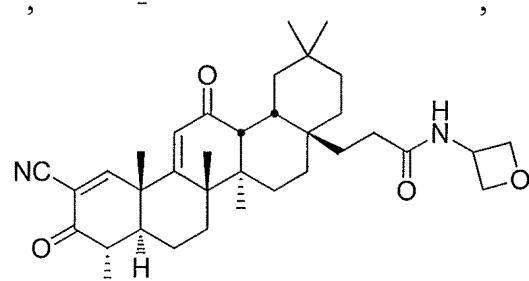
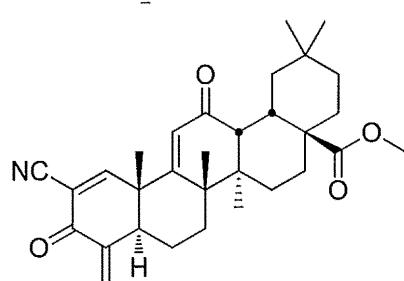




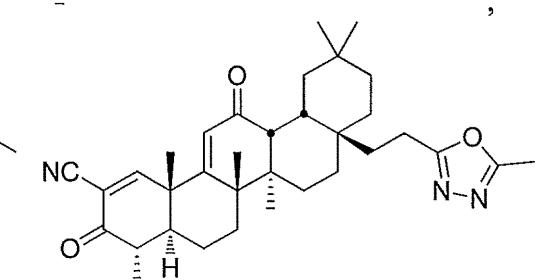
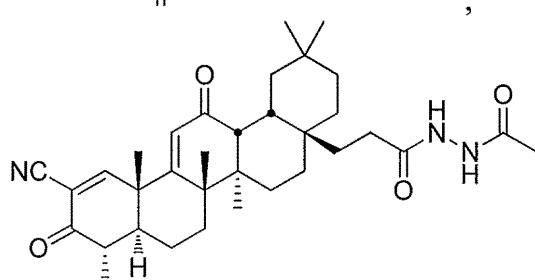




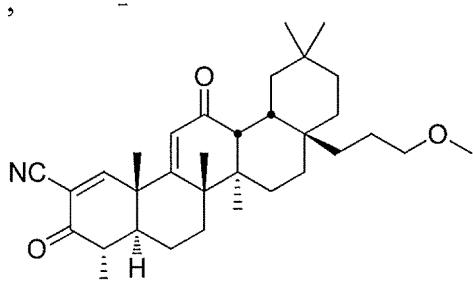
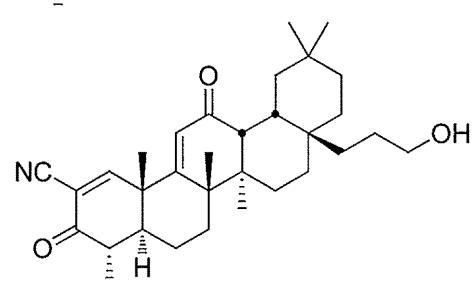
10



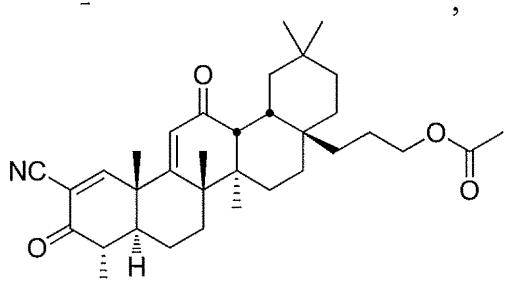
20

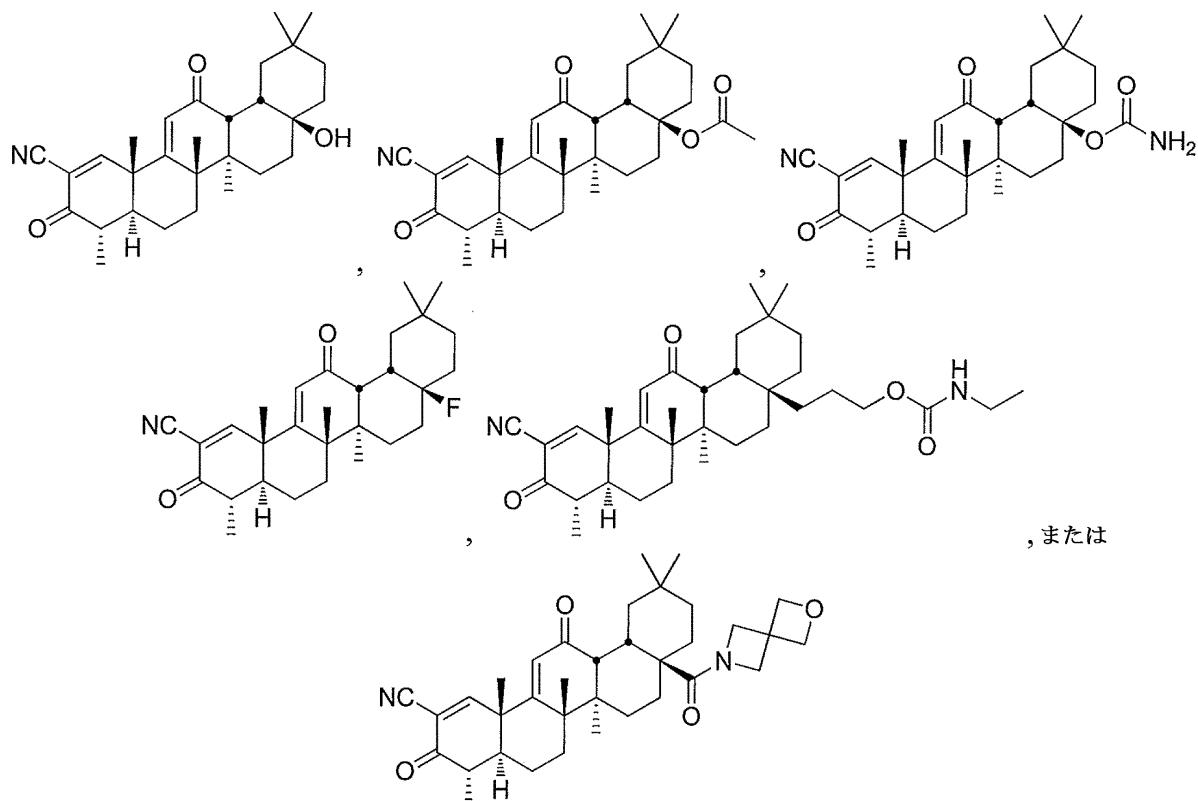


30



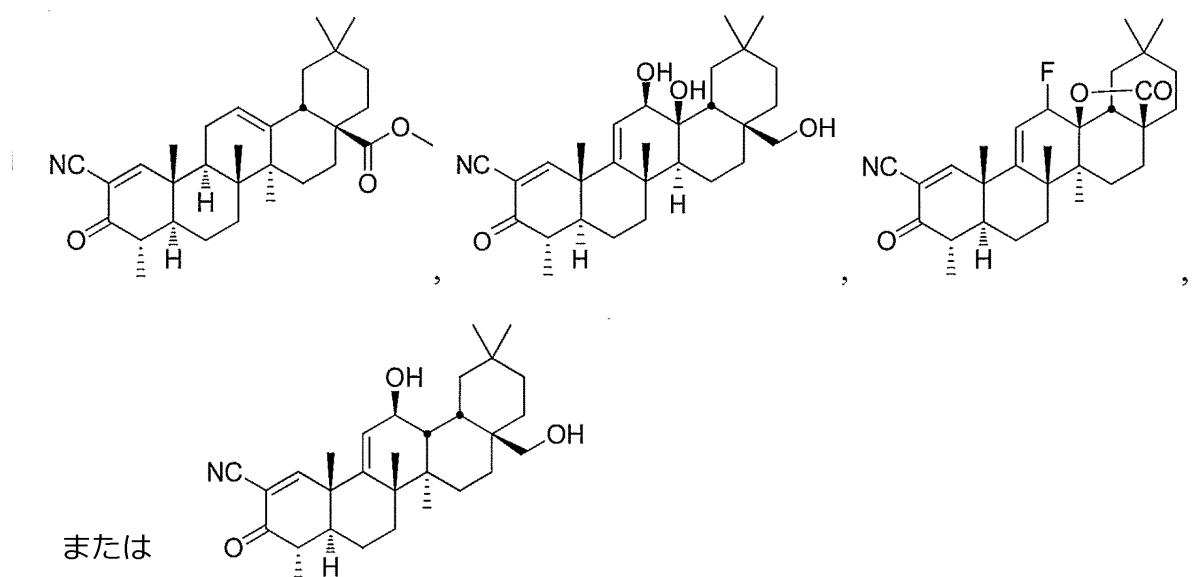
40





【請求項 17】

下記式の化合物：



【請求項 18】

- a) 請求項1～17のいずれか一項記載の化合物；および
b) 賦形剤

を含む、薬学的組成物。

【請求項 19】

請求項1～17のいずれか一項記載の化合物を含む、治療において使用するための薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本出願は、2011年3月11日出願の米国仮出願第61/452,017号の優先権の恩典を主張し、その内容は参照により本明細書に組み入れられる。

【 0 0 0 2 】**I. 発明の分野**

本発明は概して、生物学および医学の分野に関する。より詳しくは、酸化ストレスおよび炎症に関する疾患などの疾患の処置および予防のための化合物、組成物および方法に関する。

【背景技術】**【 0 0 0 3 】****II. 関連技術の説明**

天然トリテルペノイドであるオレアノール酸の抗炎症および抗増殖活性は化学修飾によって向上した。例えば、2-シアノ-3,12-ジオキソオレアナ-1,9(11)-ジエン-28-酸(CDDO)および関連化合物が開発された(Honda et al., 1997; Honda et al., 1998; Honda et al., 1999; Honda et al., 2000a; Honda et al., 2000b; Honda, et al., 2002; Suh et al., 1998; Suh et al., 1999; Place et al., 2003; Liby et al., 2005)。メチルエステルであるバルドキソロン-メチル(CDDO-Me)が、糖尿病性腎症および慢性腎疾患の処置に関する第III相臨床試験において現在評価中である。

【 0 0 0 4 】

また、オレアノール酸の合成トリテルペノイド類似体は、マウスマクロファージにおける誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)およびCOX-2のIFN- γ による誘導などの細胞炎症プロセスの阻害剤であることがわかった。いずれも参照により本明細書に組み入れられるHonda et al. (2000a); Honda et al. (2000b)およびHonda et al. (2002)を参照。別のトリテルペノイドであるベツリン酸の合成誘導体も細胞炎症プロセスを阻害することがわかったが、これらの化合物はそれほど広範には特徴づけられていない(Honda et al., 2006)。これらの合成トリテルペノイド分子の薬理作用は複雑である。オレアノール酸から誘導される化合物は、複数のタンパク質標的の機能に影響し、それにより酸化ストレス、細胞周期調節および炎症に関するいくつかの重要な細胞シグナル伝達経路の活性を調節することがわかった(例えばDinkova-Kostova et al., 2005; Ahmad et al., 2006; Ahmad et al., 2008; Liby et al., 2007a)。また、ベツリン酸の誘導体は、同等の抗炎症特性を示したが、OA誘導化合物に比べて薬理作用に著しい差があるようである(Liby et al., 2007b)。公知のトリテルペノイド誘導体の生物活性プロファイルが変動することを前提とすれば、また、強力な抗酸化および抗炎症効果を有する化合物で処置または予防可能な疾患が多種多様であること、およびこの多様な疾患の範囲内で表される医学的必要性が満たされていない程度が大きいことを考慮すれば、向上した生物活性プロファイルを有しうる多様な構造を有する、1つまたは複数の適応症の処置のための新規化合物を合成することが望ましい。

【発明の概要】**【 0 0 0 5 】**

本開示は、抗炎症および/または抗酸化特性を有する新規合成トリテルペノイド誘導体、薬学的組成物、ならびにそれらの製造のための方法、ならびにそれらの使用のための方法を提供する。

【 0 0 0 6 】

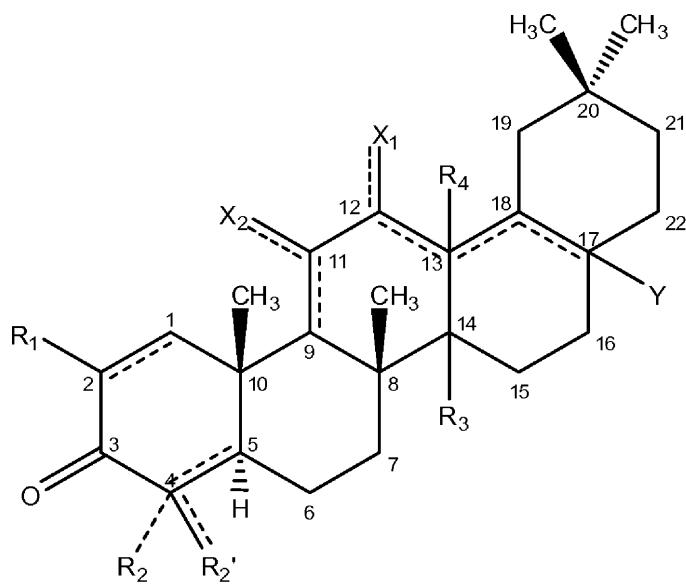
一局面では、下記式の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体が提供される：

10

20

30

40



式中、

X_1 および X_2 は独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノまたはオキソであるが、但し、炭素原子12および13が二重結合によって互いに接続されている場合は X_1 はオキソではなく、さらに、炭素原子9および11が二重結合によって互いに接続されている場合は X_2 はオキソではなく；

R_1 は -H、-CN、ハロ、-CF₃ または -C(O)R_a であり、ここで R_a は -OH、アルコキシ_(C1~4)、-N_{H2}、アルキルアミノ_(C1~4) または -NH-S(O)₂-アルキル_(C1~4) であり；

R_2 は水素であり、あるいは、 R_2 は、それが結合している原子が二重結合の一部を形成する場合には非存在であり；

R_2' は水素、=CH₂、アルキル_(C8) または置換アルキル_(C8) であり；

R_3 および R_4 はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、メチルであるか、あるいは、これらの基のいずれかが R_c 基と一緒にになる場合は以下に定義の通りであり；

Y は以下である：

-H、-OH、-SH、-CN、-F、-CF₃、-NH₂ もしくは -NCO；

アルキル_(C8)、アルケニル_(C8)、アルキニル_(C8)、アリール_(C12)、アラルキル_(C12)、ヘテロアリール_(C8)、ヘテロシクロアルキル_(C12)、アルコキシ_(C8)、アリールオキシ_(C12)、アシルオキシ_(C8)、アルキルアミノ_(C8)、ジアルキルアミノ_(C8)、アルケニルアミノ_(C8)、アリールアミノ_(C8)、アラルキルアミノ_(C8)、アルキルチオ_(C8)、アシルチオ_(C8)、アルキルスルホニルアミノ_(C8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン；

-アルカンジイル_(C8)-R_b、-アルケンジイル_(C8)-R_b、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン、ここで R_b は

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノもしくはチオ； または

ヘテロアリール_(C8)、アルコキシ_(C8)、アルケニルオキシ_(C8)、アリールオキシ_(C8)、アラルコキシ_(C8)、ヘテロアリールオキシ_(C8)、アシルオキシ_(C8)、アルキルアミノ_(C8)、ジアルキルアミノ_(C8)、アルケニルアミノ_(C8)、アリールアミノ_(C8)、アラルキルアミノ_(C8)、ヘテロアリールアミノ_(C8)、アルキルスルホニルアミノ_(C8)、アミド_(C8)、-OC(O)NH-アルキル_(C8)、-OC(O)CH₂NHC(O)O-t-ブチル、-OCH₂-アルキルチオ_(C8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである；

- $(CH_2)_mC(O)R_c$ 、ここで m は 0~6 であり、 R_c は

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、-NHOH、



もしくはチオ； または

アルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₁~8)、アルキニル_(C₁~8)、アリール_(C₁~8)、アラルキル_(C₁~8)、ヘテロアリール_(C₁~8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アルケニルオキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~8)、アラルコキシ_(C₁~8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁~8)、アミド_(C₁~8)、-NH-アルコキシ_(C₁~8)、-NH-ヘテロシクロアルキル_(C₁~8)、-NHC(NOH)-アルキル_(C₁~8)、-NH-アミド_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり；

R_cおよびR₃は一緒にになって-O-もしくは-NR_d-となり、ここでR_dは水素もしくはアルキル_(C₁~4)であり；または

R_cおよびR₄は一緒にになって-O-もしくは-NR_d-となり、ここでR_dは水素もしくはアルキル_(C₁~4)である；あるいは

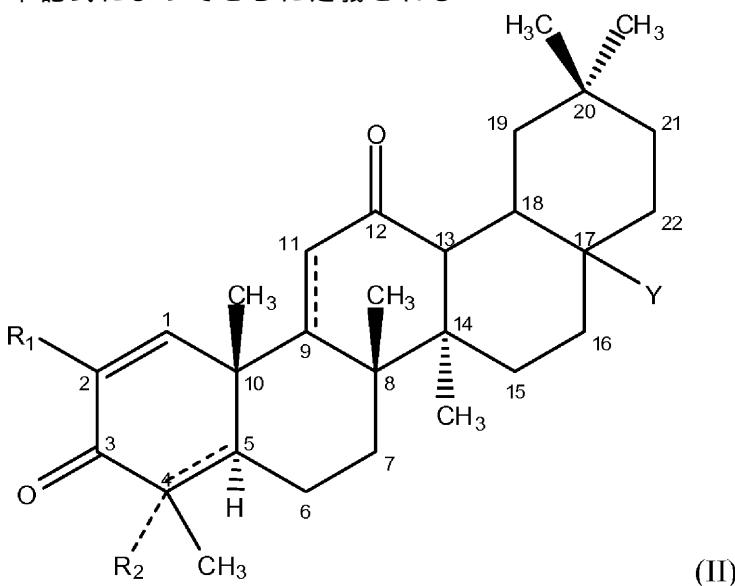
-NHC(O)R_e、ここでR_eは

水素、ヒドロキシ、アミノ；または

アルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₁~8)、アルキニル_(C₁~8)、アリール_(C₁~8)、アラルキル_(C₁~8)、ヘテロアリール_(C₁~8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~8)、アラルコキシ_(C₁~8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである。

【0007】

いくつかの態様では、本化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体は下記式によってさらに定義される：



式中、

R₁は-H、-CN、ハロ、-CF₃または-C(O)R_aであり、ここでR_aは-OH、アルコキシ_(C₁~4)、-NH₂、アルキルアミノ_(C₁~4)または-NH-S(O)₂-アルキル_(C₁~4)であり；

R₂は水素であり、あるいはR₂は、それが結合している原子が二重結合の一部を形成する場合には非存在であり；

Yは以下である：

-H、-OH、-SH、-CN、-F、-CF₃、-NH₂もしくは-NCO；

アルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₁~8)、アルキニル_(C₁~8)、アリール_(C₁~12)、アラルキル_(C₁~12)、ヘテロアリール_(C₁~8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁~12)、アルコキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~12)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アルケニルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、アラルキルアミノ_(C₁~8)、アルキルチオ_(C₁~8)、アシルチオ_(C₁~8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン；

-アルカンジイル_(C₁~8)-R_b、-アルケンジイル_(C₁~8)-R_b、もしくはこれらの基のいずれか

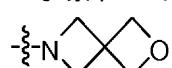
の置換バージョン、ここでR_bは

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノもしくはチオ；または

ヘテロアリール_(C₁~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アルケニルオキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~8)、アラルコキシ_(C₁~8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アルケニルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、アラルキルアミノ_(C₁~8)、ヘテロアリールアミノ_(C₁~8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁~8)、アミド_(C₁~8)、-OC(O)NH-アルキル_(C₁~8)、-OC(O)CH₂NHC(O)O-t-ブチル、-OCH₂-アルキルチオ_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである；

-_{(CH₂)_m}C(O)R_c、ここでmは0~6であり、R_cは

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、-NHOH、



もしくはチオ；または

アルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₁~8)、アルキニル_(C₁~8)、アリール_(C₁~8)、アラルキル_(C₁~8)、ヘテロアリール_(C₁~8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アルケニルオキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~8)、アラルコキシ_(C₁~8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁~8)、アミド_(C₁~8)、-NH-アルコキシ_(C₁~8)、-NH-ヘテロシクロアルキル_(C₁~8)、-NHC(NOH)-アルキル_(C₁~8)、-NH-アミド_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである；あるいは

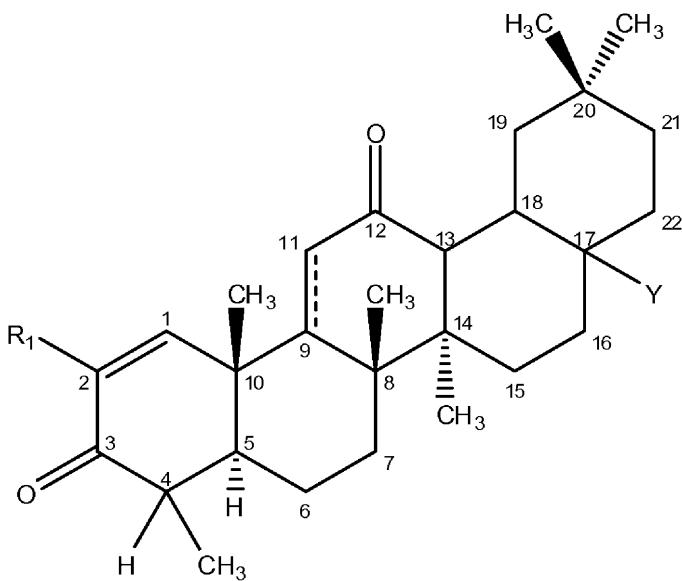
-NHC(O)R_e、ここでR_eは

水素、ヒドロキシ、アミノ；または

アルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₁~8)、アルキニル_(C₁~8)、アリール_(C₁~8)、アラルキル_(C₁~8)、ヘテロアリール_(C₁~8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~8)、アラルコキシ_(C₁~8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである。

【0008】

いくつかの態様では、本化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体は下記式によってさらに定義される：



(III)

式中、

R₁は-H、-CN、ハロ、-CF₃または-C(O)R_aであり、ここでR_aは-OH、アルコキシ_(C₁~4)、-N₂、アルキルアミノ_(C₁~4)または-NH-S(O)₂-アルキル_(C₁~4)であり；

Yは以下である：

-H、-OH、-SH、-CN、-F、-CF₃、-NH₂もしくは-NCO；

10

20

30

40

50

アルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₁~8)、アルキニル_(C₁~8)、アリール_(C₁~12)、アラルキル_(C₁~12)、ヘテロアリール_(C₁~8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁~12)、アルコキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~12)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アルケニルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、アラルキルアミノ_(C₁~8)、アルキルチオ_(C₁~8)、アシルチオ_(C₁~8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン；

-アルカンジイル_(C₁~8)-R_b、-アルケンジイル_(C₁~8)-R_b、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン、ここでR_bは

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノもしくはチオ；または

ヘテロアリール_(C₁~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アルケニルオキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~8)、アラルコキシ_(C₁~8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アルケニルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、アラルキルアミノ_(C₁~8)、ヘテロアリールアミノ_(C₁~8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁~8)、アミド_(C₁~8)、-OC(O)NH-アルキル_(C₁~8)、-OC(O)CH₂NHC(O)O-t-ブチル、-OCH₂-アルキルチオ_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである；

-_{(CH₂)_mC(O)R_c}、ここでmは0~6であり、R_cは

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、-NHOH、



もしくはチオ；または

アルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₁~8)、アルキニル_(C₁~8)、アリール_(C₁~8)、アラルキル_(C₁~8)、ヘテロアリール_(C₁~8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アルケニルオキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~8)、アラルコキシ_(C₁~8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁~8)、アミド_(C₁~8)、-NH-アルコキシ_(C₁~8)、-NH-ヘテロシクロアルキル_(C₁~8)、-NHC(NOH)-アルキル_(C₁~8)、-NH-アミド_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである；あるいは

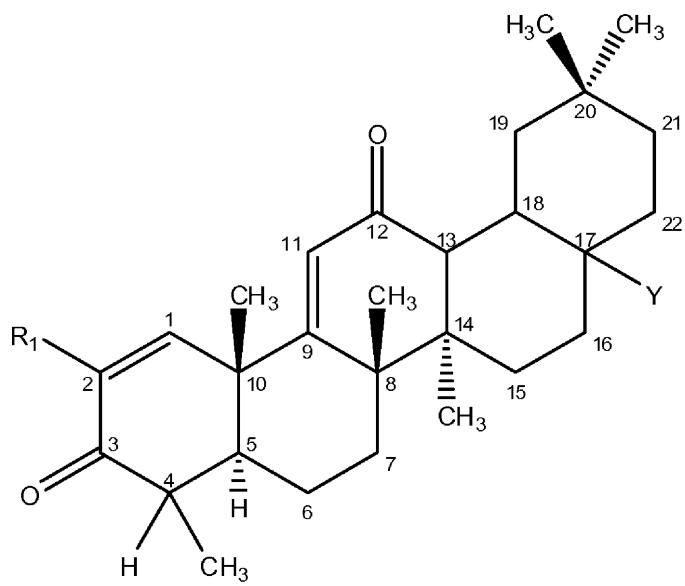
-NHC(O)R_e、ここでR_eは

水素、ヒドロキシ、アミノ；または

アルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₁~8)、アルキニル_(C₁~8)、アリール_(C₁~8)、アラルキル_(C₁~8)、ヘテロアリール_(C₁~8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~8)、アラルコキシ_(C₁~8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである。

【0009】

いくつかの態様では、本化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体は下記式によってさらに定義される：



式中、

R_1 は -H、 -CN、 ハロ、 -CF₃ または -C(O)R_a であり、 ここで R_a は -OH、 アルコキシ_(C1 ~ 4)、 -NH₂、 アルキルアミノ_(C1 ~ 4) または -NH-S(O)₂-アルキル_(C1 ~ 4) であり；

Yは以下である；

-H、-OH、-SH、-CN、-F、-CF₃、-NH₂もしくは-NCO；

アルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₂~8)、アルキニル_(C₂~8)、アリール_(C₆~12)、アラルキル_(C₆~12)、ヘテロアリール_(C₆~8)、ヘテロシクロアルキル_(C₆~12)、アルコキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₆~12)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アルケニルアミノ_(C₂~8)、アリールアミノ_(C₆~8)、アラルキルアミノ_(C₆~8)、アミド_(C₁~8)、アルキルチオ_(C₁~8)、アシルチオ_(C₁~8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン：

-アルカンジイル_(C₈)-R_b、-アルケンジイル_(C₈)-R_b、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン、ここでR_bは

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノもしくはチオ；または

ヘテロアリール_(C₆-8)、アルコキシ_(C₁-8)、アルケニルオキシ_(C₂-8)、アリールオキシ_(C₆-8)、アラルコキシ_(C₆-8)、ヘテロアリールオキシ_(C₆-8)、アシルオキシ_(C₁-8)、アルキルアミノ_(C₁-8)、ジアルキルアミノ_(C₂-8)、アルケニルアミノ_(C₂-8)、アリールアミノ_(C₆-8)、アラルキルアミノ_(C₆-8)、ヘテロアリールアミノ_(C₆-8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁-8)、アミド_(C₁-8)、-OC(O)NH-アルキル_(C₁-8)、-OC(O)CH₂NHC(O)O-t-ブチル、-OCH₂-アルキルチオ_(C₁-8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである：

$-\left(\text{CH}_2\right)_m\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、ここで m は0~6であり、 R_c は

水素、ヒドロキシ、八日、アミノ、-NHOH、



もしくはチオ：または

アルキル_(C₂-8)、アルケニル_(C₂-8)、アルキニル_(C₂-8)、アリール_(C₆-6)、アラルキル_(C₆-8)、ヘテロアリール_(C₆-8)、ヘテロシクロアルキル_(C₆-8)、アルコキシ_(C₁-8)、アルケニルオキシ_(C₂-8)、アリールオキシ_(C₆-8)、アラルコキシ_(C₆-8)、ヘテロアリールオキシ_(C₆-8)、アシルオキシ_(C₁-8)、アルキルアミノ_(C₁-8)、ジアルキルアミノ_(C₂-8)、アリールアミノ_(C₆-8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁-8)、アミド_(C₁-8)、-NH-アルコキシ_(C₁-8)、-NH-ヘテロシクロアルキル_(C₁-8)、-NHC(NO₂)-アルキル_(C₁-8)、-NH-アミド_(C₁-8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである；あるいは

-NHC(O)R₂、ここでR₂は

水素、ヒドロキシ、アミノ：または

アルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₂~8)、アルキニル_(C₂~8)、アリール_(C₆~8)、アラルキル_(C₁~8)

₈)、ヘテロアリール_(C 8)、ヘテロシクロアルキル_(C 8)、アルコキシ_(C 8)、アリールオキシ_(C 8)、アラルコキシ_(C 8)、ヘテロアリールオキシ_(C 8)、アシルオキシ_(C 8)、アルキルアミノ_(C 8)、ジアルキルアミノ_(C 8)、アリールアミノ_(C 8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである。

【0010】

いくつかの態様では、炭素原子1および2の間の結合は二重結合である。いくつかの態様では、炭素原子1および2の間の結合は単結合である。いくつかの態様では、炭素原子4および5の間の結合は単結合である。いくつかの態様では、炭素原子4および5の間の結合は二重結合である。いくつかの態様では、炭素原子9および11の間の結合は二重結合である。

10

【0011】

いくつかの態様では、炭素原子9および11の間の結合は単結合である。

【0012】

いくつかの態様では、X₁はオキソである。いくつかの態様では、X₁は水素である。いくつかの態様では、X₁はヒドロキシである。いくつかの態様では、X₂はオキソである。いくつかの態様では、X₂は水素である。

【0013】

いくつかの態様では、R₁は-CNである。いくつかの態様では、R₁は-C(O)R_aであり、ここでR_aは-OH、アルコキシ_(C1 ~ 4)、-NH₂、アルキルアミノ_(C1 ~ 4)または-NH-S(O)₂-アルキル_(C1 ~ 4)である。いくつかの態様では、R_aは-OHである。いくつかの態様では、R_aはアルコキシ_(C1 ~ 4)である。いくつかの態様では、R_aはメトキシである。いくつかの態様では、R_aは-NH₂である。いくつかの態様では、R₁は-Hである。いくつかの態様では、R₁はハロである。いくつかの態様では、R₁はヨードである。

20

【0014】

いくつかの態様では、R₂は水素である。いくつかの態様では、R₂は非存在である。いくつかの態様では、R₂'はアルキル_(C 8)である。いくつかの態様では、R₂'はメチルである。いくつかの態様では、R₂'は水素である。いくつかの態様では、R₂'は=CH₂である。

【0015】

いくつかの態様では、R₃はメチルである。いくつかの態様では、R₃は水素である。いくつかの態様では、R₄は水素である。いくつかの態様では、R₄はメチルである。いくつかの態様では、R₄はヒドロキシである。

30

【0016】

いくつかの態様では、Yは-(CH₂)_mC(O)R_cであり、ここでmは0~6であり、R_cは水素、ヒドロキシ、アミノ、-NHOH、アルキル_(C 8)、アルケニル_(C 8)、アルキニル_(C 8)、アリール_(C 8)、アラルキル_(C 8)、ヘテロアリール_(C 8)、ヘテロシクロアルキル_(C 8)、アルコキシ_(C 8)、アルケニルオキシ_(C 8)、アリールオキシ_(C 8)、アラルコキシ_(C 8)、アシルオキシ_(C 8)、アルキルアミノ_(C 8)、ジアルキルアミノ_(C 8)、アリールアミノ_(C 8)、アルキルスルホニルアミノ_(C 8)、アミド_(C 8)、-NH-アルコキシ_(C 8)、-NH-ヘテロシクロアルキル_(C 8)、-NHC(NOH)-アルキル_(C 8)、-NH-アミド_(C 8)、または水素、ヒドロキシ、アミノおよび-NHOH以外のこれらの基のいずれかの置換バージョンである。

40

【0017】

いくつかの態様では、R_cはアルコキシ_(C 8)である。いくつかの態様では、R_cはメトキシ、エトキシまたはイソプロポキシである。いくつかの態様では、R_cはヒドロキシである。いくつかの態様では、R_cはアミノである。いくつかの態様では、R_cはアルキルアミノ_(C 8)または置換アルキルアミノ_(C 8)である。いくつかの態様では、R_cはメチルアミノ、エチルアミノ、n-ブチルアミノまたは2,2,2-トリフルオロエチルアミノである。いくつかの態様では、R_cはヘテロアリール_(C 8)である。いくつかの態様では、R_cはイミダゾリルまたはジメチルイミダゾリルである。いくつかの態様では、R_cは-NHOHまたは-NHOCH₃である。いくつかの態様では、R_cはヘテロシクロアルキル_(C 8)または置換ヘテロシクロアル

50

キル_(C₁₋₈)である。いくつかの態様では、R_cはN-ピロリジニル、N-モルホリニル、N-ピペリジニルまたはN-アゼチジニルである。いくつかの態様では、R_cは-NH-ヘテロシクロアルキル_(C₁₋₈)である。いくつかの態様では、R_cは-NH-アミド_(C₁₋₈)またはその置換バージョンである。いくつかの態様では、R_cは-NHNHC(O)H、-NHNHC(O)CH₃または-NHNHC(O)CH₂OCH₃である。いくつかの態様では、R_cは-NHC(NOH)CH₃である。いくつかの態様では、mは0である。いくつかの態様では、mは2である。

【0018】

いくつかの態様では、Yは-アルカンジイル_(C₁₋₈)-R_bである。いくつかの態様では、Yは-CH₂-R_bである。いくつかの態様では、R_bはヒドロキシである。いくつかの態様では、R_bはアシルオキシ_(C₁₋₈)または置換アシルオキシ_(C₁₋₈)である。いくつかの態様では、R_bはアセチルオキシ、またはトリフルオロアセチルオキシ、-OC(O)CH₂NH₂である。いくつかの態様では、R_bはアルコキシ_(C₁₋₈)または置換アルコキシ_(C₁₋₈)である。いくつかの態様では、R_bはメトキシまたはフルオロメトキシである。いくつかの態様では、R_bはヘテロアリール_(C₁₋₈)である。いくつかの態様では、R_bは-OC(O)NH-アルキル_(C₁₋₈)、-OC(O)CH₂NHC(O)O-t-ブチルまたは-OCH₂-アルキルチオ_(C₁₋₈)である。

【0019】

いくつかの態様では、Yは-CNである。いくつかの態様では、Yはイソシアネートである。いくつかの態様では、Yはフルオロである。いくつかの態様では、Yはアルキルスルホニルアミノ_(C₁₋₈)または置換アルキルスルホニルアミノ_(C₁₋₈)である。いくつかの態様では、Yは-NHS(O)₂CH₃または-NHS(O)₂CH₂CF₃である。いくつかの態様では、Yはヘテロアリール_(C₁₋₈)である。いくつかの態様では、Yはオキサジアゾリル、メチルオキサジアゾリルまたはメトキシメチルオキサジアゾリルである。他の態様では、Yはアミド_(C₁₋₈)、アシル_(C₁₋₈)、またはいずれかの基の置換バージョンである。

【0020】

いくつかの態様では、Yは-NHC(O)R_eであり、ここでR_eは水素、ヒドロキシ、アミノ、アルキル_(C₁₋₈)、アリール_(C₁₋₈)、アルコキシ_(C₁₋₈)、アシルオキシ_(C₁₋₈)、アルキルアミノ_(C₁₋₈)、ジアルキルアミノ_(C₁₋₈)、または水素、ヒドロキシおよびアミノ以外のこれらの基のいずれかの置換バージョンである。いくつかの態様では、R_eは水素である。いくつかの態様では、R_eはアミノである。いくつかの態様では、R_eはアルキル_(C₁₋₈)または置換アルキル_(C₁₋₈)である。いくつかの態様では、R_eはメチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、n-ヘキシリル、1,1-ジフルオロエチルまたは2,2,2-トリフルオロエチルである。いくつかの態様では、R_eはアリール_(C₁₋₈)である。いくつかの態様では、R_eはアルコキシ_(C₁₋₈)である。いくつかの態様では、R_eはメトキシ、エトキシまたはイソプロポキシである。いくつかの態様では、R_eはアルキルアミノ_(C₁₋₈)またはジアルキルアミノ_(C₁₋₈)である。いくつかの態様では、R_eはメチルアミノ、エチルアミノまたはジメチルアミノである。

【0021】

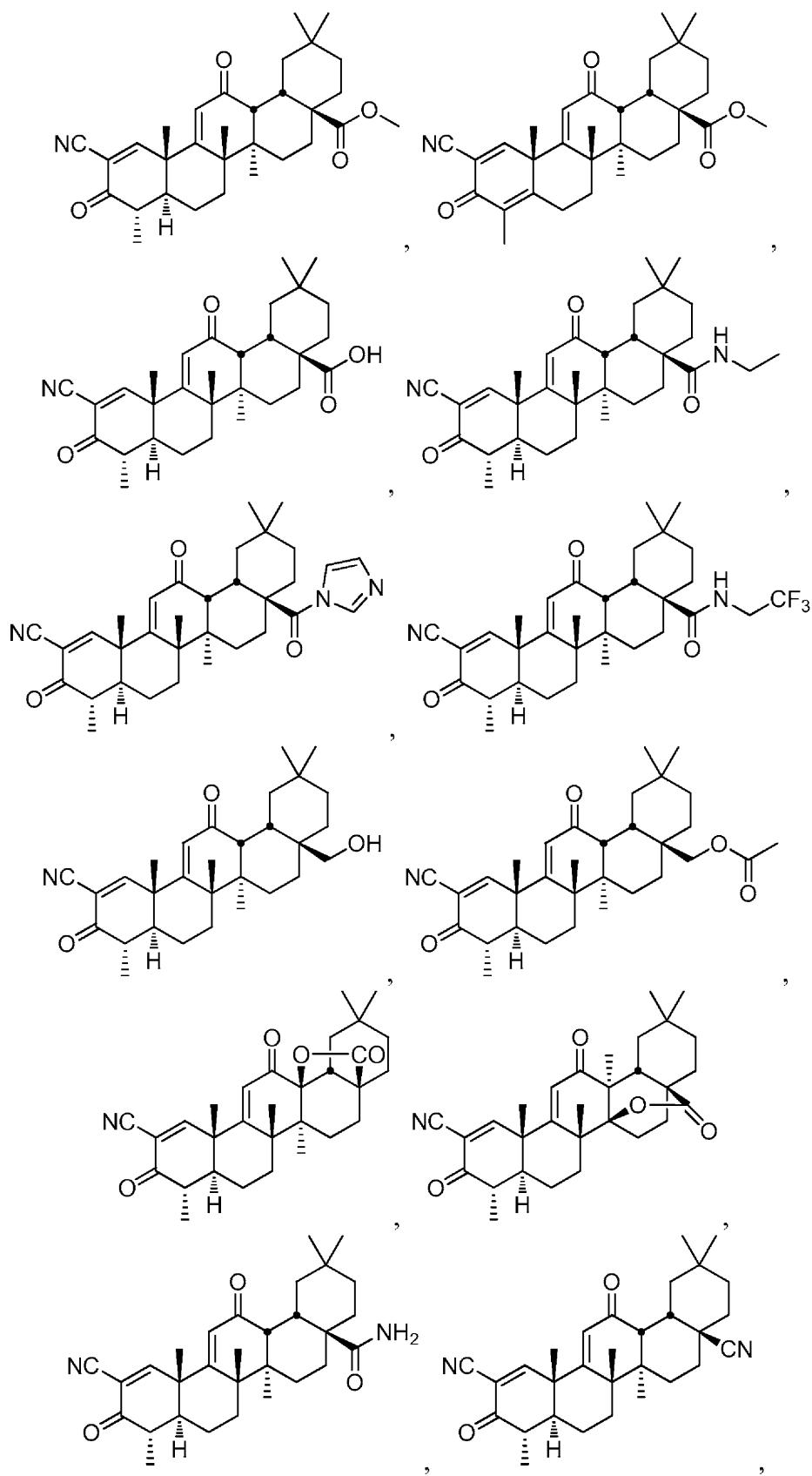
いくつかの態様では、Yは-(CH₂)_mC(O)R_cであり、ここでmは0であり、R_cおよびR₃は一緒になって-O-となる。いくつかの態様では、Yは-(CH₂)_mC(O)R_cであり、ここでmは0であり、R_cおよびR₄は一緒になって-O-となる。

【0022】

水素を炭素原子13において有する態様では、水素は 配向である。他の態様では、それは 配向である。いくつかの態様では、炭素原子18における水素は 配向であり、他の態様では、それは 配向である。例えば、いくつかの態様では、水素原子が炭素原子13および18の両方に存在し、いずれも 配向である。

【0023】

いくつかの態様では、本発明は、下記式の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および互変異性体を提供する。

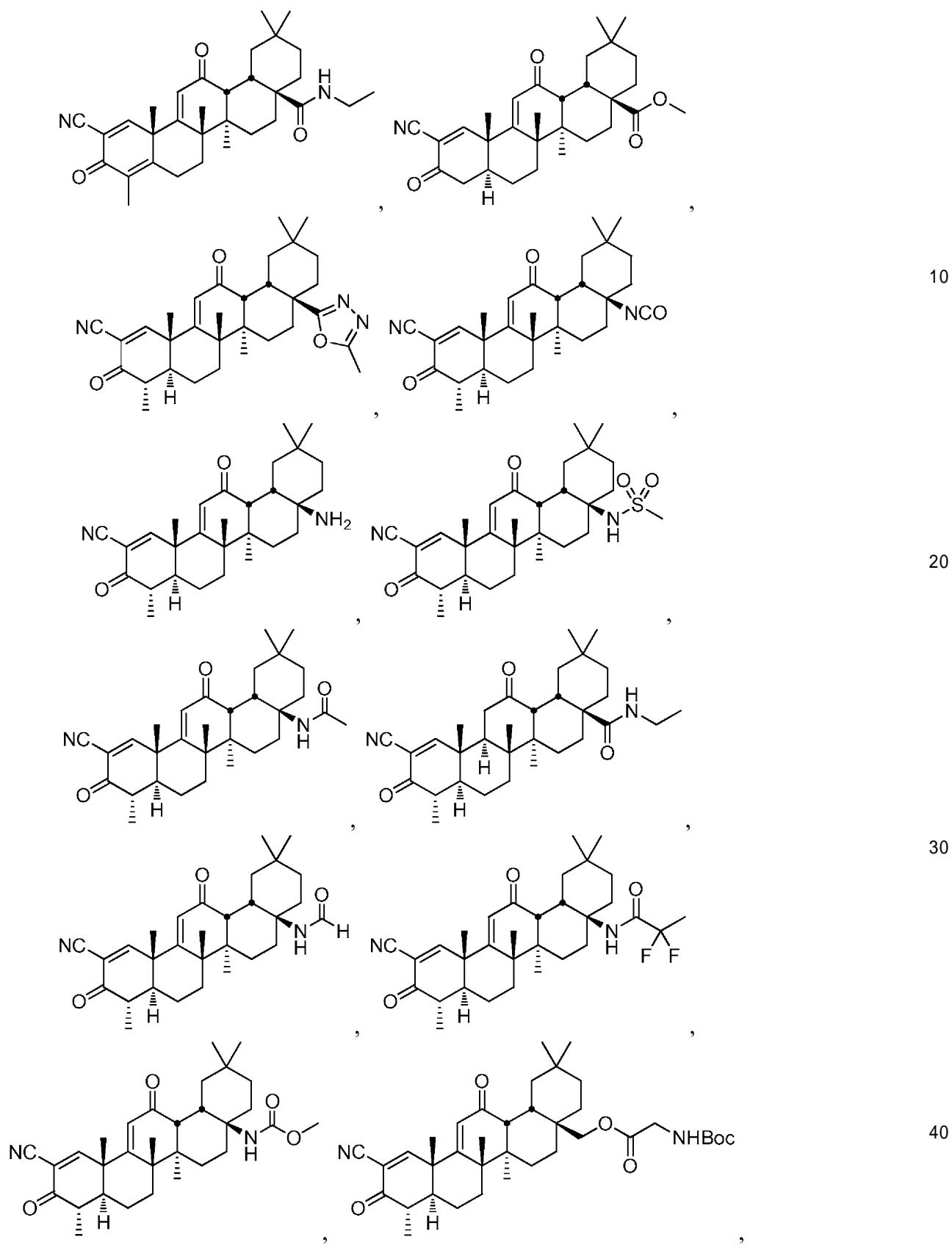


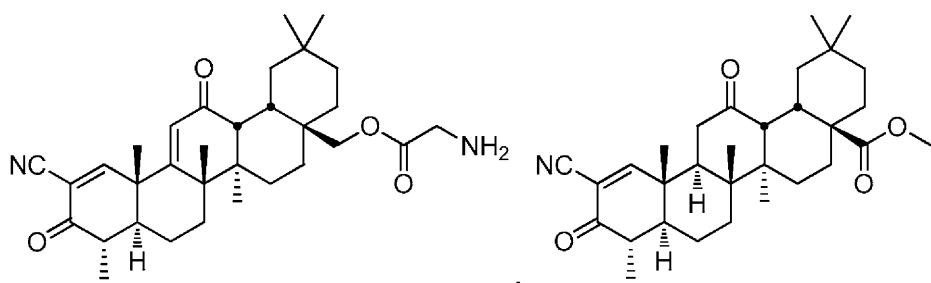
10

20

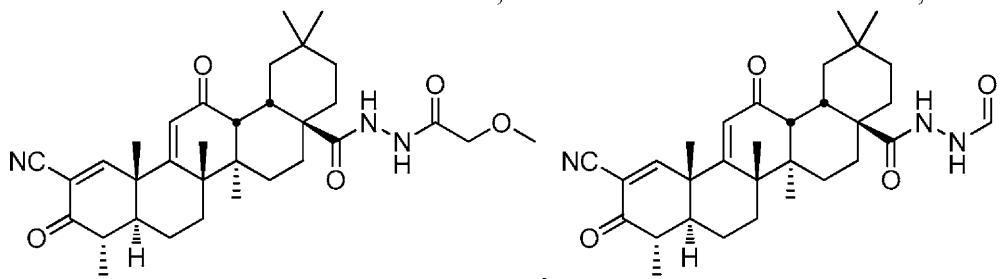
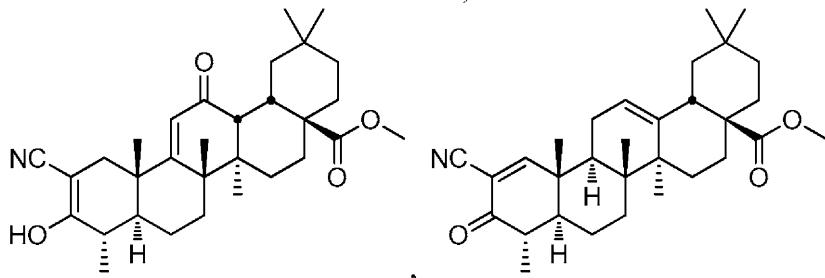
30

40

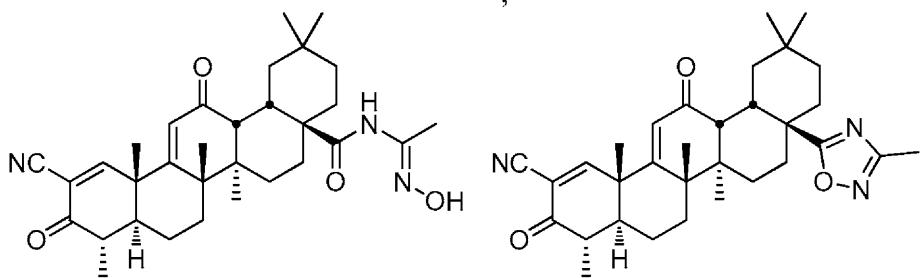




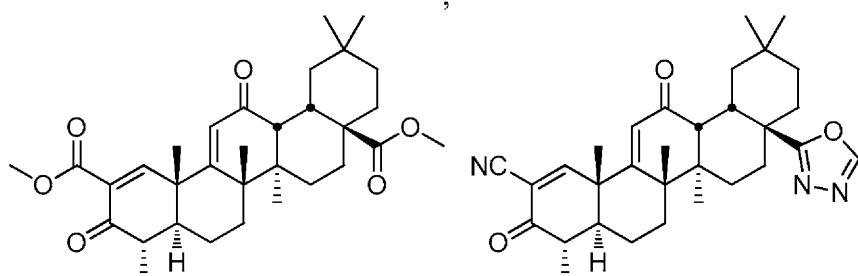
， = “ ”



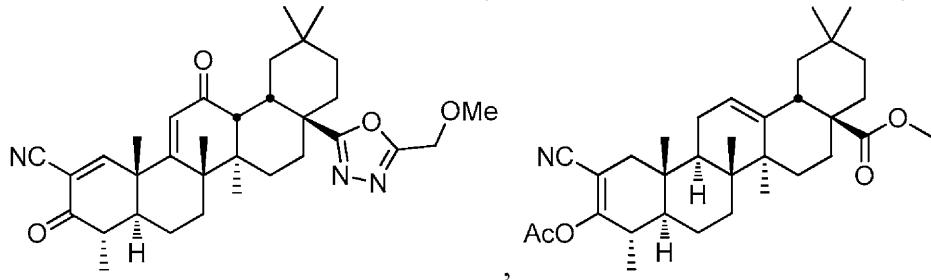
三 二



三 三



2018-2019 Catalog



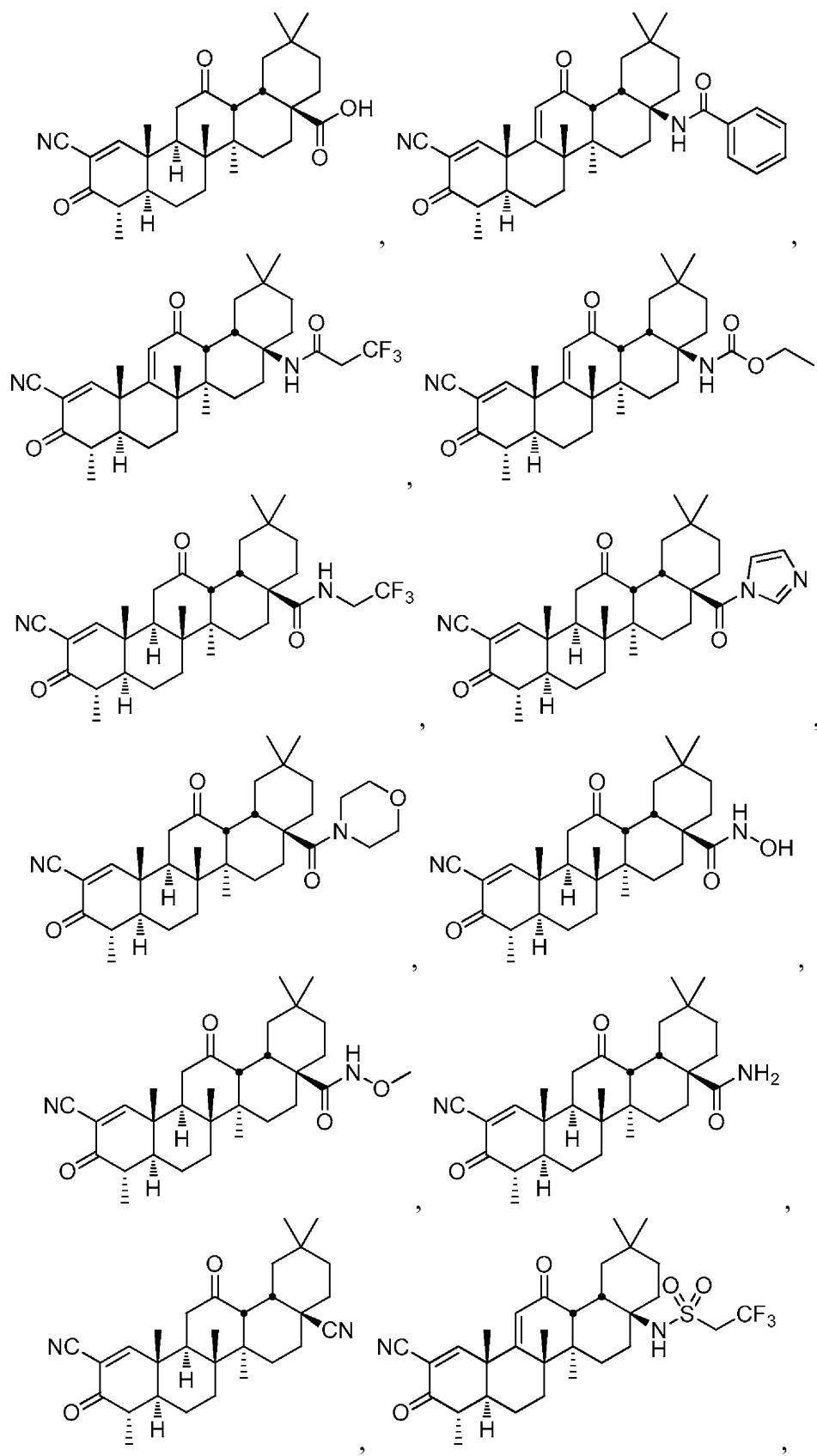
， = “ ”

10

20

30

40

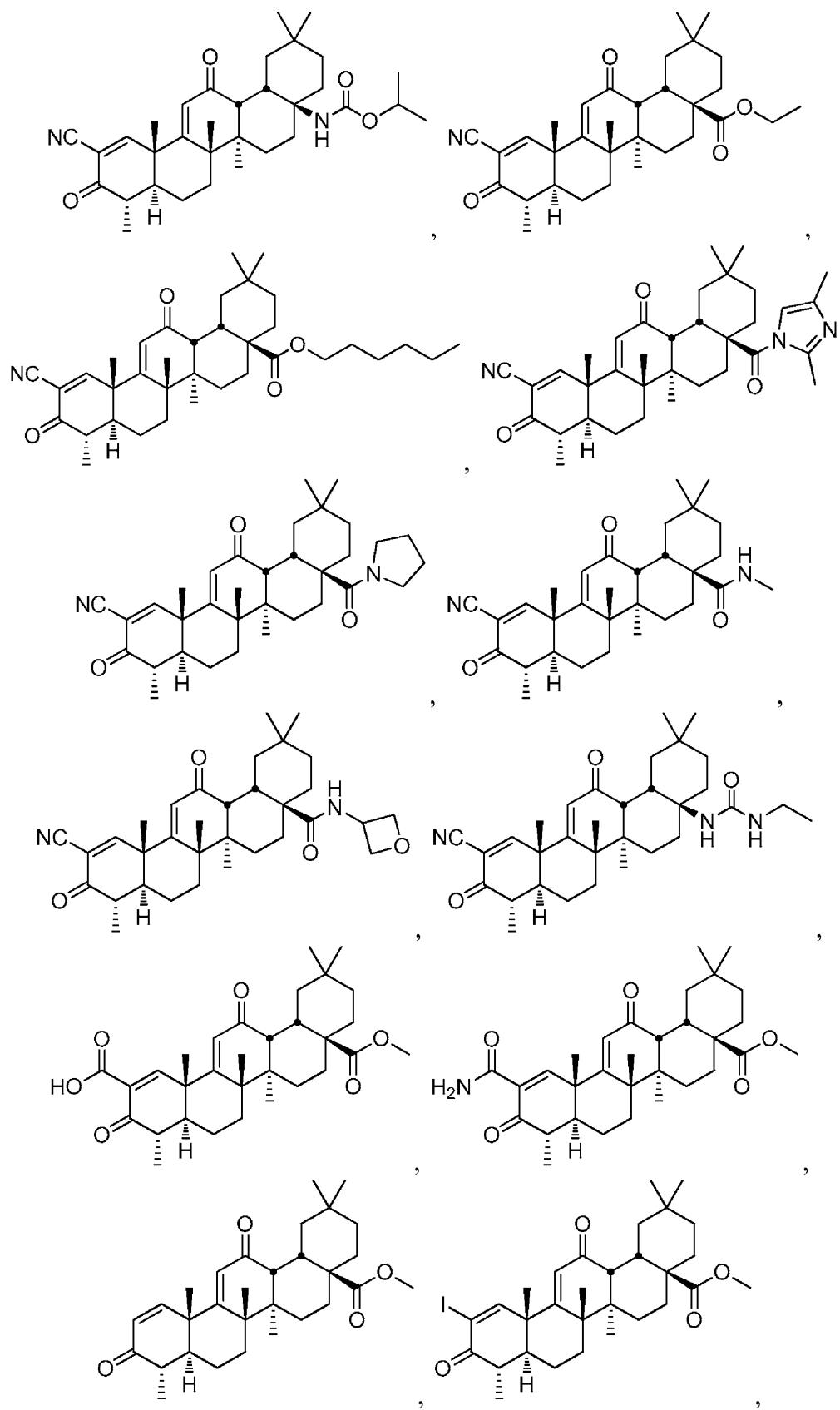


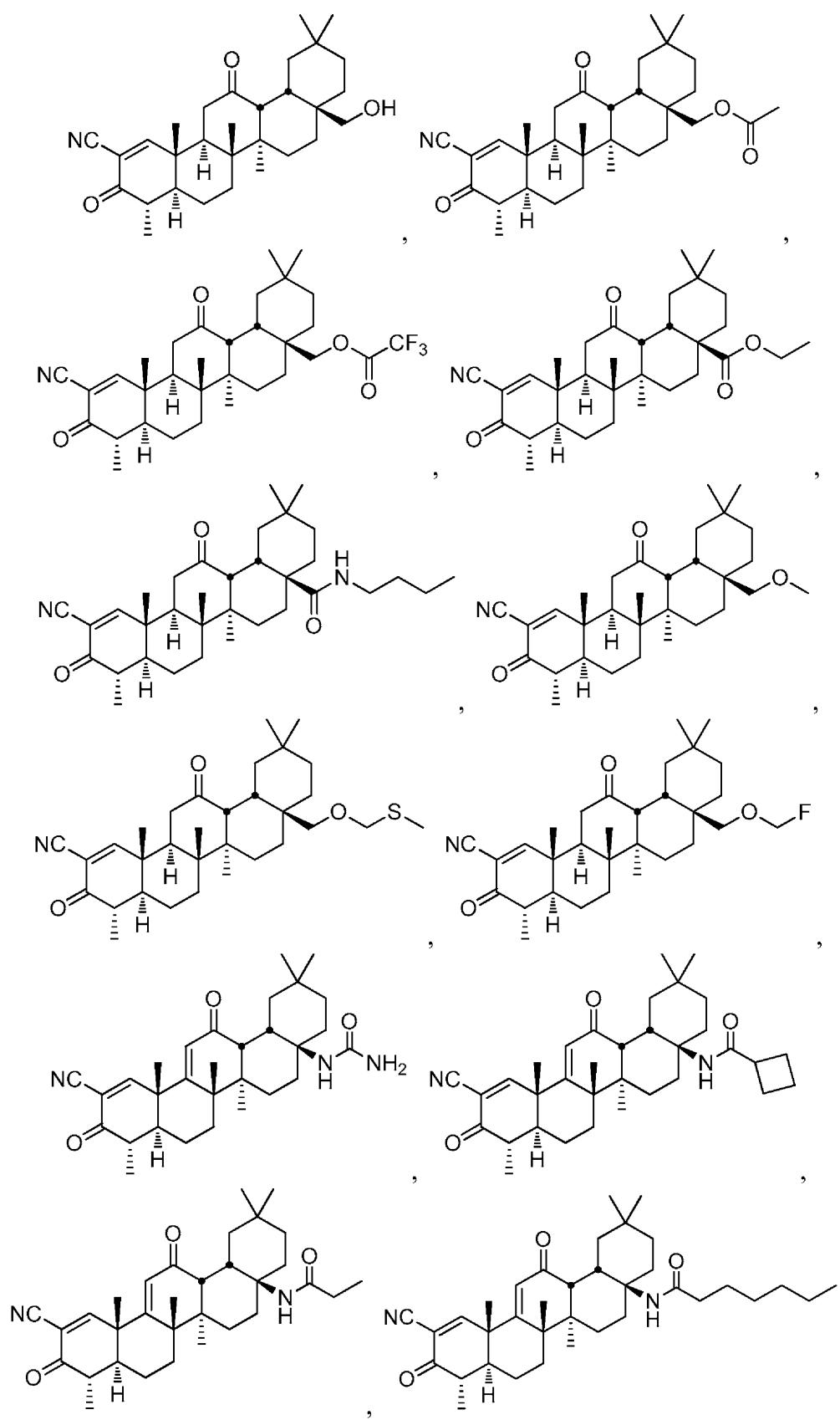
10

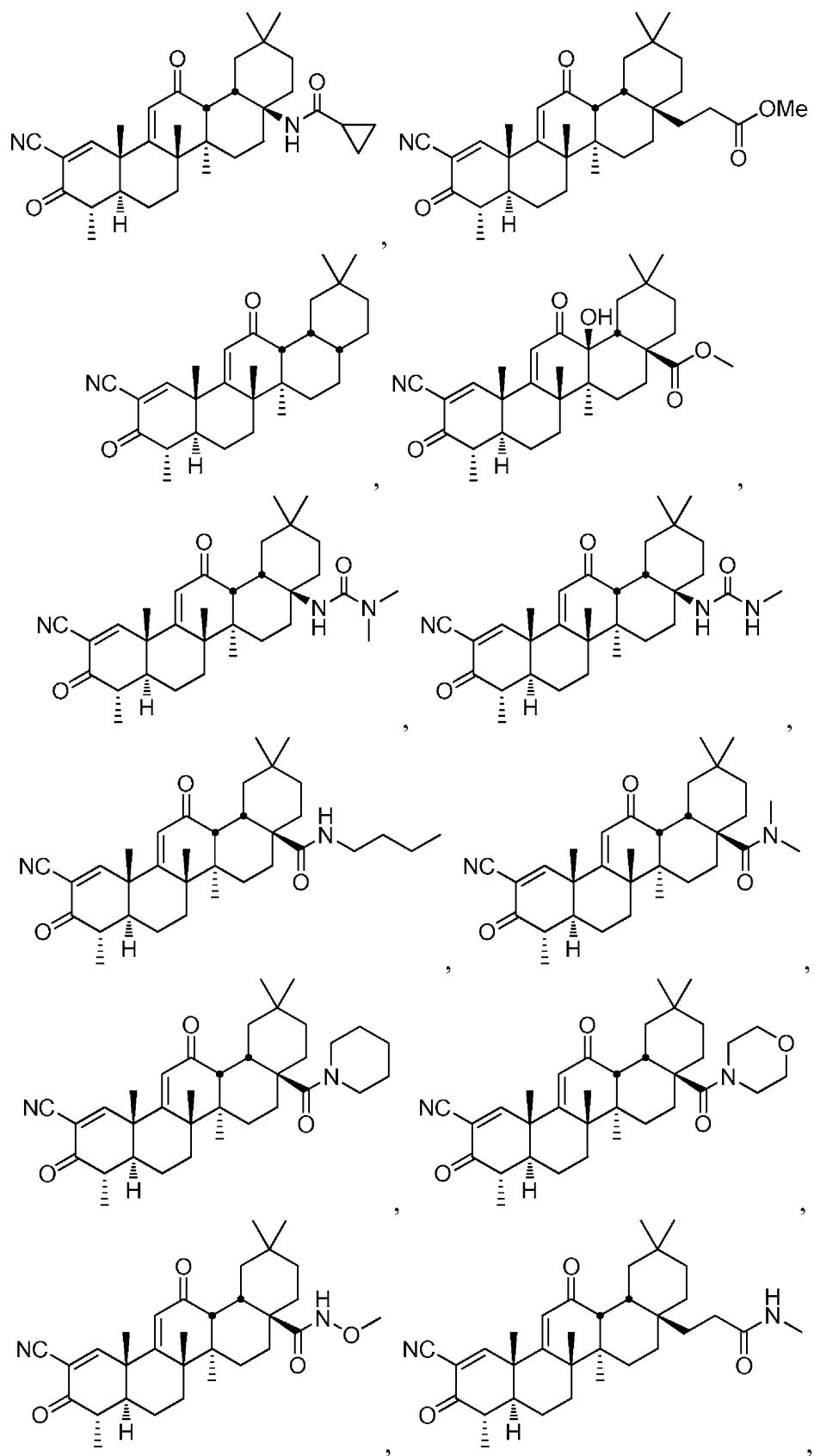
20

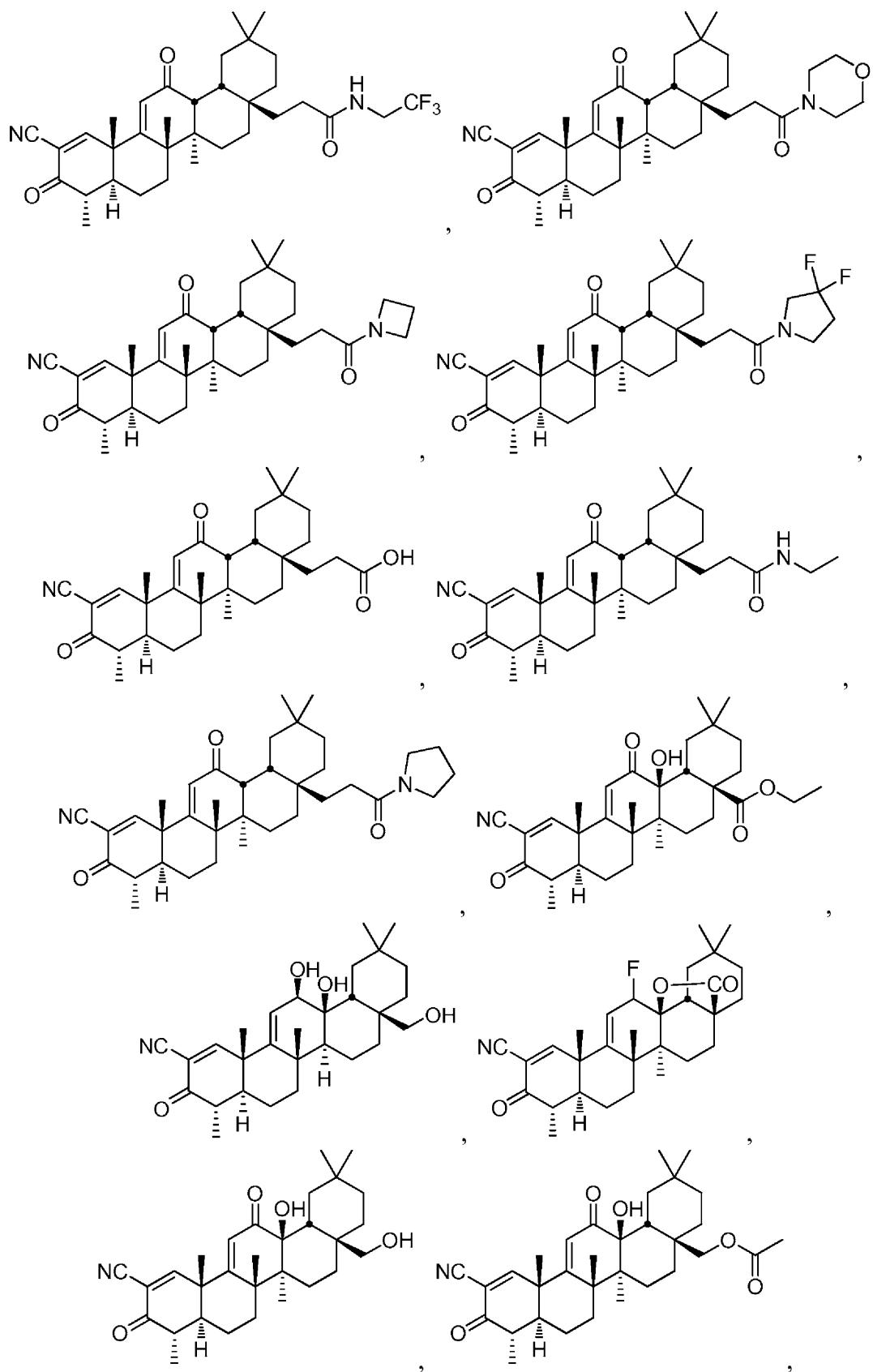
30

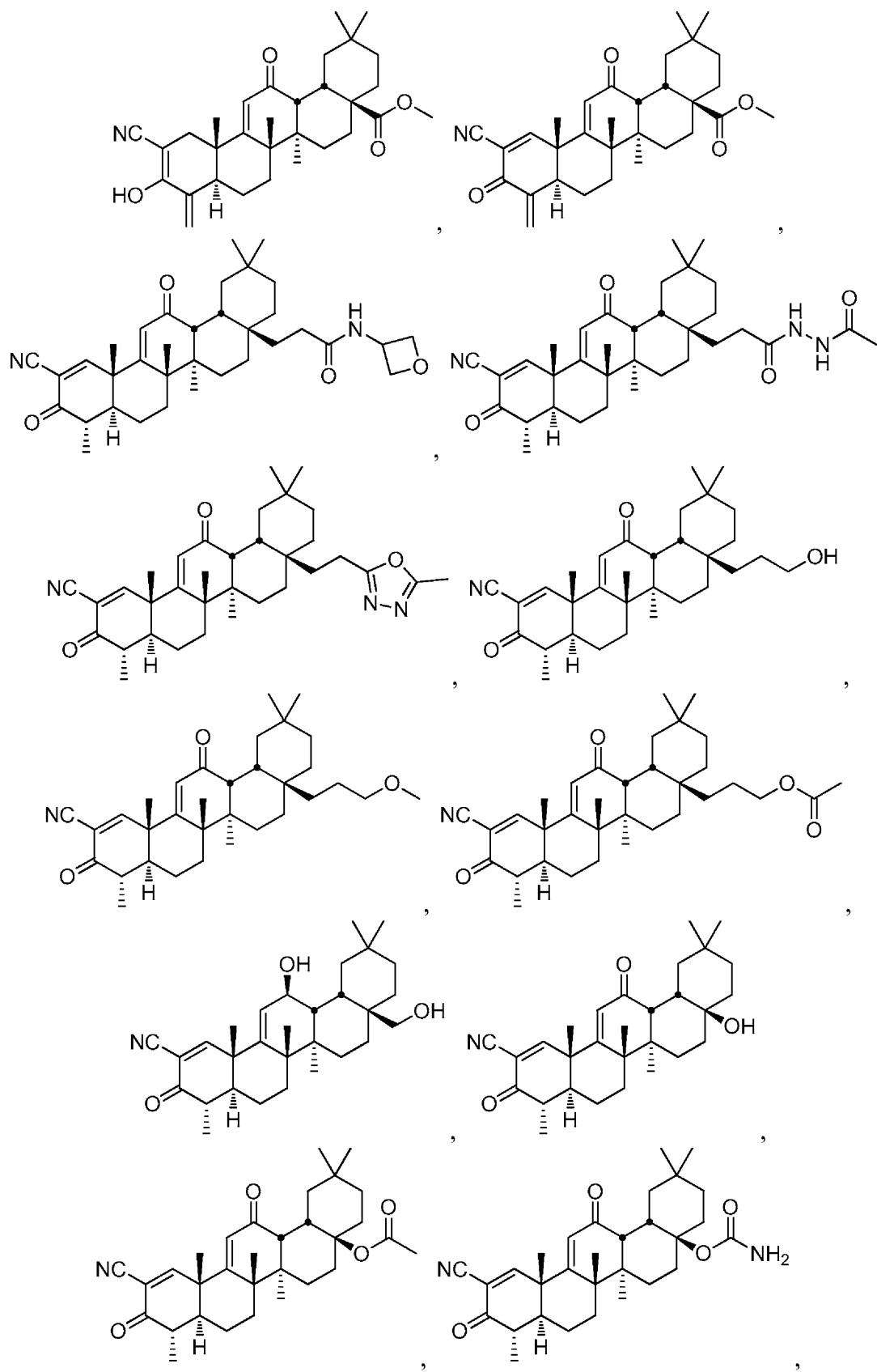
40

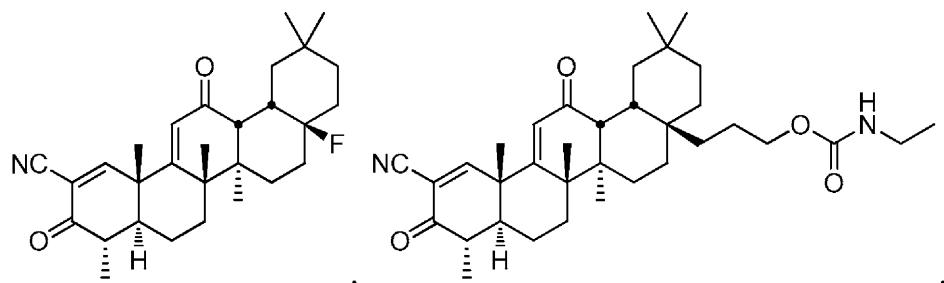




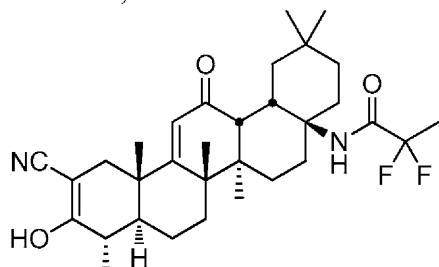




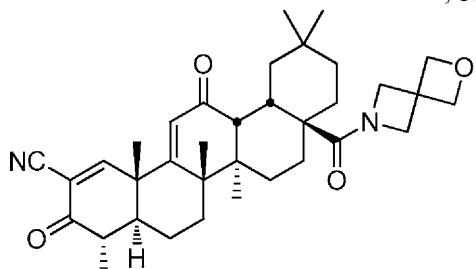




, ,



, または



10

20

【0024】

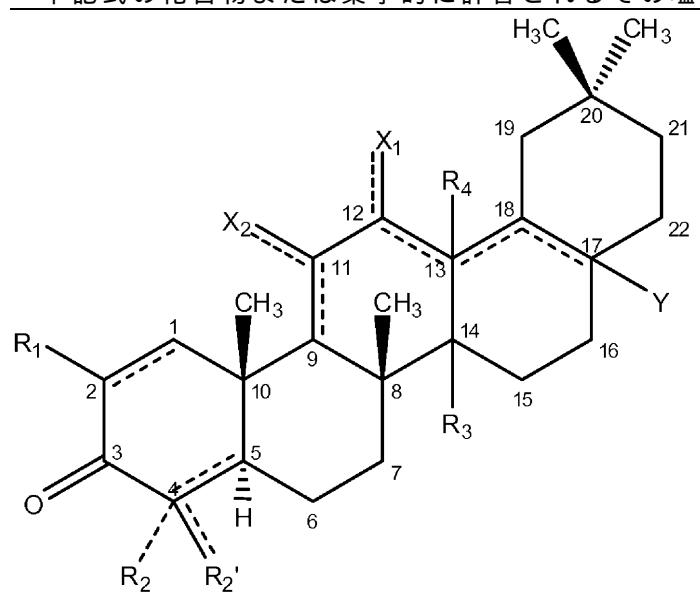
いくつかの局面では、1つまたは複数の上記化合物と賦形剤とを含む、薬学的組成物が提供される。他の局面では、疾患または障害を処置および/または予防することを必要とする患者においてそれを行う方法であって、該疾患または障害を処置および/または予防するために十分な量で1つまたは複数の上記化合物をそのような患者に投与する段階を含む方法が提供される。

【0025】

[本発明1001]

30

下記式の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体：



40

式中、

X_1 および X_2 は独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノまたはオキソであるが、但し、炭素原子12および13が二重結合によって互いに接続されている場合は X_1 はオキソではなく、

50

さらに、炭素原子9および11が二重結合によって互いに接続されている場合はX₂はオキソではなく；

R₁は-H、-CN、ハロ、-CF₃または-C(O)R_aであり、ここでR_aは-OH、アルコキシ_(C₁~4)、-N_{H₂}、アルキルアミノ_(C₁~4)または-NH-S(O)₂-アルキル_(C₁~4)であり；

R₂は水素であり、あるいは、R₂は、それが結合している原子が二重結合の一部を形成する場合には非存在であり；

R₂'は水素、=CH₂、アルキル_(C₁~8)または置換アルキル_(C₁~8)であり；

R₃およびR₄はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、メチルであるか、あるいは、これらの基のいずれかがR_c基と一緒にになる場合は以下に定義の通りであり；

Yは以下である：

10

-H、-OH、-SH、-CN、-F、-CF₃、-NH₂もしくは-NCO；

アルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₁~8)、アルキニル_(C₁~8)、アリール_(C₁~12)、アラルキル_(C₁~12)、ヘテロアリール_(C₁~8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁~12)、アルコキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~12)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アルケニルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、アラルキルアミノ_(C₁~8)、アルキルチオ_(C₁~8)、アシルチオ_(C₁~8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン；

-アルカンジイル_(C₁~8)-R_b、-アルケンジイル_(C₁~8)-R_b、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン、ここでR_bは

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノもしくはチオ；または

20

ヘテロアリール_(C₁~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アルケニルオキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~8)、アラルコキシ_(C₁~8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アルケニルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、アラルキルアミノ_(C₁~8)、ヘテロアリールアミノ_(C₁~8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁~8)、アミド_(C₁~8)、-OC(O)NH-アルキル_(C₁~8)、-OC(O)CH₂NHC(O)O-t-ブチル、-OCH₂-アルキルチオ_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである；

-(CH₂)_mC(O)R_c、ここでmは0~6であり、R_cは

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、-NHOH、



30

もしくはチオ；または

アルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₁~8)、アルキニル_(C₁~8)、アリール_(C₁~8)、アラルキル_(C₁~8)、ヘテロアリール_(C₁~8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アルケニルオキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~8)、アラルコキシ_(C₁~8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁~8)、アミド_(C₁~8)、-NH-アルコキシ_(C₁~8)、-NH-ヘテロシクロアルキル_(C₁~8)、-NHC(NOH)-アルキル_(C₁~8)、-NH-アミド_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり；

R_cおよびR₃は一緒になって-O-もしくは-NR_d-となり、ここでR_dは水素もしくはアルキル_(C₁~4)であり；または

40

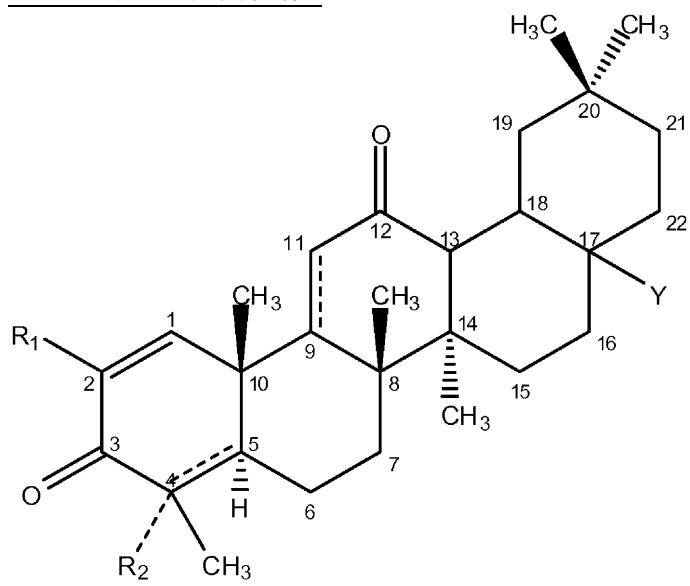
R_cおよびR₄は一緒になって-O-もしくは-NR_d-となり、ここでR_dは水素もしくはアルキル_(C₁~4)である；あるいは

-NHC(O)R_e、ここでR_eは

水素、ヒドロキシ、アミノ；または

アルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₁~8)、アルキニル_(C₁~8)、アリール_(C₁~8)、アラルキル_(C₁~8)、ヘテロアリール_(C₁~8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~8)、アラルコキシ_(C₁~8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである。

下記式によってさらに定義される本発明1001の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体：



式中、

R₁は-H、-CN、ハロ、-CF₃または-C(O)R_aであり、ここでR_aは-OH、アルコキシ_(C₁～4)、-N
H₂、アルキルアミノ_(C₁～4)または-NH-S(O)₂-アルキル_(C₁～4)であり；

R₂は水素であり、あるいは、R₂は、それが結合している原子が二重結合の一部を形成する場合には非存在であり；

Yは以下である：

-H、-OH、-SH、-CN、-F、-CF₃、-NH₂もしくは-NCO；

アルキル_(C₁～8)、アルケニル_(C₁～8)、アルキニル_(C₁～8)、アリール_(C₁～12)、アラルキル_(C₁～12)、ヘテロアリール_(C₁～8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁～12)、アルコキシ_(C₁～8)、アリールオキシ_(C₁～12)、アシルオキシ_(C₁～8)、アルキルアミノ_(C₁～8)、ジアルキルアミノ_(C₁～8)、アルケニルアミノ_(C₁～8)、アリールアミノ_(C₁～8)、アラルキルアミノ_(C₁～8)、アルキルチオ_(C₁～8)、アシルチオ_(C₁～8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁～8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン；

-アルカンジイル_(C₁～8)-R_b、-アルケンジイル_(C₁～8)-R_b、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン、ここでR_bは

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノもしくはチオ；または

ヘテロアリール_(C₁～8)、アルコキシ_(C₁～8)、アルケニルオキシ_(C₁～8)、アリールオキシ_(C₁～8)、アラルコキシ_(C₁～8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁～8)、アシルオキシ_(C₁～8)、アルキルアミノ_(C₁～8)、ジアルキルアミノ_(C₁～8)、アルケニルアミノ_(C₁～8)、アリールアミノ_(C₁～8)、アラルキルアミノ_(C₁～8)、ヘテロアリールアミノ_(C₁～8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁～8)、アミド_(C₁～8)、-OC(O)NH-アルキル_(C₁～8)、-OC(O)CH₂NHC(O)O-t-ブチル、-OCH₂-アルキルチオ_(C₁～8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである；

-(CH₂)_mC(O)R_c、ここでmは0～6であり、R_cは

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、-NHOH、



もしくはチオ；または

アルキル_(C₁～8)、アルケニル_(C₁～8)、アルキニル_(C₁～8)、アリール_(C₁～8)、アラルキル_(C₁～8)、ヘテロアリール_(C₁～8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁～8)、アルコキシ_(C₁～8)、アルケニルオキシ_(C₁～8)、アリールオキシ_(C₁～8)、アラルコキシ_(C₁～8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁～8)、アシルオキシ_(C₁～8)、アルキルアミノ_(C₁～8)、ジアルキルアミノ_(C₁～8)、アリールアミノ_(C₁～8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁～8)、アミド_(C₁～8)、-NH-アルコキシ_(C₁～8)、-NH-ヘテロシクロアルキル_(C₁～8)、-NHC(NOH)-アルキル_(C₁～8)、-NH-アミド_(C₁～8)

10

20

30

40

50

、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである；あるいは

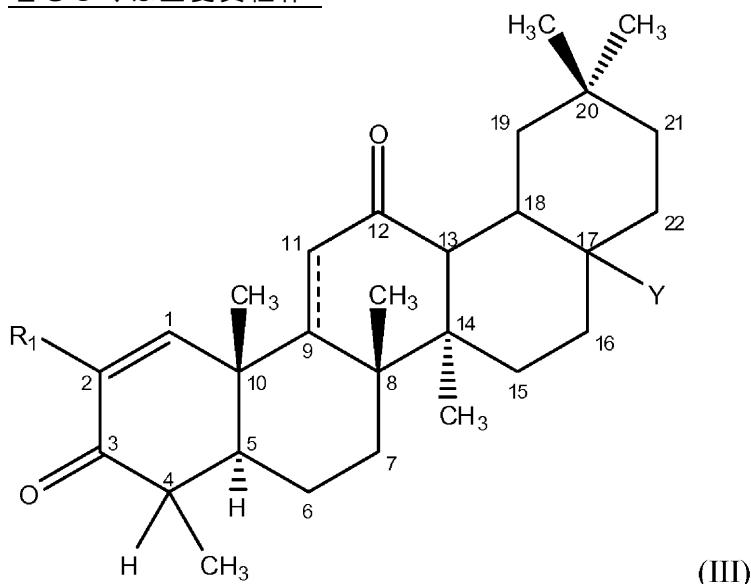
-NHC(O)R_e、ここでR_eは

水素、ヒドロキシ、アミノ：または

アルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₂~8)、アルキニル_(C₃~8)、アリール_(C₆~8)、アラルキル_(C₇~8)、ヘテロアリール_(C₆~8)、ヘテロシクロアルキル_(C₃~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アリルオキシ_(C₂~8)、アラルコキシ_(C₃~8)、ヘテロアリールオキシ_(C₆~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₂~8)、アリールアミノ_(C₆~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである。

[本発明1003]

下記式によってさらに定義される本発明1002の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体：



式中、

R_1 は $-H$ 、 $-CN$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-CF_3$ または $-C(O)R_a$ であり、 ここで R_a は $-OH$ 、 アルコキシ $(C_1 \sim 4)$ 、 $-N$ H_2 、 アルキルアミノ $(C_1 \sim 4)$ または $-NH-S(O)_2-$ アルキル $(C_1 \sim 4)$ であり；

Yは以下である：

-H、-OH、-SH、-CN、-F、-CF₃、-NH₂もしくは-NCO:

アルキル_{(C₁~8})

、アルケニル_{(C₂~8})

、アルキニル_{(C₂~8})

、アリール_{(C₆~12})

、アラルキル_{(C₆~12})

、ヘテロアリール_{(C₆~8})

、ヘテロシクロアルキル_{(C₆~12})

、アルコキシ_{(C₁~8})

、アリールオキシ_{(C₆~12})

、アシルオキシ_{(C₁~8})

、アルキルアミノ_{(C₁~8})

、ジアルキルアミノ_{(C₁~8})

、アルケニルアミノ_{(C₂~8})

、アリールアミノ_{(C₆~8})

、アラルキルアミノ_{(C₆~8})

、アルキルチオ_{(C₁~8})

、アシルチオ_{(C₁~8})

、アルキルスルホニルアミノ_{(C₁~8})

、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン：

-アルカンジイル_(C₈)-R_b、-アルケンジイル_(C₈)-R_b、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン、ここでR_bは

水素、ヒドロキシ、八日、アミノもしくはチオ；または

ヘテロアリール_(C₆-8)、アルコキシ_(C₁-8)、アルケニルオキシ_(C₂-8)、アリールオキシ_(C₆-8)、アラルコキシ_(C₆-8)、ヘテロアリールオキシ_(C₆-8)、アシルオキシ_(C₁-8)、アルキルアミノ_(C₁-8)、ジアルキルアミノ_(C₂-8)、アルケニルアミノ_(C₂-8)、アリールアミノ_(C₆-8)、アラルキルアミノ_(C₆-8)、ヘテロアリールアミノ_(C₆-8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁-8)、アミド_(C₁-8)、-OC(O)NH-アルキル_(C₁-8)、-OC(O)CH₂NHC(O)O-t-ブチル、-OCH₂-アルキルチオ_(C₁-8)。もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである：

- $(CH_2)_mC(O)R_2$ 、ここで m は 0 ~ 6 であり、 R_2 は

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、-NHOH、



もしくはチオ；または

アルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₁~8)、アルキニル_(C₁~8)、アリール_(C₁~8)、アラルキル_(C₁~8)、ヘテロアリール_(C₁~8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アルケニルオキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~8)、アラルコキシ_(C₁~8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁~8)、アミド_(C₁~8)、-NH-アルコキシ_(C₁~8)、-NH-ヘテロシクロアルキル_(C₁~8)、-NHC(NOH)-アルキル_(C₁~8)、-NH-アミド_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである；あるいは

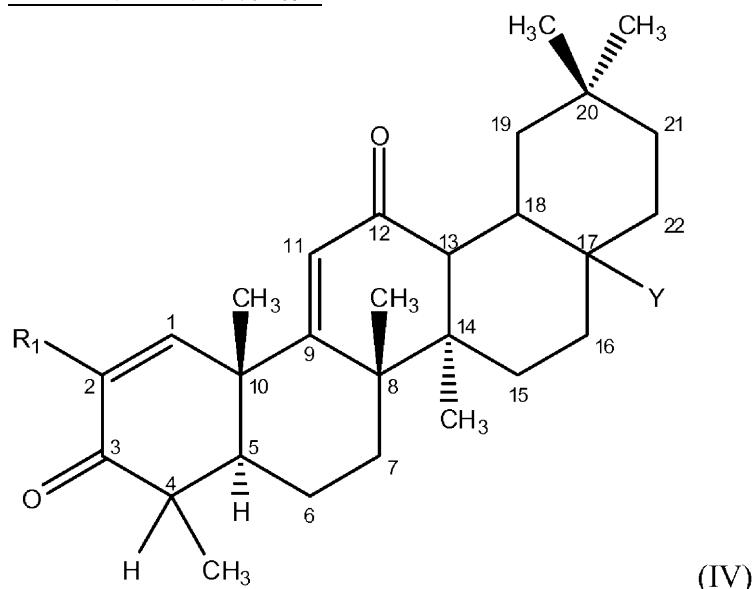
-NHC(O)R_a、ここでR_aは

水素、ヒドロキシ、アミノ；または

アルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₁~8)、アルキニル_(C₁~8)、アリール_(C₁~8)、アラルキル_(C₁~8)、ヘテロアリール_(C₁~8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~8)、アラルコキシ_(C₁~8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである。

[本発明1004]

下記式によってさらに定義される本発明1003の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体：



式中、

R_aは-H、-CN、ハロ、-CF₃または-C(O)R_aであり、ここでR_aは-OH、アルコキシ_(C₁~4)、-NH₂、アルキルアミノ_(C₁~4)または-NH-S(O)₂-アルキル_(C₁~4)であり；

Yは以下である：

-H、-OH、-SH、-CN、-F、-CF₃、-NH₂もしくは-NCO；

アルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₁~8)、アルキニル_(C₁~8)、アリール_(C₁~12)、アラルキル_(C₁~12)、ヘテロアリール_(C₁~8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁~12)、アルコキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~12)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、アルケニルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、アラルキルアミノ_(C₁~8)、アミド_(C₁~8)、アルキルチオ_(C₁~8)、アシルチオ_(C₁~8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン；

-アルカンジイル_(C₁~8)-R_b、-アルケンジイル_(C₁~8)-R_b、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョン、ここでR_bは

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノもしくはチオ；または

ヘテロアリール_(C₁~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アルケニルオキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~8)、アラルコキシ_(C₁~8)、ヘテロアリールオキシ_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アル

10

20

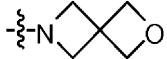
30

40

50

キルアミノ_(C₈)、ジアルキルアミノ_(C₈)、アルケニルアミノ_(C₈)、アリールアミノ_(C₈)、アラルキルアミノ_(C₈)、ヘテロアリールアミノ_(C₈)、アルキルスルホニルアミノ_(C₈)、アミド_(C₈)、-OC(O)NH-アルキル_(C₈)、-OC(O)CH₂NHC(O)O-t-ブチル、-OCH₂-アルキルチオ_(C₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである；-(CH₂)_mC(O)R_e、ここでmは0~6であり、R_eは

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、-NHOH、



もしくはチオ；または

アルキル_(C₈)、アルケニル_(C₈)、アルキニル_(C₈)、アリール_(C₈)、アラルキル_(C₈)、ヘテロアリール_(C₈)、ヘテロシクロアルキル_(C₈)、アルコキシ_(C₈)、アルケニルオキシ_(C₈)、アリールオキシ_(C₈)、アラルコキシ_(C₈)、ヘテロアリールオキシ_(C₈)、アシルオキシ_(C₈)、アルキルアミノ_(C₈)、ジアルキルアミノ_(C₈)、アリールアミノ_(C₈)、アルキルスルホニルアミノ_(C₈)、アミド_(C₈)、-NH-アルコキシ_(C₈)、-NH-ヘテロシクロアルキル_(C₈)、-NHC(NOH)-アルキル_(C₈)、-NH-アミド_(C₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである；あるいは-NHC(O)R_e、ここでR_eは

水素、ヒドロキシ、アミノ；または

アルキル_(C₈)、アルケニル_(C₈)、アルキニル_(C₈)、アリール_(C₈)、アラルキル_(C₈)、ヘテロアリール_(C₈)、ヘテロシクロアルキル_(C₈)、アルコキシ_(C₈)、アリールオキシ_(C₈)、アラルコキシ_(C₈)、ヘテロアリールオキシ_(C₈)、アシルオキシ_(C₈)、アルキルアミノ_(C₈)、ジアルキルアミノ_(C₈)、アリールアミノ_(C₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換バージョンである。

[本発明1005]

炭素原子1および2の間の結合が二重結合である、本発明1001の化合物。

[本発明1006]

炭素原子1および2の間の結合が単結合である、本発明1001の化合物。

[本発明1007]

炭素原子4および5の間の結合が単結合である、本発明1001~1002および1005~1006のいずれかの化合物。

[本発明1008]

炭素原子4および5の間の結合が二重結合である、本発明1001~1002および1005~1006のいずれかの化合物。

[本発明1009]

炭素原子9および11の間の結合が二重結合である、本発明1001~1003および1005~1008のいずれかの化合物。

[本発明1010]

炭素原子9および11の間の結合が単結合である、本発明1001~1003および1005~1008のいずれかの化合物。

[本発明1011]

X₁がオキソである、本発明1001および1005~1010のいずれかの化合物。

[本発明1012]

X₁が水素である、本発明1001および1005~1010のいずれかの化合物。

[本発明1013]

X₁がヒドロキシである、本発明1001および1005~1010のいずれかの化合物。

[本発明1014]

X₂がオキソである、本発明1001、1005~1010および1012のいずれかの化合物。

[本発明1015]

X₂が水素である、本発明1001および1005~1013のいずれかの化合物。

[本発明1016]

10

20

30

40

50

R₁が-CNである、本発明1001～1015のいずれかの化合物。

[本発明1017]

R₁が-C(O)R_aであり、ここでR_aが-OH、アルコキシ_(C₁～4)、-NH₂、アルキルアミノ_(C₁～4)または-NH-S(O)₂-アルキル_(C₁～4)である、本発明1001～1015のいずれかの化合物。

[本発明1018]

R_aが-OHである、本発明1017の化合物。

[本発明1019]

R_aがアルコキシ_(C₁～4)である、本発明1017の化合物。

[本発明1020]

R_aがメトキシである、本発明1019の化合物。

10

[本発明1021]

R_aが-NH₂である、本発明1019の化合物。

[本発明1022]

R₁が-Hである、本発明1001～1015のいずれかの化合物。

[本発明1023]

R₁がハロである、本発明1001～1015のいずれかの化合物。

[本発明1024]

R₁がヨードである、本発明1023の化合物。

[本発明1025]

R₂が水素である、本発明1001～1002、1005～1007および1009～1024のいずれかの化合物

20

。

[本発明1026]

R₂が非存在である、本発明1001～1002、1005～1024のいずれかの化合物。

[本発明1027]

R₂'がアルキル_(C₁～8)である、本発明1001および1005～1026のいずれかの化合物。

[本発明1028]

R₂'がメチルである、本発明1027の化合物。

[本発明1029]

R₂'が水素である、本発明1001および1005～1026のいずれかの化合物。

[本発明1030]

30

R₂'が=CH₂である、本発明1001、1005～1016および1026のいずれかの化合物。

[本発明1031]

R₃がメチルである、本発明1001および1005～1030のいずれかの化合物。

[本発明1032]

R₄が水素である、本発明1001および1005～1031のいずれかの化合物。

[本発明1033]

R₄がメチルである、本発明1001および1005～1031のいずれかの化合物。

[本発明1034]

R₄がヒドロキシである、本発明1001および1005～1031のいずれかの化合物。

[本発明1035]

40

Yが-(CH₂)_mC(O)R_cであり、ここでmが0～6であり、R_cが水素、ヒドロキシ、アミノ、-NH-OH、



、アルキル_(C₁～8)、アルケニル_(C₁～8)、アルキニル_(C₁～8)、アリール_(C₁～8)、アラルキル_(C₁～8)、ヘテロアリール_(C₁～8)、ヘテロシクロアルキル_(C₁～8)、アルコキシ_(C₁～8)、アルケニルオキシ_(C₁～8)、アリールオキシ_(C₁～8)、アラルコキシ_(C₁～8)、アシルオキシ_(C₁～8)、アルキルアミノ_(C₁～8)、ジアルキルアミノ_(C₁～8)、アリールアミノ_(C₁～8)、アルキルスルホニルアミノ_(C₁～8)、アミド_(C₁～8)、-NH-アルコキシ_(C₁～8)、-NH-ヘテロシクロアルキル_(C₁～8)、-NHC(NOH)-アルキル_(C₁～8)、-NH-アミド_(C₁～8)、または水素、ヒドロキシ、ア

50

ミノおよび-NHOH以外のこれらの基のいずれかの置換バージョンである、本発明1001～1034のいずれかの化合物。

[本発明1036]

R_c がアルコキシ_(C₁～8)である、本発明1035の化合物。

[本発明1037]

R_c がメトキシ、エトキシまたはイソプロポキシである、本発明1036の化合物。

[本発明1038]

R_c がヒドロキシである、本発明1035の化合物。

[本発明1039]

R_c がアミノである、本発明1035の化合物。

[本発明1040]

R_c がアルキルアミノ_(C₁～8)または置換アルキルアミノ_(C₁～8)である、本発明1035の化合物。

[本発明1041]

R_c がメチルアミノ、エチルアミノ、n-ブチルアミノまたは2,2,2-トリフルオロエチルアミノである、本発明1040の化合物。

[本発明1042]

R_c がヘテロアリール_(C₁～8)である、本発明1035の化合物。

[本発明1043]

R_c がイミダゾリルまたはジメチルイミダゾリルである、本発明1042の化合物。

[本発明1044]

R_c が-NHOHまたは-NHOCH₃である、本発明1035の化合物。

[本発明1045]

R_c がヘテロシクロアルキル_(C₁～8)または置換ヘテロシクロアルキル_(C₁～8)である、本発明1035の化合物。

[本発明1046]

R_c がN-ピロリジニル、N-モルホリニル、N-ピペリジニルまたはN-アゼチジニルである、本発明1045の化合物。

[本発明1047]

R_c が-NH-ヘテロシクロアルキル_(C₁～8)である、本発明1035の化合物。

[本発明1048]

R_c が-NH-アミド_(C₁～8)またはその置換バージョンである、本発明1035の化合物。

[本発明1049]

R_c が-NHNHC(O)H、-NHNHC(O)CH₃または-NHNHC(O)CH₂OCH₃である、本発明1048の化合物。

[本発明1050]

R_c が-NHC(NOH)CH₃である、本発明1035の化合物。

[本発明1051]

m が0である、本発明1001～1050のいずれかの化合物。

[本発明1052]

m が2である、本発明1001～1050のいずれかの化合物。

[本発明1053]

Y が-アルカンジイル_(C₁～8)-R_bである、本発明1001～1034のいずれかの化合物。

[本発明1054]

Y が-CH₂-R_bである、本発明1053の化合物。

[本発明1055]

R_b がヒドロキシである、本発明1053または1054のいずれかの化合物。

[本発明1056]

R_b がアシルオキシ_(C₁～8)または置換アシルオキシ_(C₁～8)である、本発明1053または1054のいずれかの化合物。

[本発明1057]

10

20

30

40

50

R_bがアセチルオキシ、トリフルオロアセチルオキシまたは-OC(O)CH₂NH₂である、本発明1056の化合物。

[本発明1058]

R_bがアルコキシ_(C₁~8)または置換アルコキシ_(C₁~8)である、本発明1053または1054のいずれかの化合物。

[本発明1059]

R_bがメトキシまたはフルオロメトキシである、本発明1058の化合物。

[本発明1060]

R_bがヘテロアリール_(C₁~8)である、本発明1053または1054のいずれかの化合物。

[本発明1061]

R_bが-OC(O)NH-アルキル_(C₁~8)、-OC(O)CH₂NHC(O)O-t-ブチルまたは-OCH₂-アルキルチオ_(C₁~8)である、本発明1053または1054のいずれかの化合物。

10

[本発明1062]

Yが-CNである、本発明1001~1034のいずれかの化合物。

[本発明1063]

Yがイソシアネートである、本発明1001~1034のいずれかの化合物。

[本発明1064]

Yがフルオロである、本発明1001~1034のいずれかの化合物。

[本発明1065]

Yがアルキルスルホニルアミノ_(C₁~8)または置換アルキルスルホニルアミノ_(C₁~8)である、本発明1001~1034のいずれかの化合物。

20

[本発明1066]

Yが-NHS(O)₂CH₃または-NHS(O)₂CH₂CF₃である、本発明1065の化合物。

[本発明1067]

Yがヘテロアリール_(C₁~8)である、本発明1001~1034のいずれかの化合物。

[本発明1068]

Yがオキサジアゾリル、メチルオキサジアゾリルまたはメトキシメチルオキサジアゾリルである、本発明1067の化合物。

[本発明1069]

Yが-NHC(O)R_eであり、ここでR_eが水素、ヒドロキシ、アミノ、アルキル_(C₁~8)、アリール_(C₁~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、ジアルキルアミノ_(C₁~8)、または水素、ヒドロキシおよびアミノ以外のこれらの基のいずれかの置換バージョンである、本発明1001~1034のいずれかの化合物。

30

[本発明1070]

R_eが水素である、本発明1069の化合物。

[本発明1071]

R_eがアミノである、本発明1069の化合物。

[本発明1072]

R_eがアルキル_(C₁~8)または置換アルキル_(C₁~8)である、本発明1069の化合物。

40

[本発明1073]

R_eがメチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、n-ヘキシル、1,1-ジフルオロエチルまたは2,2,2-トリフルオロエチルである、本発明1072の化合物。

[本発明1074]

R_eがアリール_(C₁~8)である、本発明1069の化合物。

[本発明1075]

R_eがフェニルである、本発明1074の化合物。

[本発明1076]

R_eがアルコキシ_(C₁~8)である、本発明1069の化合物。

[本発明1077]

R_eがメトキシ、エトキシまたはイソプロポキシである、本発明1076の化合物。

50

[本発明1078]

R_e がアルキルアミノ_(C₁~8)またはジアルキルアミノ_(C₁~8)である、本発明1069の化合物。

[本発明1079]

R_e がメチルアミノ、エチルアミノまたはジメチルアミノである、本発明1078の化合物。

[本発明1080]

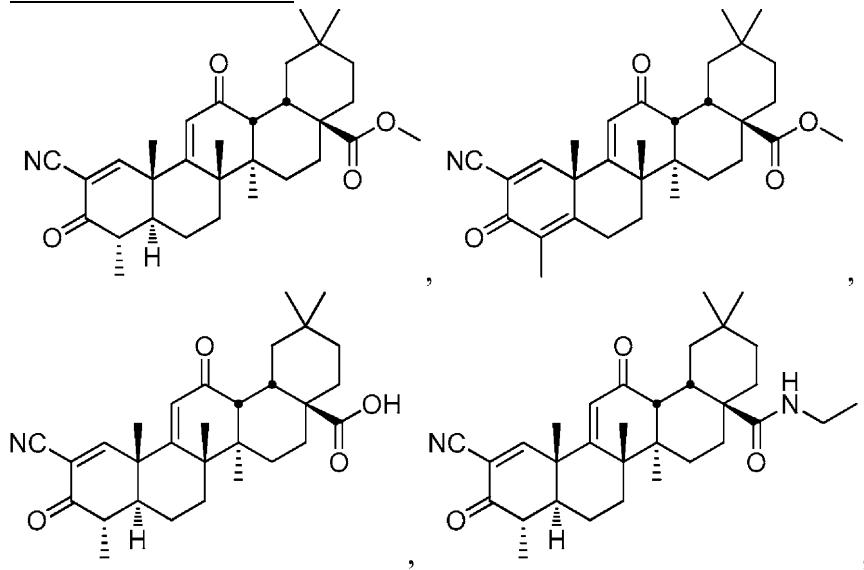
Y が- $(CH_2)_mC(O)R_c$ であり、ここで m が0であり、 R_c および R_3 が一緒になって-0-となる、本発明1001および1005~1034のいずれかの化合物。

[本発明1081]

Y が- $(CH_2)_mC(O)R_c$ であり、ここで m が0であり、 R_c および R_4 が一緒になって-0-となる、本発明1001および1005~1034のいずれかの化合物。

[本発明1082]

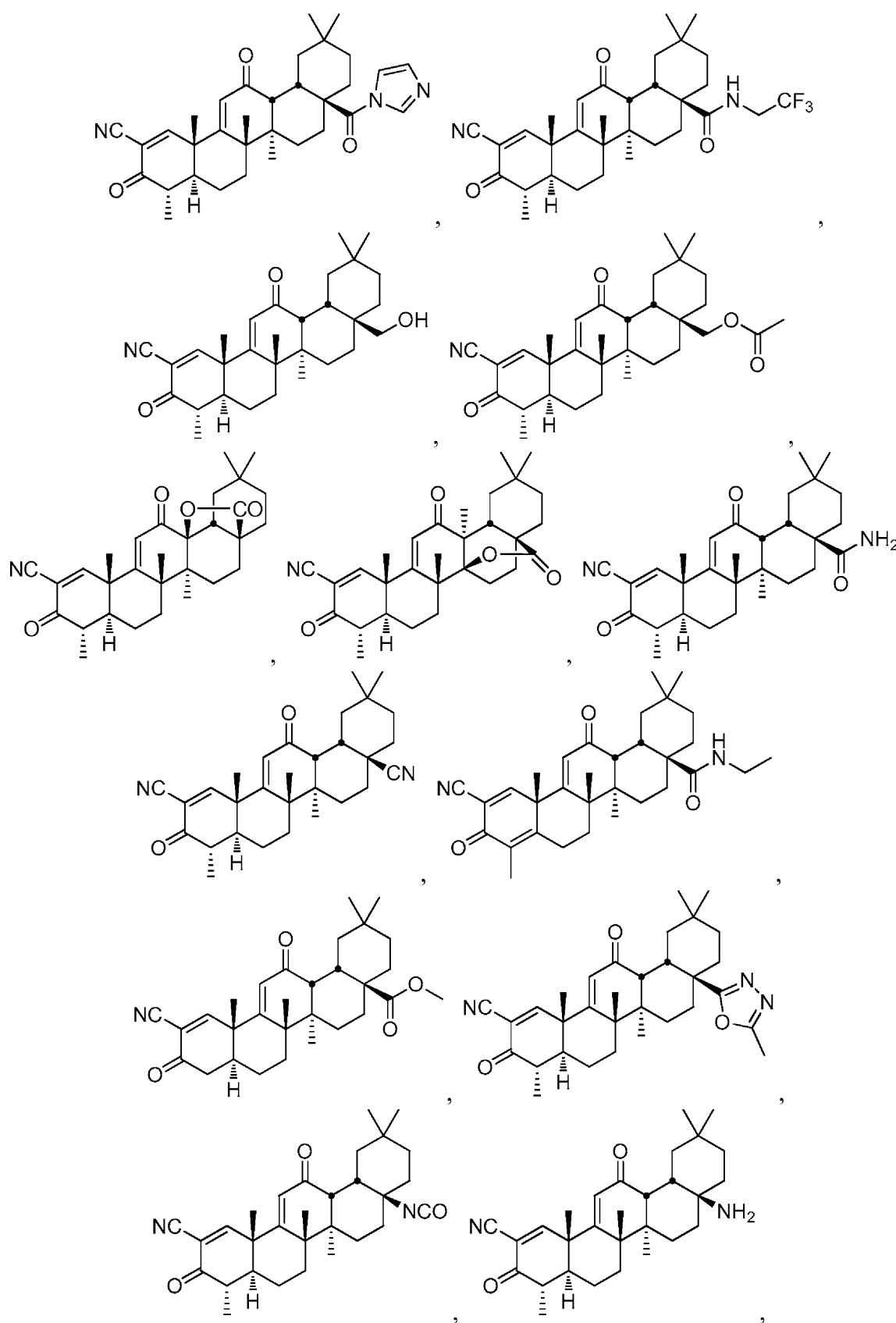
下記式としてさらに定義される本発明1001の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体：



10

20

30

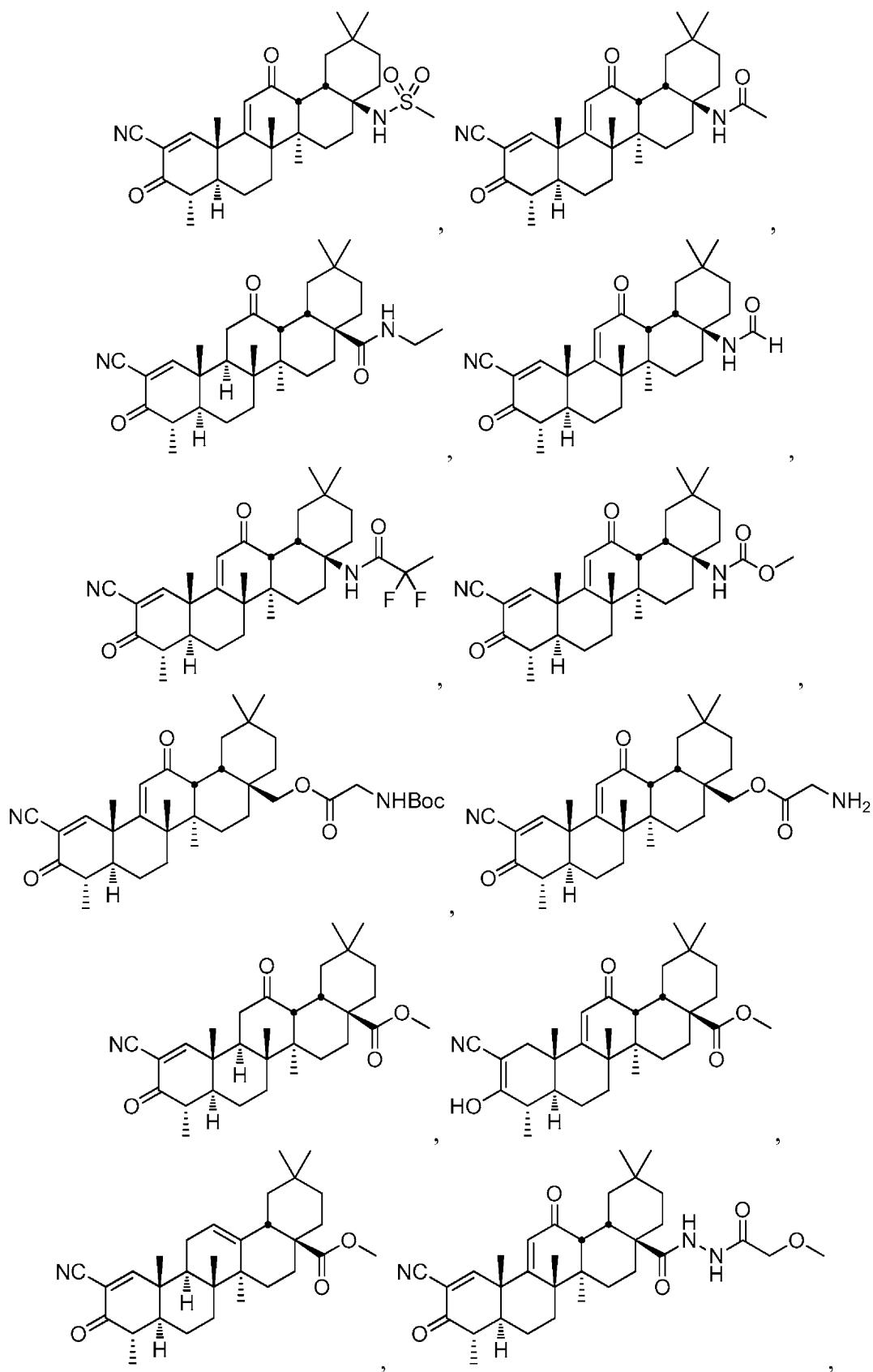


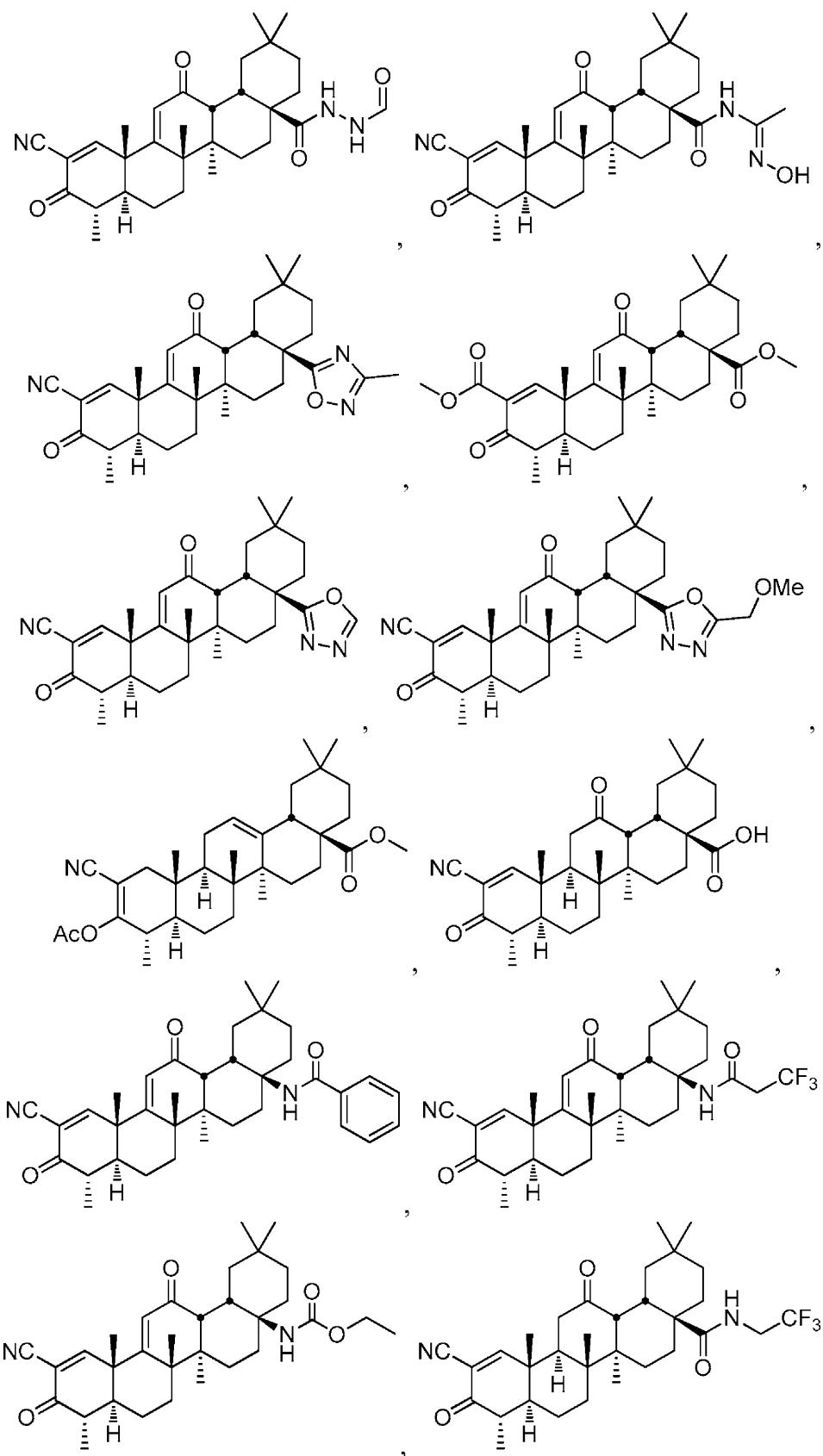
10

20

30

40



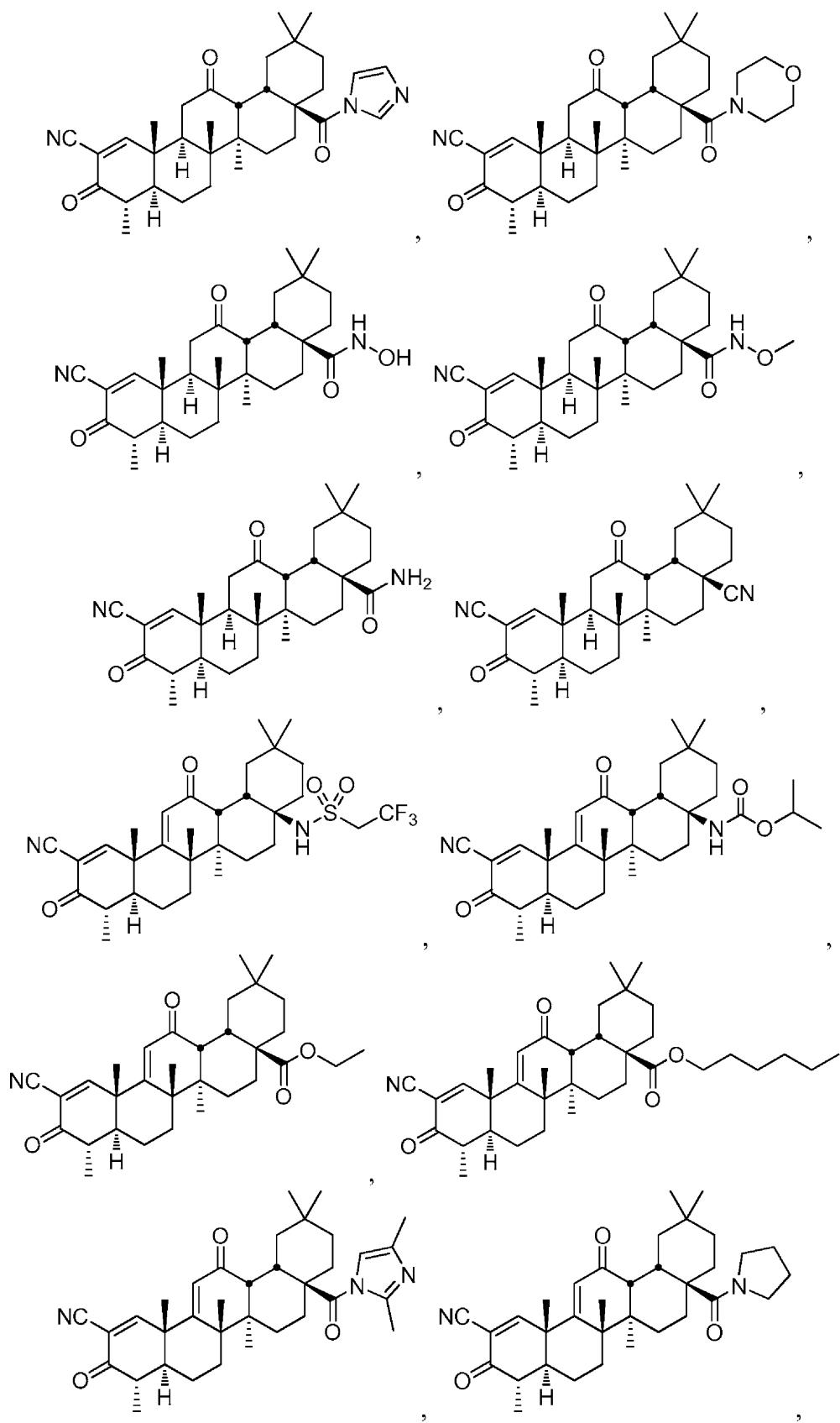


10

20

30

40

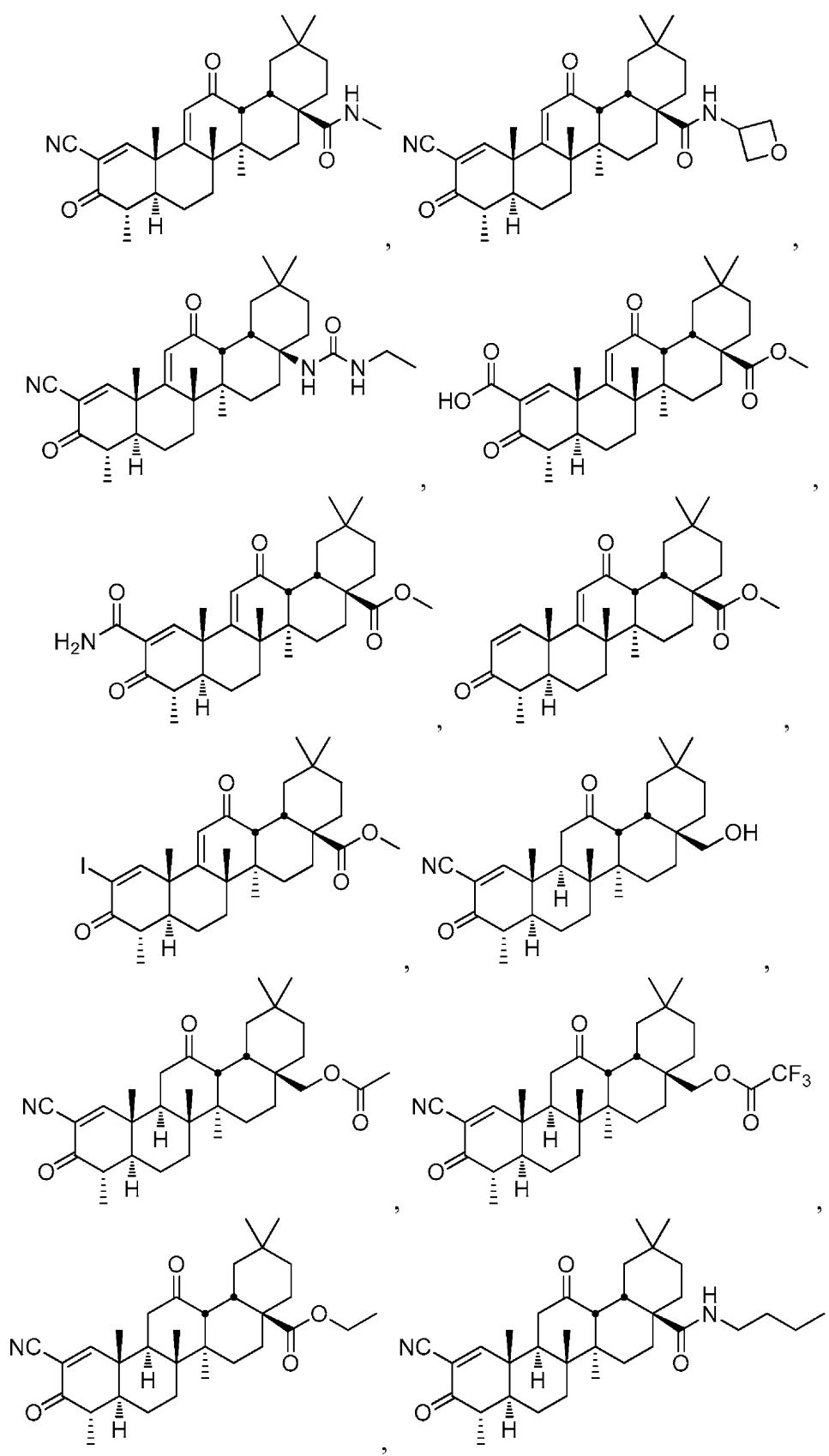


10

20

30

40

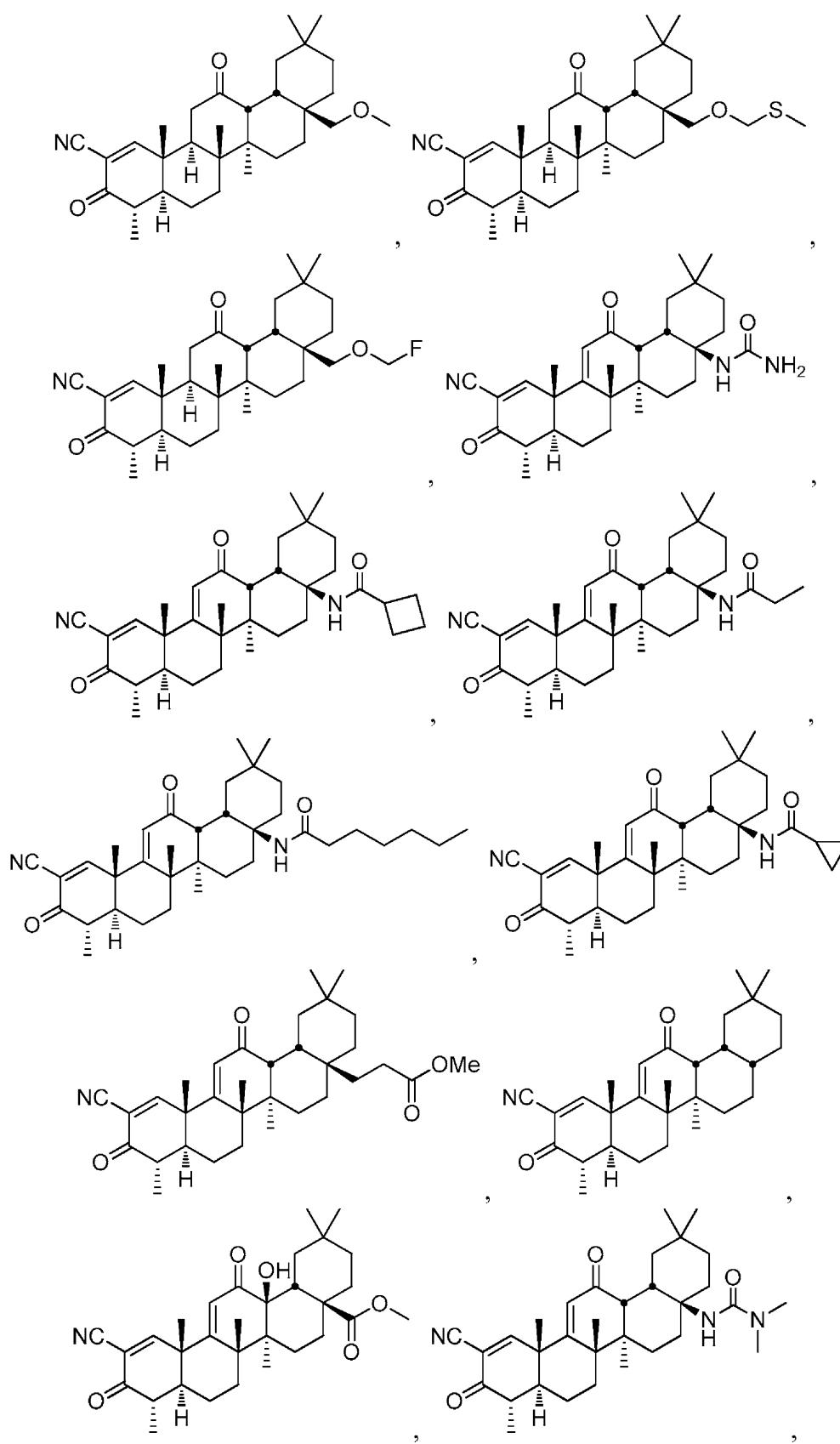


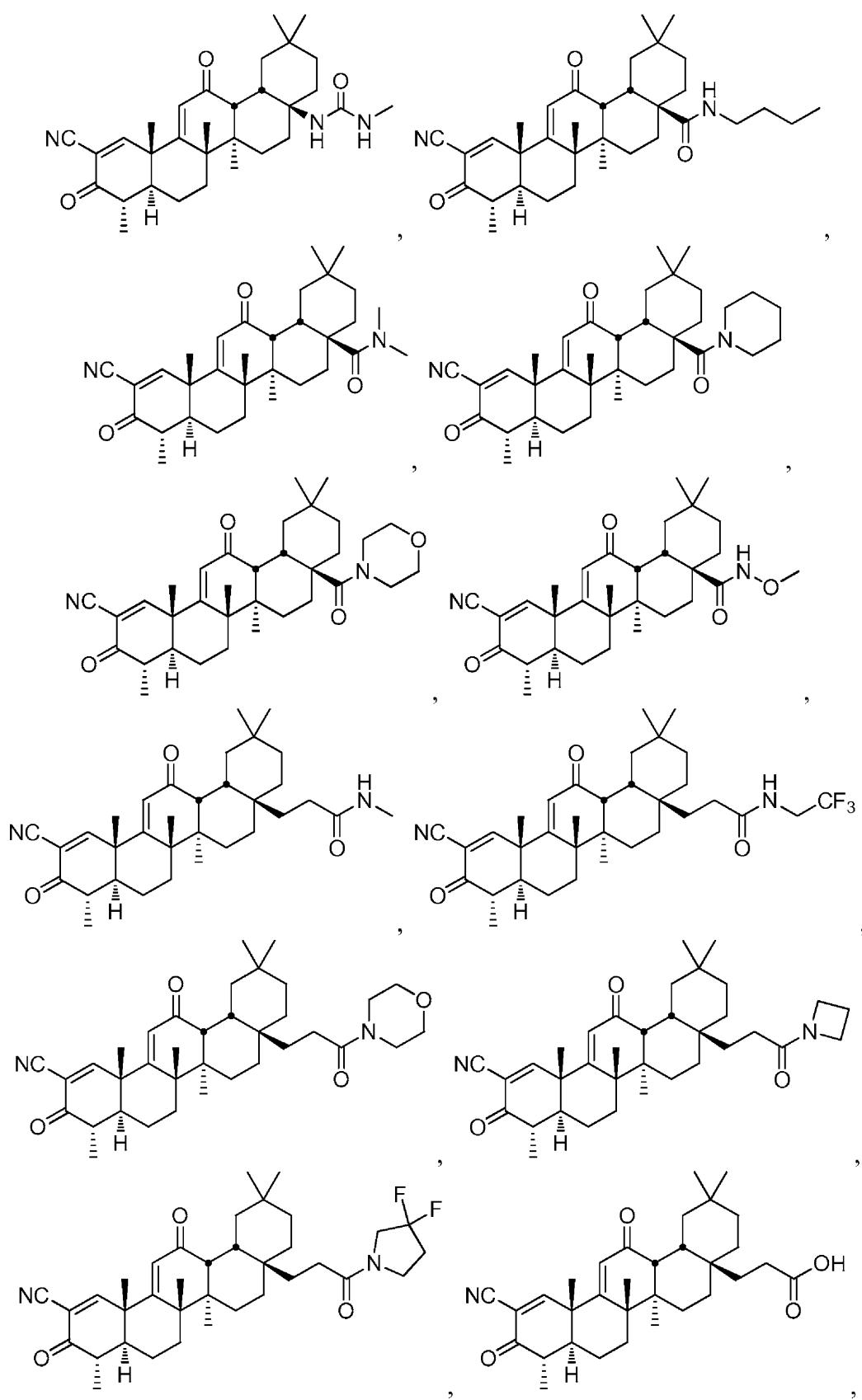
10

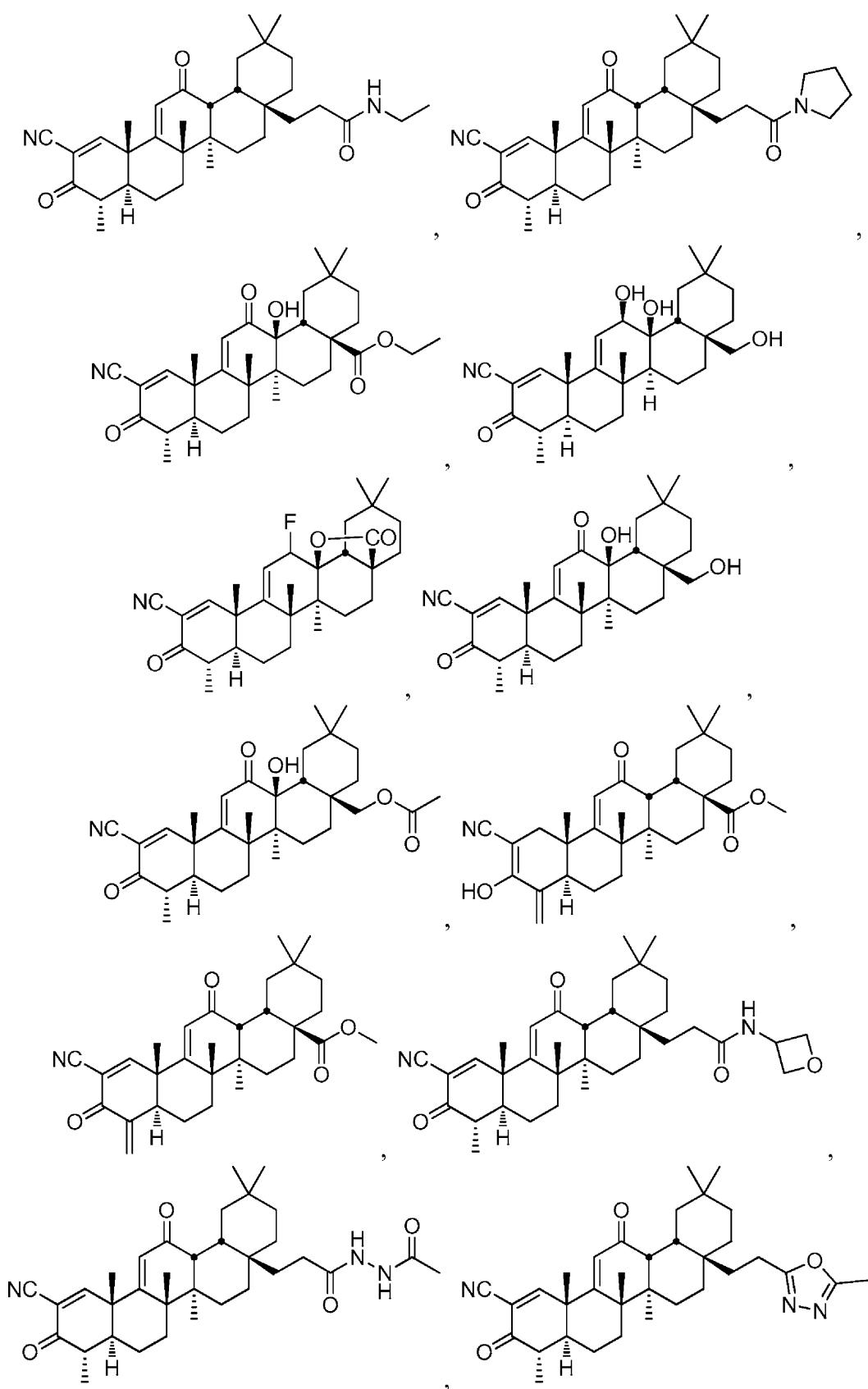
20

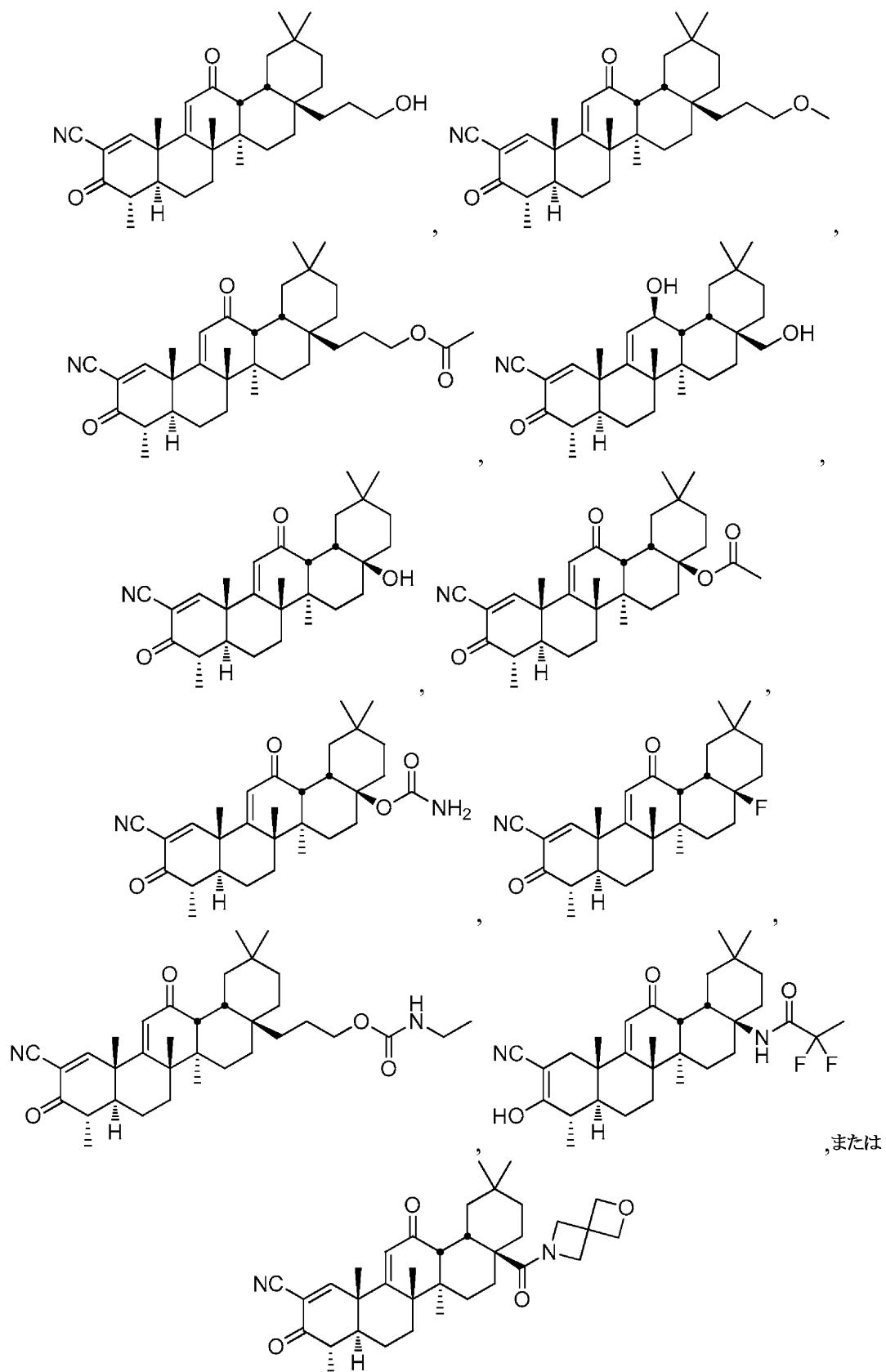
30

40









。[本発明1083]

a) 本発明1001～1082のいずれかの化合物；および

b) 賦形剤

を含む、薬学的組成物。

[本発明1084]

それを必要とする患者において疾患または障害を処置および/または予防する方法であ

つて、該疾患または障害を処置および/または予防するために十分な量で本発明1001～1082のいずれかの化合物を該患者に投与する段階を含む、方法。

本開示の他の目的、特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかし、本発明の真意および範囲内の各種の変更および修正がこの詳細な説明から当業者に明らかになることから、本発明の具体的な態様を示す詳細な説明および具体例が例示のみを目的として示されると理解すべきである。単に特定の化合物が1つの特定の一般式に帰することをもって、それが別の一般式にも属することができないことを意味するわけではないことに留意されたい。

【発明を実施するための形態】

10

【0026】

例示的態様の説明

例えは疾患の処置および/または予防のための、抗酸化特性および/または抗炎症特性を有する新規化合物および組成物、それらの製造のための方法、ならびにそれらの使用のための方法が本明細書に開示される。

【0027】

I. 定義

化学基の文脈で使用する場合、「水素」は-Hを意味し、「ヒドロキシ」は-OHを意味し、「オキソ」は=Oを意味し、「ハロ」は独立して-F、-Cl、-Brまたは-Iを意味し、「アミノ」は-NH₂を意味し、「ヒドロキシアミノ」は-NHOHを意味し、「ニトロ」は-NO₂を意味し、イミノは=NHを意味し、「シアノ」は-CNを意味し、「イソシアネート」は-N=C=Oを意味し、「アジド」は-N₃を意味し、一価の文脈で「ホスフェート」は-OP(O)(OH)₂またはその脱プロトン化体を意味し、二価の文脈で「ホスフェート」は-OP(O)(OH)O-またはその脱プロトン化体を意味し、「メルカプト」は-SHを意味し、「チオ」は=Sを意味し、「スルホニル」は-S(O)₂-を意味し、「スルフィニル」は-S(O)-を意味する。

20

【0028】

化学式の文脈で、「-」という記号は単結合を意味し、「=」は二重結合を意味し、「=」は三重結合を意味する。記号

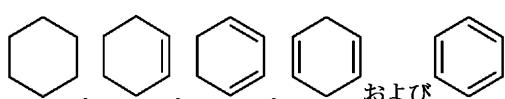
-----は、存在する場合は単結合または二重結合のいずれかである任意の結合を表す。記号

30

は、単結合または二重結合を意味する。したがって、例えば



という構造は



40

という構造を含む。当業者が理解するように、そのような1個の環原子が2個以上の二重結合の一部を形成することはない。結合を垂直に横切って描かれる際の記号

~~~

は、基の結合点を示す。読者が結合点を迅速かつ明確に同定することを支援するために、通常は比較的大きな基についてのみ結合点がこのように同定されることに留意されたい。

記号

▲

は、楔形の太い端部に結合した基が「頁の外側に向かう」単結合を意味する。記号

|||||

は、楔形の太い端部に結合した基が「頁の内側に向かう」単結合を意味する。記号

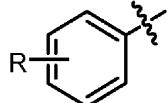
50

~~~

は、立体配座(例えばRもしくはSのいずれか)または幾何学的配置(例えばEもしくはZのいずれか)が未確定である単結合を意味する。

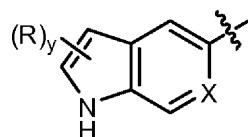
【0029】

本出願において示す構造の原子上の任意の未定義の原子価は、その原子に結合している水素原子を暗に表す。「R」基が例えば下記式中の環系上の「浮遊している基」として図示される場合、



10

Rは、安定な構造が形成される限り、図示され、暗示され、または明示的に規定される水素を含む、任意の環原子に結合した任意の水素原子を置き換えることができる。「R」基が例えば下記式中の縮合環系上の「浮遊している基」として図示される場合、



Rは、別途指定されない限り、いずれかの縮合環の任意の環原子に結合した任意の水素を置き換えることができる。安定な構造が形成される限り置き換え可能な水素としては、図示される水素(例えば、上記式中の窒素に結合した水素)、暗示される水素(例えば、図示されていないが存在していると理解される上記式の水素)、明示的に規定される水素、および、その存在が環原子の独自性に依存する任意的な水素(例えば、Xが-CH-と等しい場合の、X基に結合した水素)が挙げられる。図示される例では、Rは、縮合環系の5員環または6員環のいずれかに存在し得る。上記式中の括弧に囲まれる「R」基に直ちに続く「y」という添字は変数を表す。別途指定されない限り、この変数は0、1、2、または2を超える任意の整数であり得るものであり、環または環系の置き換え可能な水素原子の最大数によってのみ限定される。

【0030】

以下の基およびクラスについて、以下の括弧付きの添字は以下のように基/クラスをさらに定義する。「(Cn)」は基/クラスの炭素原子の正確な数(n)を定義する。「(C n)」は基/クラスに存在し得る炭素原子の最大数(n)を定義し、最小数は対象となる基について可能な限り小さい数である。例えば、「アルケニル_(C 8)」基または「アルケン_(C 8)」クラスの炭素原子の最小数は2であると理解される。例えば、「アルコキシ_(C 10)」は、1~10個の炭素原子(例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10個、またはその中で導出可能な任意の範囲(例えば3~10個の炭素原子))を有するアルコキシ基を意味する。(Cn~n')は、基の炭素原子の最小数(n)と最大数(n')との両方を定義する。同様に、「アルキル_(C2~10)」は、2~10個の炭素原子(例えば2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10個、またはその中で導出可能な任意の範囲(例えば3~10個の炭素原子))を有するアルキル基を意味する。

【0031】

本明細書において使用される「飽和」という用語は、そのように修飾された化合物または基が、以下に記す場合を除いて炭素-炭素二重結合および炭素-炭素三重結合を有さないことを意味する。この用語は炭素-ヘテロ原子多重結合、例えば炭素酸素二重結合または炭素窒素二重結合を排除しない。さらに、ケト-エノール互変異性またはイミン/エナミン互変異性の一部として生じ得る炭素-炭素二重結合を排除しない。

【0032】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「脂肪族」という用語は、そのように修飾された化合物/基が非環式または環式であるが非芳香族である炭化水素化合物または基で

20

30

40

50

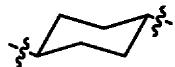
あることを意味する。脂肪族化合物/基においては、炭素原子は直鎖、分岐鎖または非芳香族環(脂環式)中で一緒に接合され得る。脂肪族化合物/基は飽和でもよく、すなわち単結合で接合されていてもよく(アルカン/アルキル)、不飽和で1個または複数の二重結合を有していてもよく(アルケン/アルケニル)、1個または複数の三重結合を有していてもよい(アルキン/アルキニル)。「脂肪族」という用語を「置換」という修飾語なしで使用する場合、炭素原子および水素原子のみが存在する。この用語を「置換」という修飾語付きで使用する場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。

【0033】

10

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルキル」という用語は、結合点としての炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、炭素および水素以外の原子を有さない、一価の飽和脂肪族基を意味する。したがって、本明細書において使用されるシクロアルキルはアルキルのサブセットである。-CH₃(Me)、-CH₂CH₃(Et)、-CH₂CH₂CH₃(n-Pr)、-CH(CH₃)₂(iso-Pr)、-CH(CH₂)₂(シクロプロピル)、-CH₂CH₂CH₂CH₃(n-Bu)、-CH(CH₃)CH₂CH₃(sec-ブチル)、-CH₂CH(CH₃)₂(イソブチル)、-C(CH₃)₃(tert-ブチル)、-CH₂C(CH₃)₃(ネオペンチル)、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘキシルメチルといった基がアルキル基の非限定的な例である。「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルカンジイル」という用語は、結合点としての1個または2個の飽和炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、炭素-炭素二重結合または三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有さない、二価の飽和脂肪族基を意味する。-CH₂-(メチレン)、-CH₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-および

20



といった基がアルカンジイル基の非限定的な例である。「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルキリデン」という用語は、二価の基=CRR'を意味し、ここでRおよびR'は独立して水素、アルキルであるか、またはRおよびR'は一緒にになって、少なくとも2個の炭素原子を有するアルカンジイルを表す。アルキリデン基の非限定的な例としては=CH₂、=C(H(CH₃CH₃)および=C(CH₃)₂が挙げられる。これらの用語のいずれかを「置換」という修飾語付きで使用する場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。以下の基が置換アルキル基の非限定的な例である: -CH₂OH、-CH₂Cl、-CF₃、-CH₂CN、-CH₂C(O)OH、-CH₂C(O)OCH₃、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OC(O)CH₃、-CH₂NH₂、-CH₂N(CH₃)₂および-CH₂CH₂Cl。

30

「ハロアルキル」という用語は置換アルキルのサブセットであり、ここで1個または複数の水素はハロ基で置換されており、炭素、水素およびハロゲン以外の原子は存在しない。-CH₂Clといった基がハロアルキルの非限定的な例である。「アルカン」とは化合物H-Rを意味し、ここでRはアルキルである。「フルオロアルキル」という用語は置換アルキルのサブセットであり、ここで1個または複数の水素はフルオロ基で置換されており、炭素、水素およびフッ素以外の原子は存在しない。-CH₂F、-CF₃および-CH₂CF₃といった基がフルオロアルキル基の非限定的な例である。「アルカン」とは化合物H-Rを意味し、ここでRはアルキルである。

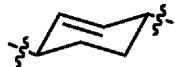
40

【0034】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルケニル」という用語は、結合点としての炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、少なくとも1個の非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有さない、一価の不飽和脂肪族基を意味する。アルケニル基の非限定的な例としては-CH=CH₂(ビニル)、-CH=CHCH₃、-CH=CHCH₂CH₃、-CH₂CH=CH₂(アリル)、-CH₂CH

50

=CHCH₃ および -CH=CH-C₆H₅ が挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルケンジイル」という用語は、結合点としての2個の炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、少なくとも1個の非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有さない、二価の不飽和脂肪族基を意味する。-CH=CH-、-CH=C(CH₃)CH₂-、-CH=CHCH₂- および



といった基がアルケンジイル基の非限定的な例である。これらの用語を「置換」という修飾語付きで使用する場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃ または -S(O)₂NH₂ で置き換えられている。-CH=CHF、-CH=CHCl および -CH=CHBr といった基が置換アルケニル基の非限定的な例である。「アルケン」とは化合物H-Rを意味し、ここでRはアルケニルである。

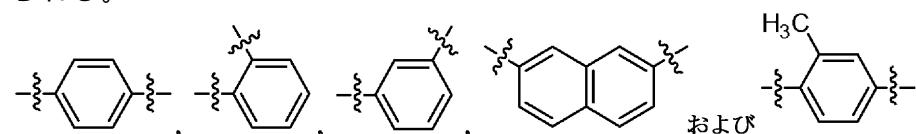
【0035】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルキニル」という用語は、結合点としての炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有し、炭素および水素以外の原子を有さない、一価の不飽和脂肪族基を意味する。本明細書において使用されるアルキニルという用語は、1個または複数の非芳香族炭素-炭素二重結合の存在を排除しない。-C CH、-C CCH₃ および -CH₂C

CCH₃ といった基がアルキニル基の非限定的な例である。アルキニルを「置換」という修飾語付きで使用する場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃ または -S(O)₂NH₂ で置き換えられている。「アルキン」とは化合物H-Rを意味し、ここでRはアルキニルである。

【0036】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アリール」という用語は、環原子がすべて炭素である1個または複数の6員芳香環構造の一部を形成する結合点としての芳香族炭素原子を有し、かつ炭素および水素以外の原子からなるわけではない、一価の不飽和芳香族基を意味する。2個以上の環が存在する場合、環は縮合していくても縮合していくなくてもよい。本明細書において使用されるこの用語は、第1の芳香環または存在する任意のさらなる芳香環に結合した1個または複数のアルキル基(炭素数の限定が可能である)の存在を排除しない。アリール基の非限定的な例としてはフェニル(Ph)、メチルフェニル、(ジメチル)フェニル、-C₆H₄CH₂CH₃(エチルフェニル)、ナフチル、およびビフェニルに由来する一価の基が挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アレンジイル」という用語は、環原子がすべて炭素である1個または複数の6員芳香環構造の一部を形成する結合点としての2個の芳香族炭素原子を有し、かつ炭素および水素以外の原子からなるわけではない、二価の芳香族基を意味する。本明細書において使用されるこの用語は、第1の芳香環または存在する任意のさらなる芳香環に結合した1個または複数のアルキル基(炭素数の限定が可能である)の存在を排除しない。2個以上の環が存在する場合、環は縮合していくても縮合していくなくてもよい。アレンジイル基の非限定的な例としては以下が挙げられる。



これらの用語を「置換」という修飾語付きで使用する場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃ または -S(O)₂NH₂ で置き換えられている。「アレン」とは化合物H-Rを意味し、ここでRはアリールである。

【0037】

10

20

30

40

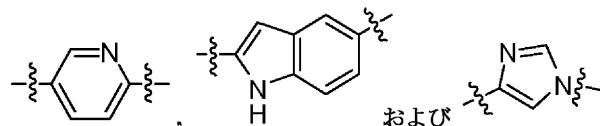
50

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アラルキル」という用語は一価の基-アルカンジイル-アリールを意味し、ここでアルカンジイルおよびアリールという用語は、上記で示した定義と一致した様式でそれぞれ使用される。アラルキルの非限定的な例としてはフェニルメチル(ベンジル、Bn)および2-フェニル-エチルがある。この用語を「置換」という修飾語付きで使用する場合、アルカンジイルおよび/またはアリールからの1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。置換アラルキルの非限定的な例としては(3-クロロフェニル)-メチルおよび2-クロロ-2-フェニル-エタ-1-イルがある。

【0038】

10

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「ヘテロアリール」という用語は、環原子のうち少なくとも1個が窒素、酸素または硫黄である1つまたは複数の芳香環構造の一部を形成する結合点としての芳香族炭素原子または窒素原子を有し、ヘテロアリール基が炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素および芳香族硫黄以外の原子からなるわけではない、一価の芳香族基を意味する。本明細書において使用されるこの用語は、芳香環または芳香環系に結合した1個または複数のアルキル基、アリール基および/またはアラルキル基(炭素数の限定が可能である)の存在を排除しない。2個以上の環が存在する場合、環は縮合しても縮合していなくてもよい。ヘテロアリール基の非限定的な例としてはフラニル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル(Im)、イソオキサゾリル、メチルピリジニル、オキサゾリル、フェニルピリジニル、ピリジニル、ピロリル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリル、キナゾリル、キノキサリニル、トリアジニル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニルおよびトリアゾリルが挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用する場合の「ヘテロアレーンジイル」という用語は、環原子のうち少なくとも1個が窒素、酸素または硫黄である1つまたは複数の芳香環構造の一部を形成する2個の結合点としての2個の芳香族炭素原子、2個の芳香族窒素原子、または1個の芳香族炭素原子および1個の芳香族窒素原子を有し、二価の基が炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素および芳香族硫黄以外の原子からなるわけではない、二価の芳香族基を意味する。本明細書において使用されるこの用語は、芳香環または芳香環系に結合した1個または複数のアルキル基、アリール基および/またはアラルキル基(炭素数の限定が可能である)の存在を排除しない。2個以上の環が存在する場合、環は縮合しても縮合していなくてもよい。ヘテロアレーンジイル基の非限定的な例としては以下が挙げられる。



これらの用語を「置換」という修飾語付きで使用する場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。

【0039】

40

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「ヘテロシクロアルキル」という用語は、環原子のうち少なくとも1個が窒素、酸素または硫黄である1つまたは複数の非芳香環構造の一部を形成する結合点としての炭素原子または窒素原子を有し、ヘテロシクロアルキル基が炭素、水素、窒素、酸素および硫黄以外の原子からなるわけではない、一価の非芳香族基を意味する。本明細書において使用されるこの用語は、環または環系に結合した1個または複数のアルキル基(炭素数の限定が可能である)の存在を排除しない。2個以上の環が存在する場合、環は縮合しても縮合していなくてもよい。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としてはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、テトラヒドロピラニルおよびピラニルが挙げられる。「ヘテロシクロアルキ

50

ル」という用語を「置換」という修飾語付きで使用する場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。

【0040】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アシル」という用語は-C(O)R基を意味し、ここでRは水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり、これらの用語は上記定義の通りである。-CHO、-C(O)CH₃(アセチル、Ac)、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH₂CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)CH(CH₂)₂、-C(O)C₆H₅、-C(O)C₆H₄CH₃、-C(O)CH₂C₆H₅、-C(O)(イミダゾリル)といった基がアシル基の非限定的な例である。「チオアシル」は、-C(O)R基の酸素原子が硫黄原子で置き換えられて-C(S)Rとなる以外は類似して定義される。これらの用語のいずれかを「置換」という修飾語付きで使用する場合、1個または複数の水素原子(カルボニル基またはチオカルボニル基に直接結合した水素原子を含む)が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。-C(O)CH₂CF₃、-CO₂H(カルボキシル)、-CO₂CH₃(メチルカルボキシル)、-CO₂CH₂CH₃、-C(O)NH₂(カルバモイル)および-CON(CH₃)₂といった基が置換アシル基の非限定的な例である。

【0041】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルコキシ」という用語は-OR基を意味し、ここでRはアルキルであり、その用語は上記定義の通りである。アルコキシ基の非限定的な例としては-OCH₃(メトキシ)、-OCH₂CH₃(エトキシ)、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂(イソプロポキシ)、-OCH(CH₂)₂、-O-シクロヘキシルおよび-O-シクロヘキシルが挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「アリールオキシ」、「アラルコキシ」、「ヘテロアリールオキシ」および「アシルオキシ」という用語は、-ORとして定義される基を意味し、ここでRはそれぞれアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびアシルである。「アルコキシジイル」という用語は-O-アルカンジイル-、-O-アルカンジイル-O-または-O-アルカンジイル-O-アルカンジイル-という二価の基を意味する。「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルキルチオ」および「アシルチオ」という用語は-SR基を意味し、ここでRはそれぞれアルキルおよびアシルである。これらの用語のいずれかを「置換」という修飾語付きで使用する場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。「アルコール」という用語は上記定義のアルカンに対応し、ここで少なくとも1個の水素原子がヒドロキシ基で置き換えられている。

【0042】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルキルアミノ」という用語は-NHR基を意味し、ここでRはアルキルであり、その用語は上記定義の通りである。アルキルアミノ基の非限定的な例としては-NHCH₃および-NHCH₂CH₃が挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用する場合の「ジアルキルアミノ」という用語は-NRR'基を意味し、ここでRおよびR'は同一のまたは異なるアルキル基であり得るか、あるいはRおよびR'は一緒になってアルカンジイルを表すことができる。ジアルキルアミノ基の非限定的な例としては-N(CH₃)₂、-N(CH₃)(CH₂CH₃)およびN-ピロリジニルが挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルコキシアミノ」、「アルケニルアミノ」、「アルキニルアミノ」、「アリールアミノ」、「アラルキルアミノ」、「ヘテロアリールアミノ」および「アルキルスルホニルアミノ」という用語は、-NHRとして定義される基を意味し、ここでRはそれぞれアルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびアルキルスルホニルである。アリールアミノ基の非限定的な例は-NHC₆H₅である。「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アミド」(アシルアミノ)という用語は-NHR基を意味し、ここでRはアシルであり、その用語は上記定義の通りである。アミド基の非限定

10

20

30

40

50

的な例は-NHC(O)CH₃である。「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルキルイミノ」という用語は=NRという二価の基を意味し、ここでRはアルキルであり、その用語は上記定義の通りである。「アルキルアミノジイル」という用語は-NH-アルカンジイル-、-NH-アルカンジイル-NH-または-アルカンジイル-NH-アルカンジイル-という二価の基を意味する。これらの用語のいずれかを「置換」という修飾語付きで使用する場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。-NHC(O)OCH₃および-NHC(O)NHCH₃という基が置換アミド基の非限定的な例である。

【0043】

10

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルキルスルホニル」および「アルキルスルフィニル」という用語は-S(O)₂R基および-S(O)R基をそれぞれ意味し、ここでRはアルキルであり、その用語は上記定義の通りである。「アルケニルスルホニル」、「アルキニルスルホニル」、「アリールスルホニル」、「アラルキルスルホニル」および「ヘテロアリールスルホニル」という用語は類似して定義される。これらの用語のいずれかを「置換」という修飾語付きで使用する場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。

【0044】

20

本明細書において使用される「キラル補助基」とは、反応の立体選択性に影響することが可能である除去可能なキラル基を意味する。当業者はそのような化合物に精通しており、多くは市販されている。

【0045】

特許請求の範囲および/または明細書において「含む(comprising)」という用語との組み合わせで使用する場合の「ある(a)」または「ある(an)」という単語の使用は、「1つ」を意味し得るが、「1つまたは複数」、「少なくとも1つ」および「1つまたは2つ以上」の意味とも一致している。

【0046】

30

本明細書を通じて、「約」という用語は、ある値が、その値を決定するために使用される装置や方法に固有の誤差の変動、または試験対象の間で存在する変動を含むことを示すために使用される。

【0047】

「含む(comprise)」、「有する(have)」および「含む(include)」という用語は非限定的な連結動詞である。「含む(comprises)」、「含む(comprising)」、「有する(has)」、「有する(having)」、「含む.includes)」および「含む(including)」などの1つまたは複数のこれらの動詞の任意の形態または時制も非限定的である。例えば、1つまたは複数の段階を「含む(comprises)」か、「有する(has)」かまたは「含む(include)」任意の方法は、それらの1つまたは複数の段階のみを有することに限定されず、他の列挙されていない段階も網羅する。

【0048】

40

明細書および/または特許請求の範囲において使用される「有効な」という用語は、所望の、予期されるまたは意図される結果を実現するために十分であることを意味する。

【0049】

化合物に対する修飾語として使用する場合の「水和物」という用語は、該化合物が、例えば該化合物の固体形態において、各化合物分子に結合する1個未満(例えば半水和物)、1個(例えば一水和物)または2個以上(例えば二水和物)の水分子を有することを意味する。

【0050】

本明細書において使用される「IC₅₀」という用語は、得られる最大応答の50%となる阻害用量を意味する。この定量的尺度は、所与の生物学的、生化学的もしくは化学的プロセス(またはプロセスの構成要素、すなわち酵素、細胞、細胞受容体もしくは微生物)を半分

50

阻害するために特定の薬物または他の物質(阻害剤)がどの程度必要であるかを示す。

【0051】

第1の化合物の「異性体」は、各分子が第1の化合物と同一の構成分子を含有しているが三次元でのそれらの原子の配置が異なる、別個の化合物である。

【0052】

本明細書において使用される「患者」または「対象」という用語は、ヒト、サル、雌ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはそのトランスジェニック種などの生きている哺乳類生物を意味する。特定の態様では、患者または対象は靈長類である。ヒト対象の非限定的な例としては成人、若年、乳幼児および胎児がある。

【0053】

本明細書において一般的に使用される「薬学的に許容される」とは、正しい医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織、臓器および/または体液と接触させて使用するためには好適であり、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴わず、妥当な損益比に相応している、化合物、原料、組成物および/または剤形を意味する。

【0054】

「薬学的に許容される塩」とは、先に定義の通り薬学的に許容されかつ所望の薬理活性を有する、本発明の化合物の塩を意味する。そのような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸；または1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、3-フェニルプロピオン酸、4,4'-メチレンビス(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、4-メチルビシクロ[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、酢酸、脂肪族モノカルボン酸およびジカルボン酸、脂肪族硫酸、芳香族硫酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクロペンタンプロピオン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ヒドロキシナフト酸、乳酸、ラウリル硫酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、o-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、シュウ酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、フェニル置換アルカン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、tert-ブチル酢酸、トリメチル酢酸などの有機酸と共に形成される酸付加塩が挙げられる。薬学的に許容される塩は、存在する酸性プロトンが無機塩基または有機塩基と反応可能な場合に形成可能な塩基付加塩も含む。許容される無機塩基としては水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウムおよび水酸化カルシウムが挙げられる。許容される有機塩基としてはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどが挙げられる。本発明の任意の塩の一部を形成する特定のアニオンまたはカチオンは、その塩が全体として薬理学的に許容される限り重要ではないということを認識すべきである。薬学的に許容される塩ならびにその調製方法および使用方法のさらなる例はHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)に提示されている。

【0055】

「予防」または「予防する」は、(1) 疾患の危険性がありかつ/または疾患に罹患しやすいことがあるが、疾患の病理または総体症状のいずれかまたは全部を未だ経験していないかまたは示していない対象または患者において、疾患の発症を阻害すること、および/あるいは(2) 疾患の危険性がありかつ/または疾患に罹患しやすいことがあるが、疾患の病理または総体症状のいずれかまたは全部を未だ経験していないかまたは示していない対象または患者において、疾患の病理または総体症状の発症を遅くすることを含む。

【0056】

「プロドラッグ」とは、本発明の阻害剤にインビボで代謝的に変換可能な化合物を意味する。プロドラッグそれ自体は、所与の標的タンパク質に対する活性を有することも有さないこともある。例えば、ヒドロキシ基を含む化合物は、インビボでの加水分解によりヒ

10

20

30

40

50

ドロキシ化合物に変換されるエステルとして投与することができる。インビボでヒドロキシ化合物に変換可能である好適なエステルとしては酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、リン酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン-ビス- -ヒドロキシナフト酸エステル、ゲンチジン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ-p-トルオイル酒石酸エステル、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシルスルファミン酸エステル、キナ酸エステル、アミノ酸エステルなどが挙げられる。同様に、アミン基を含む化合物は、インビボでの加水分解によりアミン化合物に変換されるアミドとして投与することができる。

10

【0057】

ある原子に言及する場合の「飽和」という用語は、その原子が単一の結合のみによって他の原子に接続していることを意味する。

【0058】

「立体異性体」または「光学異性体」は、同一の原子が同一の他の原子に結合しているが三次元でのそれらの原子の配置が異なる、所与の化合物の異性体である。「鏡像異性体」は、左手および右手のように互いの鏡像である所与の化合物の立体異性体である。「ジアステレオマー」は、鏡像異性体ではない所与の化合物の立体異性体である。キラル分子は、立体中心または不斉中心とも呼ばれるキラル中心を含有し、キラル中心は、任意の2個の基の交換が立体異性体を生じさせる基を有する分子中の任意の地点であるが原子であるとは限らない。有機化合物中では、キラル中心は通常炭素原子、リン原子または硫黄原子であるが、他の原子が有機化合物および無機化合物中の立体中心であることも可能である。分子は、複数の立体中心を有することで、多くの立体異性体をそれに与えることができる。その立体異性が四面体不斉中心(例えば四面体炭素)による化合物では、仮説上可能な立体異性体の総数は $2n$ を超える、ここで n は四面体立体中心の数である。多くの場合、対称性を有する分子は最大可能数よりも少ない数の立体異性体を有する。鏡像異性体の50:50混合物をラセミ混合物と呼ぶ。あるいは、一方の鏡像異性体が50%を超える量で存在するように鏡像異性体の混合物を鏡像異性的に濃縮してもよい。通常、鏡像異性体および/またはジアステレオマーは当技術分野において公知の技術を使用して分割または分離することができる。立体化学配置が規定されていない任意の立体中心またはキラリティー軸について、その立体中心またはキラリティー軸がそのR型、S型、または、ラセミ混合物および非ラセミ混合物を含むR型とS型との混合物として存在し得ると想定される。本明細書において使用される「他の立体異性体を実質的に含まない」という語句は、組成物が15%以下、より好ましくは10%以下、さらに好ましくは5%以下、最も好ましくは1%以下の別の立体異性体を含有することを意味する。

20

【0059】

「有効量」、「治療有効量」または「薬学的有効量」とは、疾患を処置するために対象または患者に投与する際に疾患についてそのような処置を実行するために十分な量を意味する。

30

【0060】

「処置」または「処置する」は、(1) 疾患の病理または総体症状を経験するかまたは示す対象または患者において疾患を阻害すること(例えば、病理および/または総体症状のさらなる発生を停止させること)、(2) 疾患の病理または総体症状を経験するかまたは示す対象または患者において疾患を寛解させること(例えば、病理および/または総体症状を逆転させること)、ならびに/あるいは(3) 疾患の病理または総体症状を経験するかまたは示す対象または患者において疾患の任意の測定可能な低下を実行することを含む。

40

【0061】

本明細書において使用される他の略語は以下の通りである。DMSO、ジメチルスルホキシド；NO、一酸化窒素；iNOS、誘導型一酸化窒素合成酵素；COX-2、シクロオキシゲナーゼ-2；FBS、ウシ胎仔血清；IFN またはIFN- 、インターフェロン ； TNF またはTNF- 、

50

腫瘍壞死因子；IL-1、インターロイキン1；HO-1、誘導型ヘムオキシゲナーゼ。

【0062】

上記定義は、参照により本明細書に組み入れられる参考文献のいずれかにおける任意の矛盾する定義に取って代わる。しかし、特定の用語が定義されているという事実を、未定義の任意の用語が不確定であることを示すものと考えるべきではない。むしろ、すべての使用される用語は、当業者が本発明の範囲を認識しつつ本発明を実践することができる用語で本発明を説明するものと考えられる。

【0063】

II. 化合物および合成方法

本開示により提供される化合物は、上記の発明の概要の節、および以下の特許請求の範囲において示される。それらは、実施例の節において概説される方法を使用して作製することができる。これらの方法は、当業者が適用する有機化学の原理および技術を使用してさらに修正および最適化することができる。例えば、そのような原理および技術は、参照により本明細書に組み入れられるMarch's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007)において教示されている。

10

【0064】

本発明の方法において使用される化合物は、1個または複数の不斉置換炭素または窒素原子を含み得るものであり、光学活性体またはラセミ体として単離され得る。したがって、特定の立体化学配置または異性体が特に示されない限り、ある構造のすべてのキラル体、ジアステレオ異性体、ラセミ体、エピマー体、およびすべての幾何異性体が意図される。化合物はラセミ体およびラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして生じ得る。いくつかの態様では、単一のジアステレオマーが得られる。本発明の化合物のキラル中心は、IUPAC 1974年勧告が定義するS配置またはR配置を有し得る。例えば、立体異性体の混合物は、以下の実施例の節において教示される技術、およびその修正を使用して分離することができる。

20

【0065】

本発明の化合物を構成する原子は、そのような原子のすべての同位体形態を含むように意図されている。本発明の化合物は、同位体修飾または同位体濃縮された1個または複数の原子を有する化合物、特に、薬学的に許容される同位体または薬学的研究に有用な同位体を有する化合物を含む。本明細書において使用される同位体は、同一の原子番号を有するが異なる質量数を有する原子を含む。一般例としてかつ非限定的に、水素の同位体としては重水素およびトリチウムが挙げられ、炭素の同位体としては¹³Cおよび¹⁴Cが挙げられる。同様に、本発明の化合物の1個または複数の炭素原子をケイ素原子で置き換えることができると想定される。さらに、本発明の化合物の1個または複数の酸素原子を硫黄原子またはセレン原子で置き換えることができると想定される。

30

【0066】

本発明の化合物はプロドラッグ形態でも存在し得る。プロドラッグが医薬品の数多くの望ましい性質(例えば溶解度、バイオアベイラビリティ、製造性など)を強化することが知られていることから、所望であれば、本発明のいくつかの方法において使用される化合物をプロドラッグ形態で送達してもよい。したがって、本発明は、本発明の化合物のプロドラッグ、およびプロドラッグを送達する方法を想定する。本発明において使用される化合物のプロドラッグは、修飾が日常的操作またはインビボのいずれかで開裂されて親化合物になるように、化合物に存在する官能基を修飾することで調製することができる。したがって、プロドラッグとしては例えば、プロドラッグが対象に投与される際に開裂してヒドロキシ、アミノまたはカルボン酸をそれぞれ形成する任意の基にヒドロキシ基、アミノ基またはカルボキシ基が結合した本明細書に記載の化合物が挙げられる。

40

【0067】

本発明の任意の塩の一部を形成する特定のアニオンまたはカチオンは、その塩が全体として薬理学的に許容される限り重要ではないと認識すべきである。薬学的に許容される塩ならびにその調製方法および使用方法のさらなる例は、参照により本明細書に組み入れら

50

れるHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002)に提示されている。

【0068】

本発明の化合物が、インビボで水素に変換可能な置換基を含むようにさらに修飾された化合物を含むとさらに認識すべきである。これは、加水分解および水素化分解を含むがそれに限定されない酵素学的または化学的手段によって水素原子に変換可能であり得る基を含む。例としてはアシル基、オキシカルボニル基を有する基、アミノ酸残基、ペプチド残基、*o*-ニトロフェニルスルフェニル、トリメチルシリル、テトラヒドロピラニル、ジフェニルホスフィニルなどの加水分解性基が挙げられる。アシル基の例としてはホルミル、アセチル、トリフルオロアセチルなどが挙げられる。オキシカルボニル基を有する基の例としてはエトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル(-C(O)OC(CH₃)₃, Boc)、ベンジルオキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、-(*p*-トルエンスルホニル)エトキシカルボニルなどが挙げられる。好適なアミノ酸残基としてはGly(グリシン)、Ala(アラニン)、Arg(アルギニン)、Asn(アスパラギン)、Asp(アスパラギン酸)、Cys(システイン)、Glu(グルタミン酸)、His(ヒスチジン)、Ile(イソロイシン)、Leu(ロイシン)、Lys(リジン)、Met(メチオニン)、Phe(フェニルアラニン)、Pro(プロリン)、Ser(セリン)、Thr(スレオニン)、Trp(トリプトファン)、Tyr(チロシン)、Val(バリン)、Nva(ノルバリン)、Hse(ホモセリン)、4-Hyp(4-ヒドロキシプロリン)、5-Hyl(5-ヒドロキシリジン)、Orn(オルニチン)および-Alaの残基が挙げられるがそれに限定されない。好適なアミノ酸残基の例としては、保護基で保護されるアミノ酸残基も挙げられる。好適な保護基の例としては、アシル基(ホルミルおよびアセチルなどの)、アリールメトキシカルボニル基(ベンジルオキシカルボニルおよび*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルなどの)、*tert*-ブトキシカルボニル基(-C(O)OC(CH₃)₃, Boc)などを含む、ペプチド合成に通常使用されるものが挙げられる。好適なペプチド残基としては2~5個のアミノ酸残基を含むペプチド残基が挙げられる。これらのアミノ酸またはペプチドの残基はD型、L型またはその混合物の立体化学配置で存在し得る。さらに、アミノ酸残基またはペプチド残基は不斉炭素原子を有し得る。不斉炭素原子を有する好適なアミノ酸残基の例としてはAla、Leu、Phe、Trp、Nva、Val、Met、Ser、Lys、ThrおよびTyrの残基が挙げられる。不斉炭素原子を有するペプチド残基としては、不斉炭素原子を有する1個または複数の構成アミノ酸残基を有するペプチド残基が挙げられる。好適なアミノ酸保護基の例としては、アシル基(ホルミルおよびアセチルなどの)、アリールメトキシカルボニル基(ベンジルオキシカルボニルおよび*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルなどの)、*tert*-ブトキシカルボニル基(-C(O)OC(CH₃)₃)などを含む、ペプチド合成に通常使用されるものが挙げられる。「インビボで水素に変換可能な」置換基の他の例としては、還元的に排除可能である水素化分解性基が挙げられる。好適な還元的に排除可能である水素化分解性基の例としては、アリールスルホニル基(*o*-トルエンスルホニルなどの)、フェニルまたはベンジルオキシで置換されているメチル基(ベンジル、トリチルおよびベンジルオキシメチルなどの)、アリールメトキシカルボニル基(ベンジルオキシカルボニルおよび*o*-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル)、ならびにハロエトキシカルボニル基(-, -, -トリクロロエトキシカルボニルおよび-ヨードエトキシカルボニルなどの)が挙げられるがそれに限定されない。

【0069】

また、本発明の化合物は、本明細書に記載の適応症において使用される場合であれ、他の場合であれ、先行技術において公知の化合物に比べて有効であり、毒性が低く、長時間作用し、強力であり、生じる副作用が少なく、容易に吸収され、かつ/または良好な薬物動態プロファイル(例えば高い経口バイオアベイラビリティおよび/もしくは低いクリアランス)を示し、かつ/または他の有用な薬理学的、物理的もしくは化学的性質を示すことができるという利点を有し得る。

【0070】

III. 生物活性

IFN 誘導性NO産生の抑制に関するアッセイ結果を本発明のいくつかの化合物について

10

20

30

40

50

以下の表1に示す。RAW264.7という見出しでのこの表の右側の列では、結果をバルドキソロンメチル(RTA 402、CDDO-Me)のそれと比較する。利用可能なNQ01-AREルシフェラーゼレポーターアッセイ結果を最後の列に示す。両アッセイに関する詳細は以下の実施例の節に示す。

【 0 0 7 1 】

(表1) IFN 誘導性NO産生の抑制

化合物番号	分子構造	MW	NO IC ₅₀ (nM)	RAW264.7 相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
TX63435		491.66	1.0	0.4	7.2
TX63448		489.65	75	44	
TX63520		477.63	10.1	6.7	5.3

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	NO IC ₅₀ (nM)	RAW264.7 相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
TX63521		504.70	1.1	0.6	
TX63522		527.70	0.4	0.3	4.1
TX63523		558.67	1.0	0.6	5.6

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	RAW264.7		NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
			NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	
TX63545		463.65	0.7	0.3	7.2
TX63546		505.69	1.0	0.6	
TX63555		475.62	1.4	0.5	6.1

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	NO IC ₅₀ (nM)	RAW264.7 相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
TX63556		475.62	69.0	25.6	
TX63557		476.65	2.2	1.0	
TX63558		458.63	0.6	0.3	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	NO IC ₅₀ (nM)	RAW264.7 相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
TX63597		502.69	>25	>12	
TX63614		477.63	11.7	5.9	
TX63616		515.69	0.7	0.5	4.4

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性
TX63618		474.63	8.2	5.9	62.5nMでの誘導倍率
TX63620		448.64	1.2	0.9	
TX63621		526.73	0.8	0.6	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	NO IC ₅₀ (nM)	RAW264.7 相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
TX63622		490.68	3.8	2.3	
TX63680		506.72	7.0	3.6	
TX63681		476.65	1.6	1.1	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	NO IC ₅₀ (nM)	RAW264.7 相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
TX63682		540.68	1.1	0.65	5.7
TX63693		506.68	1.4	0.8	
TX63716		620.82	3.2	2.0	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
TX63717		520.70	0.6	0.4	
TX63749		493.68	3.0	2.1	
TX63778		493.68	50	39	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	NO IC ₅₀ (nM)	RAW264.7 相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
TX63779		477.68	44	34	
TX63784		563.73	7.5	6.2	
TX63785		519.67	20.0	16.4	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	NO IC ₅₀ (nM)	RAW264.7 相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
TX63786		533.70	2.2	1.8	
TX63787		515.69	0.8	0.4	
TX63788		524.69	33.5	32	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	RAW264.7		NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
			NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	
TX63789		501.66	0.6	0.3	
TX63790		545.71	1.1	0.6	
TX63795		521.73	>200	NA	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	RAW264.7 NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
TX63797		479.65	21	17	
TX63798		552.75	1.5	1.2	
TX63799		558.67	1.8	1.6	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	RAW264.7		NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
			NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	
TX63800		520.70	0.9	0.8	
TX63807		560.69	5.8	2.6	
TX63811		529.71	0.3	0.2	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	RAW264.7		NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
			NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	
TX63812		548.76	10.1	4.4	
TX63814		494.67	19.0	8.3	
TX63815		508.69	9.6	4.2	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	NO IC ₅₀ (nM)	RAW264.7 相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
TX63816		478.67	10.2	4.5	
TX63817		460.65	2.6	1.1	
TX63818		594.73	0.8	0.6	

10

20

30

40

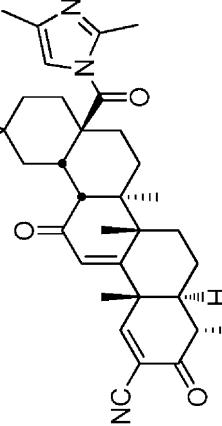
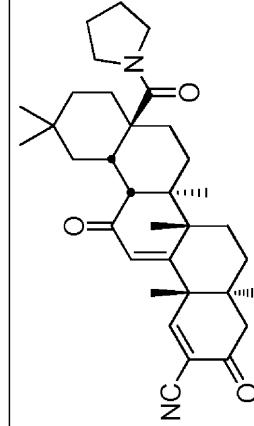
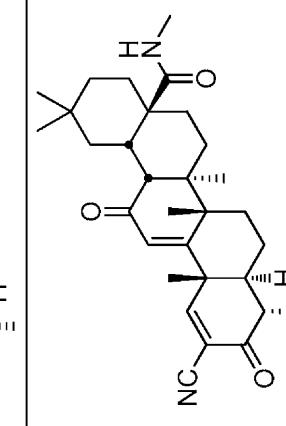
化合物番号	分子構造	MW	NO IC ₅₀ (nM)	RAW264.7 相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
TX63819		534.73	2.7	2.2	
TX63820		505.69	1.5	1.2	
TX63821		561.79	53	41	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性
TX63822		555.75	0.7	0.6	62.5nMでの誘導倍率
TX63823		530.74	0.8	0.6	
TX63824		490.68	1.0	0.5	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	RAW264.7		NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
			NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	
TX63825		532.71	2.0	1.5	
TX63826		519.72	4.4	3.5	
TX63830		510.66	4.6	3.6	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	NO IC ₅₀ (nM)	RAW264.7 相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
TX63831		509.68	21	16.4	
TX63832		466.65	149	89	
TX63833		592.55	88	63	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	RAW264.7		NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
			NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	
TX63839		465.67	4.0	2.9	
TX63840		507.70	2.9	2.1	
TX63841		561.68	4.5	3.2	

10

20

30

40

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	RAW264.7		NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
			NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	
TX63859		525.79	14.6	7.4	
TX63860		497.68	4.1	2.1	
TX63862		491.66	28	22.7	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	RAW264.7		NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
			NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	
TX63863		530.74	1.8	1.5	
TX63864		504.70	1.9	1.5	
TX63865		560.81	9.4	7.6	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性
TX63866		516.71	1.4	1.2	62.5nMでの誘導倍率
TX63867		519.71	1.3	0.7	
TX63869		433.63	3.8	2.9	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	RAW264.7 NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
TX63870		507.66	1.1	0.7	
TX63875		519.72	1.3	1.0	
TX63876		505.69	7.3	5.8	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	RAW264.7		NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
			NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	
TX63877		532.76	1.3	1.1	
TX63878		504.70	1.4	0.9	
TX63880		544.77	1.6	1.2	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	NO IC ₅₀ (nM)	RAW264.7 相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
TX63881		546.74	0.9	0.7	
TX63882		506.68	1.6	1.2	
TX63886		518.73	0.3	0.2	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	RAW264.7 NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
TX63887		586.73	0.8	0.6	
TX63888		574.79	0.3	0.3	
TX63889		544.77	0.4	0.3	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	NO IC ₅₀ (nM)	RAW264.7 相対的 NO IC ₅₀	NQO1-AREアッセイ 62.5nMでの誘導倍率
TX63890		594.77	0.8	0.6	
TX63891		505.69	1.3	1.1	
TX63892		532.76	0.3	0.2	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性
TX63893		558.79	0.5	0.4	62.5nMでの誘導倍率
TX63901		521.69	1.3	0.8	
TX63904		481.67	10.4	6.3	

10

20

30

40

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	RAW264.7		NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
			NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	
TX63910		491.66	304	230	
TX63911		489.65	10.0	7.6	
TX63914		560.77	0.4	0.3	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	RAW264.7		NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
			NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	
TX63915		561.75	4.0	3.1	
TX63916		543.74	0.4	0.3	
TX63918		491.70	0.5	0.5	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	RAW264.7		NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
			NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	
TX63919		505.73	1.4	1.2	
TX63920		533.74	0.9	0.8	
TX63923		465.67	2.5	1.8	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	NO IC ₅₀ (nM)	RAW264.7 相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
TX63925		449.62	0.4	0.3	
TX63928		491.66	0.6	0.4	
TX63929		492.65	0.5	0.3	

10

20

30

40

化合物番号	分子構造	MW	NO IC ₅₀ (nM)	相対的 NO IC ₅₀	NQO1-ARE活性 62.5nMでの誘導倍率
TX63936		451.62	1.1	0.7	
TX63982		562.78	3.5	1.4	
TX63984		542.70	48	18	

【 0 0 7 2 】

10

20

30

40

50

IV. 炎症および/または酸化ストレスに関連する疾患

炎症は、感染性生物または寄生性生物に対する抵抗性、および損傷組織の修復を与える、生物学的プロセスである。炎症は、限局性の血管拡張、発赤、腫脹および疼痛、感染部位または傷害部位に対する白血球の動員、TNF-α およびIL-1などの炎症性サイトカインの産生、ならびに過酸化水素、スーパーオキシドおよびペルオキシナイトライトなどの活性酸素種または活性窒素種の産生を一般的に特徴とする。炎症の後期では、組織リモデリング、血管新生および瘢痕形成(線維症)が、創傷治癒プロセスの一部として生じ得る。正常な状況下では、炎症反応は制御されかつ一時的であり、感染症または傷害が適切に扱われば統合的に消散する。しかし、急性炎症は、制御機構が機能停止した場合は過度でかつ生命を脅かすものになることがある。あるいは、炎症は慢性になりかつ累積的組織損傷または全身合併症を引き起こすこともある。上記で提示される根拠に少なくとも基づいて、本発明の化合物を炎症、または炎症に関連する疾患の処置または予防に使用することができる。

【 0 0 7 3 】

多くの重篤でかつ難治性のヒトの疾患は、炎症状態とは伝統的に見られていなかった、がん、アテローム性動脈硬化症および糖尿病などの疾患を含む炎症プロセスの調節不全を包含する。がんの場合、炎症プロセスは腫瘍の形成、進行、転移および治療抵抗性に関連している。脂質代謝障害と長きにわたり見られていたアテローム性動脈硬化症は、主に炎症状態であり、活性化マクロファージが動脈硬化巣の形成および最終的な破裂において重要な役割を果たすと現在は理解されている。炎症性シグナル伝達経路の活性化は、インスリン抵抗性の発生、および糖尿病性高血糖に関連する末梢組織損傷において役割を果たすこともわかった。スーパーオキシド、過酸化水素、一酸化窒素およびペルオキシナイトライトなどの活性酸素種および活性窒素種の過剰産生は炎症状態の特徴である。ペルオキシナイトライト産生の調節不全のエビデンスが多種多様な疾患において報告された(Szabo et al., 2007; Schulz et al., 2008; Forstermann, 2006; Pall, 2007)。

【 0 0 7 4 】

関節リウマチ、ループス、乾癬および多発性硬化症などの自己免疫疾患は、免疫系における自己対非自己の認識機構および応答機構の機能障害により生じる、患部組織における炎症プロセスの不適切かつ慢性的な活性化を包含する。アルツハイマー病およびパーキンソン病などの神経変性疾患では、神経損傷は、ミクログリアの活性化、および高レベルの誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)などの炎症促進性タンパク質に相關している。腎不全、心不全、肝不全および慢性閉塞性肺疾患などの慢性臓器不全は、線維症の発生および臓器機能の最終的な損失につながる慢性の酸化ストレスおよび炎症の存在に緊密に関連している。大血管および小血管を裏打ちする血管内皮細胞における酸化ストレスは、内皮障害につながることがあり、全身性心血管疾患、糖尿病合併症、慢性腎疾患および他の臓器不全形態、ならびに中枢神経系および網膜の変性疾患を含むいくつかの他の老化関連疾患の発生における重要な寄与要因であると考えられる。

【 0 0 7 5 】

多くの他の障害は、炎症性腸疾患を含む、患部組織における酸化ストレスおよび炎症；炎症性皮膚疾患；放射線療法および化学療法に関する粘膜炎；ぶどう膜炎、緑内障、黃斑変性症、および各種形態の網膜症などの眼疾患；移植不全および移植拒絶反応；虚血再灌流障害；慢性疼痛；変形性関節症および骨粗鬆症を含む、骨および関節の変性状態；喘息および囊胞性線維症；発作性障害；ならびに統合失調症、うつ病、双極性障害、外傷後ストレス障害、注意欠陥障害、自閉スペクトル障害、および神経性食欲不振症などの摂食障害を含む神経精神医学的状態を包含する。炎症性シグナル伝達経路の調節不全は、筋ジストロフィーおよび各種形態の悪液質を含む筋消耗疾患の病理の主な要因であると考えられる。

【 0 0 7 6 】

生命を脅かす種々の急性障害は、膵臓、腎臓、肝臓または肺を包含する急性臓器不全、心筋梗塞または急性冠血管症候群、脳卒中、敗血症性ショック、外傷、重度の火傷、およ

10

20

30

40

50

びアナフィラキシーを含む、炎症性シグナル伝達の調節不全も包含する。

【0077】

感染性疾患の多くの合併症は、炎症反応の調節不全も包含する。炎症反応は侵入する病原体を死滅させることができるが、過度な炎症反応は相当に破壊的であることもあり、いくつかの場合では、患部組織における一次損傷源であることがある。さらに、過度の炎症反応は、TNF-α およびIL-1などの炎症性サイトカインの過剰産生による全身合併症につながることもある。これは、重度のインフルエンザ、重度の急性呼吸器症候群、および敗血症により生じる死亡の要因であると考えられる。

【0078】

iNOSまたはシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)のいずれかの異常なまたは過度の発現は、多くの疾患プロセスの発症に関係づけられた。例えば、NOが強力な変異原であること(Tamir and Tannebaum, 1996)、および一酸化窒素がCOX-2を活性化することもあること(Salvemini et al., 1994)は明らかである。さらに、発がん物質アゾキシメタンが誘導するラット結腸腫瘍においてiNOSが著しく増加している(Takahashi et al., 1997)。オレアノール酸の一連の合成トリテルペノイド類似体は、マウスマクロファージにおける誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)およびCOX-2のIFN-αによる誘導などの細胞炎症プロセスの強力な阻害剤であることがわかった。いずれも参考により本明細書に組み入れられるHonda et al. (2000a); Honda et al. (2000b)およびHonda et al. (2002)を参照。

【0079】

一局面では、本明細書に開示される化合物は、-インターフェロンに対する曝露により誘導されるマクロファージ由来RAW 264.7細胞において一酸化窒素の産生を阻害するそれらの能力を特徴とする。それらは、NQO1などの抗酸化タンパク質の発現を誘導しつつCOX-2および誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)などの炎症促進性タンパク質の発現を減少させるそれらの能力をさらに特徴とする。これらの特性は、がん、電離放射線に対する局所曝露または全身曝露による合併症、放射線療法または化学療法により生じる粘膜炎、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症を含む心血管疾患、虚血再灌流障害、腎不全および心不全を含む急性および慢性臓器不全、呼吸器疾患、糖尿病および糖尿病合併症、重度のアレルギー、移植拒絶反応、移植片対宿主病、神経変性疾患、眼および網膜の疾患、急性疼痛および慢性疼痛、変形性関節症および骨粗鬆症を含む変性骨疾患、炎症性腸疾患、皮膚炎および他の皮膚疾患、敗血症、火傷、発作性障害、ならびに精神神経障害を含む、酸化ストレスおよび炎症プロセスの調節不全を包含する多種多様な疾患および障害の処置に関係がある。

【0080】

理論に拘束されるものではないが、抗酸化/抗炎症Keap1/Nrf2/ARE経路の活性化は、本明細書に開示される化合物の抗炎症特性と抗腫瘍形成特性との両方に関係していると考えられる。

【0081】

別の局面では、高レベルの酸化ストレスが引き起こす状態を1つまたは複数の組織において有する患者を処置するために、本明細書に開示される化合物を使用することができる。酸化ストレスは、異常に高いかまたは持続性のレベルのスーパーオキシド、過酸化水素、一酸化窒素およびペルオキシナイトライド(一酸化窒素とスーパーオキシドとの反応により形成される)などの活性酸素種により生じる。酸化ストレスは急性炎症または慢性炎症のいずれかを伴うことがある。酸化ストレスは、ミトコンドリア機能障害、マクロファージおよび好中球などの免疫細胞の活性化、電離放射線などの外部作用物質、または細胞毒性化学療法薬(例えばドキソルビシン)に対する急性の曝露、外傷または他の急性組織傷害、虚血再灌流、循環不良または貧血、限局性または全身性の低酸素症または高酸素症、高レベルの炎症性サイトカインおよび他の炎症関連タンパク質、ならびに/あるいは高血糖または低血糖などの他の異常な生理状態により引き起こされることがある。

【0082】

心筋梗塞、腎不全、移植不全および移植拒絶反応、脳卒中、心血管疾患および自己免疫

10

20

30

40

50

疾患のモデルを含む、多くのそのような状態の動物モデルにおいて、Nrf2経路の標的遺伝子である誘導型ヘムオキシゲナーゼ(HO-1)の発現の刺激が、著しい治療効果を有することがわかった(例えばSacerdoti et al., 2005; Abraham & Kappas, 2005; Bach, 2006; Ara ujo et al., 2003; Liu et al., 2006; Ishikawa et al., 2001; Kruger et al., 2006; Satoh et al., 2006; Zhou et al., 2005; Morse and Choi, 2005; Morse and Choi, 2002)。この酵素は遊離ヘムを鉄、一酸化炭素(CO)およびビリベルジン(続いて強力な抗酸化分子であるビリルビンに変換される)に分解する。

【 0 0 8 3 】

別の局面では、炎症により増悪した酸化ストレスにより生じる急性および慢性の組織損傷または臓器不全の予防または処置に本発明の化合物を使用することができる。この分類に属する疾患の例としては、心不全、肝不全、移植不全および移植拒絶反応、腎不全、肺炎、線維性肺疾患(特に囊胞性線維症、COPD、および特発性肺線維症)、糖尿病(合併症を含む)、アテローム性動脈硬化症、虚血再灌流障害、縁内障、脳卒中、自己免疫疾患、自閉症、黄斑変性症、ならびに筋ジストロフィーが挙げられる。例えば、自閉症の場合、中枢神経系における酸化ストレスの増加が疾患の発生に寄与し得ることを、研究は示唆している(Chauhan and Chauhan, 2006)。

【 0 0 8 4 】

エビデンスはまた、酸化ストレスおよび炎症を、精神病、大うつ病および双極性障害などの精神障害；てんかんなどの発作性障害；偏頭痛、神経因性疼痛または耳鳴などの疼痛および感覚症候群；ならびに注意欠陥障害などの拳動症候群を含む、中枢神経系の多くの他の障害の発生および病理に結びつける。例えば、いずれも参照により本明細書に組み入れられるDickerson et al., 2007; Hanson et al., 2005; Kendall-Tackett, 2007; Lencz et al., 2007; Dudhgaonkar et al., 2006; Lee et al., 2007; Morris et al., 2002; Ruster et al., 2005; McIver et al., 2005; Sarchielli et al., 2006; Kawakami et al., 2006; Ross et al., 2003を参照。例えば、高レベルのTNF、インターフェロン およびIL-6を含む炎症性サイトカインは主な精神疾患に関連している(Dickerson et al., 2007)。ミクログリア活性化も主な精神疾患に結びついている。したがって、炎症性サイトカインの下方制御およびミクログリアの過度の活性化の阻害が、統合失調症、大うつ病、双極性障害、自閉スペクトル障害および他の精神神経障害の患者において有益である可能性がある。

【 0 0 8 5 】

したがって、単独の酸化ストレスまたは炎症により増悪する酸化ストレスを包含する病理では、処置は、治療有効量の先にまたは本明細書の至る所で記載の化合物などの本発明の化合物を対照に投与する段階を含み得る。処置は、予測可能な酸化ストレス状態(例えば臓器移植、もしくはがん患者に対する放射線療法の施行)の前に予防的に施行可能であるか、または確立した酸化ストレスおよび炎症を包含する設定において治療的に施行可能である。

【 0 0 8 6 】

敗血症、皮膚炎、自己免疫疾患および変形性関節症などの炎症状態の処置に、本明細書に開示される化合物を一般に適用することができる。一局面では、本発明の化合物を使用することで、例えばNrf2の誘導および/またはNF- Bの阻害により炎症性疼痛および/または神経因性疼痛を処置することができる。

【 0 0 8 7 】

いくつかの態様では、がん、炎症、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、自閉症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、関節リウマチ、ループス、クローン病および乾癬などの自己免疫疾患、炎症性腸疾患、その発症が一酸化窒素またはプロスタグランジンのいずれかの過剰産生を包含すると考えられるすべての他の疾患、ならびに単独の酸化ストレスまたは炎症により増悪する酸化ストレスを包含する病理などの疾患の処置および予防に、本明細書に開示される化合物を使用することができる。

【 0 0 8 8 】

10

20

30

40

50

炎症の別の局面はプロスタグランジンEなどの炎症性プロスタグランジンの産生である。これらの分子は血管拡張、血漿の血管外漏出、限局性疼痛、高温、および炎症の他の症状を促進する。酵素COX-2の誘導型がそれらの産生に関連しており、高レベルのCOX-2が炎症組織に見られる。したがって、COX-2の阻害は炎症の多くの症状を緩和することができ、いくつかの重要な抗炎症薬(例えばイブプロフェンおよびセレコキシブ)はCOX-2活性を阻害することで作用する。しかし、最近の研究は、シクロペントノンプロスタグランジン(cyPG)のあるクラス(例えば15-デオキシプロスタグランジンJ2、別名PGJ2)が、炎症の組織的消散を刺激する上で役割を果たすことを示した(例えばRajakariar et al., 2007)。COX-2はシクロペントノンプロスタグランジンの産生にも関連している。したがって、COX-2の阻害は、炎症の完全消散に干渉することで、潜在的に組織中の活性化免疫細胞の残留を促進しつつ慢性的な「くすぶり型の」炎症を導くことがある。この効果は、選択的COX-2阻害剤を長期間使用する患者における心血管疾患の発生率の増加の原因であることがある。10

【0089】

一局面では、本明細書に開示される化合物を使用することで、レドックス感受性転写因子の活性を制御するタンパク質上の制御システイン残基(RCR)を選択的に活性化することにより細胞内の炎症促進性サイトカインの産生を調節することができる。cyPGによるRCRの活性化は、抗酸化および細胞保護転写因子Nrf2の活性を強力に誘導し、かつ酸化促進性および炎症促進性転写因子NF- κ BおよびSTATの活性を抑制するという、消散促進プログラムを開始させることができた。いくつかの態様では、これは、抗酸化および還元分子(NQO1、HO-1、SOD1、-GCS)の産生を増加させ、酸化ストレスならびに酸化促進性および炎症促進性分子(iNOS、COX-2、TNF- α)の産生を減少させる。いくつかの態様では、本発明の化合物は、炎症の消散を促進しつつ宿主に対する過度の組織損傷を制限することで、炎症事象を宿す細胞を非炎症状態に復帰させることができる。20

【0090】

V. 薬学的製剤および投与経路

本開示の化合物を種々の方法で、例えば経口的にまたは注射(例えば皮下、静脈内、腹腔内など)で投与することができる。投与経路に応じて、活性化合物を材料中にコーティングすることで、化合物を不活性化し得る酸の作用および他の自然条件から化合物を保護することができる。疾患または創傷部位の持続灌流/点滴によりそれらを投与することもできる。30

【0091】

非経口投与以外で治療用化合物を投与するには、化合物をその不活性化を防ぐ材料でコーティングするかまたは化合物をそれと同時に投与する必要がある。例えば、治療用化合物を適切な担体、例えばリポソーム、または希釈剤中で患者に投与することができる。薬学的に許容される希釈剤としては食塩水および緩衝水溶液が挙げられる。リポソームとしては水中油中水型CGF乳濁液および従来のリポソームが挙げられる(Strejan et al., 1984)。

【0092】

治療用化合物を非経口投与、腹腔内投与、脊髄内投与または脳内投与することもできる。分散液をグリセリン、液体ポリエチレングリコールおよびその混合物中、ならびに油中で調製することができる。普通の貯蔵および使用条件下で、これらの製剤は、微生物の成長を防ぐための防腐剤を含有し得る。40

【0093】

注射液での使用に好適な薬学的組成物としては、滅菌水溶液(水溶性の場合)または水性懸濁液、および滅菌注射用溶液または懸濁液の即時調製用の滅菌粉末が挙げられる。例えば、参照により本明細書に組み入れられる2009年2月13日出願の「Amorphous Solid Dispersions of CDDO-Me for Delayed Release Oral Dosage Compositions」と題するJ. Zhangによる米国特許出願を参照。いずれの場合でも、組成物は滅菌されなければならず、容易なシリンジ注入可能性が存在する程度に流動的でなければならない。それは製造条件50

および貯蔵条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保存されなければならない。担体は、水、エタノール、ポリオール(グリセリン、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールなどの)、その好適な混合物、ならびに植物油を例えれば含有する溶媒または分散媒であり得る。例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散液の場合の必要な粒径の維持、および界面活性剤の使用により、適当な流動性を維持することができる。微生物の作用の阻止を各種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、アスコルビン酸、チメロサールなどで実現することができる。多くの場合、等張化剤、例えば糖、塩化ナトリウム、またはマンニトールおよびソルビトールなどの多価アルコールを組成物中に含むことが好ましい。注射用組成物の長期吸収を、組成物中に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またはゼラチンを含むことでもたらすことができる。

【0094】

所要量の治療用化合物を適切な溶媒中に、先に列挙した成分のうち1つまたは組み合わせを必要に応じて組み入れた後、濾過滅菌を行うことで、滅菌注射用溶液を調製することができる。一般に、塩基性分散媒および先に列挙したものからの必要な他の成分を含有する滅菌担体に治療用化合物を組み入れることで、分散液は調製される。滅菌注射用溶液の調製用の滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、有効成分(すなわち治療用化合物)と任意のさらなる所望の成分との粉末を、既に滅菌濾過したその溶液から得る、真空乾燥および凍結乾燥である。

【0095】

治療用化合物を、例えば不活性希釈剤または同化可能な食用担体と共に経口投与することができる。治療用化合物および他の成分を硬もしくは軟シェルゼラチンカプセルに封入するか、錠剤に圧縮するか、または対象の食事に直接組み入れることもできる。治療用経口投与では、治療用化合物を賦形剤と共に組み入れて、経口摂取用錠剤、バッカル錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液剤、シロップ剤、オブラート剤などの形態で使用することができる。組成物および製剤中の治療用化合物の割合は当然異なり得る。そのような治療上有用な組成物中の治療用化合物の量は、好適な投与量が得られる量である。

【0096】

投与の容易さおよび投与量の均一性が理由で、単位剤形で非経口組成物を調剤することが特に有利である。本明細書において使用される単位剤形とは、処置される対象用の単位投与量として適した物理的に別々の単位を意味し、各単位は、所要の薬学担体と共同して所望の治療効果を生成するように計算される所定量の治療用化合物を含む。本発明の単位剤形の規格は(a) 治療用化合物の独自の特徴、および実現すべき特定の治療効果、ならびに(b) 患者における選択される状態の処置用にそのような治療用化合物を調合する当技術分野に内在的な限界により決定づけられかつそれに直接依存する。

【0097】

治療用化合物を皮膚、眼または粘膜に局所投与することもできる。あるいは、肺に対する局部送達が望ましい場合、乾燥粉末またはエアロゾル製剤での吸入により治療用化合物を投与することができる。

【0098】

患者において状態に関連する状態を処置するために十分な治療有効投与量で、活性化合物を投与する。例えば、実施例および図面に示すモデル系などの、ヒトにおいて疾患を処置する上での有効性を予測可能な動物モデル系において、化合物の有効性を評価することができる。

【0099】

対象に投与される本開示の化合物または本開示の化合物を含む組成物の実際の投与量は、年齢、性別、体重、状態の重症度、処置される疾患の種類、以前のまたは同時の治療介入、対象の特発性、および投与経路などの身体的および生理的要因により決定することができる。これらの要因は当業者が決定可能である。通常、投与を担う開業医は、組成物中

10

20

30

40

50

の有効成分の濃度、および個々の対象に適切な用量を決定する。任意の合併症に際しては、個々の医師が投与量を調整することができる。

【0100】

通常、有効量は、毎日、1日間または数日間の1回または複数回の用量投与において、約0.001mg/kg～約1,000mg/kg、約0.01mg/kg～約750mg/kg、約100mg/kg～約500mg/kg、約1.0mg/kg～約250mg/kg、約10.0mg/kg～約150mg/kgで変動する(当然、投与様式および先に論じた要因に依存する)。他の好適な用量範囲としては1日当たり1mg～10000mg、1日当たり100mg～10000mg、1日当たり500mg～10000mg、および1日当たり500mg～1000mgが挙げられる。いくつかの特定の態様では、量は1日当たり10,000mg未満、1日当たり750mg～9000mgの範囲である。

10

【0101】

有効量は1mg/kg/日未満、500mg/kg/日未満、250mg/kg/日未満、100mg/kg/日未満、50mg/kg/日未満、25mg/kg/日未満または10mg/kg/日未満であり得る。あるいは、それは1mg/kg/日～200mg/kg/日の範囲であり得る。例えば、糖尿病患者の処置に関して、単位投与量は、未処置対象に比べて血糖を少なくとも40%減少させる量であり得る。別の態様では、単位投与量は、非糖尿病対象の血糖値の±10%であるレベルまで血糖を減少させる量である。

【0102】

他の非限定的な例では、用量は、投与1回当たり約1マイクログラム/kg/体重、約5マイクログラム/kg/体重、約10マイクログラム/kg/体重、約50マイクログラム/kg/体重、約100マイクログラム/kg/体重、約200マイクログラム/kg/体重、約350マイクログラム/kg/体重、約500マイクログラム/kg/体重、約1ミリグラム/kg/体重、約5ミリグラム/kg/体重、約10ミリグラム/kg/体重、約50ミリグラム/kg/体重、約100ミリグラム/kg/体重、約200ミリグラム/kg/体重、約350ミリグラム/kg/体重、約500ミリグラム/kg/体重～約1000mg/kg/体重以上、およびその中の導出可能な任意の範囲も含み得る。ここで列挙した数字から導出可能な範囲の非限定的な例では、約5mg/kg/体重～約100mg/kg/体重、約5マイクログラム/kg/体重～約500ミリグラム/kg/体重などの範囲を、先に記載の数字に基づいて投与することができる。

20

【0103】

特定の態様では、本開示の薬学的組成物は、例えば少なくとも約0.1%の本開示の化合物を含み得る。他の態様では、本開示の化合物は、例えば単位の重量の約2%～約75%、または約25%～約60%、およびその中の導出可能な任意の範囲を占めることができる。

30

【0104】

単一用量または複数用量の薬剤が想定される。複数用量の送達用の所望の時間間隔は、日常的にすぎない実験法を使用する当業者が決定することができる。一例として、約12時間の間隔で2用量を毎日対象に投与することができる。いくつかの態様では、薬剤を1日1回投与する。

【0105】

薬剤を日常的スケジュールで投与することができる。本明細書において使用される日常的スケジュールとは、所定の指定された期間を意味する。日常的スケジュールは、そのスケジュールが所定のものである限り、長さが同一である期間または異なる期間を含し得る。例えば、日常的スケジュールは、1日2回、毎日、2日毎、3日毎、4日毎、5日毎、6日毎、毎週、毎月、またはその中で設定される任意の数の日もしくは週毎の投与を含し得る。あるいは、所定の日常的スケジュールは、最初の1週間は毎日2回、続いて数ヶ月は毎日1回の投与などを含し得る。他の態様では、本発明は、薬剤を経口摂取可能な日常的スケジュール、およびそのタイミングが食物摂取に依存するかまたは依存しない日常的スケジュールを提供する。したがって、例えば、対象が摂食したかまたはこれから摂食するかにかかわらず、薬剤を毎朝および/または毎晩摂取することができる。

40

【0106】

VI. 併用療法

50

単独療法としての使用に加えて、本発明の化合物は併用療法においても用途を見出す。有効な併用療法は、両薬剤を含む単一の組成物または薬理学的製剤により、または一方の組成物が本発明の化合物を含み、他方が第2の薬剤を含む、同時投与される2つの別個の組成物もしくは製剤により、実現することができる。あるいは、この療法は、数分～数ヶ月の範囲の間隔で、他の薬剤処置に先行または後続する。

【0107】

そのような併用療法の非限定的な例としては、本発明の1つまたは複数の化合物と別の抗炎症薬、化学療法薬、放射線療法、抗うつ薬、統合失調症治療薬、抗痙攣薬、気分安定薬、抗感染症薬、降圧薬、コレステロール低下薬または他の血液脂質モジュレーター、体重減少を促進するための薬剤、抗血栓薬、心筋梗塞または脳卒中などの心血管事象を処置または予防するための薬剤、抗糖尿病薬、移植拒絶反応または移植片対宿主病を減少させるための薬剤、抗関節炎薬、鎮痛薬、抗喘息薬または他の呼吸器疾患処置薬、あるいは皮膚障害の処置または予防のための薬剤との組み合わせが挙げられる。本発明の化合物と、がんワクチンを含む(但しそれに限定されない)、がんに対する患者の免疫応答を向上させるように設計された薬剤とを組み合わせることができる。参考により本明細書に組み入れられるLu et al. (2011)を参照。

10

【実施例】

【0108】

VII. 実施例

20

以下の実施例は、本発明の好ましい態様を示すために含まれる。当業者は、以下の実施例で開示される技術が、本発明の実行において十分に機能することを本発明者が発見した技術を代表するものであり、したがってその実行の好ましい様式を構成すると考えられうることを認識すべきである。しかし、当業者は、本開示に照らして、本発明の真意および範囲を逸脱することなく、開示されている具体的な態様に多くの変更を行い、なお類似または同様の結果を得ることができることを認識すべきである。

【0109】

方法および材料

一酸化窒素産生および細胞生存率

RAW264.7マウスマクロファージを、96ウェルプレートに、RPMI1640 + 0.5% FBS中30,000細胞/ウェルで三つ組でブレーティングし、5% CO₂と共に37℃でインキュベートした。翌日、細胞をDMSOまたは薬物(0～200nM用量範囲)で2時間予め処理した後、組換え型マウスIFN (R&D Systems)で24時間処理した。培地中の一酸化窒素濃度はGriess試薬系(Promega)を使用して決定した。細胞生存率はWST-1試薬(Roche)を使用して決定した。IC₅₀値を、細胞生存率に対して正規化されたIFN 誘導性一酸化窒素産生の抑制に基づいて決定した。

30

【0110】

NQ01-AREルシフェラーゼレポーターアッセイ

このアッセイは、培養哺乳動物細胞中のNrf2転写因子の内在的活性の定量的評価を可能にする。NQ01-AREルシフェラーゼレポータープラスミドからのホタルルシフェラーゼの発現は、ヒトNADPH:キノンオキシドレダクターゼ1(NQ01)遺伝子のプロモーター領域内で同定された抗酸化応答エレメント(ARE)に対応する特異的エンハンサー配列にNrf2を結合させることで制御される(Xie et al., 1995)。プラスミドは、HindIII/XbaIクローニング部位を使用するpLuc-MCSベクター(ニュージャージー州ピスカタウェイ、GenScript Corp.)に、ヒトNQ01-AREを包含する配列

40

5'-CAGTCACAGTGACTCAGCAGAATCTG-3' (SEQ ID NO:1)

を挿入することで構築された。アッセイは、10% FBSならびにペニシリンおよびストレプトマイシン(各)100U/mlを補充したDMEM(Invitrogen)中で維持されたHuH7細胞において行われる。アッセイでは、細胞を96ウェルプレートに、ウェル当たり17,000細胞でブレーティングする。24時間後、リポフェクタミン2000形質移入試薬(Invitrogen)を使用して細胞にNQ01-AREレポータープラスミドおよびpRL-TKプラスミド各50ngを同時形質移入する。pRL-TKプラスミドは、ウミシイタケルシフェラーゼを構成的に発現させ、形質移入レベルの

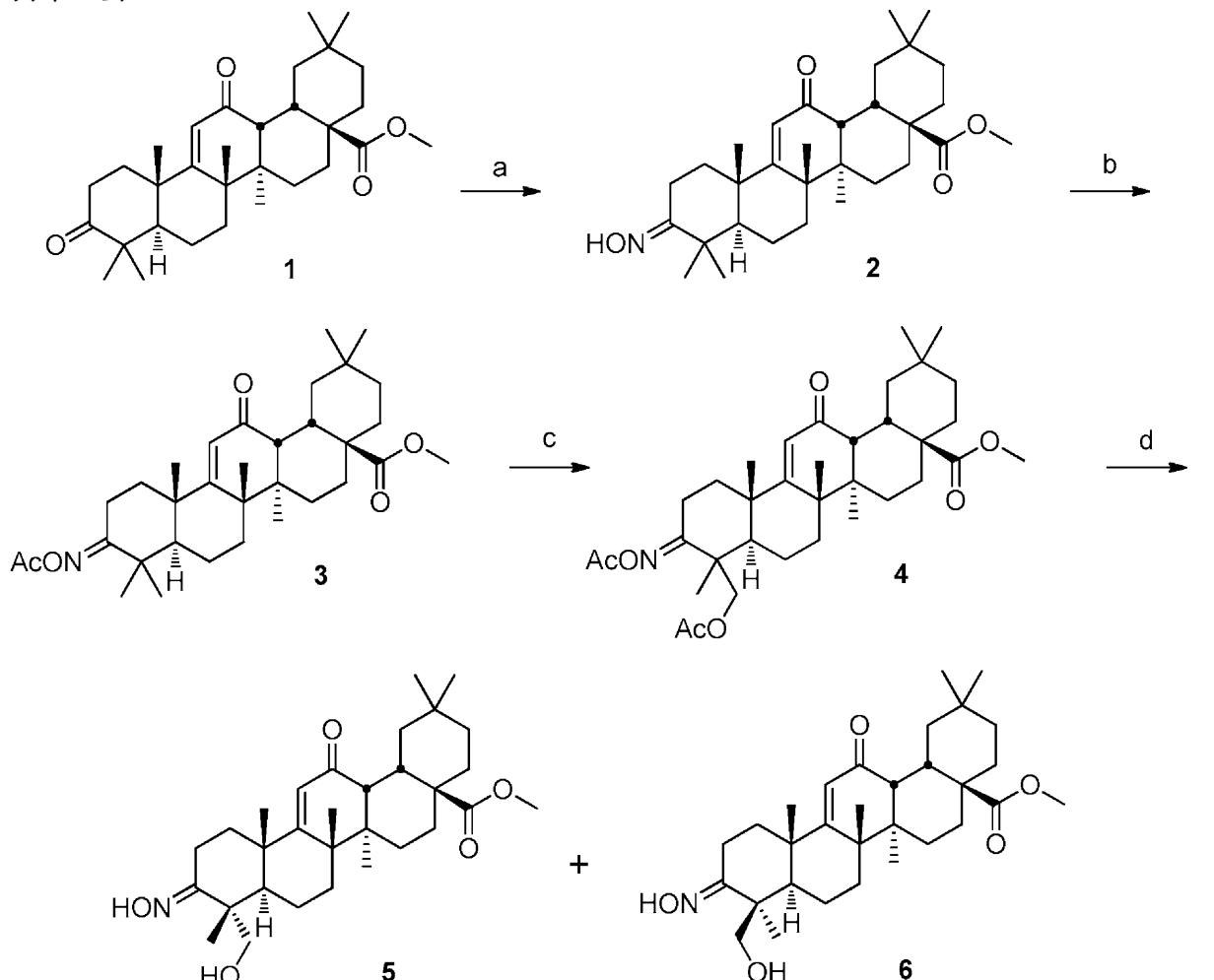
50

正規化用の内部標準として使用される。形質移入の30時間後、細胞を化合物(0~1 μMの範囲の濃度)で18時間処理する。ホタルおよびウミシイタケルシフェラーゼ活性をDual-Gloルシフェラーゼアッセイ(ウィスコンシン州マジソン、Promega Corp.)によってアッセイし、発光シグナルをL-Max IIルミノメーター(Molecular Devices)上で測定する。ホタルルシフェラーゼ活性をウミシイタケ活性に対して正規化し、正規化されたホタル活性の媒体対照(DMSO)に対する誘導倍率を計算する。濃度62.5nMでの誘導倍率を、Nrf2転写活性を誘導するための化合物の相対的効力を比較するために使用する。参照により本明細書に組み入れられるXie ら(1995)を参照。

【0111】

合成スキーム、試薬および収率

スキーム1



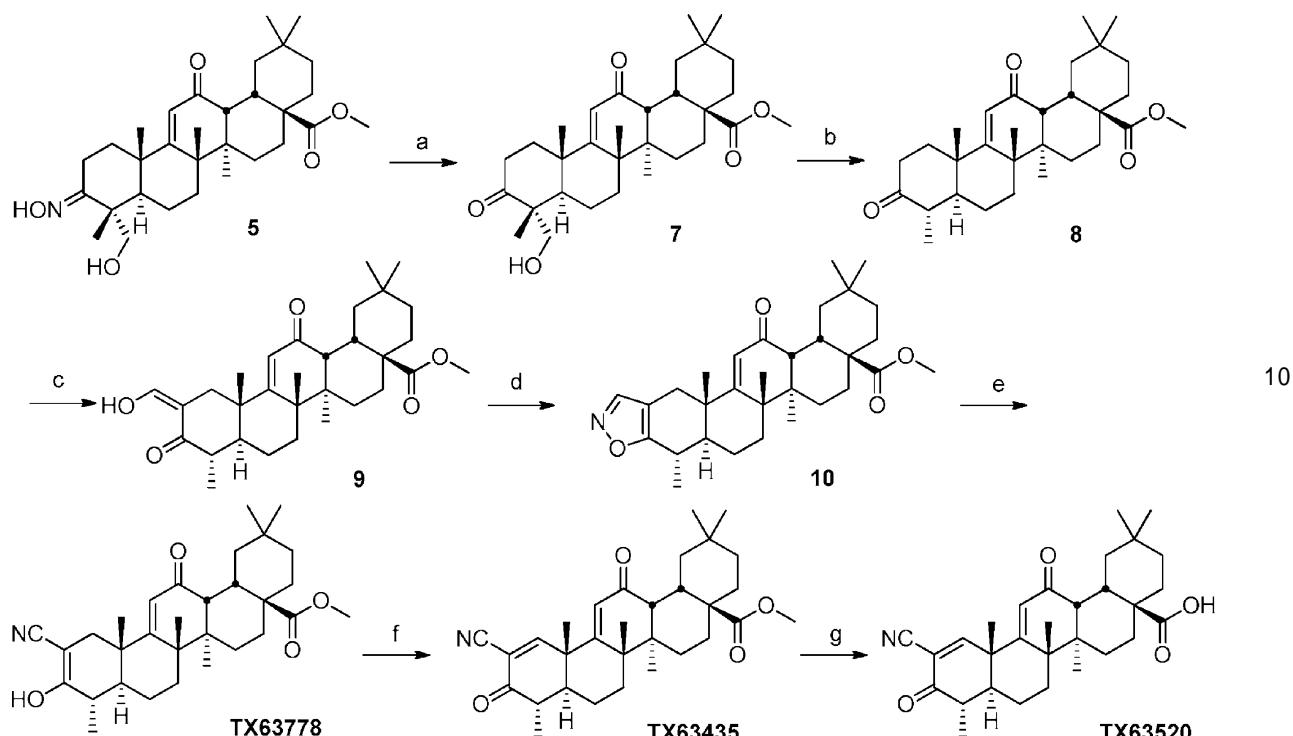
試薬および条件: a) NH₂OH-HCl、NaOAc、CH₂Cl₂、MeOH、70 °C、1.5時間； b) AcOH、Ac₂O、室温、2時間； c) PhI(OAc)₂、Pd(OAc)₂、60 °C、24時間、1より48%； d) K₂CO₃、MeOH、0 ~室温、1時間、5について75%、6について11%。

【0112】

スキーム2

JP 6129084 B2 2017.5.17

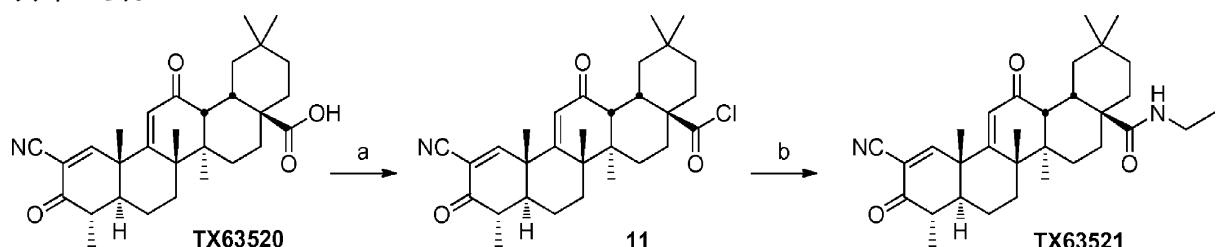
40



試薬および条件: a) NaHSO_3 、 EtOH 水溶液、還流、3時間、85%; b) キシレン、還流、28時間、85%; c) HCO_2Et 、 NaOMe 、0 ~ 室温、2.5時間; d) $\text{NH}_2\text{OH}-\text{HCl}$ 、 EtOH 水溶液、55 、3時間、7より76%; e) NaOMe 、 MeOH 、55 、2時間; f) (i) DBDMH、 DMF 、0 、1時間; (ii) Py、55 、3.5時間、9より85%; g) LiI 、 DMF 、150 、4時間、64%。

【0113】

スキーム3

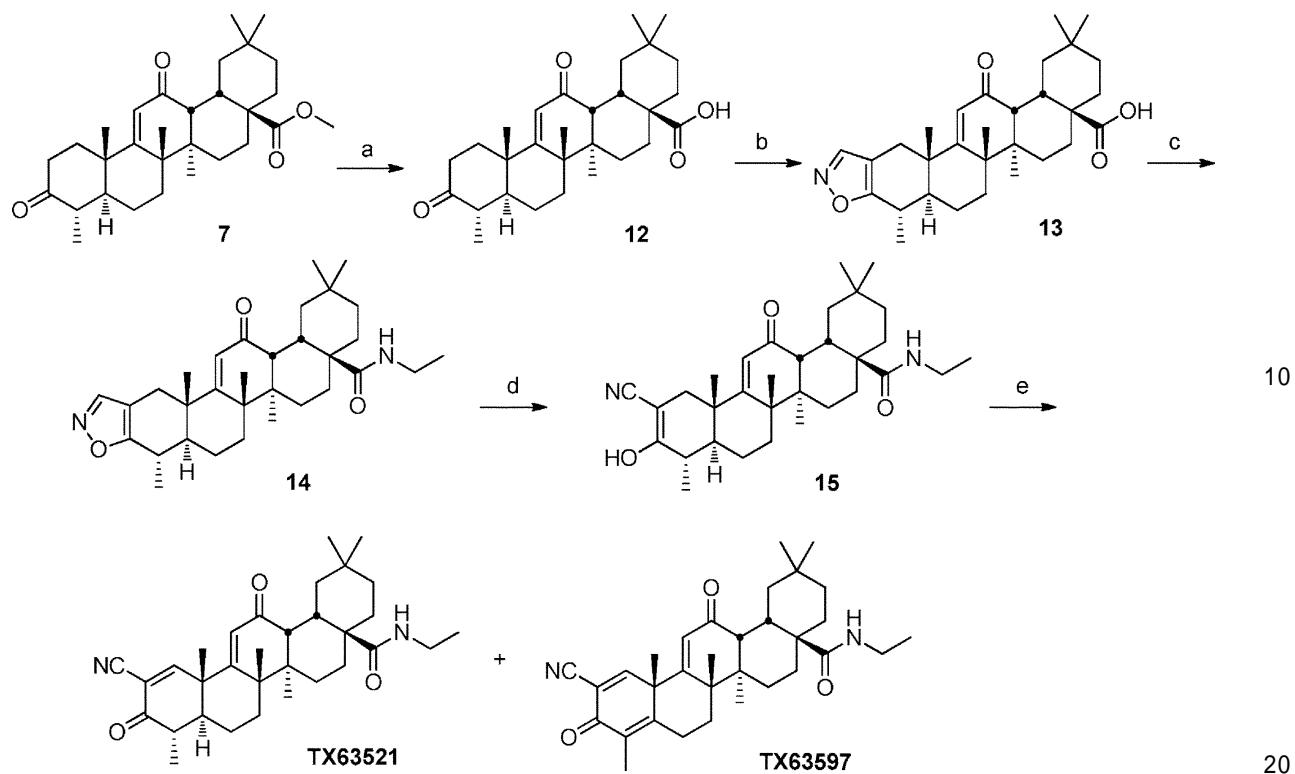


試薬および条件: a) 塩化オキサリル、 DMF (触媒)、 CH_2Cl_2 、0 ~ 室温、2時間; b) EtNH_2 、 CH_2Cl_2 、 THF 、0 、30分、100%。

【0114】

スキーム4

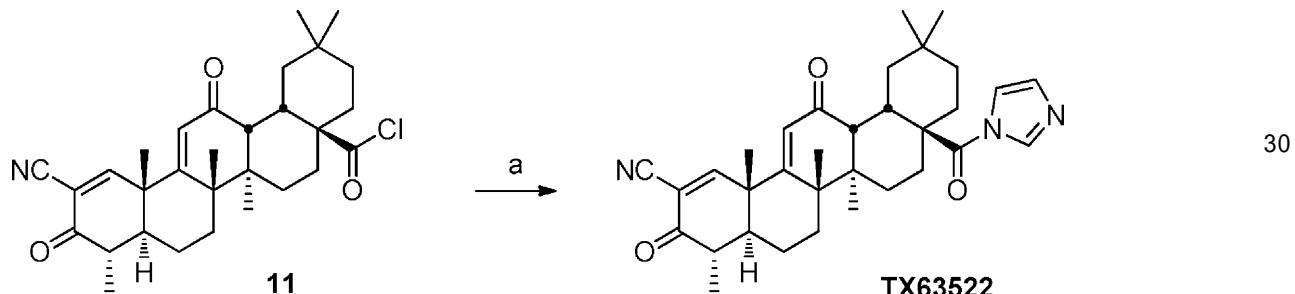
TX63521の代替合成経路



試薬および条件: a) LiI、DMF、150 °C、5~8時間、93%; b) (i) HCOOEt、NaOMe、MeOH、0 °C~室温、1時間; (ii) NH₂OH-HCl、55 °C、3時間、80%; c) (i) (COCl)₂、CH₂Cl₂、DMF、0 °C~室温、2時間; (ii) EtNH₂、CH₂Cl₂、THF、0 °C、40分、86%; d) NaOMe、MeOH、55 °C、2時間、92%; e) (i) DBDMH、DMF、0 °C、1時間; (ii) Py、55 °C、3時間、82%。

【 0 1 1 5 】

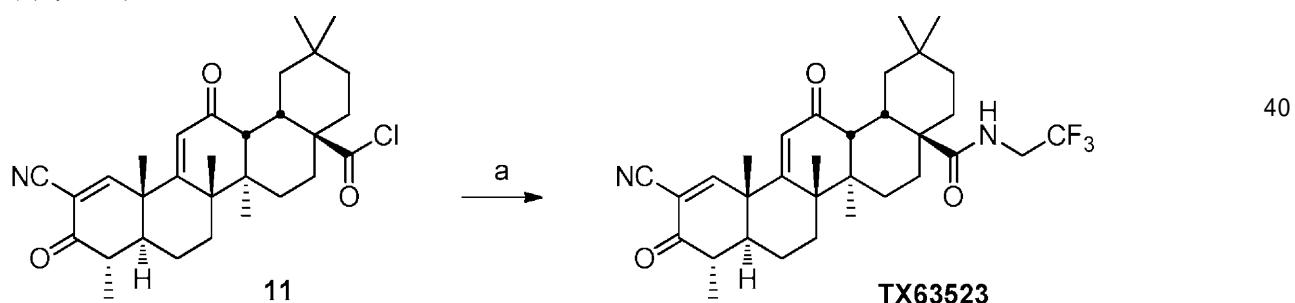
スキーム5



試薬および条件: a) イミダゾール、ベンゼン、10 ℃、70分、77%。

[0 1 1 6]

スキーム6

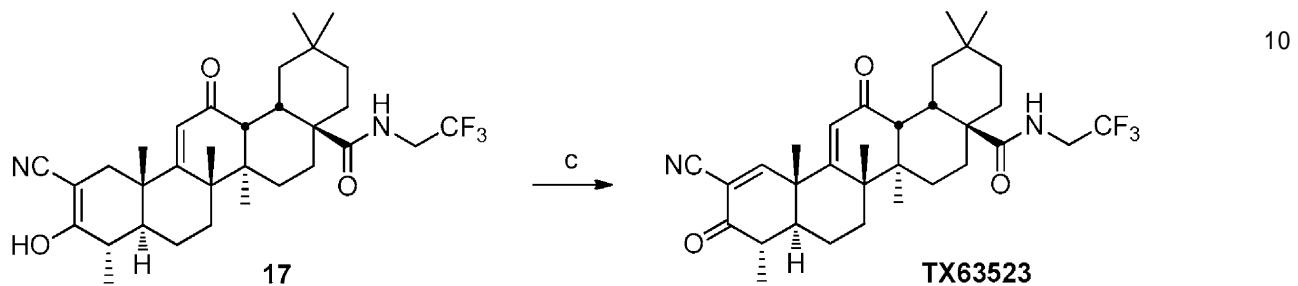
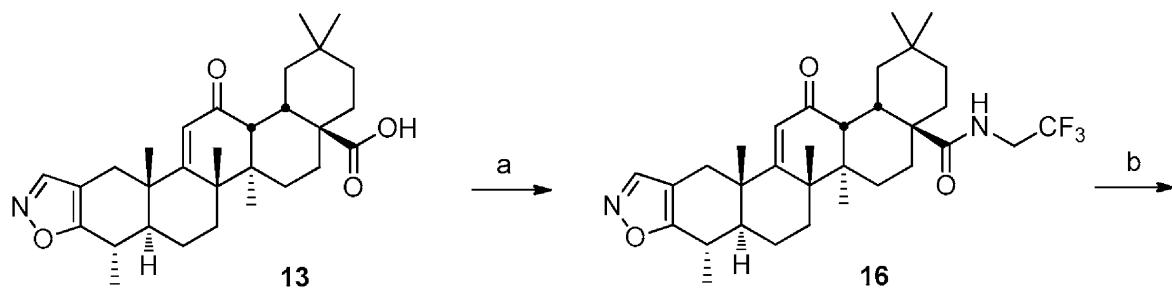


試薬および条件: a) $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 CH_2Cl_2 、室温、1時間、82%。

【 0 1 1 7 】

スキーム7

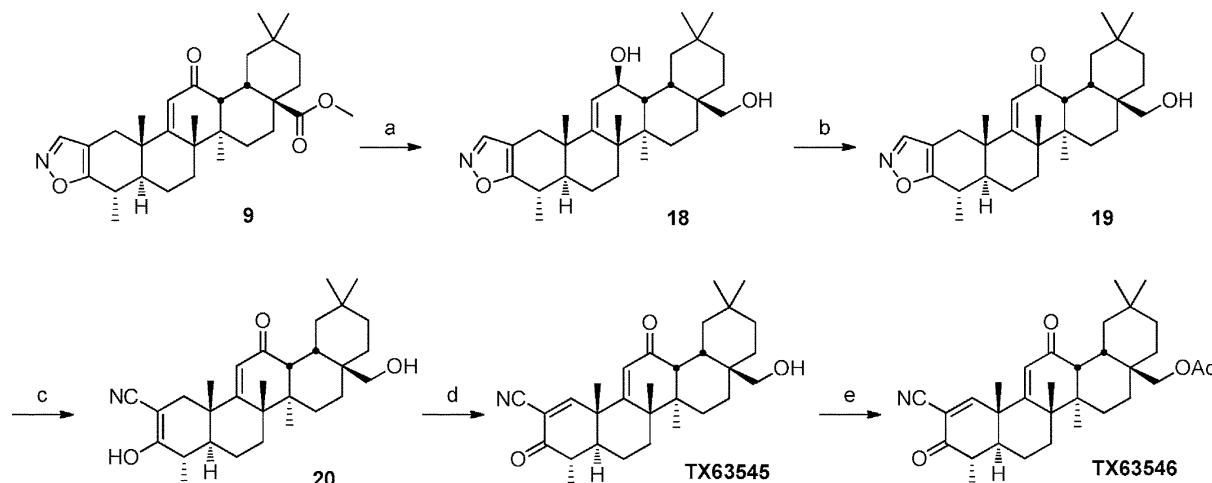
TX63523の代替合成経路



試薬および条件: a) (i) $(COCl)_2$ 、 CH_2Cl_2 、DMF、0 ~ 室温、2時間; (ii) $CF_3CH_2NH_2$ 、 $C_6H_2Cl_2$ 、0 ~ 90分、85%; d) NaOMe、MeOH、55 ~ 2時間、81%; e) (i) DBDMH、DMF、0 ~ 1時間; (ii) ピリジン、55 ~ 3時間、86%。

[0 1 1 8]

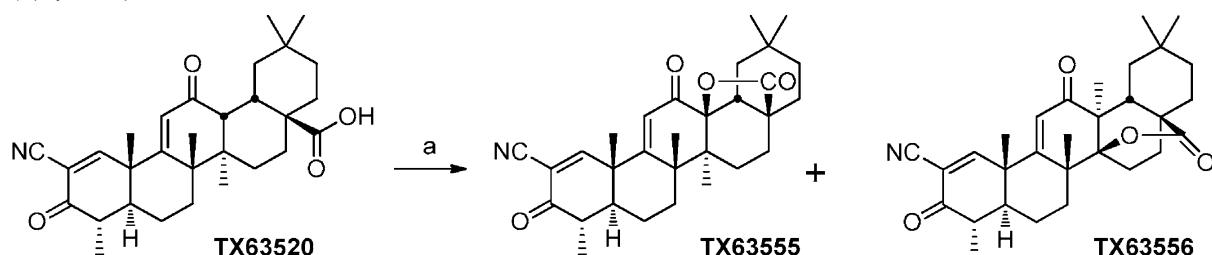
スキーム8



試薬および条件: a) LiAlH₄、THF、0°C、7時間、59%; b) NBS、DME、H₂O、室温、30分、94%; c) NaOMe、MeOH、55°C、1時間、94%; d) (i) DBDMH、DMF、0°C、1時間; (ii) ピリジン、55°C、3時間、80%; e) Ac₂O、ピリジン、CH₂Cl₂、室温、3時間、77%。

[0119]

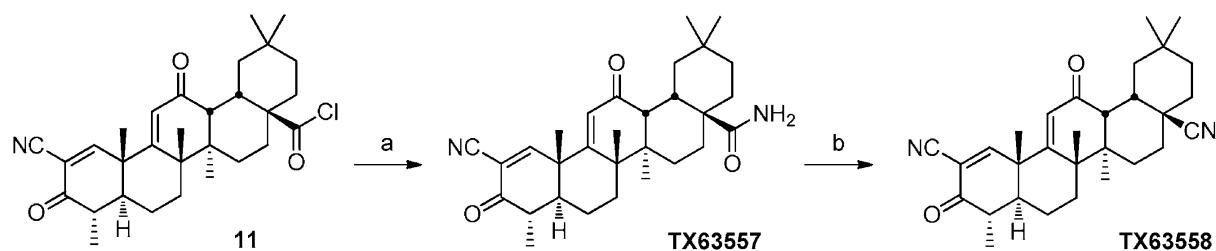
スキ - A9



試薬および条件: a) IPh(OH)OTs 、 CH_2Cl_2 、還流、1時間、TX63555について53%、TX63556について37%。

[0 1 2 0]

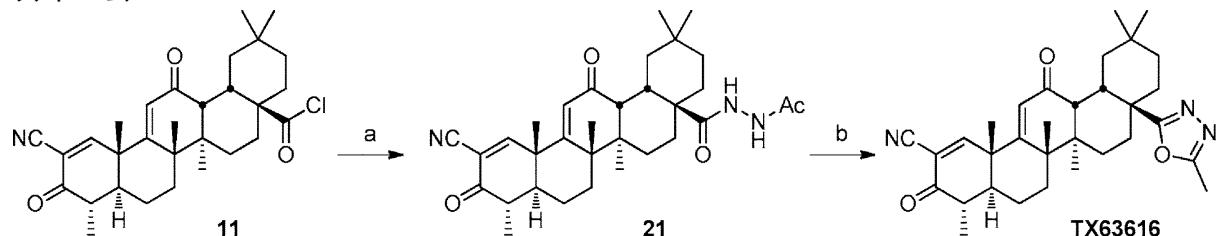
スキ - 10



試薬および条件: a) MeOH中NH₃、THF、0°C、30分、95%; b) TFAA、Et₃N、CH₂Cl₂、0°C、1.5分、83%。

【0121】

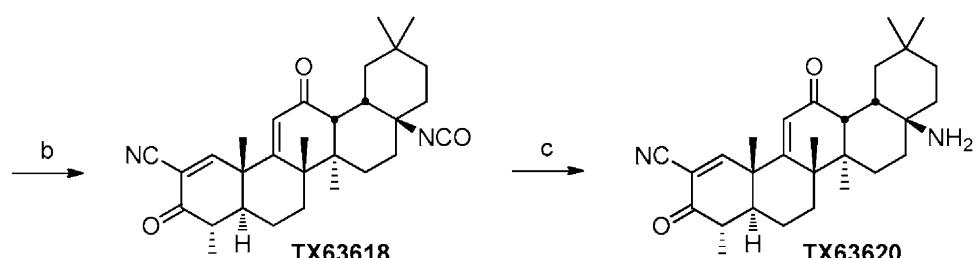
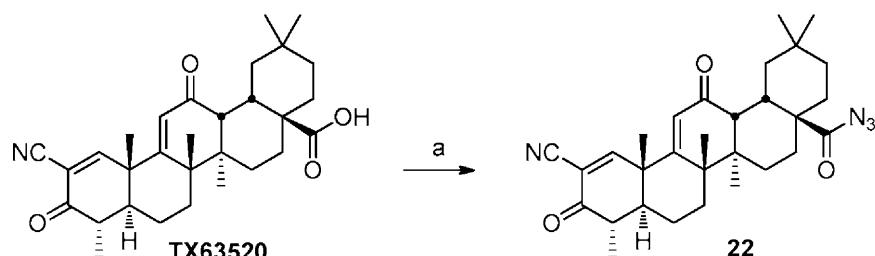
スキーム11



試薬および条件: a) AcNNH₂、Et₃N、Et₂O、CH₂Cl₂、0°C ~ 室温、2.5時間、68%; b) TsOH、トルエン、還流、2時間、74%。

【0122】

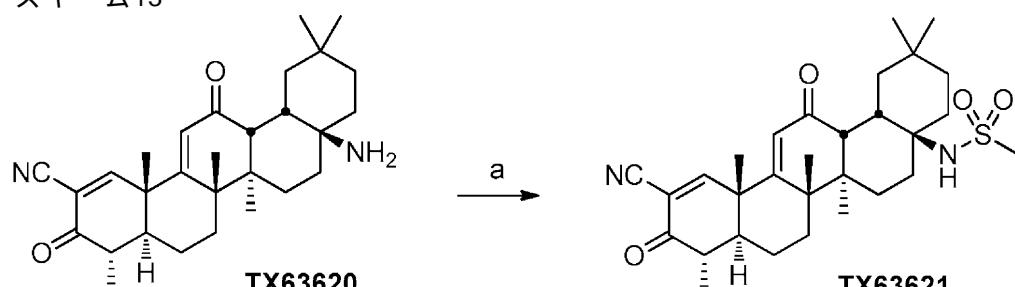
スキーム12



試薬および条件: a) DPPA、Et₃N、トルエン、0°C ~ 室温、4時間、79%; b) トルエン、80°C, 3時間、91%; c) MeCN、12N HCl、0°C ~ 室温、1時間、97%。

【0123】

スキーム13



試薬および条件: a) CH₃SO₂Cl、Et₃N、CH₂Cl₂、0°C、1時間、36%。

【0124】

10

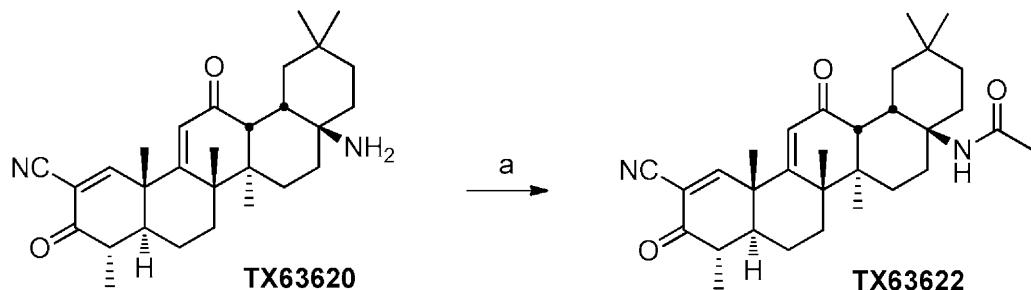
20

30

40

50

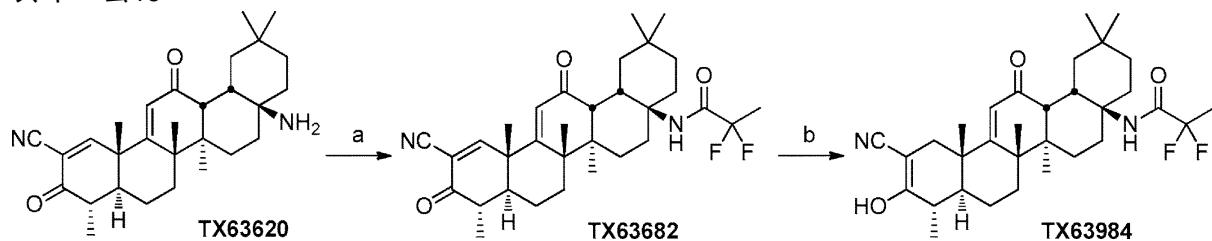
スキーム14

試薬および条件: a) CH_3COCl 、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 、0 $^\circ\text{C}$ 、30分、96%。

10

【0125】

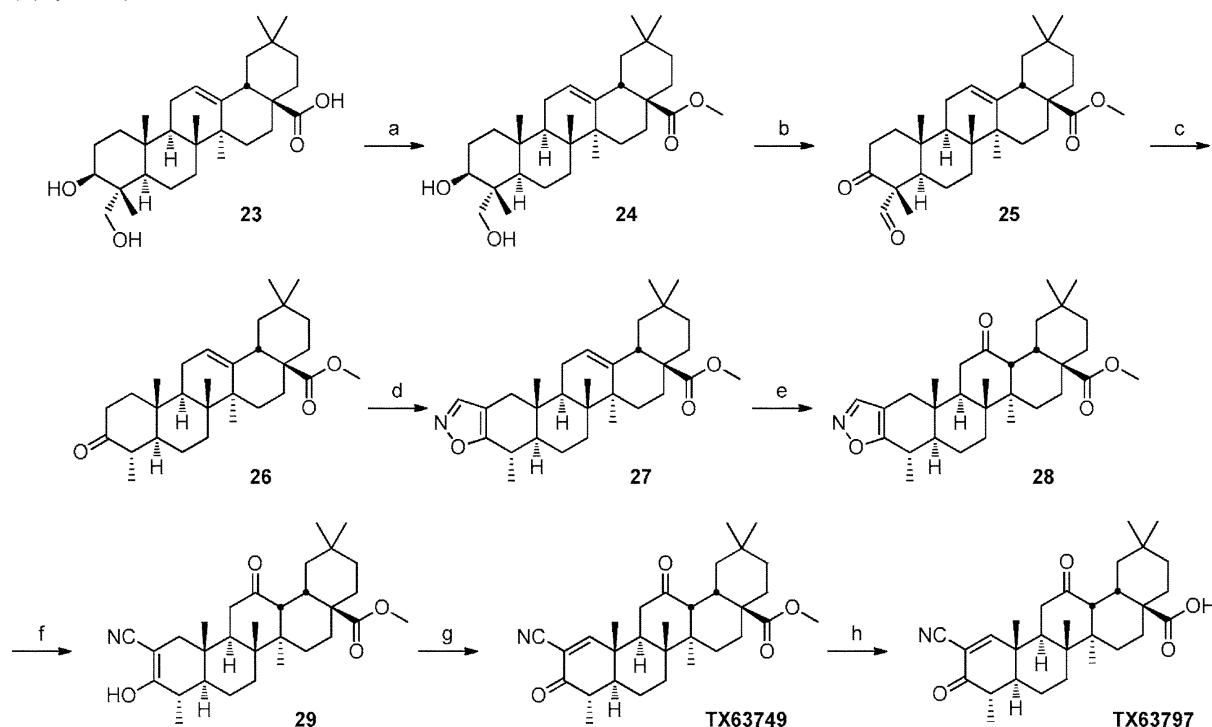
スキーム15

試薬および条件: a) $\text{CH}_3\text{CF}_2\text{COOH}$ 、DCC、DMAP、 CH_2Cl_2 、室温、16時間、81%; b) H_2 、EtOA
c、室温、2時間、85%。

20

【0126】

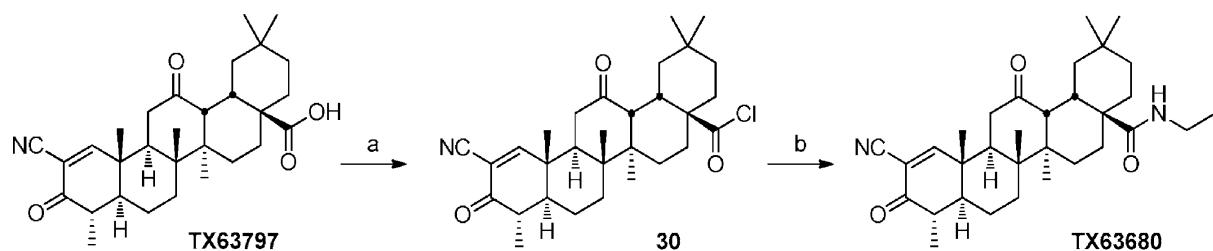
スキーム16

試薬および条件: a) TMSCHN_2 、MeOH、トルエン、0 $^\circ\text{C}$ 、1時間、96%; b) (i) $(\text{COCl})_2$ 、DMS
0、-78 $^\circ\text{C}$ 、1.5時間; (ii) Et_3N 、室温、1時間; c) NaOMe 、MeOH、室温、30分、24より收率76%; d) (i) NaOMe 、MeOH、0 $^\circ\text{C}$ ~室温、6時間; (ii) $\text{NH}_2\text{OH}-\text{HCl}$ 、55 $^\circ\text{C}$ 、16時間、83%; e) AcOH 中39% AcOOH 、 AcOH 、55 $^\circ\text{C}$ 、18時間、80%; f) HCOOEt 、 NaOMe 、MeOH、55 $^\circ\text{C}$ 、1時間; g) (i) DBDMH、DMF、0 $^\circ\text{C}$ 、1時間; (ii) ピリジン、55 $^\circ\text{C}$ 、3時間、28より90%; h) LiBr 、 NaOAc 、DMAc、150 $^\circ\text{C}$ 、6時間、61%。

30

【0127】

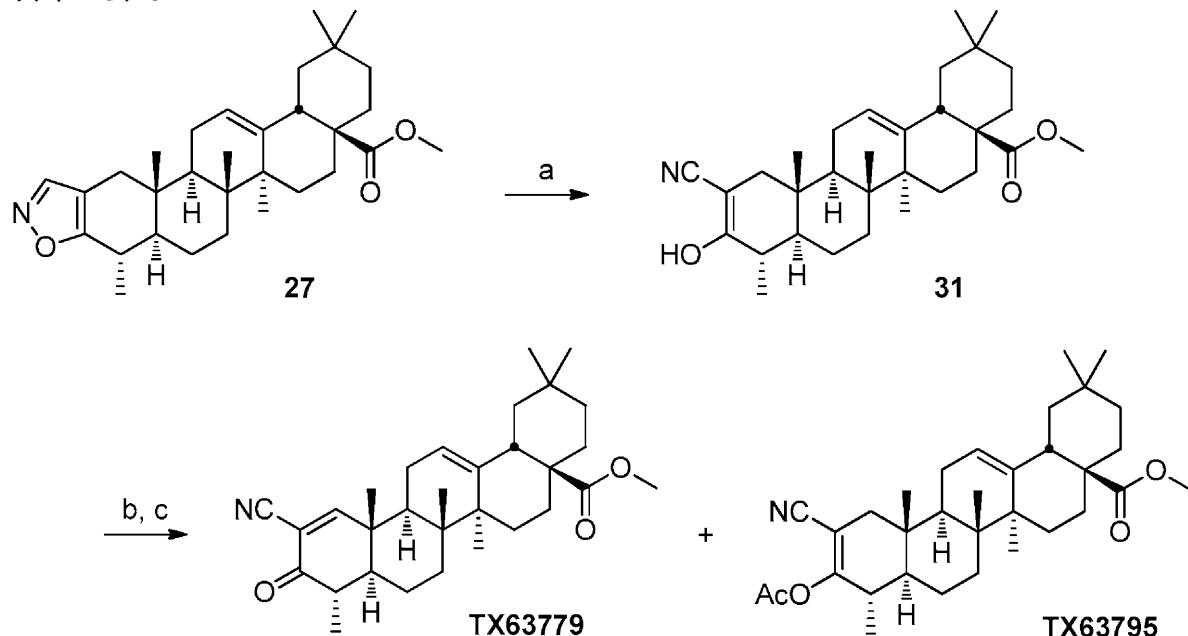
スキーム17



試薬および条件: a) $(COCl)_2$ 、 CH_2Cl_2 、DMF、0°C ~ 室温、2時間; b) $EtNH_2$ 、 CH_2Cl_2 、THF、0°C、30分、88%。

【0128】

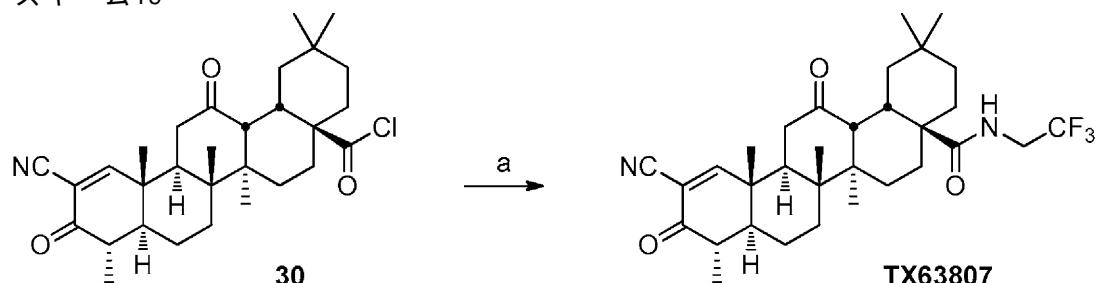
スキーム18



試薬および条件: a) $NaOMe$ 、 $MeOH$ 、 THF 、55°C、2時間、95%; b) DDQ、ベンゼン; c) Ac_2O 、ピリジン、DMAP、 CH_2Cl_2 、室温、20分、TX63779について27より27%、TX63795について27より43%。

【0129】

スキーム19



試薬および条件: a) $CF_3CH_2NH_2$ 、 CH_2Cl_2 、0°C ~ 室温、2時間、62%。

【0130】

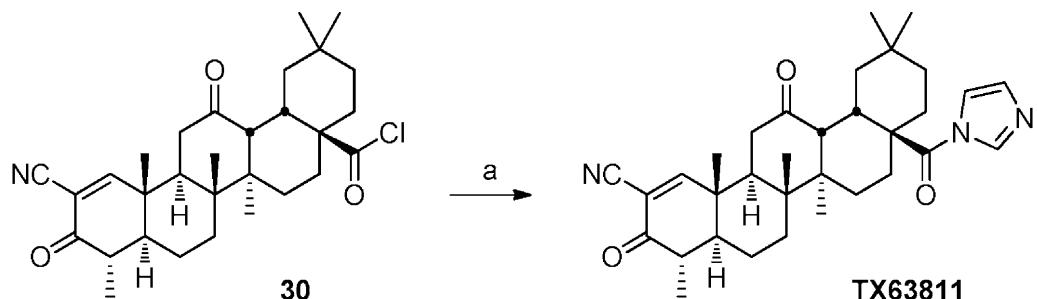
スキーム20

10

20

30

40

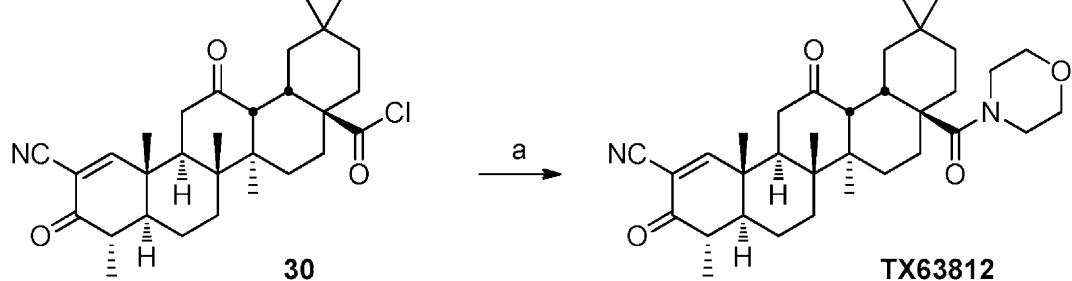


試薬および条件: a) イミダゾール、ベンゼン、0°C ~ 室温、2時間、80%。

10

【0131】

スキーム21

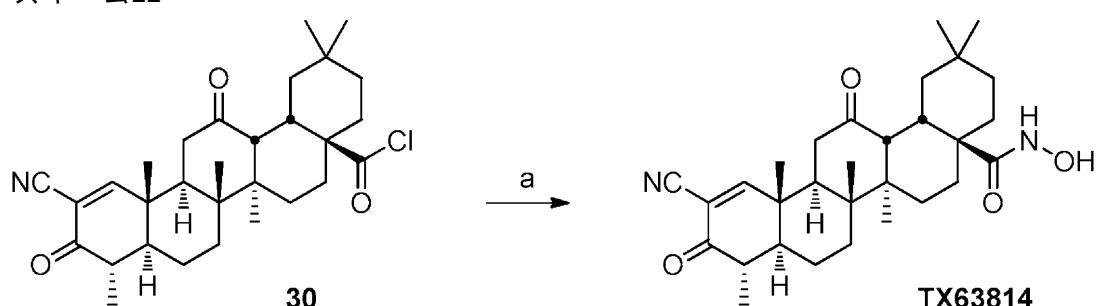


試薬および条件: a) モルホリン、CH₂Cl₂、0°C ~ 室温、1時間、68%。

20

【0132】

スキーム22

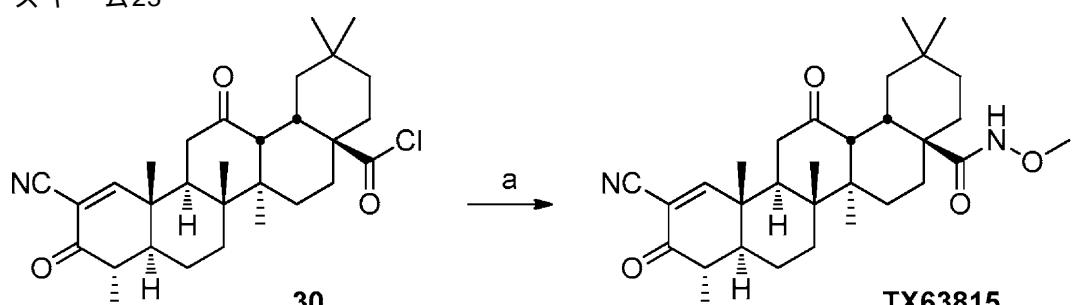


試薬および条件: a) NH₂OH-HCl、THF、H₂O、Et₃N、室温、1時間、48%。

30

【0133】

スキーム23

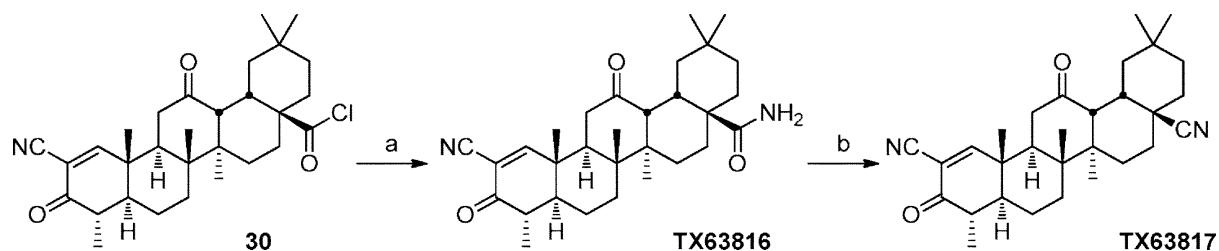


試薬および条件: a) NH₂OMe-HCl、THF、H₂O、Et₃N、室温、1時間、61%。

40

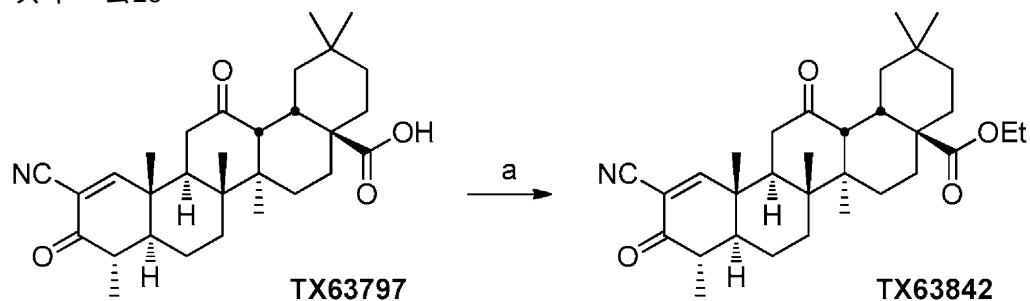
【0134】

スキーム24



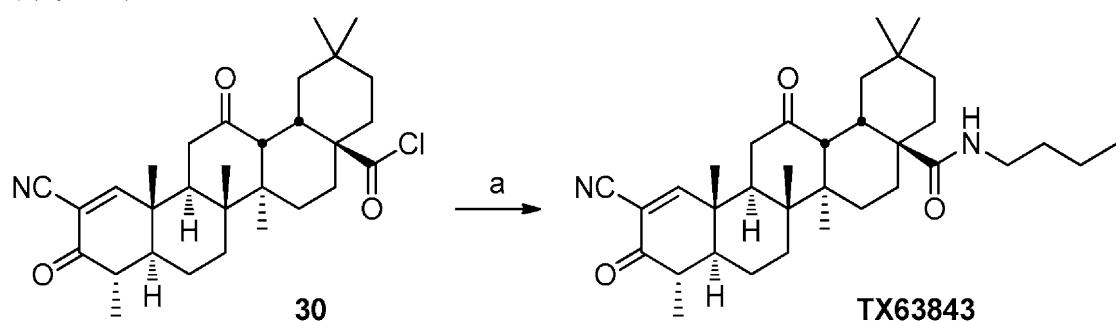
【0135】
スキ-ム25

10



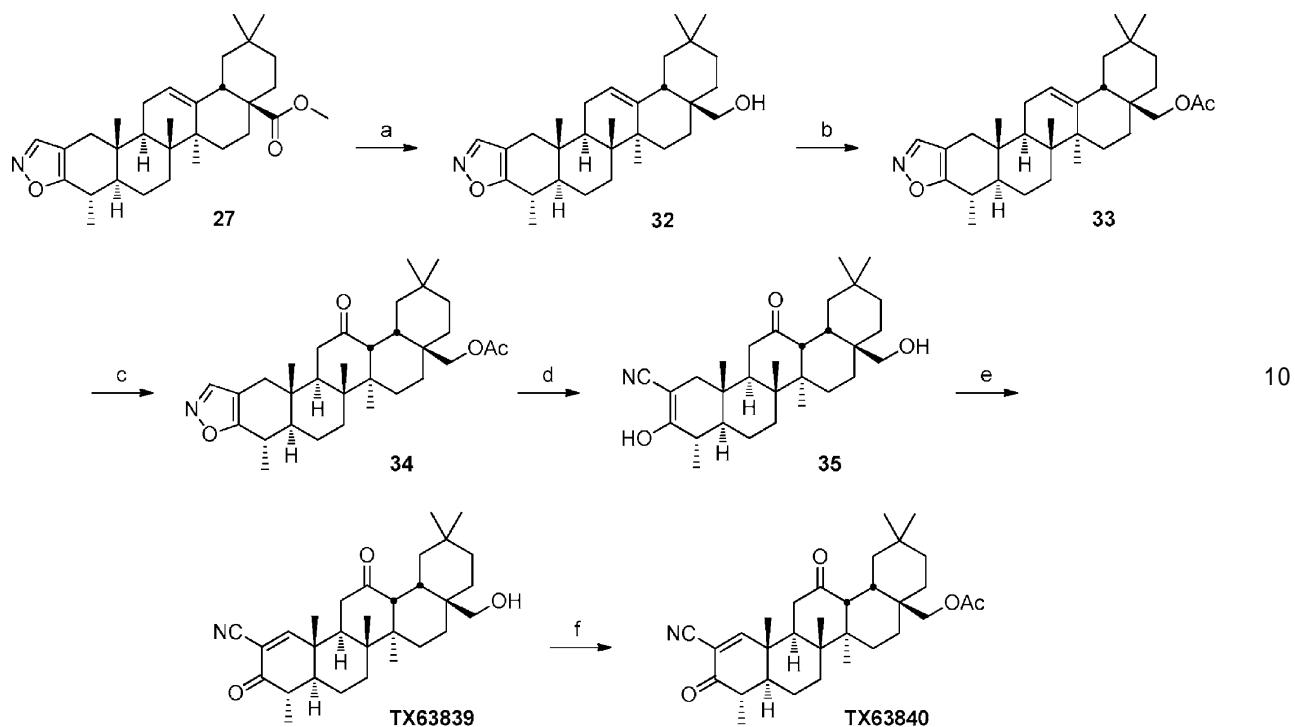
【0136】
スキ-ム26

20



30

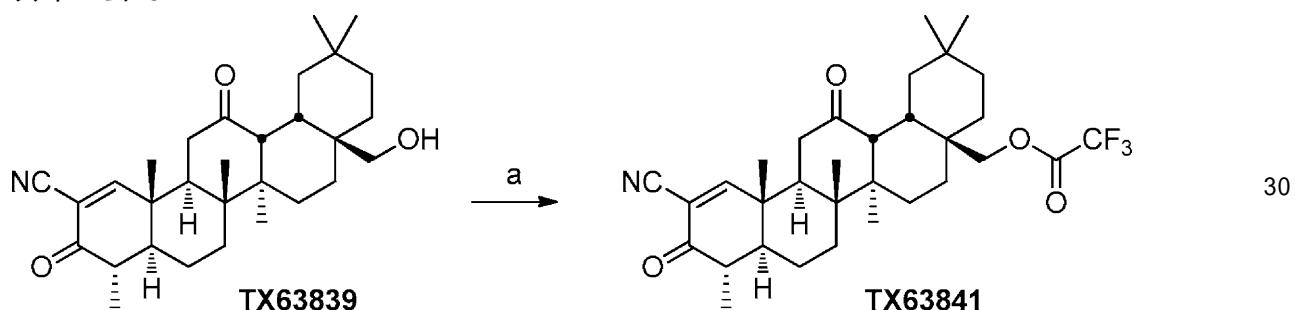
【0137】
スキ-ム27



試薬および条件: a) DIBAL-H、THF、0°C、2時間、96%; b) Ac₂O、ピリジン、DMAP、室温、10分、96%; c) AcOOH、AcOH、55°C、20時間、80%; d) NaOMe、MeOH、55°C、1時間、99%; e) (i) DBDMH、DMF、0°C、1.5時間; (ii) ピリジン、55°C、1.5時間、81%; f) Ac₂O、ピリジン、DMAP、CH₂Cl₂、室温、10分、99%。

【0138】

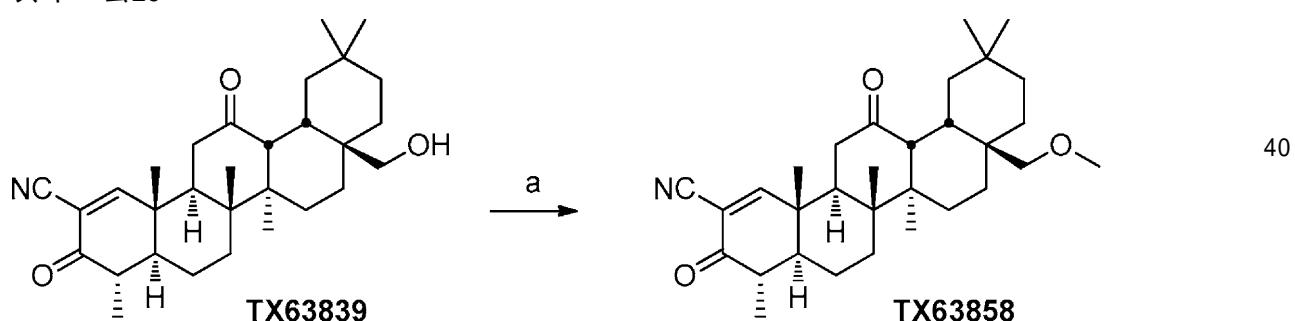
スキーム28



試薬および条件: a) TFAA、Et₃N、CH₂Cl₂、0°C、1時間、87%。

【0139】

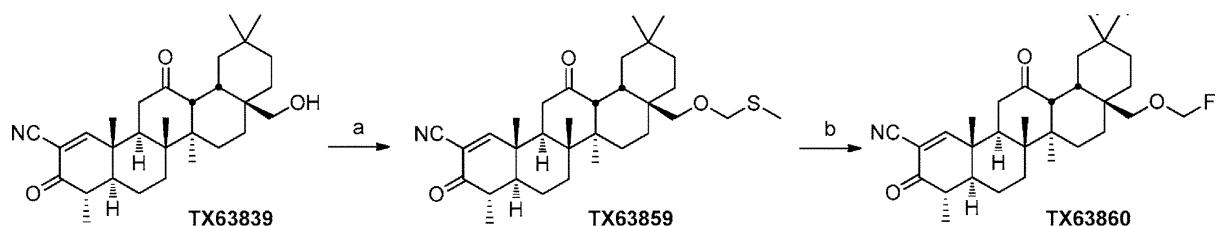
スキーム29



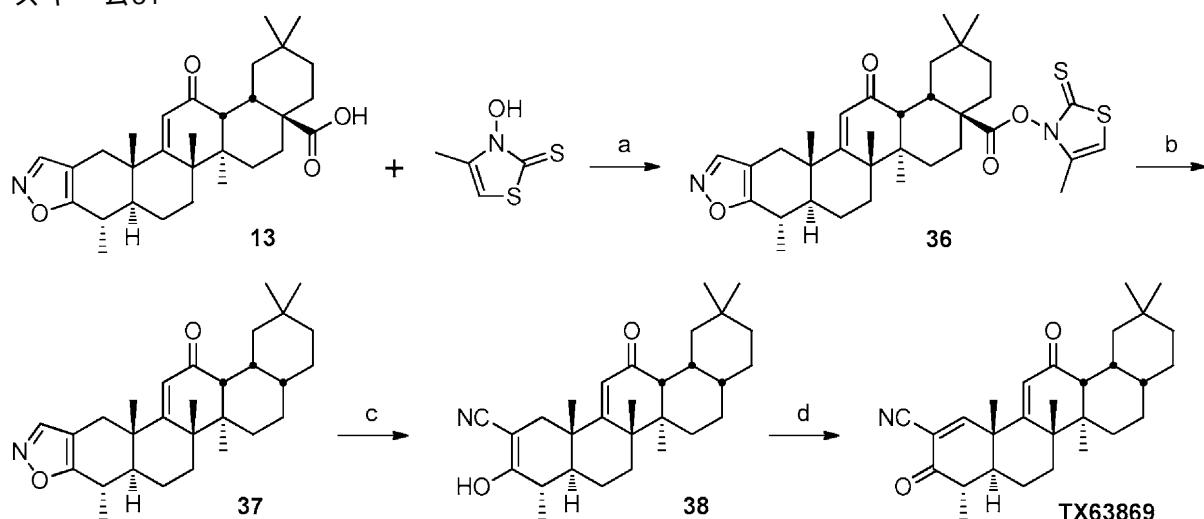
試薬および条件: a) MeOTf、2,6-ジ-t-ブチル-4-メチルピリジン、CH₂Cl₂、室温、16時間、75%。

【0140】

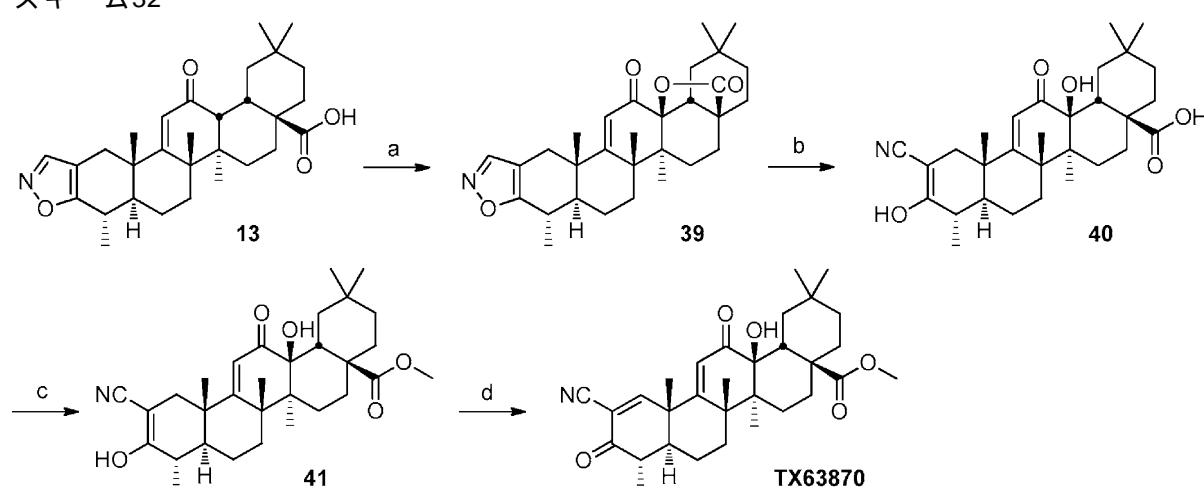
スキーム30



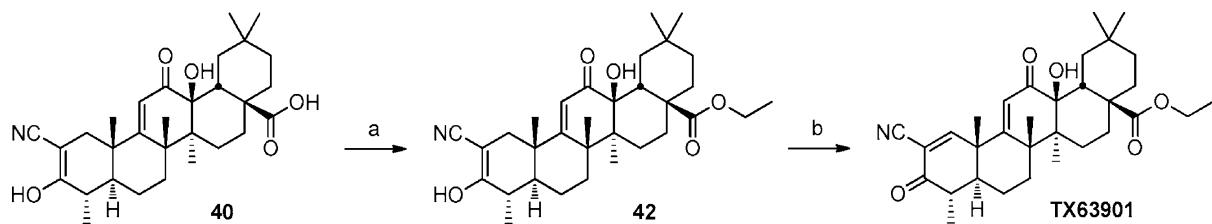
【0141】
スキ-ム31



【0142】
スキ-ム32



【0143】
スキ-ム33

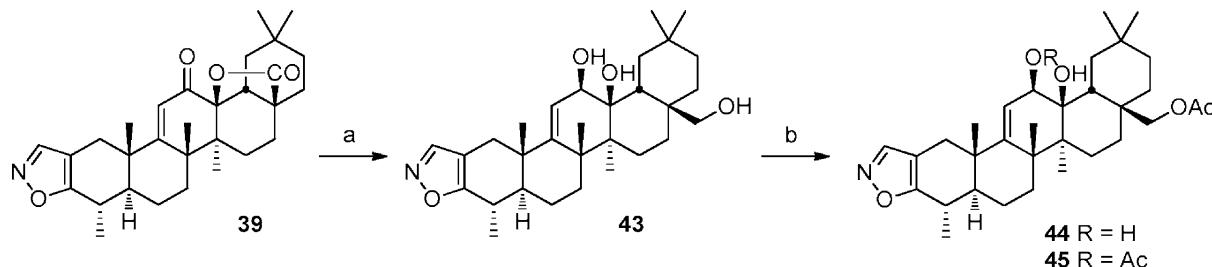


試薬および条件: a) CH_3CHN_2 、 CHCl_3 、MTBE、0 $^\circ\text{C}$ 、15分、18%; b) (i) DBDMH、DMF、0 $^\circ\text{C}$ 、1時間; (ii) ピリジン、55 $^\circ\text{C}$ 、2時間、68%。

【0144】

スキーム34

10

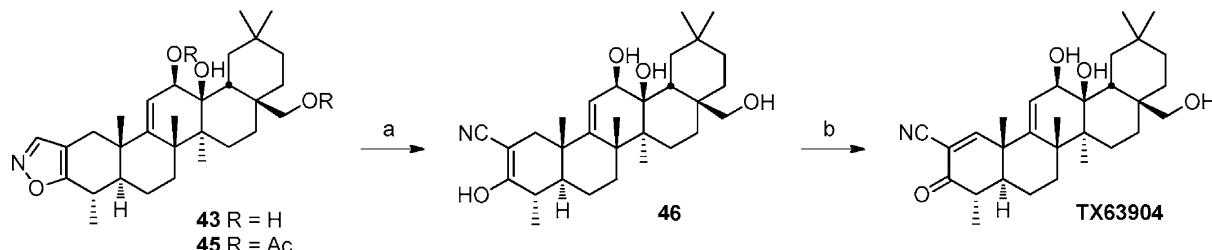


試薬および条件: a) LiAlH_4 、 THF 、0 $^\circ\text{C}$ 、3時間、47%; b) Ac_2O 、ピリジン、DMAP、 CH_2Cl_2 、0 $^\circ\text{C}$ 、1時間、44について75%。

【0145】

スキーム35

20

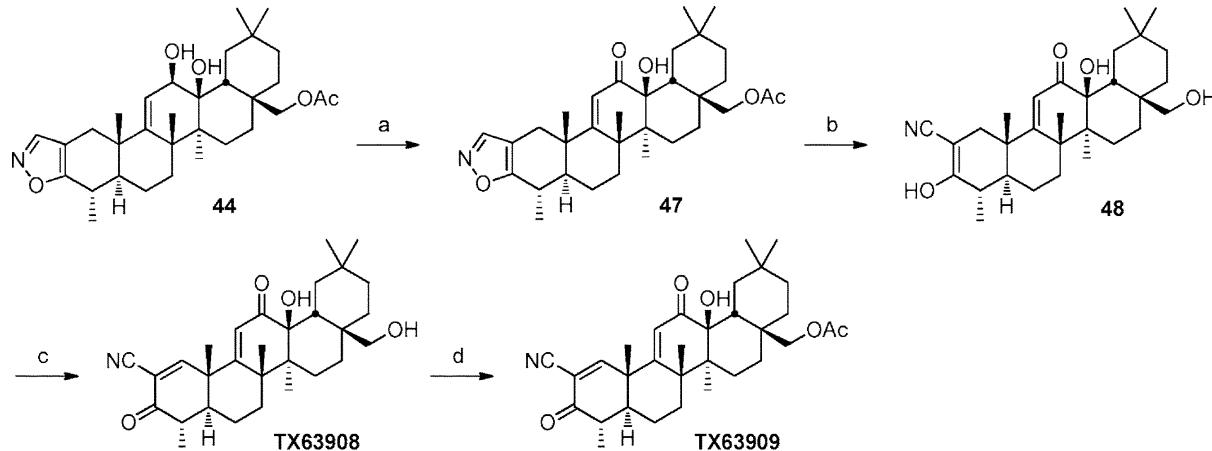


試薬および条件: a) NaOMe 、 MeOH 、55 $^\circ\text{C}$ 、1時間、60%; b) (i) DBDMH、DMF、0 $^\circ\text{C}$ 、1時間; (ii) ピリジン、55 $^\circ\text{C}$ 、2時間、88%。

30

【0146】

スキーム36

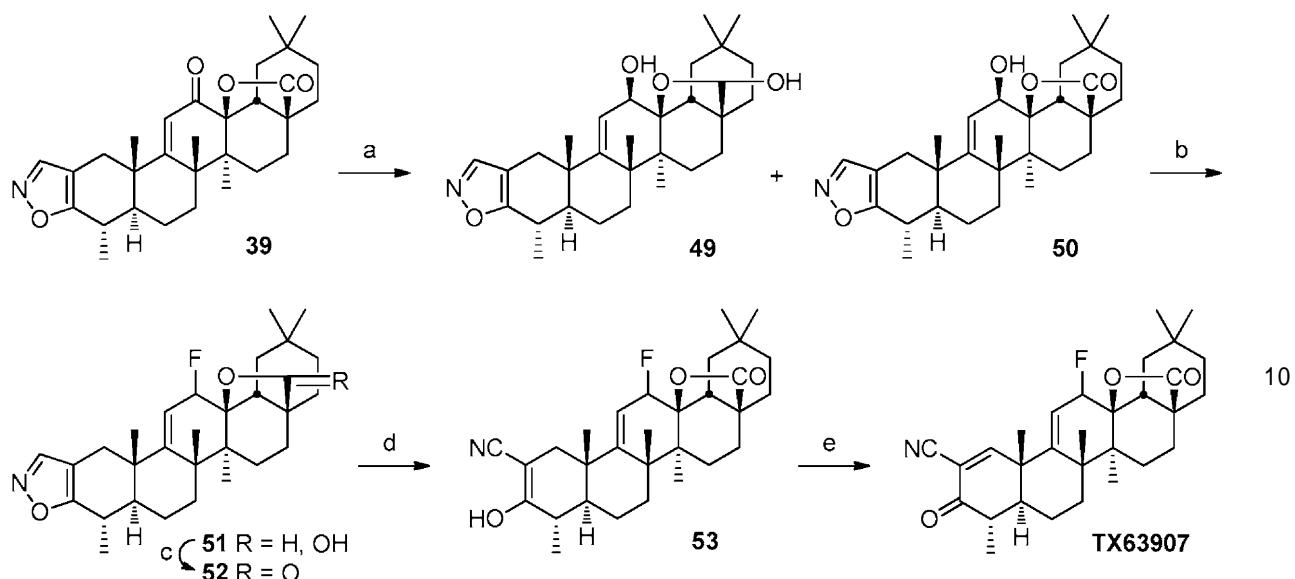


40

試薬および条件: a) NMO、TPAP、4 MS、 CH_2Cl_2 、室温、3時間、72%; b) NaOMe 、 MeOH 、55 $^\circ\text{C}$ 、2時間、89%; c) (i) DBDMH、DMF、0 $^\circ\text{C}$ 、1時間; (ii) ピリジン、55 $^\circ\text{C}$ 、1.5時間、86%; d) Ac_2O 、ピリジン、DMAP、室温、30分、94%。

【0147】

スキーム37

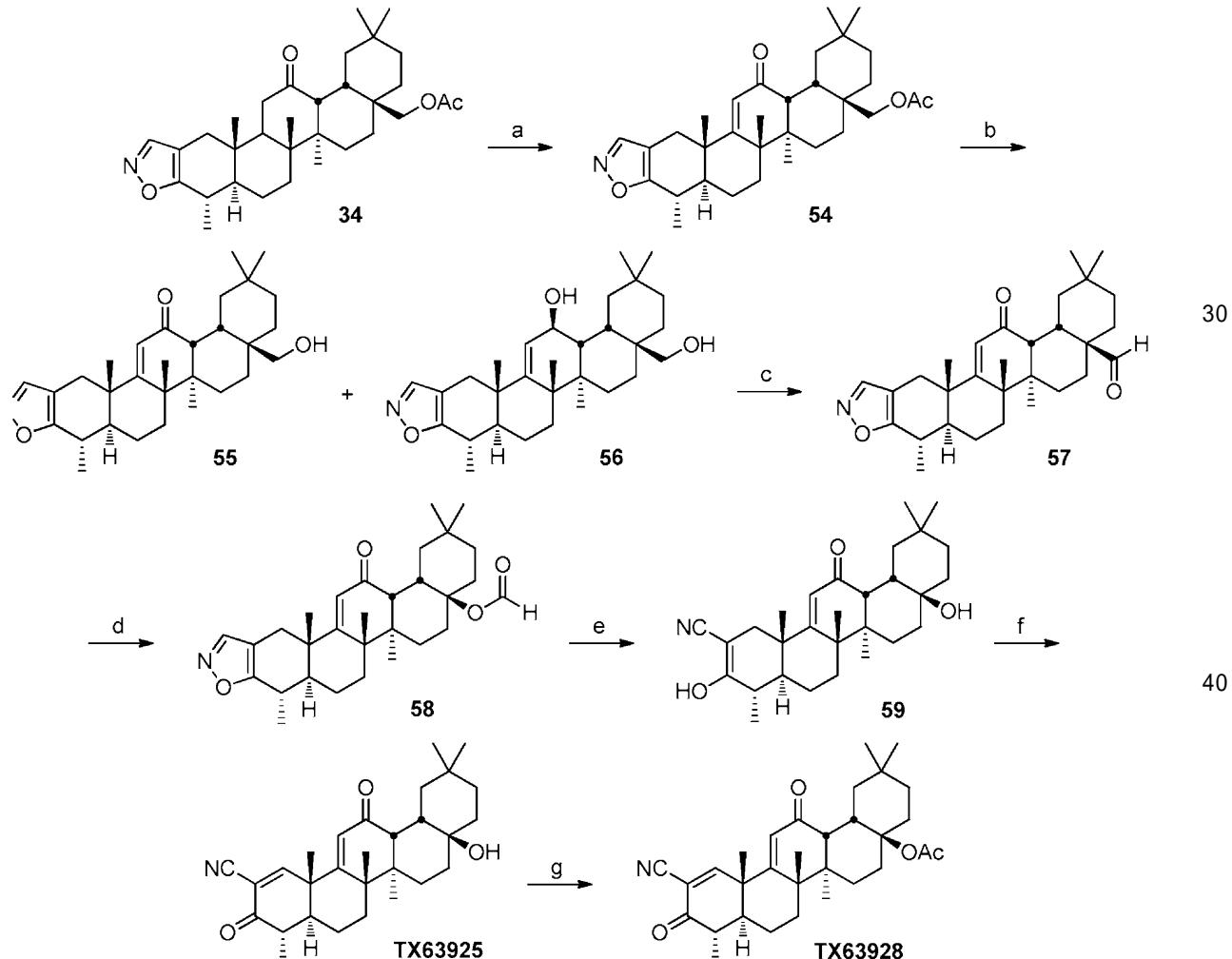


試薬および条件: a) LiAlH_4 、THF、0°C、1時間、72%; b) (i) DAST、 CH_2Cl_2 、0°C、20分; (ii) シリカゲル; c) ディヨーンズ試薬、アセトン、0°C、10分、49および50より39%; d) NaOMe 、 MeOH 、55°C、2時間; e) (i) DBDMH、DMF、0°C、1時間; (ii) ピリジン、55°C、1.5時間、52より81%。

【0148】

20

スキーム38



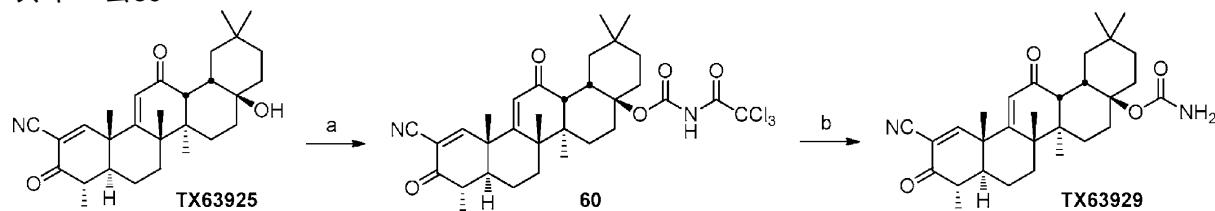
試薬および条件: a) PyH^+Br_3 、 MeCN 、室温、3時間、66%; b) LiAlH_4 、 THF 、0°C、1時間、55について46%、56について46%; c) NMO 、TPAP、4-MS、 CH_2Cl_2 、室温、1時間、86%; d) m-CPBA 、 Na_2HPO_4 、 CH_2Cl_2 、室温、6時間、85%; e) NaOMe 、 MeOH 、55°C、1時間、90%;

50

f) (i) DBDMH、DMF、0℃、1時間；(ii) ピリジン、55℃、3時間、94%；g) Ac₂O、BF₃-OEt₂、CH₂Cl₂、0℃、10分、34%。

【0149】

スキーム39

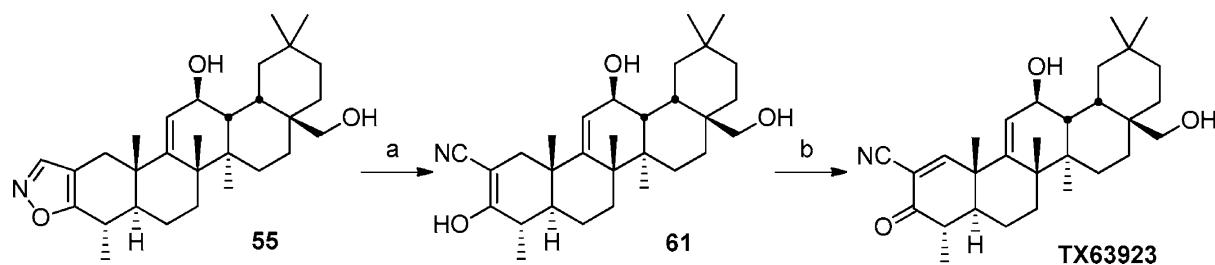


10

試薬および条件: a) Cl₃CCONCO、CH₂Cl₂、室温、2時間；b) K₂CO₃、MeOH、室温、1時間、2工程で61%。

【0150】

スキーム40

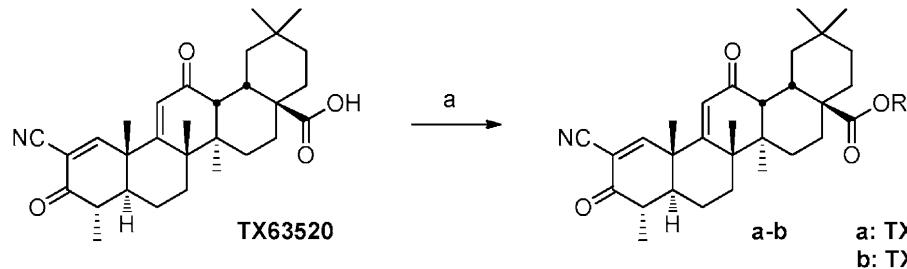


20

試薬および条件: a) NaOMe、MeOH、55℃、1時間、81%；b) (i) DBDMH、DMF、0℃、1時間；(ii) ピリジン、55℃、3時間、80%。

【0151】

スキーム41

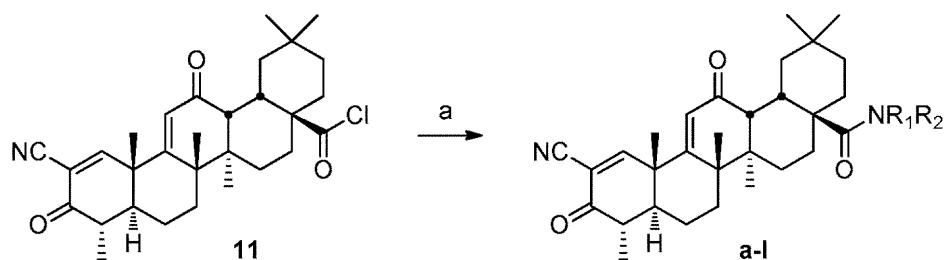


30

試薬および条件: a) ヨウ化アルキル(RI)、DBU、トルエン、TX63820: 室温、21時間、18.4%；TX63821: 室温、18時間、次に80℃、2時間、75%。

【0152】

スキーム42

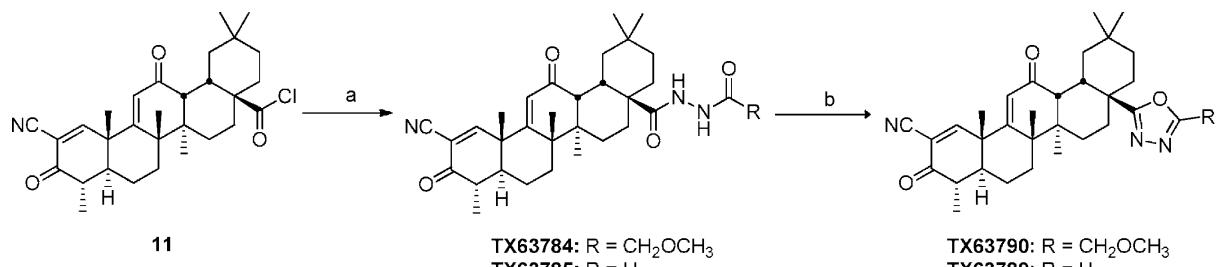


- a: TX63878 NR₁R₂=NMe₂
 b: TX63824 NR₁R₂=NHMe
 c: TX63877 NR₁R₂=NH-n-C₄H₉
 d: TX63823 NR₁R₂=1-ピロリジニル
 e: TX63880 NR₁R₂=1-ペリジニル
 f: TX63881 NR₁R₂=4-モルホリニル
 g: TX63822 NR₁R₂=2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル
 h: TX64005 NR₁R₂=メチル 5-カルボキシレート-1H-イミダゾール-1-イル
 i: TX63882 NR₁R₂=NHOMe
 j: TX64006 NR₁R₂=NHOH
 k: TX63825 NR₁R₂=N-3-オキセタニル
 l: TX64007 NR₁R₂=2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘpta-6-イル

試薬および条件: a) (COCl)₂、DMF(触媒)、CH₂Cl₂、室温、2時間; (b) R₁R₂NH、反応条件: 詳細は実験を参照。

【0153】

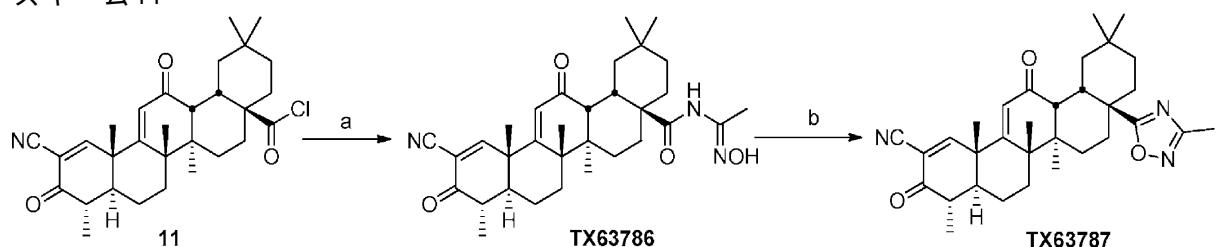
スキーム43



試薬および条件: a) H₂NNHCOR、DCM、TEA、室温、TX63784: 72%、TX63785: 47%; b) TsOH-H₂O、トルエン、還流、-H₂O、TX63789: 34%、TX63790: 51%。

【0154】

スキーム44



試薬および条件: a) アセトアミドオキシム、DCM、TEA、室温、61%; b) EtOAc、トルエン、200 、マイクロ波、20分、24%。

【0155】

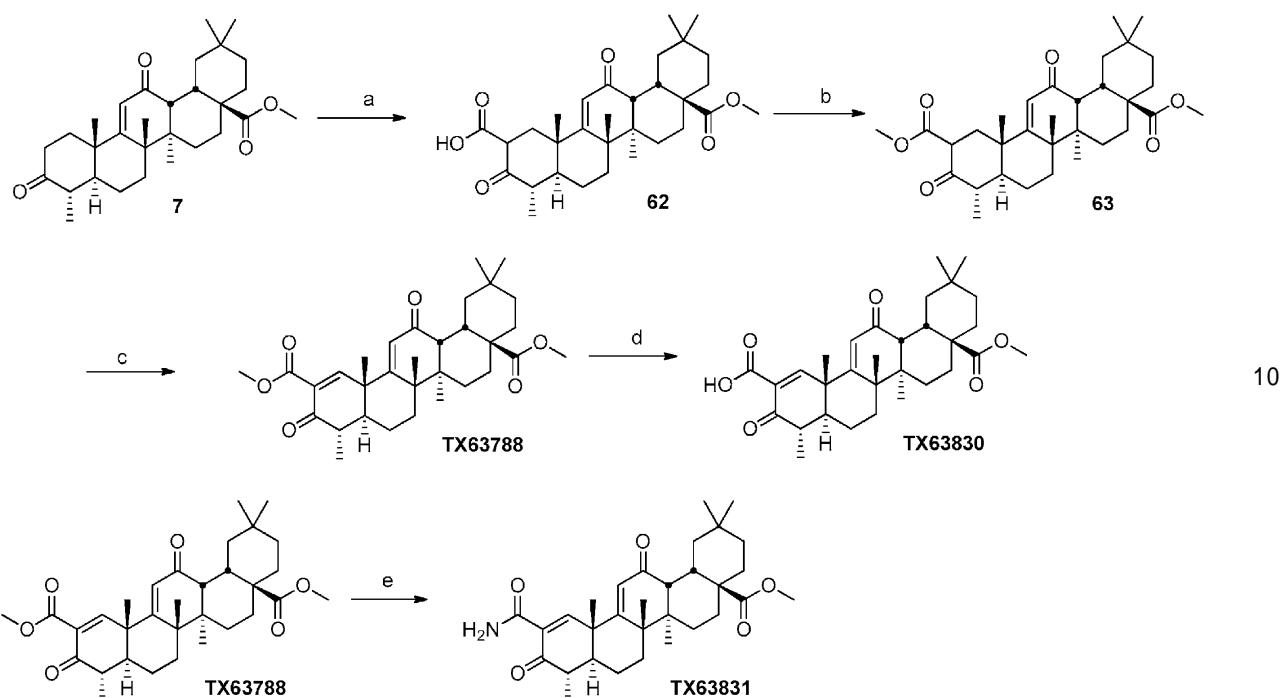
スキーム45

10

20

30

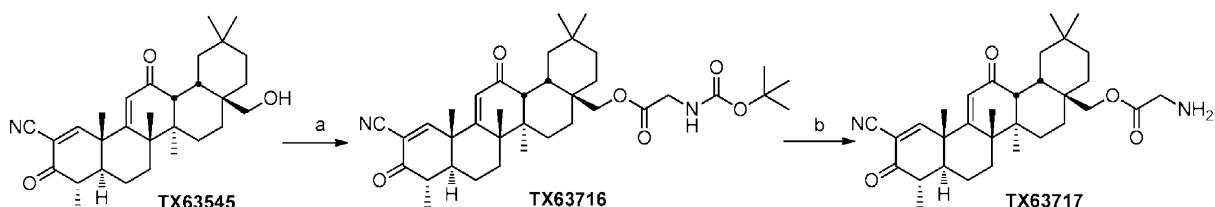
40



試薬および条件: a) MMC、DMF、110 °C、N₂スパージ、99%; b) TMSCHN₂、THF、MeOH、0 °C;
c) (i) PhSeCl、ピリジン、DCM、0 °C; (ii) H₂O₂、0 °C、67%; d) KOH、H₂O、MeOH、還流、61%; e) NH₃、MeOH、室温、40%。
20

【0156】

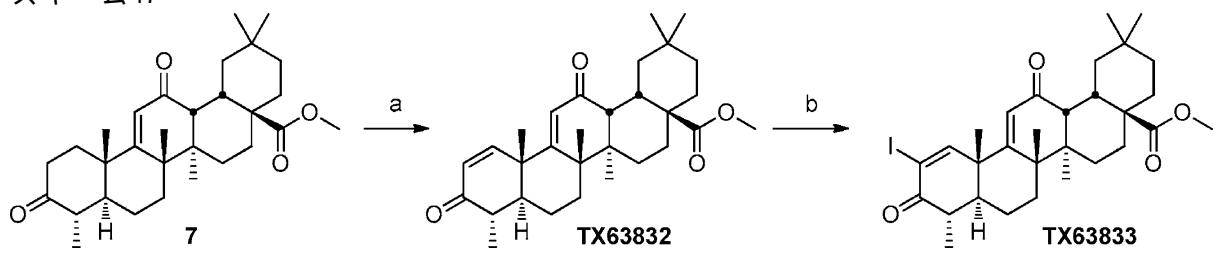
スキーム46



試薬および条件: a) N-Boc-Gly-OH、EDC、DMAP、DCM、室温、85%; b) HCl、DCM、1,4-ジオキサン、室温、85%。
30

【0157】

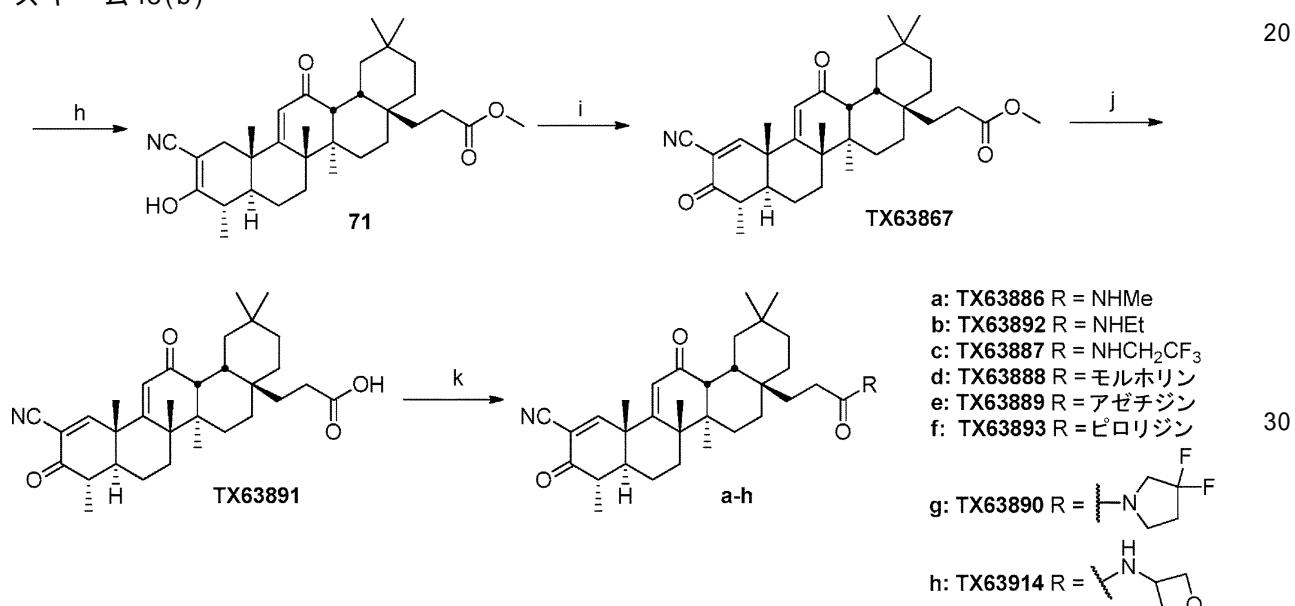
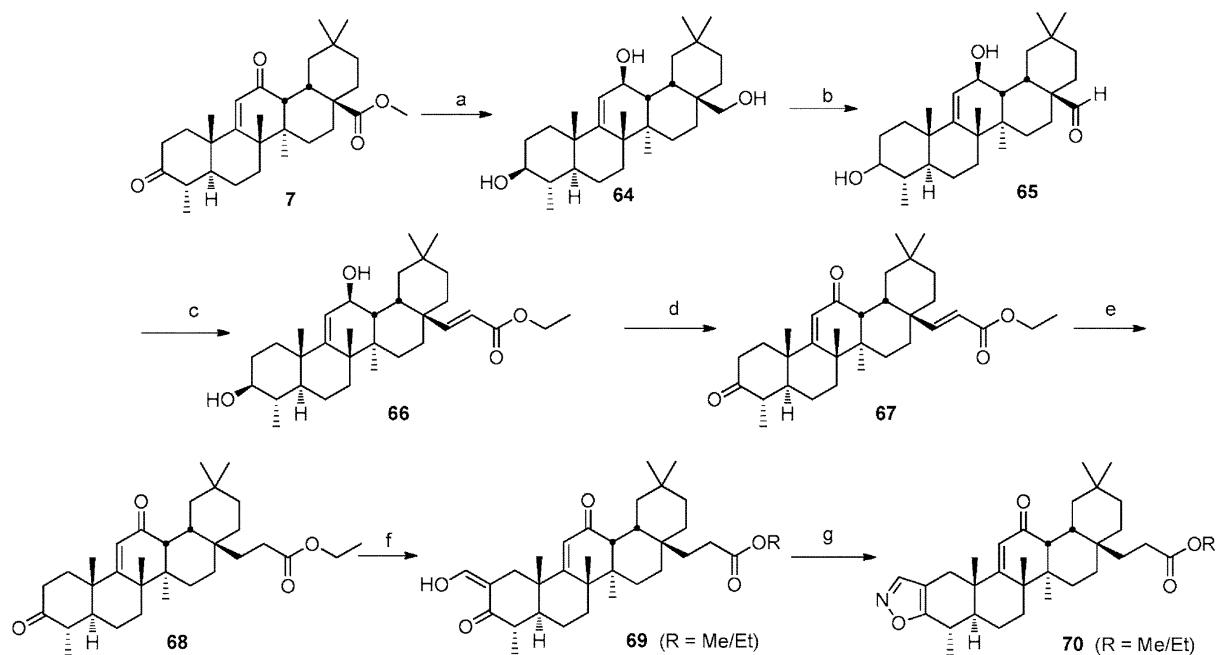
スキーム47



試薬および条件: a) (i) PhSeCl、EtOAc、室温~-20 °C; (ii) H₂O₂、THF、室温、55%; b) I₂、ピリジン、THF、還流、60%。

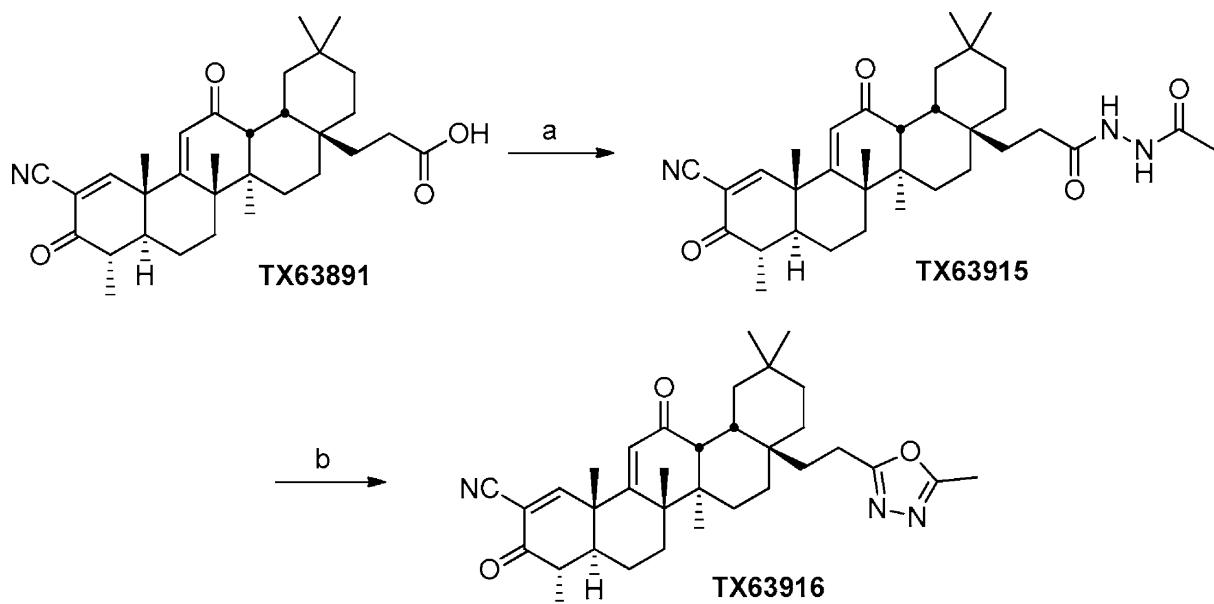
【0158】

スキーム48(a)



試薬および条件: a) LAH、THF、0 ~ 室温; b) TEMPO、PhI(OAc)₂、CH₂Cl₂、H₂O、室温、27%; c) ホスホノ酢酸トリエチル、NaH、0 ~ 室温、67%; d) TPAP、NMO、CH₂Cl₂、4 AMS、室温、88%; e) Pd/C、H₂、THF、室温; f) EtOCHO、NaOMe、MeOH、室温; g) (i) NH₂OH · HCl、EtOH、H₂O、55 °C、(ii) HCl、MeOH、室温、80%; h) NaOMe、MeOH、55 °C; i) (i) DBDMH、DMF、0 °C、(ii) ピリジン、55 °C、82%; j) HCl、H₂O、MeCN、65 °C、93%; k) アミンまたはアミン-HCl、EDCI、TEA、DMAP、CH₂Cl₂、室温、TX63888: 69%、TX63893: 74%、TX63886: 76%、TX63887: 77%、TX63889: 84%、TX63890: 79%、TX63892: 85%、TX63914: 75%。

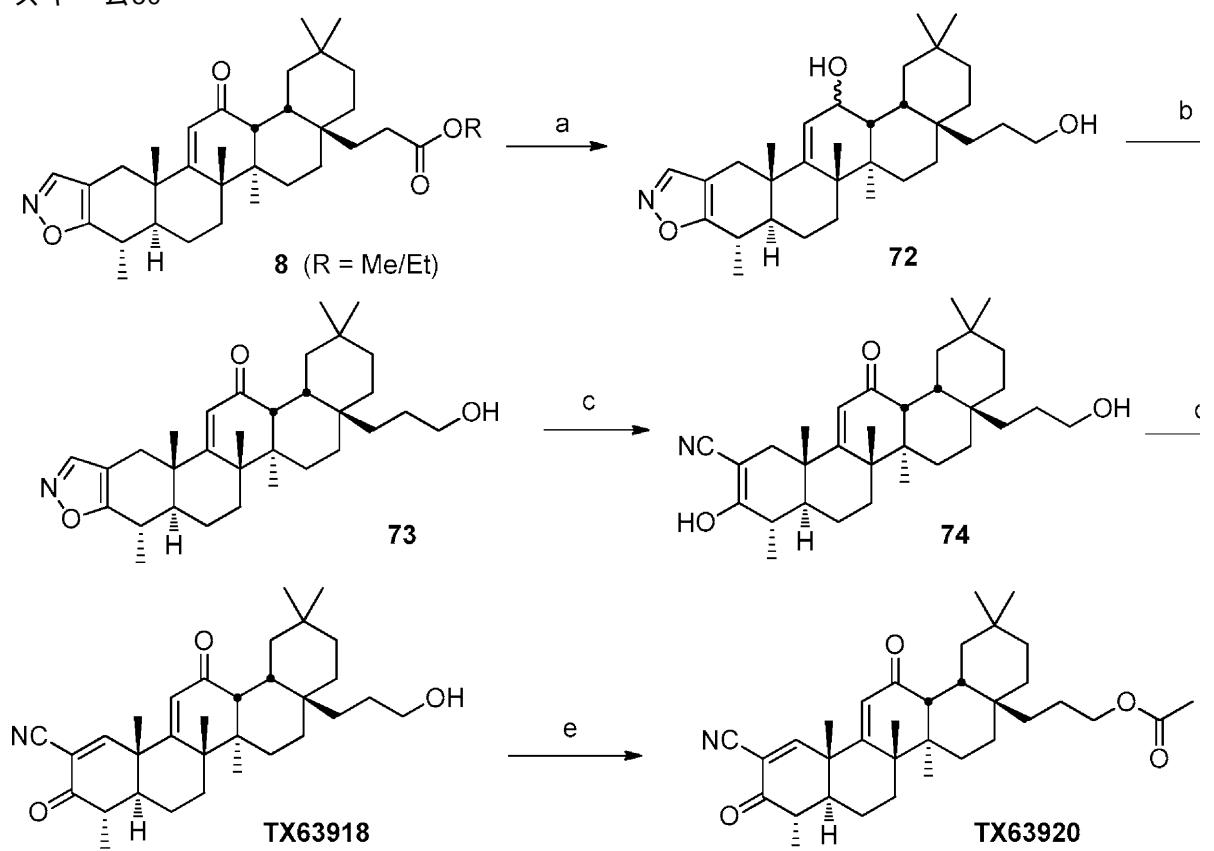
【0160】
スキーム49



試薬および条件: a) Ac₂O-NHNH₂、EDC、TEA、DMAP、DCM、室温、74%; b) TsOH-H₂O、トルエン、還流、-H₂O、73%。

【0161】

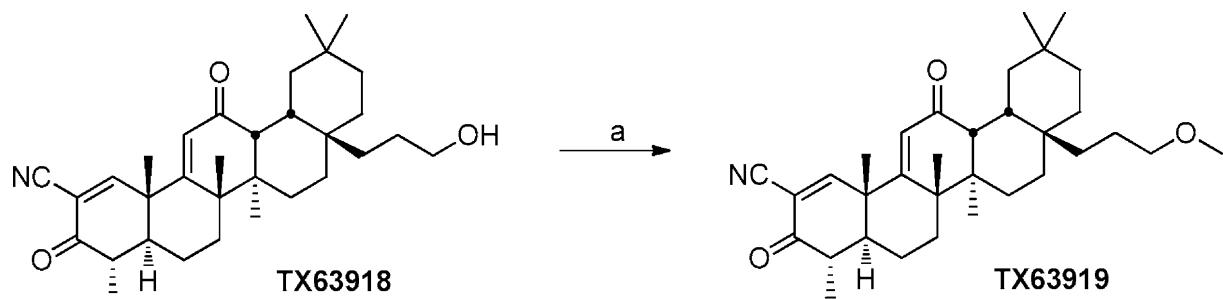
スキーム50



試薬および条件: a) DIBAL-H、THF、0℃ ~ 室温; b) NBS、DME、H₂O、室温、81%; c) NaOMe、MeOH、室温、67%; d) DBDMH、DMF、0℃; 次にピリジン、55℃、83%; e) Ac₂O、TEA、DMAP、DCM、室温、95%。

【0162】

スキーム51

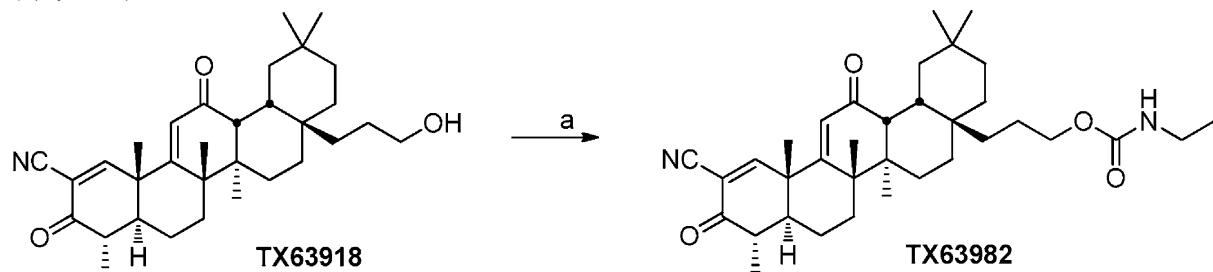


試薬および条件: a) MePTf、2,6-tBu-4-Me-ピリジン、DCM、室温、73%。

【0163】

スキーム52

10

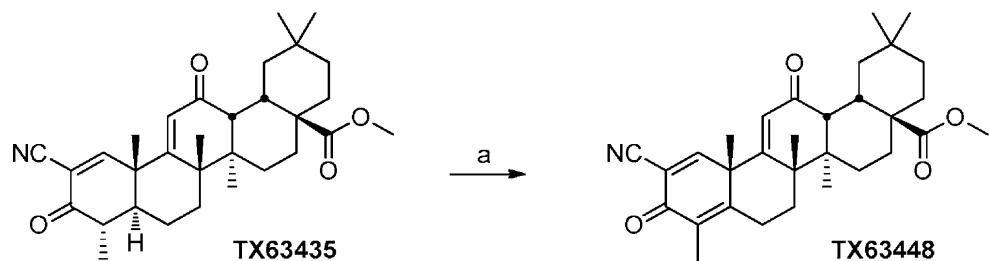


試薬および条件: a) EtNCO、トルエン、室温、73%。

【0164】

スキーム53

20

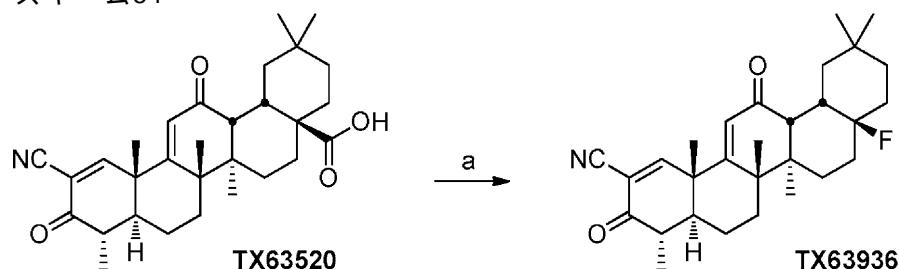


試薬および条件: a) SeO₂、1,4-ジオキサン、12%。

【0165】

スキーム54

30

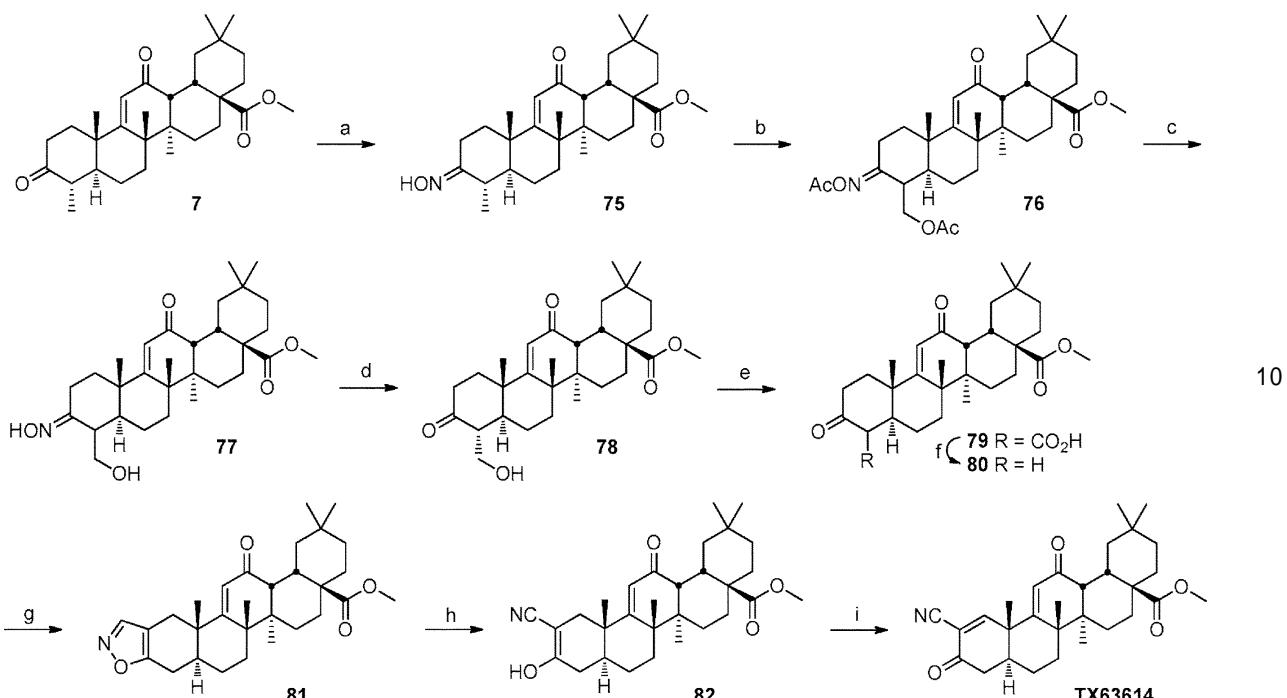


試薬および条件: a) XeF₂、CH₂Cl₂、室温、16時間、9%。

【0166】

スキーム55

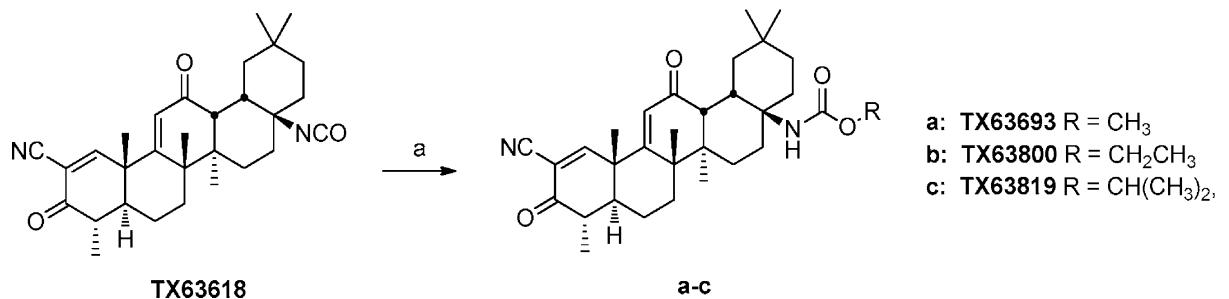
40



試薬および条件: a) $\text{NH}_2\text{OH}\text{-HCl}$ 、 NaOAc 、 CH_2Cl_2 、 MeOH 、60°C、1.5時間; b) i) AcOH 、 Ac_2O 、室温、1時間; ii) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、60°C、15時間、次に80°C、6時間、7より44%; c) K_2CO_3 、 MeOH 、0°C ~室温、1.5時間; d) NaHSO_3 、 EtOH 水溶液、80°C、4時間、78より73%; e) デヨーンズ試薬、0°C; f) 80°C、2時間、次に120°C、30分、減压、81より80%; g) i) HCO_2Et 、 NaOMe 、0°C ~室温、5時間; ii) $\text{NH}_2\text{OH}\text{-HCl}$ 、 EtOH 水溶液、55°C、18時間、45%; h) NaOMe 、 MeOH 、55°C、3.5時間、51%; i) DBDMH、 DMF 、0°C、1時間; Py、55°C、3時間、81%。

【0167】

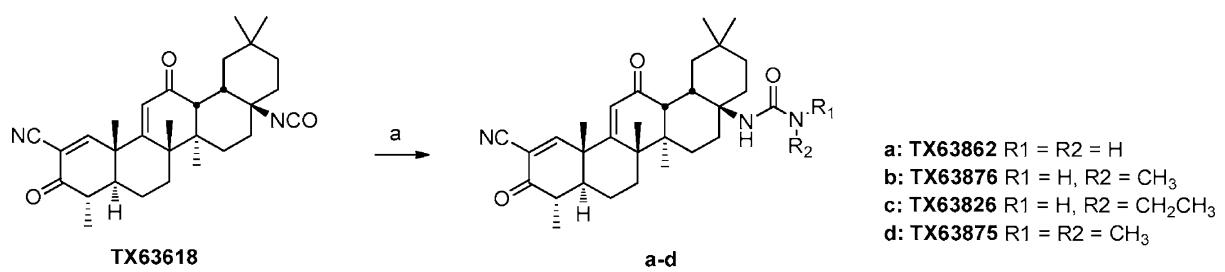
スキーム56



試薬および条件: a) ROH、ベンゼン、85°C、20時間。

【0168】

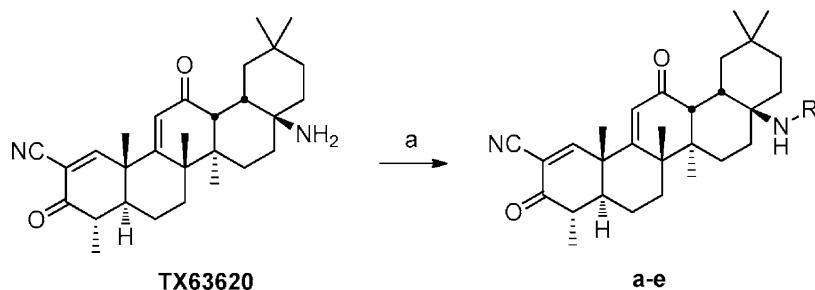
スキーム57



試薬および条件: a) $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ 、 THF 、0°C ~室温、2~20時間。

【0169】

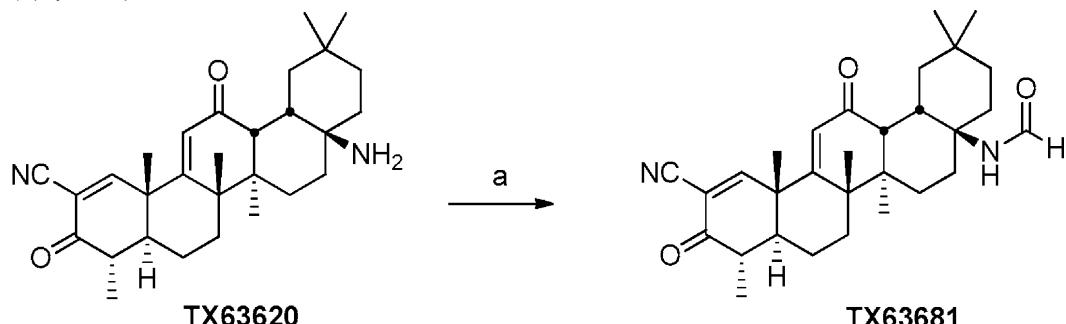
スキーム58



試薬および条件: a) RCI、TEA、DCM、0°C または室温、1~2時間。

【0170】

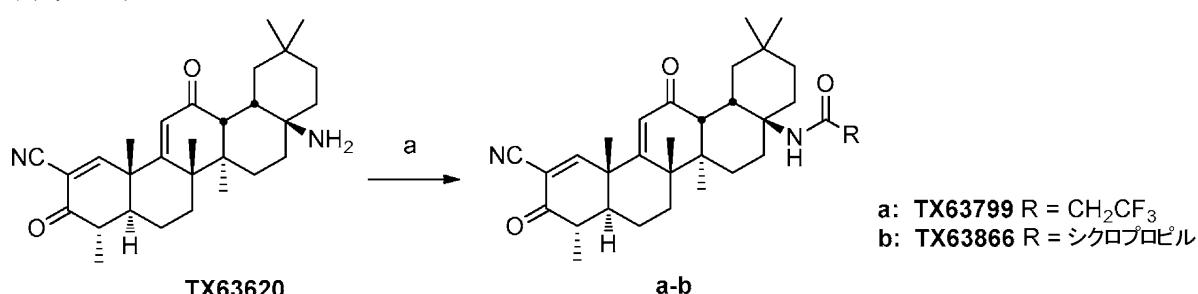
スキーム59



試薬および条件: a) HCOOAc、TEA、DCM、0°C、1時間、68%。

【0171】

スキーム60



試薬および条件: a) T3P、TEA、DCM、RCOOH、室温、2時間、TX63799: 20%、TX63866: 42%。

【0172】

化合物および中間体の合成および特性決定

化合物2:

化合物1(40g、83.0mmol)、NH₂OH-HCl(13.33g、191.8mmol)、NaOAc(15.60g、190.2mmol)、CH₂Cl₂(400mL)およびMeOH(400mL)を2Lフラスコ中で混合した。不均一反応混合物を70(油浴温度)で1.5時間攪拌した後、室温に冷却した。溶媒をロータリーエバポレーター上で除去した。残渣をCH₂Cl₂に溶解させ、水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を白色泡状固体として得た。粗生成物をCH₂Cl₂に溶解させ、CH₂Cl₂/EtOAc(1:1、1L)で溶離する2インチシリカゲルパッドを通じて溶液を濾過した。濾液および洗浄液を一緒にし、濃縮してオキシム2(43.44g)を白色泡状固体として得た。m/z 498.3 (M+1)。

【0173】

化合物3:

上記で得られた化合物2(43.44g、87.22mmol)をAcOH(217mL)およびAc₂O(217mL)に溶解させ、反応液を室温で2時間攪拌した。PhI(OAc)₂(42.13g、131mmol)およびPd(OAc)₂(0.98g、4.37mmol、0.05当量)を加えた。フラスコを封止し、混合物を60°C油浴中で24時間加熱した。室温に冷却後、トルエンを加え、AcOHの大部分をロータリーエバポレーター上で

10

20

30

40

50

トルエンとの共沸蒸発により除去した。得られた赤色油状物をNaHCO₃(150g)の水(500mL)中懸濁液にゆっくりと注いだ。混合物を室温で15分間攪拌した後、CH₂Cl₂で抽出した。一緒にした有機抽出物をNaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶離)で精製して生成物3(23.56g、1より収率47.5%)を黄色泡状固体として得た。化合物3はC4ジアステレオマーの4.4:1混合物である。m/z 598.4 (M+1)、538.4 (M-OAc)。

【0174】

化合物4および5:

化合物3(23.56g、39.4mmol)のMeOH(390mL)溶液にK₂CO₃(27.38g、197.1mmol)を0 で加えた。反応液を室温で1時間攪拌した後、溶媒をロータリーエバポレーター上で除去した。残渣をCH₂Cl₂および12N HCl(33mL、396mmol)で処理した。混合物を5分間攪拌した後、分液漏斗に移し、CH₂Cl₂で抽出した。一緒にした有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~70% EtOAcで溶離)で精製して生成物4(15.25g、収率75%)を明黄色固体として得た。m/z 514.1 (M+1)。カラムからは生成物5(2.20g、収率11%)も黄色泡状物として得た。m/z 514.1 (M+1)。

【0175】

化合物6:

化合物4(17.25g、33.6mmol)、NaHSO₃(12.21g、117.4mmol)、EtOH(135mL)および水(68mL)を混合し、80 油浴中で3時間加熱した。さらなる量のNaHSO₃(3.49g、33.6mmol)を加え、反応液をさらに1時間加熱した。EtOHをロータリーエバポレーター上で除去した後、残渣をEtOAcで抽出した。一緒にした有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをCH₂Cl₂に溶解させ、CH₂Cl₂/EtOAc(1:1、800mL)で溶離する1インチシリカゲルパッドを通じて濾過した。濾液を濃縮して化合物6(14.20g、収率85%)を白色固体として得た。m/z 499.3 (M+1)。

【0176】

化合物7:

化合物6(14.20g、28.5mmol)をキシレン(600mL)に溶解させ、還流温度で28時間加熱した。反応液を室温に冷却した後、溶媒をロータリーエバポレーター上で除去して粗生成物7を黄色固体として得た。粗生成物7をCH₂Cl₂(50mL)およびEtOH(50mL)に溶解させ、溶液をロータリーエバポレーター上で、CH₂Cl₂の大部分が除去されるまで蒸発させた。さらなる量のEtOH(25mL)を加えた。不均一混合物を還流温度で10分間加熱した後、室温で1時間静置した。析出物を濾取し、EtOHで洗浄し、16時間減圧乾燥させて化合物7(11.40g、収率85%)を白色固体として得た。化合物7は2つのC4エピマーの15:1混合物である。m/z 469.3 (M+1)。

【0177】

化合物8:

化合物7(4.02g、8.57mmol)のTHF(8.6mL)溶液にNaOMe(29.40mL、128.6mmol)を0 で加えた。反応液を10分間攪拌した後、HCO₂Et(20.70mL、257.4mmol)で処理し、周囲温度で2.5時間攪拌した。混合物を0 に冷却した後、MTBE(90mL)および12N HCl(11mL)を加えた。混合物を2分間攪拌し、水とEtOAcとの間で分配した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して化合物8を桃色泡状固体として得た。m/z 497.3 (M+1)。

【0178】

化合物9:

上記で得られた化合物8、NH₂OH-HCl(900mg、12.9mmol)、EtOH(86mL)および水(8.6mL)を混合し、55 で3時間加熱した。EtOHをロータリーエバポレーター上で除去した後、残渣をCH₂Cl₂で抽出した。一緒にした有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をEtOH(20mL)によって還流温度で20分間トリチュレートし、混合物を室温で2時間静置した。析出物を濾取し、EtOHで洗浄し、16時間減圧乾燥させて化合物9(2.40g、7 より収率57%)を白色固体として得た。母液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(

10

20

30

40

50

シリカゲル、ヘキサン中0%～25% EtOAcで溶離)で精製して2回目の生成物9(820mg、7より収率19%)を白色固体として得た。化合物9: m/z 494.3 (M+1)。

【0179】

化合物10(TX63778):

化合物9(3.195g、6.47mmol)のMeOH(65mL)懸濁液にNaOMe(2.05mL、8.96mmol)を室温で加えた。反応液を55℃で2時間加熱した後、室温に冷却した。MTBEを加え、混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して化合物10を帯黄白色固体として得た。

m/z 494.3 (M+1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (s, 1H), 3.72 (dd, 1H, J = 5.7, 13.6 Hz), 3.69 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.91 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.68 (dd, 1H, J = 5.6, 13.1 Hz), 2.43 (m, 1H), 2.01 (dd, 1H, J = 13.2, 13.4 Hz), 1.41 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.13 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.10-1.95 (m, 15H), 1.00 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)

10

【0180】

化合物TX63435:

上記で得られた化合物10のDMF(25mL)溶液に1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(939mg、3.28mmol)のDMF(10mL)溶液を0℃で加えた。反応液を0℃で1時間攪拌した後、ピリジン(1.68mL、20.8mmol)を加えた。反応液を55℃で3.5時間加熱し、室温に冷却した。混合物をEtOAcで希釈し、分液漏斗に移し、1N HCl水溶液、Na₂SO₃水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%～30% EtOAcで溶離)で精製してTX63435(2.727g、9より収率85%)を白色固体として得た。

20

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.026 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.96 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.48 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 1.20-1.95 (m, 15H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 492.3 (M+1)

【0181】

30

化合物TX63520:

化合物10(2.727g、5.54mmol)のDMF(40mL)溶液にLiI(14.85g、110.8mmol)を室温で加えた。反応液を150℃で4時間N₂を吹き込みながら加熱した後、冷却し、EtOAcで希釈した。混合物を1N HCl水溶液および水で洗浄した。水性洗浄液を再度EtOAcで抽出した。一緒にしたEtOAc抽出物をNa₂SO₃水溶液および水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂上0%～10% MeOHで溶離)で精製してTX63520(1.700g、収率64%)を白色固体として得た。

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.01-3.05 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.18-1.97 (m, 15H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 478.3 (M+1)

40

【0182】

化合物TX63521:

TX63520(660mg、1.38mmol)のCH₂Cl₂(28mL)溶液に塩化オキサリル(0.35mL、4.13mmol)およびDMF(11 μL、0.14mmol)を0℃で順次加えた。反応液を周囲温度で2時間攪拌した後、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をトルエン(3x10mL)と共に蒸発させて残留塩化オキサリルを除去した。化合物11を明黄色泡状固体として得た。

【0183】

50

酸塩化物11をCH₂Cl₂(14mL)に溶解させ、0℃に冷却した。EtNH₂(THF中2.0M溶液、2.07mL、4.14mmol)を加えた。反応液を0℃で30分間攪拌した後、分液漏斗に移し、水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶離)で精製してTX63521(704mg、100%)を、少量の不純物が混入した白色固体として得た。得られたTX63521をEtOH(5mL)による55℃で10分間のトリチュレーションでさらに精製した。混合物を室温で1時間静置した後、白色析出物を濾取し、EtOHで洗浄し、16時間減圧乾燥させてTX63521(504mg)を白色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz,

CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.74 (t, 1H, *J* = 5.4 Hz), 3.30 (m, 2H), 3.06 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 2.84 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.14-1.96 (m, 15H), 1.12 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 505.3 (M+1)

10

【0184】

化合物12:

化合物7(11.88g、25.3mmol)のDMF(180mL)溶液にLiI(67.89g、506.6mmol)を室温で加えた。混合物を150℃で7.5時間N₂を吹き込みながら加熱した。反応液を冷却した後、EtOAcで希釈し、1N HCl水溶液および水で洗浄した。水性洗浄液を再度EtOAcで抽出した。一緒にしたEtOAc抽出物をNa₂SO₃水溶液および水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で約40mLに濃縮した。黄色不均一混合物を20分間還流させた後、室温で5時間静置した。析出物を濾取し、EtOAc/ヘキサン(1:1)で洗浄し、16時間減圧乾燥させて化合物12(9.15g、収率79%)を白色固体として得た。母液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~35% EtOAcで溶離)で精製して2回目の化合物12(1.65g、収率14%)を白色固体として得た。化合物12: m/z 455.3 (M+1)。

20

【0185】

化合物13:

化合物12(11.54g、25.4mmol)のHCO₂Et(61mL、758.4mmol)懸濁液にNaOMe(87mL、380.5mmol)を0℃で加えた。反応液を周囲温度で1時間攪拌した後、0℃に冷却した。MTBE(250mL)および6N HCl水溶液(67.6mL、405.6mmol)を順次加えた。5分間攪拌後、混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。一緒にした有機抽出物を1N HCl水溶液および水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。

30

【0186】

残渣をNH₂OH-HCl(2.66g、38.3mmol)、EtOH(250mL)および水(25mL)と混合し、55℃で3時間加熱した。EtOHをロータリーエバポレーター上で除去した後、残渣をCH₂Cl₂で抽出した。一緒にした有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を桃色固体として得た。粗生成物7をEtOAc(25mL)によって還流温度で10分間トリチュレートし、混合物を室温で2時間静置した。析出物を濾取し、EtOAc/ヘキサン(1:1)で洗浄し、16時間減圧乾燥させて化合物13(9.70g、収率80%)を明桃色固体として得た。m/z 480.3 (M+1)。

40

【0187】

化合物14:

化合物13(6.25g、13.0mmol)のCH₂Cl₂(130mL)溶液に塩化オキサリル(3.31mL、39.0mmol)およびDMF(0.10mL、1.29mmol)を0℃で順次加えた。反応液を周囲温度で2時間攪拌した後、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をトルエン(3x50mL)と共に蒸発させて残留塩化オキサリルを除去した。粗酸塩化物を明褐色固体として得た。

【0188】

酸塩化物をCH₂Cl₂(130mL)に溶解させ、0℃に冷却した。EtNH₂(THF中2.0M溶液、19.5mL、39.0mmol)を加え、反応液を0℃で40分間攪拌した。混合物を分液漏斗に移し、水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を最小量のCH₂Cl₂に溶解させ、EtOH(10mL)を加えた。混合物を還流温度で10分間加熱してCH₂Cl₂を蒸発させた後、4

50

で16時間静置した。析出物を濾取し、EtOHで洗浄し、16時間減圧乾燥させて化合物14(5.6g、収率86%)を白色固体として得た。m/z 507.3 (M+1)。

【 0 1 8 9 】

化合物15:

化合物14(5.66g、11.2mmol)のMeOH(112mL)溶液にNaOMe(5.11mL、22.3mmol)を室温で加えた。反応液を55℃で2時間加熱した後、室温に冷却した。MTBE(200mL)を加え、混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液および水で洗浄した。水性洗浄液を再度EtOAcで抽出した。一緒にした有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物15を白色固体として得た。粗生成物15をEtOAc(20mL)によって還流温度で5分間トリチュレートし、室温で2時間静置した。析出物を濾取し、EtOAcで洗浄し、16時間減圧乾燥させて化合物15(5.22g、収率92%)を白色固体として得た。化合物15はA環エノール異性体およびケトン異性体の1.75:1混合物である。m/z 507.3 (M+1)。 10

【 0 1 9 0 】

化合物TX63521およびTX63597:

化合物15(5.218g、10.3mmol)のDMF(25mL)溶液に1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイソ(1.472g、5.15mmol)のDMF(26mL)溶液を0℃で加えた。反応液を0℃で1時間攪拌した後、ピリジン(2.50mL、31.0mmol)を加え、混合物を55℃で3時間加熱した。室温に冷却後、反応液をEtOAc(300mL)で希釈し、分液漏斗に移し、1N HCl水溶液、Na₂SO₃水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、1:1 EtOAc:CH₂Cl₂(400mL)で溶離するシリカゲルパッドを通じて濾過した。濾液を濃縮して粗生成物を得て、これをCH₂Cl₂/EtOHからトリチュレートしてTX63521(4.37g、収率84%)を白色固体として得た。m/z 505.3 (M+1)。母液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、(10:1 ヘキサン:CH₂Cl₂)中0%~100% EtOAcで溶離)で精製して2回目のTX63521(0.67g、収率12%)を白色固体として得た。母液からは化合物TX63597(12mg、収率2%)も白色固体として得た。 20

m/z = 503.3 (M+1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s,

1H), 5.95 (s, 1H), 5.76 (t, 1H, *J* = 5.3 Hz), 3.33 (m, 2H), 3.13 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.94 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.15-1.85 (m, 11H), 1.15 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.00 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H) 30

【 0 1 9 1 】

化合物TX63522:

化合物11(184mg、0.37mmol)のベンゼン(3.7mL)溶液にイミダゾール(75mg、1.10mmol)を10℃で加えた。反応液を40分間攪拌した後、さらなる量のイミダゾール(25mg、0.37mmol)を加えた。反応液をさらに30分間攪拌し続けた後、EtOAcで希釈した。混合物を分液漏斗に移し、水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~100% EtOAcで溶離)で精製してTX63522(150mg、収率77%)を白色泡状固体として得た。 40

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.19-3.22 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.23 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.20-2.04 (m, 14H), 1.04 (s, 6H), 0.95 (s, 3H); m/z 528.3 (M+1)

【 0 1 9 2 】

化合物TX63523:

化合物11(600mg、1.21mmol)のCH₂Cl₂(12mL)溶液にCF₃CH₂NH₂(359mg、3.62mmol)を室温で加えた。反応液を1時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、分液漏斗に移し、水で洗浄した。 50

有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をEtOHによって55℃で10分間トリチュレートした。混合物を室温で1時間静置した後、白色析出物を濾取し、EtOHで洗浄し、16時間減圧乾燥させてTX63523(320mg、収率47%)を白色固体として得た。母液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶離)で精製して2回目のTX63523(235mg、収率35%)を白色固体として得た。化合物TX63523:

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.99 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 3.88-4.05 (m, 2H), 3.05 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 2.92 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.18-1.89 (m, 14H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 559.3 (M+1)

10

【0193】

化合物16:

化合物13(3.99g、8.32mmol)の CH_2Cl_2 (83mL)溶液に塩化オキサリル(2.10mL、24.8mmol)および触媒量のDMFを0℃で順次加えた。反応液を周囲温度で2時間攪拌した後、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をトルエン(3x30mL)と共に蒸発させて残留塩化オキサリルを除去した。粗酸塩化物を明褐色固体として得た。

【0194】

酸塩化物を CH_2Cl_2 (83mL)に溶解させ、0℃に冷却した。 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ (1.90mL、24.9mmol)を加え、反応液を0℃で90分間攪拌した。混合物を分液漏斗に移し、水で洗浄した。有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶離)で精製して化合物16(3.95g、収率85%)を白色固体として得た。m/z 561.3 (M+1)。

20

【0195】

化合物17:

化合物16(3.95g、7.04mmol)のMeOH(70mL)溶液に NaOMe (2.30mL、10.1mmol)を室温で加えた。反応液を55℃で2時間加熱した後、室温に冷却した。MTBE(200mL)を加え、混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液および水で洗浄した。有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶離)で精製して化合物17(3.18g、収率81%)を白色固体として得た。m/z 561.3 (M+1)。

30

【0196】

化合物TX63523:

化合物17(4.80g、8.55mmol)のDMF(20mL)溶液に1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(1.22g、4.27mmol)のDMF(15mL)溶液を0℃でシリンジを経由して加えた。シリンジをDMF(8mL)ですすぎ、反応混合物に加えた。反応液を0℃で1時間攪拌した後、ピリジン(2.07mL、25.7mmol)を加え、混合物を55℃で3時間加熱した。室温に冷却後、反応液をEtOAcで希釈し、分液漏斗に移し、1N HCl水溶液、 Na_2SO_3 水溶液および水で洗浄した。有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗化合物TX63523(4.70g、収率98%)を明黄色固体として得た。粗化合物TX63523を CH_2Cl_2 (30mL)およびEtOH(15mL)に溶解させた。 CH_2Cl_2 の大部分が除去されるまで溶液をロータリーエバポレーター上で蒸発させた。不均一混合物を還流温度で20分間加熱し、室温で1時間静置した。析出物を濾取し、EtOHで洗浄し、16時間減圧乾燥させて化合物TX63523(4.04g、収率86%)を白色固体として得た。m/z 559.2 (M+1)。

40

【0197】

化合物18:

化合物9(100mg、0.20mmol)のTHF(4.0mL)溶液に LiAlH_4 (THF中2.0M、0.30mL、0.60mmol)を0℃で加えた。反応液を0℃で4時間攪拌した後、さらなる量の LiAlH_4 (THF中2.0M、0.10mL、0.20mmol)を加えた。反応液をさらに2時間攪拌した後、EtOHの添加により反応停止させた。EtOAcを加え、混合物を1N HCl水溶液および水で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~80% EtOAcで溶離)で精製して化合物18(56mg、収率59%)を白色泡状固体として得た。m/z 468.3

50

(M+1)。

【 0 1 9 8 】

化合物19:

化合物18(53mg、0.11mmol)のDME(1mL)および水(0.1mL)溶液にNBS(30mg、0.17mmol)を室温で加えた。反応液を遮光しながら室温で25分間攪拌した後、Na₂SO₃水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶離)で精製して化合物19(50mg、収率94%)を白色泡状固体として得た。m/z 466.3 (M+1)。

【 0 1 9 9 】

化合物20:

化合物19(50mg、0.11mmol)のMeOH(1.1mL)溶液にNaOMe(37 μL、0.16mmol)を室温で加えた。反応液を55 °Cで1時間加熱した後、室温に冷却した。MTBEを加え、混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~80% EtOAcで溶離)で精製して化合物20(47mg、収率94%)を白色泡状固体として得た。m/z 466.3 (M+1)。

【 0 2 0 0 】

化合物TX63545:

化合物20(46mg、0.099mmol)のDMF(0.3mL)溶液に1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(14mg、0.049mmol)のDMF(0.2mL)溶液を0 °Cで加えた。反応液を0 °Cで1時間攪拌した後、ピリジン(24 μL、0.30mmol)を加えた。反応液を55 °Cで3時間加熱し、室温に冷却した。混合物をEtOAcで希釈し、1N HCl水溶液、Na₂SO₃水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~80% EtOAcで溶離)で精製してTX63545(37mg、収率80%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s,

1H), 6.05 (s, 1H), 3.63 (dd, 1H, *J* = 6.5, 10.8 Hz), 3.54 (dd, 1H, *J* = 4.6, 10.8 Hz), 2.97 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz), 2.50 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.10-1.93 (m, 16H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 464.3 (M+1)

【 0 2 0 1 】

化合物TX63546:

化合物TX63545(10.7mg、0.023mmol)およびピリジン(19 μL、0.23mmol)のCH₂Cl₂(0.23mL)溶液にAc₂O(11 μL、0.12mmol)を室温で加えた。反応液を室温で3時間攪拌した後、NaHCO₃水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を1N HCl水溶液および水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~80% EtOAcで溶離)で精製してTX63546(9mg、収率77%)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.11 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz), 4.01 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz), 3.00 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz), 2.48 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.10-1.91 (m, 15H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); m/z 506.3 (M+1)

【 0 2 0 2 】

化合物TX63555およびTX63556:

TX63520(65mg、0.14mmol)、IPh(OH)(OTs)(64mg、0.16mmol)およびCH₂Cl₂(2.7mL)を混合し、還流温度で1時間加熱した。室温に冷却後、混合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~70% EtOAcで溶離)で精製してTX63555(34mg、収率53%)を白色固体

10

20

30

40

50

として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ

7.99 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.22-1.93 (m, 14H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (s, 6H); m/z 476.2 (M+1)

【 0 2 0 3 】

カラムからはTX63556(24mg、37%)も白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 2.97 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz), 2.49 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.22-2.02 (m, 14H), 1.20 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.17 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H); m/z 476.3 (M+1)

10

【 0 2 0 4 】

化合物TX63557:

化合物11(104mg、0.21mmol)のTHF(2.1mL)溶液にNH₃(MeOH中2.0M、0.50mL、1.00mmol)を0℃で加えた。反応液を0℃で30分間攪拌した後、EtOAcを加えた。混合物を分液漏斗に移し、水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶離)で精製してTX63557(95mg、収率95%)を白色固体として得た。

20

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s,

1H), 6.04 (s, 1H), 5.74 (bs, 1H), 5.31 (bs, 1H), 3.15 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.88 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.19-2.04 (m, 15H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 477.3 (M+1)

【 0 2 0 5 】

化合物TX63558:

TX63557(70mg、0.15mmol)のCH₂Cl₂溶液にEt₃N(51 μL、0.37mmol)およびTFAA(30 μL、0.22mmol)を0℃で順次加えた。反応液を0℃で15分間攪拌した後、NaHCO₃水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移し、CH₂Cl₂で抽出した。一緒にした有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶離)で精製してTX63558(51mg、収率83%)を白色固体として得た。

30

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.29 (d, 1H, *J* =

4.7 Hz), 2.80 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.18-2.08 (m, 14H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 459.2 (M+1)

40

【 0 2 0 6 】

化合物21:

化合物11(176mg、0.35mmol)のエーテル(3.0mL)中混合物を0℃に冷却した。Et₃N(99 μL、0.71mmol)とCH₂Cl₂(8mL)中AcNNH₂(40mg、0.53mmol)とを順次加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後、さらなる量のAcNNH₂(40mg、0.53mmol)を加えた。さらに2時間攪拌後、混合物をEtOAcで希釈し、分液漏斗に移し、1N HCl水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶離)で精製して化合物21(130mg、収率68%)を白色泡状固体として得た。m/z 534.2 (M+1)。

【 0 2 0 7 】

50

化合物TX63616:

化合物21(28mg、0.052mmol)、TsOH・H₂O(5mg、0.026mmol)およびトルエン(2mL)の混合物をディーン・スターク装置によって還流温度で2時間加熱した。混合物を分液漏斗に移し、NaHCO₃水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~65% EtOAcで溶離)で精製して化合物TX63616(20mg、収率74%)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H),

3.15 (m, 1H), 2.97 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz), 2.54 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.20-2.03 (m, 14H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); m/z 516.2 (M+1)

【0208】

化合物22:

化合物TX63520(76mg、0.16mmol)のトルエン(1.6mL)溶液にEt₃N(0.44mL、3.16mmol)およびDPPA(103 μL、0.48mmol)を0℃で順次加えた。反応液を室温で4時間攪拌した後、溶媒を蒸発により除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~30% EtOAc)で精製してアジド22(63mg、79%)を白色泡状固体として得た。m/z 503.2 (M+1)。

【0209】

化合物TX63618:

化合物22(63mg、0.13mmol)のトルエン(5mL)溶液を80℃で3時間加熱した。溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中0~3% EtOAc)で精製して化合物TX63618(54mg、91%)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.30 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz), 2.54 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.15-2.14 (m, 15H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 475.2 (M+1)

【0210】

化合物TX63620:

化合物TX63618(49mg、0.10mmol)のMeCN(0.5mL)溶液に12N HCl水溶液(0.5mL、6.00mmol)を0℃で加え、反応液を室温で1時間攪拌した。CH₂Cl₂および10% NaOH水溶液(2.4mL、6.00mmol)を加えた。混合物を分液漏斗に移し、NaHCO₃水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して化合物TX63620(45mg、収率97%)を帯黄白色泡状固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.65 (d,

1H, *J* = 4.4 Hz), 2.50 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.00 (s, 6H), 0.98-2.14 (m, 15H), 0.90 (s, 3H); m/z 449.2 (M+1)

【0211】

化合物TX63621:

化合物TX63620(19mg、0.042mmol)のCH₂Cl₂(0.42mL)溶液にEt₃N(59 μL、0.42mmol)およびMeSO₂Cl(5 μL、0.064mmol)を0℃で順次加えた。反応液を0℃で1時間攪拌した後、NaHCO₃水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~70% EtOAc)で精製して化合物TX63621(8mg、36%)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.22 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 3.11 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95-2.18 (m, 15H), 0.93 (s, 3H); m/z 432.2 (M-MeSO₂)

【 0 2 1 2 】

化合物TX63622:

化合物TX63620(19mg、0.042mmol)のCH₂Cl₂(0.42mL)溶液にEt₃N(18 μL、0.13mmol)およびAcCl(6 μL、0.085mmol)を0 で順次加えた。反応液を0 で30分間攪拌した後、NaHCO₃水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0 ~ 70% EtOAc)で精製して化合物TX63622(20mg、96%)を白色泡状固体として得た。 10

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.10 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz), 2.60 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 1.15-2.15 (m, 14H), 1.04 (s, 6H), 0.91 (s, 3H); m/z 491.2 (M+1)

【 0 2 1 3 】

化合物TX63682:

TX63620(77mg、0.17mmol)、CH₃CF₂CO₂H(22.7mg、0.21mmol)をCH₂Cl₂(2mL)に溶解させた。DCC(53mg、0.26mmol)およびDMAP(8.4mg、0.069mmol)を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0 ~ 40% EtOAcで溶離)で精製してTX63682(75mg、収率81%)を白色固体として得た。 20

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.02 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 2.79 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.78 (t, 3H, *J* = 19.3 Hz), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 1.17-2.35 (m, 15 H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z = 541.3 (M+1) 30

【 0 2 1 4 】

化合物TX63984:

TX63682(100mg、0.18mmol)のEtOAc(2mL)溶液に10% Pd/C(30mg)を加えた。混合物を室温で2時間水素化(バルーン)した後、シリカゲルパッドを通じた濾過により触媒を除去した。濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0 ~ 30% EtOAcで溶離)で精製してTX63984(85mg、収率85%)を白色固体として得た。ケトン異性体:エノール異性体の3:1混合物、m/z = 543.3 (M+1); ケトン異性体:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 5.89 (bs, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.72 (dd, 1H, *J* = 5.8, 13.6 Hz), 2.97 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz), 2.74 (m, 1H), 2.67 (dd, 1H, *J* = 5.9, 13.2 Hz), 2.46 (m, 1H), 1.76 (t, 3H, *J* = 19.3 Hz), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.12 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.10-2.15 (m, 16H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (s, 3H) 40

【 0 2 1 5 】

化合物24:

化合物23(10.00g、21.16mmol)のトルエン(150mL)およびMeOH(50mL)中混合物にTMSCHN₂(エーテル中2.0M溶液、10.60mL、21.20mmol)を0 で加えた。不均一反応混合物を0 ~ 10

で1時間攪拌した後、さらなる量のTMSCHN₂(エーテル中2.0M溶液、5.30mL、10.60mmol)を加えた。さらに1時間後、反応液をAcOHで反応停止させた。EtOAcを加えた。混合物を分液漏斗に移し、NaHCO₃水溶液および水で洗浄した。有機抽出物を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をEtOHで再結晶させて化合物24(5.20g、収率51%)を白色固体として得た。母液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~70% EtOAc)で精製して2回目の化合物24(4.60g、収率45%)を白色固体として得た。m/z 487.3 (M+1)、451.4。

【0216】

化合物25:

塩化オキサリル(4.02mL、47.51mmol)のCH₂Cl₂(50mL)溶液にDMSO(6.75mL、95.03mmol)を-78℃で滴下した。30分間攪拌後、CH₂Cl₂(45mL)中化合物24(4.63g、9.51mmol)を-78℃で加えた。さらに1時間攪拌後、反応液をEt₃N(26.5mL、190.2mmol)で処理し、周囲温度で30分間攪拌し続けた。EtOAcを加えた。混合物を分液漏斗に移し、NaHCO₃水溶液および水で洗浄した。有機抽出物を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して化合物25を得た。m/z = 483.3 (M+1)。化合物25をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0217】

化合物26:

化合物25のMeOH(95mL)中混合物にNaOMe(3.30mL、14.43mmol)を室温で加えた。30分間攪拌後、反応液を0℃に冷却した。MTBEおよび6N HCl水溶液(2.50mL、15.00mmol)を加えた。混合物を分液漏斗に移し、水で洗浄した。水性洗浄液をEtOAcで抽出した。一緒にした有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(30mL)およびEtOH(30mL)に溶解させた。溶液をロータリーエバポレーター上で蒸発させてCH₂Cl₂を除去した。白色スラリーを室温で60時間静置した後、析出物を濾取し、EtOHで洗浄して化合物26(3.29g、24より収率76%)を白色固体として得た。m/z = 455.3 (M+1)。

【0218】

化合物27:

化合物26(3.29g、7.24mmol)およびHCO₂Et(17.4mL、216.3mmol)の混合物にNaOMe(24.80mL、108.5mmol)を0℃で加えた。反応液を室温で1時間攪拌した後、THF(5mL)を加えた。さらに2時間後、THF(5mL)を再度加え、反応液をさらに3時間攪拌した。反応液を0℃に冷却した。MTBEおよび6N HCl(19mL、114mmol)を加えた。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をNH₂OH-HCl(760mg、10.94mmol)、EtOH(162mL)および水(8mL)と混合し、反応液を55℃で16時間攪拌した。EtOHをロータリーエバポレーター上で除去した後、残渣をEtOAcで抽出した。一緒にした有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をMeOH(10mL)によって還流温度で10分間トリチュレートし、混合物を室温で1時間静置した。析出物を濾取し、MeOHで洗浄し、16時間減圧乾燥させて化合物27(2.87g、収率83%)を帶黃白色固体として得た。m/z 480.3 (M+1)。

【0219】

化合物28:

化合物27(1.00g、2.08mmol)のAcOH(10.4mL)溶液にAcO₂H(AcOH中39%、410 μL、3.15mmol)を室温で加えた。55℃で18時間加熱後、反応液を室温に冷却し、Na₂SO₃水溶液で処理した。生成物をCH₂Cl₂で抽出した。一緒にした有機抽出物をNa₂SO₃水溶液およびNaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~25% EtOAcで溶離)で精製して化合物28(825mg、収率80%)を白色固体として得た。m/z 496.3 (M+1)。

【0220】

化合物29:

化合物28(823mg、1.67mmol)およびMeOH(17mL)の混合物にNaOMe(570 μL、2.49mmol)を室温で加えた。反応液を55℃で1時間加熱した後、MTBEを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して化合物29

10

20

30

40

50

を白色固体として得た。m/z = 496.3 (M+1)。化合物29をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 2 2 1 】

化合物TX63749:

シアノケトン29のDMF(4.25mL)溶液にDBDMH(236mg、0.83mmol)のDMF(4mL)溶液を0 で加えた。0 で1時間攪拌後、ピリジン(0.40mL、4.96mmol)を加えた。反応液を55 で3時間加熱した後、EtOAcを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液、Na₂SO₃水溶液および水で洗浄した。有機抽出物を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/EtOHでトリチュレートして化合物TX63749(744mg、28より収率90%)を白色固体として得た。

10

m/z 494.3 (M+1), 434.3 (M-CO₂Me); ¹H NMR (600

MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.68 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 2.48 (dd, 1H, J = 4.4, 16.3 Hz), 2.33-2.46 (m, 2H), 1.21 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.14 (s, 3H), 1.09-2.00 (m, 16H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)

【 0 2 2 2 】

化合物TX63797:

TX63749(684mg、1.39mmol)、NaOAc(280mg、3.41mmol)およびDMAc(14mL)の混合物にLiBr(1.20g、13.82mmol)を室温で加えた。不均一混合物を150 でN₂を吹き込みながら6時間加熱した。反応液を冷却し、EtOAcで希釈した。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液および水で洗浄した。有機抽出物を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~30% EtOAc、次にCH₂Cl₂中0~5% MeOHで溶離)で精製して化合物TX63797(404mg、収率61%)を白色固体として得た。

20

m/z = 480.3 (M+1); ¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.76 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 2.51 (dd, 1H, J = 4.5, 16.4 Hz), 2.35-2.47 (m, 2H), 1.20 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.15-2.05 (m, 16H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)

30

【 0 2 2 3 】

化合物30:

TX63797(407mg、0.85mmol)のCH₂Cl₂(17mL)溶液に塩化オキサリル(0.22mL、2.60mmol)および触媒量のDMFを0 で順次加えた。反応液を周囲温度で2時間攪拌した後、ロータリー-エバボレーター上で濃縮した。残渣をトルエン(3x10mL)と共に沸させて残留塩化オキサリルを除去した。化合物30(490mg)を明黄色泡状固体として得た。化合物30をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 2 2 4 】

化合物TX63680:

化合物30(mg、mmol)のCH₂Cl₂(mL)溶液にEtNH₂(THF中2.0M溶液、mL、mmol)を0 で加えた。0 で30分間攪拌後、反応液を分液漏斗に移し、水で洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~70% EtOAcで溶離)で精製してTX63680(18mg、収率88%)を白色固体として得た。

40

m/z = 507.3 (M+1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 5.66 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 3.33 (m, 2H), 2.87 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 2.75 (m, 1H), 2.50 (dd, 1H, J = 4.5, 16.2 Hz), 2.34-2.47 (m, 2H), 1.94-2.10 (m, 3H), 1.72-1.84 (m, 3H), 1.14-1.65 (m, 13H), 1.21 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)

【 0 2 2 5 】

50

化合物31:

化合物27(100mg、0.21mmol)およびMeOH(2.1mL)の混合物にNaOMe(71 μ L、0.31mmol)を室温で加えた。反応液を55℃で10分間加熱した後、THF(0.4mL)を加えた。反応液をさらに2時間加熱し、室温に冷却した。MTBEを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~30% EtOAcで溶離)で精製して化合物31(95mg、収率95%)を白色固体として得た。m/z 480.3 (M+1)。

【0226】

化合物TX63779およびTX63795:

化合物31(95mg、19.8mmol)のベンゼン(2mL)溶液にDDQ(47mg、0.21mmol)を室温で加えた。反応液を20分間還流させた後、室温に冷却した。MTBEを加えた。混合物を分液漏斗に移し、有機層がほぼ無色になるまでNaHCO₃水溶液で洗浄した。有機抽出物を分離し、MgSO₄で乾燥させ、EtOAc/ヘキサン(1/1)で溶離するシリカゲルパッドを通じて濾過した。濾液を濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(0.5mL)に溶解させ、Ac₂O(0.1mL、1.06mmol)、ピリジン(0.2mL、2.48mmol)および触媒量のDMAPで処理した。反応液を室温で20分間攪拌した後、NaHCO₃水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液、NaHCO₃水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~25% EtOAcで溶離)で精製して化合物TX63779(26mg、収率27%)を白色固体として得た。

m/z = 478.3 (M+1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1H), 5.36 (t,

1H, *J* = 3.4 Hz), 3.64 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.87-2.18 (m, 4H), 1.07-1.75 (m, 14H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.14 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)

【0227】

カラムからは化合物TX63795(44mg、収率43%)も白色固体として得た。

m/z = 522.3 (M+1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.33 (t, 1H, *J* = 3.4 Hz),

3.63 (s, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.86-2.08 (m, 4H), 1.00-1.74 (m, 18H), 1.13 (s, 3H), 1.06 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)

【0228】

化合物TX63807:

化合物30(40mg、0.08mmol)のCH₂Cl₂(0.80mL)溶液にCF₃CH₂NH₂(19 μ L、0.24mmol)を0℃で加えた。周囲温度で2時間攪拌後、反応混合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~15% EtOAcで溶離)で精製してTX63807(28mg、収率62%)を白色固体として得た。

m/z = 561.3 (M+1); ¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 5.93 (t, 1H, *J* = 6.3 Hz), 4.08 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.84 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz), 2.78 (m, 1H), 2.49 (dd, 1H, *J* = 4.6, 16.3 Hz), 2.34-2.47 (m, 2H), 2.11 (ddd, 1H, *J* = 4.0, 14.2, 14.2 Hz), 1.98 (m, 2H), 1.22-1.85 (m, 13H), 1.21 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.15 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)

【0229】

化合物TX63811:

化合物30(40mg、0.08mmol)のベンゼン(0.80mL)溶液にイミダゾール(16mg、0.24mmol)を0℃で加えた。周囲温度で2時間攪拌後、反応混合物をカラムクロマトグラフィー(シリカ

10

20

30

40

50

ゲル、ヘキサン中0%~65% EtOAcで溶離)で精製してTX63811(34mg、収率80%)を白色固体として得た。

m/z = 530.3 (M+1); ¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.95 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz), 2.51 (dd, 1H, *J* = 4.6, 16.4 Hz), 2.34-2.47 (m, 2H), 2.26 (ddd, 1H, *J* = 3.6, 14.3, 14.3 Hz), 2.10 (m, 1H), 1.93-2.03 (m, 3H), 1.72-1.92 (m, 3H), 1.30-1.62 (m, 8H), 1.19 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.15 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)

10

【 0 2 3 0 】

化合物TX63812:

化合物30(40mg、0.08mmol)のCH₂Cl₂(0.80mL)溶液にモルホリン(27 μL、0.25mmol)を0で加えた。周囲温度で1時間攪拌後、反応混合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶離)で精製してTX63812(30mg、収率68%)を白色固体として得た。

m/z = 549.3 (M+1); ¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 3.61-3.77 (m, 8H), 3.16 (bs, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.34-2.50 (m, 3H), 1.95-2.10 (m, 3H), 1.12-1.85 (m, 13H), 1.21 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.15 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)

20

【 0 2 3 1 】

化合物TX63814:

化合物30(50mg、0.10mmol)のTHF(1mL)および水(0.1mL)溶液にEt₃N(56 μL、0.40mmol)およびNH₂OH-HCl(21mg、0.30mmol)を室温で順次加えた。反応液を1時間攪拌した後、EtOAcを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶離)で精製して、いくらかの不純物が混入したTX63814を得た。化合物を再度カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~5% MeOHで溶離)で精製してTX63814(24mg、収率48%)を白色固体として得た。

30

m/z = 495.2 (M+1); ¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (bs, 1H), 2.79 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz), 2.75 (m, 1H), 2.52 (dd, 1H, *J* = 4.5, 16.4 Hz), 2.35-2.48 (m, 2H), 1.72-2.14 (m, 6H), 1.21-1.63 (m, 10H), 1.21 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)

【 0 2 3 2 】

化合物TX63815:

化合物30(50mg、0.10mmol)のTHF(1mL)および水(0.1mL)溶液にEt₃N(56 μL、0.40mmol)およびNH₂OMe-HCl(25mg、0.30mmol)を室温で順次加えた。反応液を1時間攪拌した後、EtOAcを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~65% EtOAcで溶離)で精製してTX63815(31mg、収率61%)を白色固体として得た。

40

m/z = 509.3 (M+1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.87 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz), 2.73 (m, 1H), 2.35-2.53 (m, 3H), 1.75-2.10 (m, 6H), 1.22-1.63 (m, 10H), 1.21 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)

【 0 2 3 3 】

化合物TX63816:

化合物30(150mg、0.30mmol)のMTBE(3mL)およびCH₂Cl₂(3mL)溶液にNH₃(MeOH中2.0M、0.45mL、0.90mmol)を0℃で加えた。反応液を0℃で、次に室温で1時間攪拌した。EtOAcを加えた。混合物を分液漏斗に移し、水、1N HCl水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶離)で精製してTX63816(120mg、収率83%)を白色固体として得た。 10

m/z = 479.3 (M+1); ¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 5.64 (bs, 1H), 5.30 (bs, 1H), 2.91 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz), 2.72 (m, 1H), 2.35-2.53 (m, 3H), 1.76-2.10 (m, 6H), 1.22-1.63 (m, 10H), 1.21 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)

【 0 2 3 4 】

化合物TX63817:

TX63816(90mg、0.19mmol)のCH₂Cl₂(1.9mL)溶液にEt₃N(65 μL、0.47mmol)およびTFAA(39 μL、0.28mmol)を0℃で順次加えた。反応液を0℃で30分間攪拌した後、NaHCO₃水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移し、CH₂Cl₂で抽出した。一緒にした有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶離)で精製してTX63817(65mg、収率75%)を白色固体として得た。 20

m/z = 461.3 (M+1); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 3.05 (d, 1H, *J*

= 4.2 Hz), 2.42-2.59 (m, 4H), 1.98-2.21 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 2H), 1.45-1.65 (m, 5H), 1.34 (s, 3H), 1.15-1.32 (m, 4H), 1.22 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.20 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H) 30

【 0 2 3 5 】

化合物TX63842:

DBU(14 μL、0.09mmol)、EtI(6.7 μL、0.08mmol)、化合物TX63797(40mg、0.083mmol)およびトルエン(0.83mL)の混合物を50℃で2時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~25% EtOAcで溶離)で精製してTX63842(26mg、収率61%)を白色固体として得た。 40

m/z = 508.4 (M+1),

434.2 (M-CO₂Et); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.72 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 2.49 (dd, 1H, *J* = 4.7, 16.3 Hz), 2.43 (m, 1H), 2.37 (dd, 1H, *J* = 13.5, 16.0 Hz), 1.99 (dd, 1H, *J* = 4.5, 13.4 Hz), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.76-1.83 (m, 2H), 1.40-1.72 (m, 7H), 1.33 (ddd, 1H, *J* = 4.4, 13.9, 13.9 Hz), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.20 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.15 (s, 3H), 1.10-1.26 (m, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)

【 0 2 3 6 】

化合物TX63843:

50

化合物30(50mg、0.10mmol)のCH₂Cl₂(1.0mL)溶液にn-BuNH₂(30 μL、0.30mmol)を0℃で加えた。反応液を0℃で30分間攪拌した後、EtOAcを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶離)で精製してTX63843(37mg、収率69%)を白色固体として得た。

m/z = 535.3 (M+1); ¹H NMR (600

MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 5.65 (t, 1H, *J* = 5.7 Hz), 3.25 (m, 2H), 2.86 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 2.75 (m, 1H), 2.48 (dd, 1H, *J* = 4.6, 16.3 Hz), 2.43 (m, 1H), 2.37 (dd, 1H, *J* = 13.6, 16.2 Hz), 1.92-2.08 (m, 3H), 1.71-1.82 (m, 3H), 1.20 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.15 (s, 3H), 1.10-1.62 (m, 14H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz), 0.92 (s, 3H)

10

【0237】

化合物32:

化合物27(1.00g、2.08mmol)のTHF(20mL)溶液にDIBAL-H(トルエン中1.0M溶液、7.3mL、7.30mmol)を0℃で加えた。反応液を0℃で2時間攪拌した後、水(1mL)および1N HCl水溶液(5.0mL)を順次加えた。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶離)で精製して化合物32(0.90g、収率96%)を白色固体として得た。

20

m/z = 452.3 (M+1)。

【0238】

化合物33:

化合物32(400mg、0.88mmol)のピリジン(1.6mL)溶液にAc₂O(0.8mL、8.47mmol)およびDMA P(10mg、0.08mmol)を室温で加えた。反応液を室温で10分間攪拌した後、NaHCO₃水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を1N HCl水溶液、NaHCO₃水溶液、水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶液をシリカゲルパッドを通じて濾過し、濃縮して化合物33(420mg、収率96%)を白色固体として得た。m/z = 494.3 (M+1)。

30

【0239】

化合物34:

化合物33(533mg、1.08mmol)のAcOH(5.4mL)溶液にAcO₂H(AcOH中39%、210 μL、1.62mmol)を室温で加えた。55℃で7時間加熱した後、さらなる量のAcO₂H(AcOH中39%、100 μL、0.77mmol)を加えた。さらに13時間後、反応液を室温に冷却し、Na₂SO₃水溶液で処理した。生成物をCH₂Cl₂で抽出した。一緒にした有機抽出物をNa₂SO₃水溶液およびNaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~40% EtOAcで溶離)で精製して化合物34(440mg、収率80%)を白色固体として得た。m/z 510.3 (M+1)。

【0240】

化合物35:

40

化合物34(315mg、0.62mmol)およびMeOH(6mL)の混合物にNaOMe(0.35mL、1.53mmol)を室温で加えた。55℃で2時間加熱した後、反応液を室温に冷却した。MTBEを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~70% EtOAcで溶離)で精製して化合物35(290mg、収率99%)を白色固体として得た。m/z 468.3 (M+1)。

【0241】

化合物TX63839:

化合物35(290mg、0.62mmol)のDMF(1.5mL)溶液に1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイソ(81mg、0.28mmol)のDMF(1.5mL)溶液を0℃で加えた。反応液を0℃で1時間攪拌した後、ピリジン(200 μL、2.48mmol)を加えた。反応液を55℃でさらに1.5時間加熱した。EtOAcを

50

加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液、Na₂SO₃水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%～65% EtOAcで溶離)で精製してTX63839(235mg、収率81%)を白色固体として得た。

m/z = 466.3 (M+1); ¹H NMR (600

MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 3.51 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.71 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 2.52 (dd, 1H, *J* = 4.6, 16.6 Hz), 2.45 (m, 1H), 2.39 (dd, 1H, *J* = 13.5, 16.4 Hz), 2.21 (m, 1H), 2.03 (dd, 1H, *J* = 4.7, 13.6 Hz), 1.43-1.90 (m, 8H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.22-1.34 (m, 6H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.05 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)

10

【 0 2 4 2 】

化合物TX63840:

化合物TX63839(25mg、0.05mmol)およびピリジン(0.2mL)のCH₂Cl₂(0.5mL)溶液にAc₂O(50 μL、0.47mmol)および触媒量のDMAPを室温で加えた。反応液を室温で10分間攪拌した後、NaHCO₃水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を1N HCl水溶液、NaHCO₃水溶液、水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%～10% EtOAcで溶離)で精製してTX63840(28mg、収率99%)を白色固体として得た。

20

m/z = 508.3 (M+1), 448.2 (M-OAc); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 4.13 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz), 3.88 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz), 2.79 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz), 2.51 (dd, 1H, *J* = 4.6, 16.5 Hz), 2.37-2.48 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (dd, 1H, *J* = 4.7, 13.3 Hz), 1.94 (m, 1H), 1.73-1.85 (m, 4H), 1.43-1.64 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.18-1.33 (m, 4H), 1.17 (s, 3H), 1.03-1.08 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)

30

【 0 2 4 3 】

化合物TX63841:

化合物TX63839(43mg、0.09mmol)およびEt₃N(39 μL、0.28mmol)のCH₂Cl₂(1mL)溶液にTFA A(26 μL、0.18mmol)を0℃で加えた。反応液を0℃で1時間攪拌した後、NaHCO₃水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をNaHCO₃水溶液および水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%～25% EtOAcで溶離)で精製してTX63841(45mg、収率87%)を白色固体として得た。

m/z = 562.3 (M+1); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.71 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz), 2.53 (dd, 1H, *J* = 4.6, 16.6 Hz), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.94-2.05 (m, 2H), 1.69-1.89 (m, 4H), 1.45-1.65 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.18 (s, 3H), 1.09-1.33 (m, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)

40

【 0 2 4 4 】

化合物TX63858:

化合物TX63839(40mg、0.09mmol)および2,6-ジ-t-ブチル-4-メチルピリジン(35mg、0.17mmol)のCH₂Cl₂(1mL)溶液にメチルトリフレート(17 μL、0.15mmol)を0℃で加えた。周囲温度で16時間攪拌後、反応液をNaHCO₃水溶液の添加により反応停止させた。混合物を分液漏

50

斗に移し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を1N HCl水溶液、NaHCO₃水溶液および水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶離)で精製してTX63858(31mg、収率75%)を白色固体として得た。

m/z = 480.3 (M+1); ¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.24 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 3.20 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 2.80 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz), 2.38-2.56 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.06 (dd, 1H, *J* = 4.6, 13.1 Hz), 1.72-1.92 (m, 5H), 1.46-1.68 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.02-1.34 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)

10

【 0 2 4 5 】

化合物TX63859:

化合物TX63839(85mg、0.18mmol)、DMSO(2.2mL)、AcOH(2.2mL)およびAc₂O(1.1mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液(80mL)に室温でゆっくりと加えた。40分間攪拌後、混合物を分液漏斗に移し、CH₂Cl₂で抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶離)で精製してTX63859(77mg、収率80%)を白色固体として得た。

m/z = 478.3 (M-

MeS); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H), 4.67 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 4.61 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 3.45 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 3.31 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 2.88 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz), 2.30-2.56 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.76-1.96 (m, 5H), 1.46-1.67 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.03-1.35 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)

20

【 0 2 4 6 】

化合物TX63860:

化合物TX63859(63mg、0.12mmol)、NBS(32mg、0.18mmol)および4-MSのCH₂Cl₂(1.5mL)中混合物にDAST(24 μL、0.18mmol)を0℃で加えた。50分間攪拌後、NaHCO₃水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₃水溶液、NaHCO₃水溶液および水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶離)で精製してTX63860(31mg、収率52%)を白色固体として得た。

m/z = 478.3 (M-F); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s,

1H), 5.28 (m, 2H), 3.65 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 3.52 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 2.75 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz), 2.37-2.58 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.05 (dd, 1H, *J* = 4.7, 13.2 Hz), 1.93 (ddd, 1H, *J* = 4.8, 13.9, 13.9 Hz), 1.74-1.87 (m, 4H), 1.46-1.67 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.05-1.35 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)

30

40

【 0 2 4 7 】

化合物36:

化合物13(300mg、0.63mmol)および3-ヒドロキシ-4-メチル-2(3H)-チアゾールチオン(123mg、0.84mmol)のCH₂Cl₂溶液にDCC(171mg、0.83mmol)およびDMAP(26mg、0.21mmol)を室温で連続して加えた。5時間攪拌後、ヘキサン(2mL)を加えた。混合物を濾過した。析出物をCH₂Cl₂/ヘキサン(1:1、10mL)で洗浄した。一緒にした濾液および洗浄液を濃縮した。残渣

50

をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶離)で精製して化合物36(305mg、収率80%)を白色固体として得た。m/z = 434.2 (M-C₅H₄NO₂S₂)。化合物36にはいくらかのN,N'-ジシクロヘキシルウレアが混入しており、さらに精製せずに次の工程に使用した。

【0248】

化合物37:

化合物36(305mg、0.50mmol)のベンゼン(20mL)溶液にBu₃SnH(0.33mL、1.24mmol)およびAIBN(9mg、0.05mmol)を室温で加えた。反応液を還流温度で25分間加熱した。反応液を室温に冷却した後、混合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~20% EtOAcで溶離)で精製して精製化合物37(84mg、収率38%)を白色固体として得た。カラムからは10、いくらかの不純物が混入した2回目の化合物37(111mg、収率51%)も得た。化合物37: m/z 436.3 (M+1)。

【0249】

化合物38:

化合物37(84mg、0.19mmol)およびMeOH(1.9mL)の混合物にNaOMe(66 μL、0.29mmol)を室温で加えた。反応液を55℃で1時間加熱した後、MTBEを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶離)で精製して化合物38(86mg、収率99%)を白色固体として得た。m/z = 436.3 (M+1)。

【0250】

化合物TX63869:

シアノケトン38(86mg、0.20mmol)のDMF(0.5mL)溶液にDBDMH(28mg、0.10mmol)のDMF(0.5mL)溶液を0℃で加えた。0℃で1時間攪拌後、ピリジン(48 μL、0.59mmol)を加えた。反応液を55℃で2時間加熱した。EtOAcを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液、Na₂SO₃水溶液および水で洗浄した。有機抽出物を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~25% EtOAcで溶離)で精製して化合物TX63869(72mg、収率84%)を白色固体として得た。

m/z = 434.3 (M+1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 6.04

(s, 1H), 2.75 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 2.57 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.10-1.92 (m, 16 H), 1.00 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)

【0251】

化合物39:

化合物13(600mg、1.21mmol)、DDQ(305mg、1.34mmol)およびトルエン(12mL)の混合物をBiottageマイクロ波反応器中にて115℃で3時間加熱した。CH₂Cl₂を加えた。混合物を分液漏斗に移し、NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶離)で精製して化合物39(272mg、収率47%)を白色固体として得た。m/z = 478.3 (M+1)。

【0252】

化合物40:

化合物39(180mg、0.38mmol)をEtOH(4.8mL)、THF(2.4mL)および水(0.6mL)に溶解させた。NaOH(2.5N水溶液、0.75mL、1.88mmol)を室温で加えた。6時間攪拌後、MTBEを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して化合物40(180mg)を白色固体として得た。m/z = 478.3 (M-17)。化合物40をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0253】

化合物41:

化合物40(80mg、0.16mmol)をトルエン(1.2mL)およびMeOH(0.4mL)に溶解させ、混合物を10

10

20

30

40

50

-20 に冷却した。TMSCHN₂(エーテル中2.0M溶液、96 μL、0.19mmol)を滴下した。10分間攪拌後、AcOHおよびEtOAcを連続して加えた。混合物を分液漏斗に移し、NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶離)で精製して化合物41(36mg、39より収率42%)を白色固体として得た。m/z = 492.3 (M-17)。

【0254】

化合物TX63870:

化合物41(36mg、0.07mmol)のDMF(0.18mL)溶液にDBDMH(10mg、0.035mmol)のDMF(0.17mL)溶液を0 で加えた。0 で1時間攪拌後、ピリジン(17 μL、0.21mmol)を加えた。反応液を55 で2時間加熱した。EtOAcを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液、Na₂SO₃水溶液および水で洗浄した。有機抽出物を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~40% EtOAcで溶離)で精製して、いくらかの不純物が混入した化合物TX63870を得た。生成物を再度PTLC(シリカゲル、ヘキサン中40% EtOAcで溶離)で精製して精製TX63870(26mg、収率72%)を白色固体として得た。

m/z = 490.3 (M-17); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.67-2.00 (m, 7H), 1.55 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95-1.45 (m, 7H), 0.89 (s, 3H)

【0255】

化合物42:

化合物40(100mg、0.20mmol)をMTBE(2mL)およびCHCl₃(2mL)に溶解させ、溶液を0 に冷却した。化合物40が完全に消費されるまでCH₃CHN₂(MTBE中1.0M溶液、N-ニトロソ-N-エチルウレアおよびKOHからその場で調製)を滴下した。窒素を反応液に5分間吹き込んで過剰のCH₃CHN₂を吹き飛ばした。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶離)で精製して化合物42(19mg、39より収率18%)を白色固体として得た。m/z = 506.3 (M-17)。

【0256】

化合物TX63901:

化合物42(19mg、0.036mmol)のDMF(0.09mL)溶液にDBDMH(5.2mg、0.018mmol)のDMF(0.09mL)溶液を0 で加えた。0 で1時間攪拌後、ピリジン(9 μL、0.11mmol)を加えた。反応液を55 で2時間加熱した。EtOAcを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液、Na₂S₀₃水溶液および水で洗浄した。有機抽出物を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をPTLC(シリカゲル、ヘキサン中33% EtOAcで溶離)で精製して化合物TX63901(13mg、収率68%)を白色固体として得た。

m/z = 504.3 (M-17); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.67-1.89 (m, 6H), 1.55 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.27 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.25 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95-1.47 (m, 7H), 0.89 (s, 3H)

【0257】

化合物43:

化合物39(350mg、0.73mmol)のTHF(7mL)溶液にLiAlH₄(THF中2.0M、0.73mL、1.46mmol)を0 で加えた。0 で3時間攪拌後、反応液を水で反応停止させた。EtOAcおよび1N HCl水溶液を加えた。室温で10分間攪拌後、混合物を分液漏斗に移した。有機抽出物を分離し、水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~70% EtOAcで溶離)で精製して化合物43(165mg、収率47%)を白色固

10

20

30

40

50

体として得た。 $m/z = 484.3$ ($M+1$)。

【0258】

化合物44および45:

化合物43(163mg、0.34mmol)、ピリジン(136 μ L、1.68mmol)およびDMAP(4mg、0.03mmol)のCH₂Cl₂(3.3mL)溶液にAc₂O(40 μ L、0.42mmol)を0 $^{\circ}$ Cで加えた。反応液を0 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌した後、NaHCO₃水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を1N HCl水溶液、NaHCO₃水溶液および水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶離)で精製して化合物44(133mg、収率75%)を白色固体として得た。 $m/z = 526.3$ ($M+1$)。カラムからはいきらかの化合物43および45(全58mg)も得た。

10

【0259】

化合物46:

最後の反応から得られた化合物43および45(58mg)のMeOH(1.2mL)溶液にNaOMe(82 μ L、0.36mmol)を室温で加えた。反応液を55 $^{\circ}$ Cで1時間加熱した後、MTBEを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~60% EtOAcで溶離)で精製して化合物46(33mg、60%)を白色固体として得た。 $m/z = 466.3$ ($M-17$)、448.3。

【0260】

化合物TX63904:

化合物46(32mg、0.066mmol)のDMF(0.17mL)溶液にDBDMH(9.5mg、0.033mmol)のDMF(0.16mL)溶液を0 $^{\circ}$ Cで加えた。0 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌後、ピリジン(16 μ L、0.20mmol)を加えた。反応液を55 $^{\circ}$ Cで3時間加熱した。EtOAcを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液、Na₂S₀₃水溶液および水で洗浄した。有機抽出物を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶離)で精製して化合物TX63904(28mg、収率88%)を白色固体として得た。

20

$m/z = 446.3$ ($M-35$)；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s,

1H), 5.50 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 4.28 (dd, 1H, $J = 2.1, 8.4$ Hz), 3.92 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz), 3.55 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz), 3.13 (b, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.13 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 1.89 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.19 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 1.00-1.80 (m, 15H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)

30

【0261】

化合物47:

化合物44(132mg、0.25mmol)、NMO(45mg、0.38mmol)および4-MSのCH₂Cl₂(5mL)中混合物を室温で10分間攪拌した。TPAP(9mg、0.025mmol)を加えた。反応液を室温で3時間攪拌した後、Na₂SO₃水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、セライトパッドを通じて濾過した。濾液をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~10% EtOAcで溶離)で精製して化合物47(95mg、収率72%)を白色固体として得た。 $m/z = 524.3$ ($M+1$)、508.3。

40

【0262】

化合物48:

化合物47(94mg、0.18mmol)のMeOH(1.8mL)溶液にNaOMe(103 μ L、0.45mmol)を室温で加えた。反応液を55 $^{\circ}$ Cで2時間加熱した後、MTBEを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶離)で精製して化合物48(77mg、収率89%)を白色固体として得た。 $m/z = 464.3$ ($M-17$)。

【0263】

化合物TX63908:

化合物48(77mg、0.16mmol)のDMF(0.4mL)溶液にDBDMH(23mg、0.080mmol)のDMF(0.4mL)溶

50

液を0℃で加えた。0℃で1時間攪拌後、ピリジン(39 μL、0.48mmol)を加えた。反応液を55℃で1.5時間加熱した。EtOAcを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液、Na₂SO₃水溶液および水で洗浄した。有機抽出物を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶離)で精製して化合物TX63908(66mg、収率86%)を白色固体として得た。

m/z = 462.2 (M-17); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.12 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 3.40 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 2.89 (bs, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.69-1.88 (m, 7H), 1.58 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.25 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.05-1.35 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)

【 0 2 6 4 】

化合物TX63909:

化合物TX63908(32mg、0.067mmol)およびピリジン(54 μL、0.67mmol)のCH₂Cl₂(1mL)溶液にAc₂O(26 μL、0.28mmol)およびDMAP(1mg、0.008mmol)を室温で加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後、NaHCO₃水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を1N HCl水溶液、NaHCO₃水溶液および水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶離)で精製して化合物TX63909(30mg、収率94%)を白色固体として得た。

m/z = 504.3 (M-17); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.39 (d, 1H, *J* = 10.7 Hz), 4.32 (d, 1H, *J* = 10.7 Hz), 2.48 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.08-2.15 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.70-1.82 (m, 6H), 1.58 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.10-1.39 (m, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)

【 0 2 6 5 】

化合物49および50:

化合物39(200mg、0.42mmol)のTHF(4mL)溶液にLiAlH₄(THF中2.0M、0.10mL、0.20mmol)を0℃で加えた。0℃で1時間攪拌後、反応液を水で反応停止させた。EtOAcおよび1N HCl水溶液を加えた。室温で10分間攪拌後、混合物を分液漏斗に移した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶離)で精製して化合物49および50の混合物(比率3:1、145mg、収率72%)を白色固体として得た。化合物49: m/z 482.3 (M+1)。化合物50: m/z 480.3 (M+1)。

【 0 2 6 6 】

化合物51および52:

化合物49および50(145mg、0.30mmol)のCH₂Cl₂(6mL)溶液を0℃に冷却した。DAST(59 μL、0.45mmol)を加えた。反応液を周囲温度で20分間攪拌した後、CaCl₂水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~25% EtOAcで溶離)で精製して化合物51および52の混合物(66mg)を白色固体として得た。

【 0 2 6 7 】

化合物52:

化合物51および52の混合物をアセトン(3mL)に溶解させ、0℃に冷却した。橙色が持続するまでジョーンズ試薬を滴下した。反応液を0℃で10分間攪拌した後、i-PrOHを加えた。室温でさらに5分間攪拌後、反応液をEtOAcで希釈した。混合物を分液漏斗に移し、水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シ

10

20

30

40

50

リカゲル、ヘキサン中0%~25% EtOAcで溶離)で精製して化合物52(57mg、49および50より収率39%)を白色固体として得た。m/z = 482.2 (M+1)。

【0268】

化合物53:

化合物52(57mg、0.12mmol)のMeOH(1.2mL)およびTHF(0.6mL)溶液にNaOMe(41 μL、0.18mmol)を室温で加えた。反応液を55℃で1時間加熱した後、MTBEを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して化合物53(57mg)を白色固体として得た。m/z = 482.2 (M+1)。

【0269】

化合物TX63907:

化合物53(57mg、0.12mmol)のDMF(0.29mL)溶液にDBDMH(17mg、0.059mmol)のDMF(0.30mL)溶液を0℃で加えた。0℃で1時間攪拌後、ピリジン(29 μL、0.36mmol)を加えた。反応液を55℃で1.5時間加熱した。EtOAcを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液、Na₂S O₃水溶液および水で洗浄した。有機抽出物を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~45% EtOAcで溶離)で精製して化合物TX63907(46mg、52より収率81%)を白色固体として得た。

m/z = 480.3 (M+1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s,

1H), 5.84 (dd, 1H, J = 2.6, 12.2 Hz), 5.09 (dd, 1H, J = 2.6, 45.1 Hz), 2.56 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.30-1.85 (m, 14 H), 1.25 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)

【0270】

化合物54:

化合物34(388mg、0.76mmol)のMeCN(4.6mL)溶液に三臭化ピリジニウム(311mg、0.88mmol)のMeCN(3mL)溶液を室温で加えた。反応液を2時間攪拌した後、さらなる量の三臭化ピリジニウム(62mg、0.17mmol)のMeCN(1mL)溶液を加えた。反応液をさらに1時間攪拌した。Na₂SO₃水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。一緒にした有機抽出物を1N HCl水溶液および水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶離)で精製して化合物54(256mg、収率66%)を白色固体として得た。

【0271】

化合物55および56:

化合物54(250mg、0.49mmol)のTHF(4.9mL)溶液にLiAlH₄(THF中2.0M、0.25mL、0.50mmol)を0℃で加えた。反応液を0℃で1時間攪拌した後、さらなる量のLiAlH₄(THF中2.0M、0.25mL、0.50mmol)を加えた。反応液をさらに1時間攪拌し続けた。水を加えた。混合物を室温で5分間攪拌した。EtOAcおよび1N HCl水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶離)で精製して化合物55(106mg、収率46%)を得た。カラムからは化合物56(107mg、収率46%)も得た。

【0272】

化合物57:

化合物55(103mg、0.21mmol)および56(60mg、0.12mmol)、NMO(82mg、0.70mmol)、4-MSならびにCH₂Cl₂(9mL)を室温で10分間攪拌した。TPAP(16mg、0.045mmol)を加えた。室温で1時間攪拌後、混合物をシリカゲルプラグを通じて濾過し、CH₂Cl₂/EtOAc(2:1)で洗浄した。一緒にした濾液および洗浄液を分液漏斗に移し、1N HClおよび水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcで溶離)で精製して化合物57(140mg、収率86%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 9.40 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz), 8.08 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.75 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 2.71 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz), 2.55 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.39 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.28 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.15-1.70 (m, 12H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)

【 0 2 7 3 】

化合物58:

CH₂Cl₂(5.5mL)中化合物57(133mg、0.29mmol)、Na₂HPO₄(71mg、0.5mmol)、m-CPBA(94mg、0.42mmol)を室温で6時間攪拌した。Na₂SO₃水溶液を加えた。混合物を5分間攪拌し、分液漏斗に移し、CH₂Cl₂で抽出した。有機抽出物をNaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~3% EtOAcで溶離)で精製して化合物58(117mg、収率85%)を得た。m/z = 480.3 (M+1)、434.3。

【 0 2 7 4 】

化合物59:

化合物58(117mg、0.24mmol)のMeOH(2.4mL)溶液にNaOMe(140 μL、0.61mmol)を室温で加えた。反応液を55℃で1時間加熱した後、MTBEを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% アセトンで溶離)で精製して化合物59(96mg、収率90%)を得た。m/z = 452.3 (M+1)、434.3。

【 0 2 7 5 】

化合物TX63925:

化合物59(96mg、0.21mmol)のDMF(0.5mL)溶液にDBDMH(30mg、0.10mmol)のDMF(0.5mL)溶液を0℃で加えた。0℃で1時間攪拌後、ピリジン(51 μL、0.63mmol)を加えた。反応液を55℃で2時間加熱した。EtOAcを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液、Na₂SO₃水溶液および水で洗浄した。有機抽出物を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶離)で精製して化合物TX63925(90mg、収率94%)を得た。

m/z = 450.2 (M+1), 432.2; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.48 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz), 2.50 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.18-1.81 (m, 11H), 1.10 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 1H), 0.90 (s, 3H)

【 0 2 7 6 】

化合物TX63928:

化合物TX63925(30mg、0.067mmol)のCH₂Cl₂(0.3mL)溶液にAc₂O(30 μL、0.32mmol)およびBF₃-OEt₂(15 μL、0.12mmol)を0℃で順次加えた。反応液を0℃で10分間攪拌した後、NaHCO₃水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をNaHCO₃水溶液および水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~35% EtOAcで溶離)で精製して化合物TX63928(11mg、収率34%)を得た。

m/z = 432.2 (M-OAc); ^1H

NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.33 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 2.72 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.20-1.95 (m, 12H), 1.16 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)

【 0 2 7 7 】

化合物TX63929:

化合物TX63925 (30mg、0.066mmol) の CH_2Cl_2 (1mL) 溶液にトリクロロアセチルイソシアネート (11 μL 、0.092mmol) を室温で加えた。反応液を2時間攪拌した後、溶媒を蒸発により除去して化合物60を得た。化合物60を MeOH (1mL) に溶解させ、 K_2CO_3 (27mg、0.20mmol) を加えた。反応液を室温で1時間攪拌した後、 EtOAc を加えた。混合物を分液漏斗に移し、水で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 50% EtOAc で溶離)で精製して化合物TX63929 (20mg、TX63925より収率61%) を白色固体として得た。 10

m/z = 432.2 (M-OCONH₂); ^1H NMR (500

MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.47 (bs, 2H), 3.33 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 2.69 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 1.55-2.00 (m, 9H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.37 (m, 1H), 1.24-1.33 (m, 2H), 1.19 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)

【 0 2 7 8 】

化合物61:

化合物55 (43mg、0.089mmol) の MeOH (0.89mL) 溶液に NaOMe (31 μL 、0.14mmol) を室温で加えた。反応液を55 で1時間加熱した後、MTBEを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl 水溶液および水で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 100% EtOAc で溶離)で精製して化合物61 (3 5mg、収率81%) を白色固体として得た。 30

【 0 2 7 9 】

化合物TX63923:

化合物61 (35mg、0.074mmol) の DMF (0.37mL) 溶液に DBDMH (10.7mg、0.037mmol) の DMF (0.37 mL) 溶液を0 で加えた。0 で1時間攪拌後、ピリジン (18 μL 、0.22mmol) を加えた。反応液を55 で3時間加熱した。 EtOAc を加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl 水溶液、 Na_2SO_3 水溶液および水で洗浄した。有機抽出物を分離し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0% ~ 65% EtOAc で溶離)で精製して化合物TX63923 (28mg、収率80%) を白色固体として得た。

m/z = 448.3 (M-17), 430.3 (M-35); ^1H NMR (500 MHz,

CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 5.72 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 4.30 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.22-1.84 (m, 13H), 1.22 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.14 (m, 1H), 1.04 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)

【 0 2 8 0 】

化合物TX63820:

化合物TX63520 (95.5mg、0.2mmol)、ヨウ化アルキル (0.2mmol)、DBU (33.5mg、0.22mmol) をトルエン (2mL) に溶解させた。反応混合物を室温で21時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラム上に直接添加し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0 ~ 20

50

20

30

40

50

% EtOAc) で精製して TX63820 (18.6mg、18.4%、純粋な画分のみを収集、精製は最適化せず) を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.12-4.22 (m, 2H), 3.01-3.09 (m, 1H), 2.97 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.43-2.51 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 3H), 1.60-1.79 (m, 5H), 1.46-1.59 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.16-1.36 (m, 9H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 506 (M+1)

10

【 0 2 8 1 】

化合物 TX63821:

化合物 TX63520 (95.5mg、0.2mmol)、ヨウ化アルキル (0.2mmol)、DBU (33.5mg、0.22mmol) をトルエン (2mL) に溶解させた。反応混合物を室温で 18 時間、次に 80 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラム上に直接添加し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 0 ~ 20% EtOAc) で精製して TX73821 (84.1mg、75%) を得た。

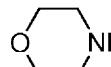
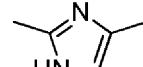
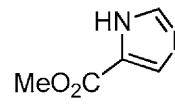
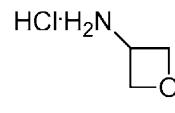
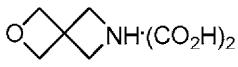
¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.09 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.93-3.10 (m, 1H), 2.96 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz), 2.43-2.51 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 3H), 1.40-1.95 (m, 15H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.16-1.40 (m, 10H), 1.25 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz); m/z 562 (M+1)

20

【 0 2 8 2 】

(表 2)

生成物名	置換アミン(mmol)	温度/時間	収率(%)
TX63878	THF中HNMe ₂ 2.0M (1.0)	80 °C / 3.5 h	63.5
TX63824	H ₂ NMe·HCl (1.0)	室温 / 19 h	10
TX63877	H ₂ N- <i>n</i> -C ₄ H ₉ (1.0)	80 °C / 3 h	45.6
TX63823	 (1.0)	室温 / 1.5 h	60
TX63880	 (1.0)	室温 / 3 h	58
TX63881	 (1.0)	室温 / 3.5 h	55
TX63822	 (0.6)	詳細は 実験を 参照	22
TX64005	 (1.5)	室温 / 16 h	30
TX63882	H ₂ NOMe·HCl (1.0)	室温 / 3.5 h	8.2
TX64006	H ₂ NOH·HCl (0.9)	室温 / 20 h	30
TX63825	 (0.6)	室温 / 19 h	27
TX64007	 (0.66)	室温 / 5h	34

【 0 2 8 3 】

化合物TX63822:

化合物11(0.2mmol)および2,4-ジメチル-1*H*-イミダゾール(19.2mg、0.2mmol)をトルエン(1mL)中に取り込み、混合物を室温で65時間攪拌したところ、反応は起こらなかった。さらなる2,4-ジメチル-1*H*-イミダゾール(76.8mg、0.8mmol)およびトルエン(2mL)を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物をH₂O(10mL)で反応停止させ、CH₂Cl₂(2×5mL)で抽出した。一緒にした有機相をNa₂SO₄プラグを通じて濾過した後、シリカゲルカラム上に直接添加し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、2回、ヘキサン中0~65% EtOAc、次

10

20

30

40

50

にヘキサン中0~60% EtOAc)で精製して化合物TX63822を白色固体(22.2mg、22%)として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.06 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.56 (s, 3H), 2.42-2.51 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.95-2.16 (m, 3H), 1.83-1.93 (m, 2H), 1.58-1.77 (m, 4H), 1.15-1.45 (m, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); m/z 556 (M+1)

10

【 0 2 8 4 】

化合物TX64005:

化合物11(0.3mmol)および4-イミダゾールカルボン酸メチル(185mg、1.5mmol)をCH₂Cl₂(5mL)中に取り込み、混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をH₂O(10mL)で反応停止させ、CH₂Cl₂(10mL)で抽出した。一緒にした有機相をNaCl(飽和)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた後、シリカゲルカラム上に直接添加し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~70% EtOAc)で精製して化合物TX64005を白色固体(52.6mg、30%)として得た(純粋な画分のみを収集、精製は最適化せず)。

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.23 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 3.15-3.22 (m, 1H), 2.43-2.52 (m, 1H), 2.23-2.32 (m, 1H), 1.83-2.05 (m, 4H), 1.56-1.79 (m, 4H), 1.15-1.52 (m, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); m/z 586 (M+1)

20

【 0 2 8 5 】

化合物TX64006:

化合物11(0.3mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(62.6mg、0.9mmol)をTHF(4.5mL)中に取り込んだ。Et₃N(0.5mL)およびH₂O(0.3mL)を加え、混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物をHCl(15mL)で反応停止させ、EtOAc(2x15mL)で抽出した。一緒にした有機相をNaCl(飽和)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して固体残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~50% EtOAc)で精製して化合物TX64006を白色固体(44.4mg、30%)として得た(純粋な画分のみを収集、精製は最適化せず)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.21

(s, br, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (s, br, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.01 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.86-2.97 (m, 1H), 2.42-2.52 (m, 1H), 1.95-2.06 (m, 1H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.15-1.79 (m, 12H), 1.43 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 493 (M+1)

30

【 0 2 8 6 】

化合物TX64007:

化合物11(0.3mmol)および2-オキサ-6-アザスピロ[3,3]ヘプタンオキサレート(124.7mg、0.66mmol)をCH₂Cl₂(5mL)中に取り込んだ。Et₃N(418 μL、3mmol)を加え、混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物をHCl(5mL)で反応停止させ、CH₂Cl₂(2x10mL)で抽出した。一緒にした有機相をNaCl(飽和)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた後、シリカゲルカラム上に直接添加し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~75% EtOAc)で精製して化合物TX64007を白色泡状物(56.8mg、34%)として得た(純粋な画分のみを収集、精製は

40

50

最適化せず)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.79 (s, 4H), 4.33 (s, br, 4H), 2.90-3.01 (m, 2H), 2.41-2.51 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 2H), 1.13-1.82 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz), 1.01 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 559 (M+1)

【 0 2 8 7 】

一般の方法A:

化合物11(約0.2mmol)および置換アミン(量は表2を参照)をトルエン(2mL)中に取り込み、混合物を室温で1分間攪拌した。NaOH(10%、1mL)を加え、混合物を室温で攪拌した(反応時間は表2を参照)。反応混合物をHCl(5mL)で反応停止させ、CH₂Cl₂(10mL)で抽出した。一緒にした有機相をNaCl(飽和)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた後、シリカゲルカラム上に直接添加し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~30% EtOAc)で精製して対応する誘導体を得た。 10

【 0 2 8 8 】

化合物TX63823:

白色固体(59.1mg、60%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.57 (s, br, 4H), 3.19-3.22 (m, 1H), 3.15 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 2.44-2.51 (m, 1H), 1.52-2.03 (m, 14H), 1.14-1.52 (m, 5H), 1.44 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 531 (M+1) 20

【 0 2 8 9 】

化合物TX63880:

白色泡状物(63.3mg、58%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.62 (s, br, 4H), 3.29-3.45 (m, 1H), 3.09-3.13 (m, 1H), 2.41-2.51 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.14-1.92 (m, 20H), 1.44 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 545 (M+1) 30

【 0 2 9 0 】

化合物TX63881:

白色泡状物(60.4mg、55%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.59-3.79 (m, 8H), 3.38 (s, br, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.42-2.51 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 2H), 1.15-1.52 (m, 12H), 1.44 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 547 (M+1) 40

【 0 2 9 1 】

一般の方法B:

化合物11(約0.2mmol)および置換アミン(量は表2を参照)をCH₂Cl₂(2mL)中に取り込んだ。Et₃N(0.5mL)を加え、混合物を室温で攪拌した(反応時間は表2を参照)。反応混合物をHC 50

I (5mL) で反応停止させ、CH₂Cl₂ (10mL) で抽出した。有機相をNaCl (飽和) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた後、シリカゲルカラム上に直接添加し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中EtOAc) で精製して対応する誘導体を得た。

【 0 2 9 2 】

化合物TX63824:

白色固体 (9.9mg、10%) ; (シリカゲル、ヘキサン中0 ~ 30% EtOAc; 純粋な画分のみを収集、精製は最適化せず)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.75-5.81 (m, 1H), 3.06 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.75-2.89 (m, 4H), 2.45-2.52 (m, 1H), 1.53-2.01 (m, 8H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.13-1.40 (m, 5H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 491 (M+1)

【 0 2 9 3 】

化合物TX63882:

白色泡状物 (8.3mg、8.2%) ; (シリカゲル、2回、ヘキサン中0 ~ 15% EtOAc、次にヘキサン中0 ~ 35% EtOAc; 純粋な画分のみを収集、精製は最適化せず)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.11 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.43-2.51 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H), 1.15-1.92 (m, 14H), 1.45 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 507 (M+1)

【 0 2 9 4 】

化合物TX63825:

白色固体 (29.0mg、27%) (シリカゲル、ヘキサン中0 ~ 20% EtOAc; 純粋な画分のみを収集、精製は最適化せず)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.16 (s, br, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.90-5.00 (m, 3H), 4.40-4.52 (m, 2H), 3.06 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.87-2.93 (m, 1H), 2.44-2.52 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 1H), 1.15-1.93 (m, 14H), 1.45 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 533 (M+1)

【 0 2 9 5 】

一般的方法C:

化合物11(約0.2mmol) および置換アミン(量は表2を参照)をトルエン (2mL) 中に取り込み、混合物を80℃で攪拌した(反応時間は表2を参照)。反応混合物をHCl (5mL) で反応停止させ、CH₂Cl₂ (10mL) で抽出した。一緒にした有機相をNaCl (飽和) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた後、シリカゲルカラム上に直接添加し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中EtOAc) で精製して対応する誘導体を得た。

【 0 2 9 6 】

化合物TX63878:

白色泡状物 (64.1mg、63.5%) ; (シリカゲル、ヘキサン中0 ~ 15% EtOAc)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.18-3.30 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.43-2.50 (m, 1H), 1.96-2.05 (m, 1H), 1.15-1.91 (m, 14H), 1.44 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 1.02 (s, 6H), 0.91 (s, 3H); m/z 505 (M+1)

【 0 2 9 7 】

10

20

30

40

50

化合物TX63877:

非常に明黄色の固体(48.6mg、45.6%)；(シリカゲル、ヘキサン中0~15% EtOAc)。
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H),
 5.76 (t, 1H, *J* = 5.0 Hz), 3.20-3.33 (m, 2H), 3.07 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.83-2.90 (m,
 1H), 2.43-2.52 (m, 1H), 1.85-2.01 (m, 2H), 1.15-1.84 (m, 17H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (s,
 3H), 1.25 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 0.91
 (s, 3H); m/z 533 (M+1)

【0298】

10

化合物11:

TX63520(771mg、1.61mmol)および(COCl)₂(0.41mL、4.8mmol)のCH₂Cl₂(16mL)中0 溶液にDMF(5滴)を加え、0 で15分間攪拌した後、室温に4時間昇温させた。得られた溶液を黄色泡状物に濃縮し、CH₂Cl₂(15mL)と共に沸し、減圧乾燥させて11を黄色泡状物として得た。黄色泡状物をCH₂Cl₂(16mL)に溶解させてストック溶液(約0.1M)を得て、これを引き続く反応に使用した。

【0299】

化合物TX63784:

メトキシ酢酸ヒドラジド(67.2mg、0.645mmol)およびTEA(0.21mL、1.5mmol)をストック1 1(CH₂Cl₂中0.1M、3.7mL、0.37mmol)に加え、混合物を室温で23時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc(70mL)で希釈し、1M HCl(25mL)およびブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~100% EtOAc)で精製してTX63784(151mg、72%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, 1H, *J* = 3.5

Hz), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 6.02 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.46 (s, 3H),
 3.18 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 3.03 (m, 1H), 2.47 (qd, 1H, *J* = 6.7, 12.8 Hz), 1.99 (m, 4H),
 1.63 (m, 7H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (m, 4H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.03
 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 564.3 (M+1)

20

【0300】

化合物TX63790:

TX63784(136mg、0.241mmol)、TsOH·H₂O(43.4mg、0.228mmol)およびPhMe(12mL)の混合物を、ディーン・スタークで激しく還流して水を除去しながら1時間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、EtOAc(30mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(15mL)およびブライン(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~70% EtOAc)で精製してTX63790(67.0mg、51%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s,

1H), 6.01 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.03 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz),
 2.46 (qd, 1H, *J* = 6.6, 12.8 Hz), 2.21 (dt, 1H, *J* = 4.0, 13.2 Hz), 1.91 (m, 4H), 1.65
 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (m, 5H), 1.24 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.16 (s, 3H), 1.06 (s,
 6H), 0.95 (s, 3H); m/z 546.3 (M+1)

40

【0301】

化合物TX63785:

ギ酸ヒドラジド(55.9mg、0.931mmol)およびTEA(0.26mL、1.9mmol)をストック11(CH₂Cl₂ 中0.1M、4.6mL、0.46mmol)に加え、混合物を室温で23時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc

50

c(70mL)で希釈し、1M HCl(25mL)およびブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~100% EtOAc)で精製してTX63785(112mg、47%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 6.03 (s, 1H), 3.17 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 3.02 (m, 1H), 2.47 (qd, 1H, *J* = 6.8, 12.6 Hz), 2.09 (m, 1H), 1.89 (m, 3H), 1.64 (m, 8 H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (m, 3H), 1.25 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 520.3 (M+1)

10

【0302】

化合物TX63789:

TX63785(94mg、0.181mmol)、TsOH·H₂O(34.4mg、0.181mmol)およびPhMe(12mL)の混合物を、ディーン・スタークで激しく還流して水を除去しながら45分間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、EtOAc(50mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(25mL)およびブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~75% EtOAc)で精製してTX63789(31.0mg、34%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.93 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz), 2.46 (qd, 1H, *J* = 6.2, 12.4 Hz), 2.22 (dt, 1H, *J* = 3.9, 14.1 Hz), 1.91 (m, 4H), 1.64 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (m, 5H), 1.24 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 1.15 (s, 3H), 1.06 (s, 6H), 0.95 (s, 3H); m/z 502.3 (M+1)

20

【0303】

化合物TX63786:

アセトアミドオキシム(34.4mg、0.464mmol)およびTEA(0.14mL、1.00mmol)をストック11(CH₂Cl₂中0.1M、2.5mL、0.25mmol)に加え、混合物を室温で23時間攪拌した。得られた溶液を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~100% EtOAc)で精製してTX63786(82mg、61%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.68 (br s, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.06 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.47 (qd, 1H, *J* = 6.7, 12.6 Hz), 1.98 (s, 3H), 1.81 (m, 7H), 1.51 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (m, 6H), 1.24 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 534.3 (M+1)

30

【0304】

化合物TX63787:

TX63786(74mg、1mmol)のEtOAc(0.15mL)およびPhMe(1.35mL)溶液をマイクロ波バイアル中に封止し、200℃に20分間加熱した。溶液を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~55% EtOAc)で精製してTX63787(17.2mg、24%)を帯黄白色固体として得た。

40

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz), 2.46 (qd, 1H, *J* = 6.5, 12.8 Hz), 2.38 (s, 3H), 2.20 (dt, 1H, *J* = 4.0, 14.0 Hz), 1.90 (m, 3H), 1.65 (m, 7H), 1.41 (s, 3H), 1.33 (m, 4H), 1.23 (d, 3H, *J* = 8.0 Hz), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.94 (s, 3H); m/z 516.3 (M+1)

【0305】

化合物62:

炭酸メチルマグネシウム(DMF中2.0M、2.25mL、4.50mmol)および7(238mg、0.508mmol)の混合物を一定のN₂スパージを行いながら110℃に1.5時間加熱した。得られた溶液を室温に冷却し、EtOAc(75mL)で希釈し、1M HCl(50mL)およびブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して62(257mg、99%)を帯黄白色固体として得た。m/z 513.3 (M+1)。

【0306】

化合物63:

62(257mg、0.501mmol)のTHF(8.0mL)およびMeOH(2.0mL)中0℃溶液にTMSCHN₂(THF中2.0M、0.51mL、1.02mmol)を加えた。得られた溶液を0℃で1.5時間攪拌し、EtOAc(150mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(50mL)およびブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~45% EtOAc)で精製して63をガラス状固体として得て、これを次の反応にそのまま使用した。m/z 527.4 (M+1)。

【0307】

化合物TX63788:

PhSeCl(168mg、0.876mmol)のCH₂Cl₂(3mL)中0℃溶液にピリジン(77uL、0.95mmol)を加えた。15分後、63(228mg、0.433mmol)のCH₂Cl₂(8.7mL)溶液を加え、反応液を0℃で1.5時間攪拌した。得られた溶液をCH₂Cl₂(10mL)で希釈し、1M HCl(2x5mL)で洗浄し、0℃に冷却し、H₂O₂(30%、0.42mL)を加えた。二相性混合物を1時間激しく攪拌した後、CH₂Cl₂(50mL)で希釈し、10% Na₂SO₃(25mL)およびブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~50% EtOAc)で精製してTX63788(175mg、63より67%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.94 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 2.42 (qd, 1H, *J* = 6.5, 11.8 Hz), 1.87 (m, 3H), 1.59 (m, 8H), 1.39 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (m, 4H), 1.22 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 525.3 (M+1)

【0308】

化合物TX63830:

TX63788(353mg、0.673mmol)、KOH(1.89g、33.7mmol)、H₂O(7mL)およびMeOH(21mL)の懸濁液を還流温度に10分間加熱した。得られた溶液を室温に冷却し、EtOAc(75mL)で希釈し、1M HCl(50mL)およびブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、それぞれ0.5% HOAcを含有するヘキサン中0~60% EtOAc)で精製してTX63830(210mg、61%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.50 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.93 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz), 2.60 (qd, 1H, *J* = 6.7, 12.7 Hz), 1.79 (m, 7H), 1.53 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.25 (m, 4H), 1.00 (s, 6H), 0.89 (s, 3H); m/z 511.4 (M+1)

【0309】

10

20

30

40

50

化合物TX63831:

TX63788(100.6mg、0.192mmol)およびNH₃(MeOH中2.0M、9.5mL、19mmol)の混合物を室温で12日間攪拌した。得られた溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~100% EtOAc)で精製してTX63831(39mg、40%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.62 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.91 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz), 2.49 (qd, 1H, *J* = 6.7, 12.2 Hz), 1.87 (m, 3H), 1.69 (m, 5H), 1.50 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (m, 4H), 1.23 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.00 (s, 6H), 0.89 (s, 3H); m/z 510.3 (M+1)

10

【0310】

化合物TX63716:

TX63545(286mg、0.617mmol)、N-Boc-Gly-OH(165mg、0.942mmol)、DMAP(20.7mg、0.169mmol)およびCH₂Cl₂(12.4mL)の室温溶液にEDCI(192mg、1.00mmol)を加え、混合物を室温で19時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc(100mL)で希釈し、1M HCl(25mL)およびブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~75% EtOAc)で精製してTX63716(326mg、85%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.98 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 2.48 (qd, 1H, *J* = 6.0, 12.6 Hz), 2.35 (br d, 1H, *J* = 12.5 Hz), 1.89 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.49 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (m, 5H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.12 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); m/z 565.3 (M-55) (M-C₄H₈+H)

20

【0311】

化合物TX63717:

TX63716(293mg、0.472mmol)のCH₂Cl₂(10 mL)中室温溶液にHCl(1,4-ジオキサン中4.0M、0.94mL、3.76mmol)を加えた。6時間後、溶液をEtOAc(100mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(30mL)およびブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、それぞれ0.5% TEAを有するヘキサン中50~100% EtOAc)で精製してTX63717(209mg、85%)を淡黄色固体として得た。

30

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.18 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 4.09 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz), 3.48 (s, 2H), 3.01 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz), 2.49 (qd, 1H, *J* = 6.6, 12.7 Hz), 2.37 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.63 (m, 7H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.26 (m, 5H), 1.09 (m, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 521.3 (M+1)

【0312】

化合物TX63832:

40

7(469mg、1.00mmol)のEtOAc(20mL)中室温懸濁液にPhSeCl(334mg、1.74mmol)を加えた。6時間後、得られた溶液を水(2x25mL)で洗浄し、混合物を-20℃で終夜貯蔵した。溶液を室温に昇温させ、THF(8mL)およびH₂O₂(30%、1.0mL)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、EtOAc(50mL)で希釈し、10% Na₂SO₃(25mL)およびブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~30% EtOAc)で精製してTX63832(255mg、55%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz), 6.05 (s, 1H), 5.89 (d, 1H, *J* = 10.3 Hz), 3.69 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.92 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz), 2.38 (qd, 1H, *J* = 5.8, 12.5 Hz), 1.87 (m, 3H), 1.57 (m, 8H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (m, 4H), 1.19 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 467.4 (M+1)

【0313】

化合物TX63833:

TX63832(231mg、0.495mmol)、I₂(251mg、0.989mmol)、ピリジン(0.12mL、1.48mmol)およびTHF(10mL)の溶液を還流温度に17時間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、飽和Na₂S₂O₃(40mL)、1M HCl(50mL)および飽和NaHCO₃(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~30% EtOAc)で精製してTX63833(175mg、60%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.93 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.55 (qd, 1H, *J* = 6.1, 12.6 Hz), 1.69 (m, 11H), 1.38 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (m, 4H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 593.2 (M+1)

【0314】

化合物64:

7(6.06g、12.9mmol)のTHF(225mL)中0℃溶液にLAH(THF中2.0M、32mL、64mmol)を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌し、室温に26時間昇温させ、0℃に冷却し、水(2.4mL)、4M NaOH(2.4mL)および水(2.4mL)を順次加えることで反応停止させ、室温に昇温させ、MTBE(100mL)で希釈し、1時間攪拌し、セライトを通じて濾過し、CH₂Cl₂(100mL)で溶離し、濃縮して64(5.79g、定量)を白色泡状物として得て、これをさらに精製せずに使用した。m/z 427.3 (M-17)、(M-H₂O+H)。

【0315】

化合物65:

64(上記で得られた全量、約12.9mmol)、PhI(OAc)₂(9.35g、29.0mmol)、TEMPO(2.01g、12.9mmol)、水(13mL)およびCH₂Cl₂(1.3L)の二相性溶液を室温で21時間激しく攪拌した。得られた混合物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~100% EtOAc)で精製して65(1.56g、27%)を白色固体として得た。m/z 425.3 (M-17)、(M-H₂O+H)。

【0316】

化合物66:

NaH(60%、712mg、17.8mmol)のTHF(53mL)中0℃懸濁液にホスホノ酢酸トリエチル(3.52mL、17.7mmol)を加え、15分かけて室温に昇温させた。得られた溶液を0℃に冷却し、65(1.56g、3.52mmol)のTHF(17.5mL)溶液を加え、移動をTHF(5mL)によって完了させた。混合物を室温に昇温させ、17.5時間攪拌し、水(50mL)および1M HCl(25mL)の添加により反応停止させ、CH₂Cl₂(300mL、次に100mL)で抽出した。一緒にした有機画分を飽和NaHCO₃(100mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~100% EtOAc)で精製して66(1.212g、67%)を白色固体として得た。m/z 495.3 (M-17)、(M-H₂O+H)。

【0317】

化合物67:

66(1.212g、2.364mmol)、NMO(831mg、7.09mmol)および4モレキュラーシーブ(3.04g)のCH₂Cl₂(50mL)中室温溶液にTPAP(82mg、0.233mmol)を加えた。得られた混合物を室温で1

10

20

30

40

50

.5時間攪拌し、約3mLに濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0 65% EtOAc)で精製して67(1.057g、88%)を白色固体として得た。m/z 509.3 (M+1)。

【0318】

化合物68:

67(1.057g、2.078mmol)およびPd/C(10%、260mg)のTHF(42mL)中室温懸濁液を収容するフラスコをN₂、次にH₂で掃流した。懸濁液をH₂(バルーン)下で17時間攪拌し、N₂でスパーージし、セライトを通じて濾過し、THF(50mL)で溶離し、濃縮して68(1.094g、定量)を白色固体として得て、これをさらに精製せずに使用した。m/z 511.3 (M+1)。

【0319】

化合物69:

68(上記で得られた全量、約2.078mmol)、NaOMe(MeOH中25%、5.25mL)およびEtOCHO(15.75mL)の溶液を室温で3.5時間攪拌し、1M HCl(50mL)で希釈し、EtOAc(2x100mL)で抽出した。一緒にした有機画分をブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して69(MeエステルおよびEtエステルの約1:2.4混合物)を帶黄白色泡状固体として得て、これをさらに精製せずに使用した。Meエステルm/z 525.3 (M+1)、Etエステルm/z 539.3 (M+1)。

【0320】

化合物70:

69(上記で得られた全量、約2.078mmol)、NH₂OH · HCl(192mg、2.76mmol)、EtOH(18mL)および水(3mL)の混合物を55 に17時間加熱した。得られた溶液を室温に冷却し、1M HCl(50mL)で希釈し、EtOAc(100mL、次に75mL)で抽出した。一緒にした有機画分をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をMeOH(100mL)に溶解させ、12M HCl(0.25mL)で処理し、室温で3時間攪拌した。混合物を1M HCl(50mL)で希釈し、EtOAc(2x100mL)で抽出した。一緒にした有機画分をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0 60% EtOAc)で精製して70(876mg、Meエステル:Etエステル = 41:57、68より80%)を白色固体として得た。Meエステルm/z 522.3 (M+1)、Etエステルm/z 536.3 (M+1)。

【0321】

化合物71:

70(876mg、Meエステル:Etエステル = 41:57、1.65mmol)、NaOMe(1.0mL、MeOH中25%)およびMeOH(21mL)の溶液を55 に2時間加熱した。得られた混合物を1M HCl(50mL)で希釈し、EtOAc(100mL、次に2x50mL)で抽出した。一緒にした有機画分をブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して71(900mg、定量)を白色泡状固体として得て、これをさらに精製せずに使用した。m/z 522.3 (M+1)。

【0322】

化合物TX63867:

71(上記で得られた全量、約1.65mmol)のDMF(20mL)中0 溶液にDBDMH(236.5mg、0.827mmol)を加えた。混合物を0 で2.5時間攪拌し、ピリジン(0.53mL、6.6mmol)を加え、反応液を55 に16時間加熱した。溶液を室温に冷却し、EtOAc(200mL)で希釈し、1M HCl(25mL)、10% Na₂SO₃(25mL)およびブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0 75% EtOAc)で精製してTX63867(708mg、82%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.07 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz), 2.48 (qd, 1H, *J* = 6.7, 12.3 Hz), 2.30 (m, 3H), 1.68 (m, 11H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.25 (m, 4H), 1.04 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); m/z 520.3 (M+1)

【0323】

化合物TX63891:

TX63867(643mg、1.24mmol)のMeCN(37.5mL)および1M HCl(12.5mL)懸濁液を65 に終夜加

10

20

30

40

50

熱した。得られた溶液を室温に冷却し、1M HCl(50mL)で希釈し、EtOAc(150mL、次に100mL)で抽出した。一緒にした有機画分をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、いずれも0.5% HOAcを含有するヘキサン中0 100% EtOAc)、同様の画分を一緒にし、濃縮し、PhMe(100mL)、次にEtOH(50mL)と共に沸し、乾燥させてTX63891(583mg、93%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.88 (br s, 1H), 8.03

(s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.08 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.48 (qd, 1H, *J* = 6.7, 12.6 Hz), 2.32 (m, 3H), 1.69 (m, 11H), 1.49 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (m, 4H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.04 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 506.3 (M+1)

10

【 0 3 2 4 】

化合物TX63886:

TX63891(50.5mg、0.0999mmol)、MeNH₂ · HCl(16.3mg、0.241mmol)、TEA(28uL、0.20mmol)およびDMAP(25.8mg、0.211mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液にEDCI(39.3mg、0.205mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc(25mL)で希釈し、1M HCl(15mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0 100% EtOAc)で精製し、同様の画分を一緒にし、濃縮し、EtOHと共に沸し、乾燥させてTX63886(39.3mg、76%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.44 (br s, 1H), 3.10 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 2.80 (d, 3H, *J* = 4.5 Hz), 2.48 (qd, 1H, *J* = 6.5, 12.4 Hz), 2.23 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.88 (m, 4H), 1.59 (m, 7H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.25 (m, 4H), 1.02 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 519.3 (M+1)

20

【 0 3 2 5 】

化合物TX63892:

TX63891(50.3mg、0.0995mmol)、EtNH₂ · HCl(18.5mg、0.227mmol)、TEA(28uL、0.20mmol)およびDMAP(24.8mg、0.203mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液にEDCI(39.0mg、0.203mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc(25mL)で希釈し、1M HCl(15mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0 100% EtOAc)で精製し、同様の画分を一緒にし、濃縮し、EtOHと共に沸し、乾燥させてTX63892(44.9mg、85%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.41 (br s, 1H), 3.28 (dq, 2H, *J* = 6.6, 7.0 Hz), 3.11 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 2.48 (qd, 1H, *J* = 6.5, 12.5 Hz), 2.23 (m, 1H), 2.12 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 1.89 (m, 4H), 1.60 (m, 7H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.23 (m, 4H), 1.13 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.02 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 533.4 (M+1)

30

【 0 3 2 6 】

化合物TX63887:

TX63891(50.6mg、0.100mmol)、2,2,2-トリフルオロエチルアミン塩酸塩(27.7mg、0.204mmol)、TEA(28uL、0.20mmol)およびDMAP(25.0mg、0.205mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液にEDCI(39.0mg、0.203mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc(25mL)で希釈し、1M HCl(25mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0 100% EtOAc)で精製し、同様の画

40

50

分を一緒にし、濃縮し、EtOHと共に沸し、乾燥させてTX63887(45.0mg、77%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.08 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz), 2.48 (qd, 1H, *J* = 6.5, 11.9 Hz), 2.22 (m, 3H), 1.78 (m, 8H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.25 (m, 4H), 1.02 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); m/z 587.3 (M+1)

10

【 0 3 2 7 】

化合物TX63888:

TX63891(49.8mg、0.0985mmol)、モルホリン(18uL、0.207mmol)、TEA(28uL、0.20mmol)およびDMAP(24.5mg、0.201mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液にEDCI(38.5mg、0.201mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc(25mL)で希釈し、1M HCl(25mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~100% EtOAc)で精製し、同様の画分を一緒にし、濃縮し、EtOHと共に沸し、乾燥させてTX63888(38.9mg、69%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500x MHz,

CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.64 (m, 6H), 3.48 (m, 2H), 3.10 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz), 2.48 (qd, 1H, *J* = 6.2, 12.9 Hz), 2.33 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.77 (m, 8H), 1.50 (s, 3H), 1.50 (m, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz), 1.25 (m, 4H), 1.04 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); m/z 575.4 (M+1)

20

【 0 3 2 8 】

化合物TX63889:

TX63891(50.2mg、0.0993mmol)、アゼチジン塩酸塩(19.0mg、0.203mmol)、TEA(28uL、0.20mmol)およびDMAP(25.0mg、0.205mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液にEDCI(39.0mg、0.203mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc(25mL)で希釈し、1M HCl(15mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~100% EtOAc)で精製し、同様の画分を一緒にし、濃縮し、EtOHと共に沸し、乾燥させてTX63889(45.6mg、84%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.16 (m, 2H),

4.00 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 3.12 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 2.48 (d, 1H, *J* = 6.6, 12.5 Hz), 2.25 (m, 3H), 1.75 (m, 13H), 1.52 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.24 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 545.3 (M+1)

30

【 0 3 2 9 】

化合物TX63893:

TX63891(51.3mg、0.101mmol)、ピロリジン(17uL、0.206mmol)、TEA(28uL、0.20mmol)およびDMAP(25.3mg、0.207mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液にEDCI(39.3mg、0.205mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc(25mL)で希釈し、1M HCl(15mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~100% EtOAc)で精製し、同様の画分を一緒にし、濃縮し、EtOHと共に沸し、乾燥させてTX63893(41.5mg、74%)を白色固体として得た。

40

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ 8.02 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.44 (t, 4H, *J* = 6.7 Hz), 3.14 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz), 2.48 (qd, 1H, *J* = 6.5, 12.4 Hz), 2.22 (m, 3H), 1.91 (m, 7H), 1.60 (m, 7H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.24 (m, 5H), 1.02 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 559.4 (M+1)

【0330】

化合物TX63890:

TX63891(49.9mg、0.0987mmol)、3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩(28.6mg、0.199mmol)、TEA(28uL、0.20mmol)およびDMAP(23.8mg、0.195mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液にEDCI(39.7mg、0.207mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc(25mL)で希釈し、1M HCl(25mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~100% EtOAc)で精製し、同様の画分を一緒にし、濃縮し、EtOHと共に沸し、乾燥させてTX63890(46.3mg、79%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.11 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 2.31 (m, 6H), 1.89 (m, 4H), 1.70 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.50 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.25 (m, 4H), 1.03 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); m/z 595.4 (M+1)

【0331】

化合物TX63914:

TX63891(49.9mg、0.0987mmol)、オキセタン-3-アミン塩酸塩(22.7mg、0.207mmol)、TEA(40uL、0.29mmol)およびDMAP(25.9mg、0.212mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液にEDCI(38.8mg、0.202mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc(50mL)で希釈し、1M HCl(20mL)およびブライン(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~100% EtOAc)で精製し、同様の画分を一緒にし、濃縮し、EtOHと共に沸し、乾燥させてTX63914(41.4mg、75%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.93 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 5.01 (m, 1H), 4.90 (dt, 2H, *J* = 2.6, 6.9 Hz), 4.46 (dt, 2H, *J* = 3.1, 6.5 Hz), 3.06 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.46 (qd, 1H, *J* = 6.7, 12.3 Hz), 2.22 (m, 1H), 2.16 (t, 2H, *J* = 8.3 Hz), 1.67 (m, 10H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.23 (m, 5H), 1.01 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H); m/z 561.3 (M+1)

【0332】

化合物TX63915:

TX63891(76.5mg、0.151mmol)、酢酸ヒドラジド(22.0mg、0.297mmol)、TEA(0.050mL、0.36mmol)およびDMAP(37.3mg、0.305mmol)のCH₂Cl₂(3mL)溶液にEDCI(59.0mg、0.308mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc(50mL)で希釈し、1M HCl(20mL)およびブライン(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~75% EtOAc)で精製してTX63915(63mg、74%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 3.09 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.48 (qd, 1H, *J* = 6.9, 12.7 Hz), 2.06 (s, 3H), 1.64 (m, 14H), 1.52 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.24 (m, 4H), 1.03 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); m/z 562.3 (M+1)

【 0 3 3 3 】

化合物TX63916:

TX63915(49mg、0.087mmol)、TsOH · H₂O(10mg、0.053mmol)およびPhMe(10mL)の混合物を、ディーン・スタークで激しく還流して水を除去しながら2時間加熱した。得られた混合物を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0 100% EtOAc)で精製してTX63916(34.4mg、73%)を白色固体として得た。 10

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.05 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz), 2.79 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz), 2.49 (s, 3H), 2.48 (qd, 1H, *J* = 6.7, 12.2 Hz), 2.28 (m, 1H), 1.97 (m, 3H), 1.63 (m, 7H), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (m, 5H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.07 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 544.3 (M+1)

【 0 3 3 4 】

化合物72:

8(R = Me:Et 約30:68、502mg、0.94mmol)のTHF(10mL)中0 溶液にDIBAL-H(PhMe中1.0M、5.0mL、5.0mmol)を加えた。混合物を0 で15分間攪拌した後、室温に2.5時間昇温させた。均一溶液を0 に冷却し、飽和酒石酸NaK(10mL)で慎重に反応停止させ、MTBE(25mL)で希釈し、室温で攪拌した。混合物を水(20mL)および飽和酒石酸NaK(20mL)で希釈し、有機画分を分離し、水層をMTBE(25mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物72(509mg、定量)を白色泡状物として得て、これをさらに精製せずに使用した。m/z 496.3 (M+1)。 20

【 0 3 3 5 】

化合物73:

72(上記で得られた、約0.94mmol)のDME/H₂O(9:1、10mL)溶液に室温でNBS(250mg、1.40mmol)を1回で加え、フラスコをホイルに包んだ。2時間後、2% Na₂SO₃(30mL)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。得られた混合物をEtOAc(60mL)で抽出し、有機画分をブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0 100% EtOAc)で精製して73(378mg、8より81%)を白色固体として得た。m/z 494.3 (M+1)。 30

【 0 3 3 6 】

化合物74:

73(378mg、0.766mmol)、NaOMe(1.05mL、MeOH中25%)およびMeOH(25mL)の溶液を55 に1.5時間加熱した。得られた混合物をEtOAc(175mL)で希釈し、1M HCl(50mL)およびブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0 100% EtOAc)で精製して74(254mg、67%)を白色固体として得た。m/z 494.3 (M+1)。 40

【 0 3 3 7 】

化合物TX63918:

74(254mg、0.514mmol)のDMF(10mL)中0 溶液にDBDMH(74.7mg、0.261mmol)を加えた。混合物を0 で2.5時間攪拌し、ピリジン(0.17mL、2.1mmol)を加え、反応液を55 に加熱した。反応液を4時間後に室温に冷却し、さらに16時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc(150mL)で希釈し、1M HCl(50mL)およびブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0 100% EtOAc)で精製 50

し、同様の画分を一緒にし、濃縮し、EtOHと共に沸し、乾燥させてTX63918(210mg、83%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.68 (m, 3H), 3.07 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz), 2.48 (dq, 1H, *J* = 6.6, 12.6 Hz), 2.25 (br d, 1H, *J* = 13.0 Hz), 1.73 (m, 6H), 1.50 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.25 (m, 10H), 1.03 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 491.9 (M+1)

10

【 0 3 3 8 】

化合物TX63920:

TX63918(50mg、0.10mmol)、Ac₂O(53uL、0.56mmol)、ピリジン(90uL、1.1mmol)およびDMAP(4.0mg、0.33mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液を室温で18時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc(70mL)で希釈し、1M HCl(25mL)およびブライン(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~100% EtOAc)で精製し、同様の画分を一緒にし、濃縮し、EtOHと共に沸し、乾燥させてTX63920(50.6mg、95%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.04 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz), 2.48 (qd, 1H, *J* = 6.7, 12.6 Hz), 2.24 (br d, 1H, *J* = 13.6 Hz), 2.04 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.60 (m, 10H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 1.24 (m, 5H), 1.05 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 533.9 (M+1)

20

【 0 3 3 9 】

化合物TX63919:

TX63918(49.2mg、0.100mmol)、MeOTf(65uL、0.57mmol)および2,6-^tBu-4-Me-ピリジンのCH₂Cl₂(2mL)溶液を室温で18.5時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc(70mL)で希釈し、1M HCl(20mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~100% EtOAc)で精製し、同様の画分を一緒にし、濃縮し、EtOHと共に沸し、乾燥させてTX63919(36.8mg、73%)を白色固体として得た。

30

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.08 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 2.48 (qd, 1H, *J* = 6.6, 12.5 Hz), 2.24 (br d, 1H, *J* = 13.0 Hz), 1.78 (m, 6H), 1.51 (m, 6H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (t, 3H, *J* = 6.5 Hz), 1.24 (m, 5H), 1.03 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 505.9 (M+1)

40

【 0 3 4 0 】

化合物TX63982:

TX63918(39.5mg、0.0803mmol)およびEtNCO(64uL、0.81mmol)のPhMe(0.5mL)溶液を室温で1時間攪拌し、70℃に約5時間加熱し、室温でさらに19時間攪拌した。得られた溶液をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~100% EtOAc)で精製し、同様の画分を一緒にし、濃縮し、EtOHと共に沸し、乾燥させてTX63982(33.2mg、73%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.55 (br s, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.04 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz), 2.48 (qd, 1H, *J* = 7.0, 12.3 Hz), 2.26 (td, 1H, *J* = 4.3, 17.3 Hz), 1.66 (m, 12H), 1.46 (s, 6H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.25 (m, 5H), 1.13 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.05 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 563.4 (M+1)

【 0 3 4 1 】

化合物TX63448:

化合物TX63435(20mg、0.041mmol)およびSeO₂(13.5mg、0.12mmol)を1,4-ジオキサン(1mL)と混合した。100 で16時間加熱後、反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで溶離するシリカゲルパッドを通じて濾過した。一緒にした濾液および洗浄液を濃縮して、12%のTX63448を含有する粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~30% EtOAcまたはCH₂Cl₂中0~10% EtOAcで溶離)で繰り返し精製して化合物TX63448(1.1mg)を白色固体として得た。

m/z = 490.3 (M+1); ¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.99 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.94 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.10-1.95 (m, 12H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)

【 0 3 4 2 】

化合物TX63936:

PTFE管中でXeF₂(157mg、0.93mmol)に化合物TX63520(370mg、0.77mmol)のCH₂Cl₂(8mL)溶液を室温で加えた。室温で16時間攪拌後、EtOAcを加えた。混合物を分液漏斗に移し、NaHCO₃水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~25% EtOAcで溶離)で精製して、いくらかの不純物が混入した生成物TX63936(80mg)を得た。生成物を再度カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中0~2% アセトンで溶離)で精製して精製TX63936(32mg、收率9%)を白色固体として得た。

m/z = 452.2 (M+1); ¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.30 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 2.70 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.12-2.08 (m, 15H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)

【 0 3 4 3 】

化合物75:

化合物7(1.16g、2.47mmol)、NH₂OH-HCl(398mg、5.72mmol)、NaOAc(466mg、5.68mmol)、CH₂Cl₂(12mL)およびMeOH(12mL)の混合物を60 (油浴温度)で1.5時間加熱した。EtOAcを加えた。混合物を水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して化合物77(1.20g)を白色泡状固体として得た。m/z 484.3 (M+1)。化合物75をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 3 4 4 】

化合物76:

化合物75(1.20g、2.47mmol)をAcOH(2.9mL)およびAc₂O(0.35mL、3.70mmol)に溶解させた。反応液を室温で1時間攪拌した後、PhI(OAc)₂(1.195g、3.71mmol)、Pd(OAc)₂(28mg、0.13mmol、0.05当量)およびClCH₂CH₂Cl(5.8mL)を加えた。反応液を60 で15時間および80 で3時間加熱した後、さらなる量のPd(OAc)₂(28mg、0.13mmol、0.05当量)を加えた。80

10

20

30

40

50

でさらに3時間後、反応液を室温に冷却した。溶媒を蒸発により除去した。NaHCO₃水溶液を加えた。混合物をEtOAcで抽出した。一緒にした有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶離)で精製して生成物76(629mg、7より収率44%)を明橙色泡状固体として得た。化合物76は2つの異性体の3:1混合物である。m/z 584.3 (M+1)。

【0345】

化合物77:

化合物76(627mg、1.07mmol)のMeOH(22mL)溶液にK₂CO₃(742mg、5.37mmol)を0で加えた。反応液を室温で1.5時間攪拌した後、CH₂Cl₂および12N HCl(0.90mL、10.8mmol)を加えた。5分間攪拌後、混合物を分液漏斗に移した。水を加えた。生成物をCH₂Cl₂で抽出した。一緒にした有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して化合物77を明黄色泡状物として得た。化合物77は2つの異性体の4.5:1混合物であった。m/z 500.2 (M+1)。

10

【0346】

化合物78:

上記で得られた化合物77、NaHSO₃(58.5% SO₂、410mg、3.73mmol)、EtOH(7.5mL)および水(2.5mL)の混合物を80で1時間加熱した。さらなる量のNaHSO₃(58.5% SO₂、100mg、0.91mmol)を加えた。反応液を80でさらに3時間加熱した後、EtOAcを加えた。混合物を分液漏斗に移し、水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~100% EtOAcで溶離)で精製して化合物78(380mg、76より収率73%)を白色固体として得た。m/z 485.2 (M+1)。

20

【0347】

化合物80:

化合物78(51.6mg、0.11mmol)のアセトン(1mL)溶液にジヨーンズ試薬を0で橙色が持続するまで滴下した。化合物78が完全に消費されるまで反応液を攪拌した。EtOAcを加えた。混合物を分液漏斗に移し、水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。化合物79(m/z = 499.2 (M+1))および80((m/z = 455.2 (M+1))の混合物である粗生成物を80で2時間および120で30分間減圧加熱した。室温に冷却後、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~40% EtOAcで溶離)で精製して化合物80(39mg、78より収率81%)を白色固体として得た。m/z 455.2 (M+1)。

30

【0348】

化合物81:

化合物80(37mg、0.08mmol)およびHCO₂Et(196 μL、2.44mmol)の混合物にNaOMe(279 μL、1.22mmol)を0で加えた。混合物を周囲温度で10分間攪拌した後、THF(0.3mL)を加えた。反応を室温で5時間続け、0に冷却した。MTBEおよび6N HCl(0.22mL、1.32mmol)を加えた。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をNH₂OH-HCl(9mg、0.13mmol)、EtOH(4mL)および水(0.2mL)と混合した。反応液を55で18時間加熱した後、EtOAcを加えた。混合物を分液漏斗に移し、水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中0%~10% EtOAcで溶離)で精製して化合物81(18mg、収率45%)を白色固体として得た。m/z = 480.2 (M+1)。化合物81にはいくらかの不純物が混入していた。

40

【0349】

化合物82:

化合物81(17mg、0.035mmol)のMeOH(0.70mL)およびTHF(0.35mL)懸濁液にNaOMe(12 μL、0.052mmol)を室温で加えた。反応液を55で2.5時間加熱した後、さらなる量のNaOMe(12 μL、0.052mmol)およびMeOH(0.70mL)を加えた。混合物を55でさらに1時間加熱し、室温に冷却した。MTBEを加えた。混合物を分液漏斗に移し、1N HCl水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~70% EtOAcで溶離)で精製して化合物82(8.7mg、収率51%)を白色固体として得た。m/z 480.2 (M+1)。

50

【0350】

化合物TX63614:

化合物82(8.7mg、0.018mmol)のDMF(100 μ L)溶液に1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(2.6mg、0.009mmol)のDMF(21 μ L)溶液を0 $^{\circ}$ Cで加えた。反応液を0 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌した後、ピリジン(5 μ L、0.062mmol)を加えた。反応液を55 $^{\circ}$ Cで3時間加熱し、室温に冷却した。混合物をEtOAcで希釈し、分液漏斗に移し、1N HCl水溶液、Na₂SO₃水溶液および水で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0%~50% EtOAcで溶離)で精製してTX63614(7mg、収率81%)を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.96 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.48-2.56 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.15-1.95 (m, 14H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 478.2 (M+1)

10

【0351】

化合物TX63693:

化合物TX63618(200mg、0.421mmol)のメタノール(20mL)およびベンゼン(1mL)溶液を85 $^{\circ}$ Cで20時間加熱した。溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~80% EtOAc)で精製して化合物TX63693(149mg、69%)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.12 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz), 2.71 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.10-2.10 (m, 15H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 432.2 (M - NHCO₂CH₃)

20

【0352】

化合物TX63800:

化合物TX63618(200mg、0.421mmol)のエタノール(20mL)およびベンゼン(1mL)溶液を85 $^{\circ}$ Cで20時間加熱した。溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~75% EtOAc)で精製して化合物TX63800(156mg、71%)を白色泡状固体として得た。

30

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.13 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.70 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.10-2.06 (m, 18H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 432.2 (M - NHCO₂CH₂CH₃)

30

【0353】

化合物TX63819:

化合物TX63618(150mg、0.316mmol)の2-プロパノール(20mL)およびベンゼン(1mL)溶液を85 $^{\circ}$ Cで20時間加熱した。溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~60% EtOAc)で精製して化合物TX63819(100mg、59%)を白色泡状固体として得た。

40

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.13 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.69 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.21 (d, 6H, *J* = 5.6 Hz), 1.10-2.06 (m, 15H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 432.2 (M-NHCO₂CH(CH₃)₂)

40

【0354】

化合物TX63862:

50

化合物TX63618(158.6mg、0.334mmol)のTHF(2.5mL)溶液にメタノール中NH₃(2M溶液、0.83mL、1.67mmol)を0℃で加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をエタノール中でのトリチュレーションにより精製して化合物TX63862(125mg、76%)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.15 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.08-2.50 (m, 17 H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 492.2 (M+1)

【0355】

化合物TX63826:

化合物TX63618(152.8mg、0.322mmol)のTHF(2.5mL)溶液にTHF中エチルアミン(2M溶液、0.193mL、0.386mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~90% EtOAc)で精製して化合物TX63826(85mg、50%)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.32 (t, 1H, *J* = 5.2 Hz), 3.98 (s, 1H), 3.13-3.24 (m, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.43 (m, 3H), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.23-1.96 (m, 13H), 1.13 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 520.3 (M+1)

【0356】

化合物TX63875:

化合物TX63618(154.6mg、0.325mmol)のTHF(2.5mL)溶液にTHF中ジメチルアミン(2M溶液、0.195mL、0.391mmol)を加えた。混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~80% EtOAc)で精製して化合物TX63875(108mg、63%)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.25 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.91 (s, 6H), 2.59 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.29 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.10-1.97 (m, 13H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 520.3 (M+1)

【0357】

化合物TX63876:

化合物TX63618(148.3mg、0.312mmol)のTHF(2.5mL)溶液にTHF中メチルアミン(2M溶液、0.187mL、0.375mmol)を加えた。混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~80% EtOAc)で精製して化合物TX63876(100mg、63%)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.18 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz), 2.79 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz), 2.49 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.10-1.97 (m, 13H), 1.05 (s, 6H), 0.92 (s, 3H); m/z 506.3 (M+1)

【0358】

化合物TX63798:

化合物TX63620(129mg、0.288mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液にEt₃N(400 μL、2.88mmol)および塩化ベンゾイル(50 μL、0.431mmol)を0℃で順次加えた。反応液を0℃で1時間攪拌した後

10

20

30

40

50

、 NaHCO_3 水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移し、 EtOAc で抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~60% EtOAc)で精製して化合物TX63798(50.4mg、31%)を白色泡状固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.71 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.49 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.42 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 6.06 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.23 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.77 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.19-1.93 (m, 11H), 1.07 (s, 6H), 0.92 (s, 3H);), m/z 553. (M+1)

10

【 0 3 5 9 】

化合物TX63818:

化合物TX63620(122mg、0.272mmol)の CH_2Cl_2 (2mL)溶液に Et_3N (57 μL 、0.408mmol)および2,2,2-トリフルオロエチルスルホニルクロリド(39 μL 、0.353mmol)を0 $^\circ\text{C}$ で順次加えた。反応液を0 $^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した後、 NaHCO_3 水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移し、 EtOAc で抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~60% EtOAc)で精製して化合物TX63818(77mg、47%)を白色泡状固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz,

CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.05 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 2.64 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.12-2.18 (m, 15H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); m/z 595.3 (M+1)

【 0 3 6 0 】

化合物TX63863:

TX63620(300mg、0.669mmol)、トリエチルアミン(0.466mL、3.34mmol)およびDCM(4mL)の溶液にシクロブタンカルボニルクロリド(0.152mL、1.34mmol)を室温で加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。有機物を1M HCl、飽和 NaHCO_3 、ブラインおよび水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~70% EtOAc)で精製して化合物TX63863(200mg、56%)を白色泡状固体として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz,

CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.06 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.95 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.10-2.30 (m, 21H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 531.3 (M+1)

【 0 3 6 1 】

化合物TX63864:

TX63620(123mg、0.274mmol)、トリエチルアミン(0.191mL、1.37mmol)およびDCM(4mL)の溶液に塩化プロピオニル(0.048mL、0.274mmol)を室温で加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。有機物を1M HCl、飽和 NaHCO_3 、ブラインおよび水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~70% EtOAc)で精製して化合物TX63864(80mg、57%)を白色泡状固体として得た。

40

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.07 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz), 2.61 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.17 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.06 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.14 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 1.10-1.95 (m, 13H), 1.03 (s, 6H), 0.89 (s, 3H); m/z 505.3 (M+1)

【 0 3 6 2 】

化合物TX63865:

TX63620(0.121mg、0.270mmol)、トリエチルアミン(0.190mL、1.36mmol)およびDCM(4mL)の溶液に塩化ヘプタノイル(0.083mL、0.539mmol)を室温で加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。有機物を1M HCl、飽和NaHCO₃、ブラインおよび水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~70% EtOAc)で精製して化合物TX63865(110mg、72%)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.04 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.62 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.10-2.19 (m, 27H), 1.02 (s, 6H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (3H, m); m/z 561.4 (M+1)

【 0 3 6 3 】

化合物TX63681:

化合物TX63620(80mg、0.178mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液にEt₃N(124 μL、0.89mmol)および酢酸ギ酸無水物(その場で調製された7.4M溶液、48 μL、0.356mmol)を0℃で順次加えた。反応液を0℃で1時間攪拌した後、NaHCO₃水溶液を加えた。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~100% EtOAc)で精製して化合物TX63681(58mg、68%)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, 0.45H, *J* = 12.3 Hz), 8.19 (s, 0.55H), 8.03 (s, 0.55H), 8.02 (s, 0.45H), 6.06 (s, 1H), 5.49 (d, 0.45H, *J* = 12.3 Hz), 5.02 (s, 0.55H), 3.14 (d, 0.45H, *J* = 4.5 Hz), 3.09 (d, 0.55H, *J* = 4.5 Hz), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.17-2.70 (m, 17H), 1.06 (s, 1.35H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 1.65H), 0.94 (s, 1.35H), 0.91 (s, 1.65H); m/z 477.3 (M+1)

【 0 3 6 4 】

化合物TX63799:

化合物TX63620(200mg、0.445mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液に3,3,3-トリフルオロプロピオン酸(47 μL、0.534mmol)およびEt₃N(186 μL、1.33mmol)を室温で順次加えた。溶液を室温で冷却し、T3P(EtOAc中50%、283mg、0.891mmol)を加えた。反応液を室温で2時間攪拌した後、NaHCO₃水溶液を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をNaHCO₃水溶液および水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~50% EtOAc)で精製して化合物TX63799(50mg、20%)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.01 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.66 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.16-1.96 (m, 13H), 1.03 (s, 6H), 0.90 (s, 3H); m/z 559.3 (M+1)

【 0 3 6 5 】

化合物TX63866:

化合物TX63620(122mg、0.272mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液にシクロプロパンカルボン酸(25 μL、0.326mmol)およびEt₃N(111 μL、0.816mmol)を室温で順次加えた。溶液を室温で冷却し、T3P(EtOAc中50%、330 μL、0.543mmol)を加えた。反応液を室温で2時間攪拌した後、NaHCO₃水溶液を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、分液漏斗に移し、EtOAcで抽出した。有機抽出物をNaHCO₃水溶液および水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をEtOH中でのトリチュレーションにより精製して化合物TX63866(60mg、42%)を白色泡状固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.16 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 2.64 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.89-1.96 (m, 16H), 0.69 (m, 2H); m/z 517.3 (M+1)

【 0 3 6 6 】

本明細書において開示および特許請求したすべての方法を、本開示に照らして、過度の実験なしに実施および実行することができる。本発明の方法を好ましい態様に関して説明してきたが、本発明の概念、真意および範囲を逸脱することなく、これらの方
法、および本明細書に記載の方法の段階または段階の順序に変動を適用することができることは、当業者には明らかであろう。より具体的には、化学的にかつ生理学的に関連する特定の薬剤で、同一のまたは同様の結果を実現しながら、本明細書に記載の薬剤を代用することができることは明らかであろう。当業者に明らかなすべてのそのような同様の代用物および修正は、添付の特許請求の範囲により定義される本発明の真意、範囲および概念内にあると見なされる。

【 0 3 6 7 】

参考文献

以下の参考文献は、本明細書に開示の参考文献を補足する例示的な手順上の詳細または他の詳細を示す限りにおいて、参照により本明細書に具体的に組み入れられる。

- Abraham and Kappas, *Free Radical Biol. Med.*, 39:1-25, 2005.
- Ahmad *et al.*, *Cancer Res.*, 68:2920-2926, 2008.
- Ahmad *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 281:35764-9, 2006.
- Araujo *et al.*, *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003.
- Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-432, 2006.
- Chauhan and Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181 2006.
- Dickerson *et al.*, *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, March 6, 2007. 10
- Dinkova-Kostova *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(12):4584-4589, 2005.
- Dudhgaonkar *et al.*, *Eur. J. Pain*, 10(7):573-9, 2006.
- Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use*, Stahl and Wermuth Eds.),
Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- Hanson *et al.*, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.
- Honda *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002. 20
- Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000a.
- Honda, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000b.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:1623-1628, 1997.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-3434, 1999.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8(19):2711-2714, 1998.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(24):6306-6309, 2006.
- Ishikawa *et al.*, *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001. 30
- Kawakami *et al.*, *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.
- Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2):117-126, 2007.
- Kruger *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006.
- Lee *et al.*, *Glia.*, 55(7):712-22, 2007.
- Lencz *et al.*, *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.
- Liby *et al.*, *Cancer Res.*, 65(11):4789-4798, 2005.
- Liby *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 7(5):357-356, 2007a. 40

- Liby *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 6(7):2113-9, 2007b.
- Liby *et al.*, 2007b
- Liu *et al.*, *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.
- Lu *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.
- March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 2007.
- McIver *et al.*, *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.
- Morris *et al.*, *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002. 10
- Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-670, 2005.
- Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.
- Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.
- Place *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 9(7):2798-806, 2003.
- Rajakariar *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84, 2007.
- Ross *et al.*, *Am. J. Clin. Pathol.*, 120(Suppl):S53-71, 2003.
- Ross *et al.*, *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 3(5):573-585, 2003. 20
- Ruster *et al.*, *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005.
- Sacerdoti *et al.*, *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005.
- Salvemini *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 93(5):1940-1947, 1994.
- Sarchielli *et al.*, *Cephalgia*, 26(9):1071-1079, 2006.
- Satoh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006.
- Schulz *et al.*, *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.
- Strejan *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 7:27, 1984. 30
- Suh *et al.*, *Cancer Res.*, 58:717-723, 1998.
- Suh *et al.*, *Cancer Res.*, 59(2):336-341, 1999.
- Szabo *et al.*, *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.
- Takahashi *et al.*, *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997.
- Tamir and Tannebaum, *Biochim. Biophys. Acta*, 1288:F31-F36, 1996.
- Xie *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 270(12):6894-6900, 1995.
- Zhou *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005. 40

【配列表】

[0006129084000001.app](#)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K	31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K	31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337
A 6 1 K	31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445
A 6 1 K	31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/397
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 101
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/18
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 101
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P 21/04
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
C 1 2 Q	1/26 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
C 1 2 N	15/09 (2006.01)	A 6 1 P 25/06
		C 1 2 Q 1/26 Z N A
		C 1 2 N 15/00 A

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 アンダーソン エリック

アメリカ合衆国 テキサス州 アービング ゲートウェイ ドライブ 2801 スイート 15
0 内

(72)発明者 チアン シン

アメリカ合衆国 テキサス州 アービング ゲートウェイ ドライブ 2801 スイート 15
0 内

(72)発明者 ピスニック メリーン

アメリカ合衆国 テキサス州 アービング ゲートウェイ ドライブ 2801 スイート 15
0 内

(72)発明者 ベンダー クリストファー エフ.

アメリカ合衆国 テキサス州 アービング ゲートウェイ ドライブ 2801 スイート 15
0 内

(72)発明者 リュー シャオフォン

アメリカ合衆国 テキサス州 アービング ゲートウェイ ドライブ 2801 スイート 15
0 内

審査官 黒川 美陶

(56)参考文献 国際公開第2009/129545 (WO, A1)

TADASHI HONDA ET AL, THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 1998年, VOL.63, NO.14, PP.4
846-4849

RUZICKA L. ET AL, HELVETICA CHIMICA ACTA, 1944年, VOL.27, PP.1185-1196

TADASHI HONDA ET AL., J. MED. CHEM., 2000年, VOL.43, NO.9, PP.1866-1877

CHEUNG, H. T. ET AL, PHYTOCHEMISTRY, 1972年, VOL.11, PP.1771-1780

JOHNS, S. R. ET AL, AUSTR. J. CHEM., 1983年, VOL.36, PP.2537-2547

PEAKMAN, T. M., ET AL, TETRAHEDRON, 1991年, VOL.47, NO.23, PP.3779-3786

WOLFF, G. A. ET AL, TETRAHEDRON, 1989年, VOL.45, NO.21, PP.6721-6728

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 J

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)