

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2021-73221

(P2021-73221A)

(43) 公開日 令和3年5月13日(2021.5.13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07K 11/02 (2006.01)	C07K 11/02	4C084
A61K 38/15 (2006.01)	A61K 38/15	4H045
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	
A61P 37/06 (2006.01)	A61P 37/06	

審査請求 有 請求項の数 9 O L 外国語出願 (全 83 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2021-4695 (P2021-4695)	(71) 出願人	516355128 オンキュアー, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 コロラド州 80501 、 ロングモント, ビーエムビー スイート 204, ユニット イー, エス, フー バー ストリート 1067
(22) 出願日	令和3年1月15日(2021.1.15)	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(62) 分割の表示	特願2019-44425 (P2019-44425) の分割	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
原出願日	平成27年5月27日(2015.5.27)	(74) 代理人	100128761 弁理士 田村 恭子
(31) 優先権主張番号	62/003, 369	(74) 代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁
(32) 優先日	平成26年5月27日(2014.5.27)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

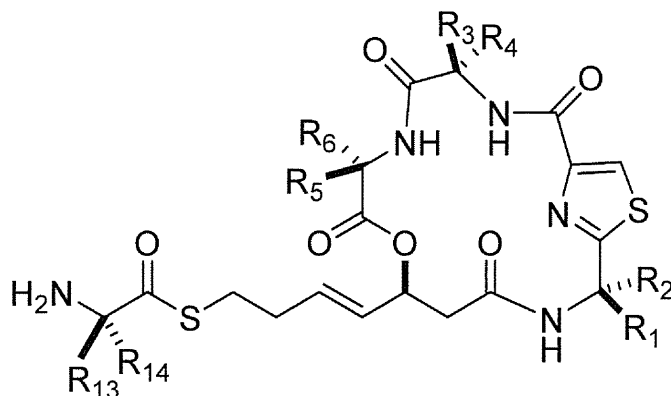
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 環状デプシペプチドの調製方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 ヒストン脱アセチル化酵素異常調節によって媒介される、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の疾患の治療に有用な環状デプシペプチドを提供する。

【解決手段】 下式で示されるチオエステル化合物又は薬学的に許容されるその塩による。



式 (XXV)

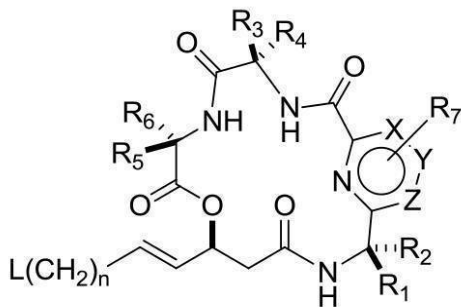
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)の化合物

【化 1】



(1)

10

[式中、

X、YおよびZは、独立に、炭素もしくは窒素であるか、またはそれに代えて、Yは直接結合であり、XおよびZは、独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄であり；

R₁およびR₂は、独立に、H、C₁~C₁₀アルキルおよびC₃~C₇シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、R₁およびR₂は一緒になって、C₃~C₇シクロアルキルもしくはC₃~C₇ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₇シクロアルキルおよびC₃~C₇ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₇シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、-CN、-COOH、-CF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OC₁~C₁₀アルキル、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-NR₈R₉、-NR₈C(O)R₉、NR₈C(O)OR₉、-NR₈CO₂R₉、および-C(O)NR₈R₉からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

20

R₃およびR₄は、独立に、H、C₁~C₁₀アルキルおよびC₃~C₇シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、R₃およびR₄は一緒になって、C₃~C₇シクロアルキルもしくはC₃~C₇ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₇シクロアルキルおよびC₃~C₇ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₇シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、-CN、-COOH、-CF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OC₁~C₁₀アルキル、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-NR₈R₉、-NR₈C(O)R₉、NR₈C(O)OR₉、-NR₈CO₂R₉、および-C(O)NR₈R₉からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

30

R₅およびR₆は、独立に、H、C₁~C₁₀アルキルおよびC₃~C₇シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、R₅およびR₆は一緒になって、C₃~C₇シクロアルキルもしくはC₃~C₇ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₇シクロアルキルおよびC₃~C₇ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₇シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、-CN、-COOH、-CF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OC₁~C₁₀アルキル、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-NR₈R₉、-NR₈C(O)R₉、NR₈C(O)OR₉、-NR₈CO₂R₉、および-C(O)NR₈R₉からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

40

R₇は、H、C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₇シクロアルキルおよびC₃~C₇ヘテロシクロアルキルからなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₇シクロアルキルおよびC₃~C₇ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、C₁

50

~ C₁₀ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ハロ、ヒドロキシル、-CN、-COOH、-CF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OC₁ ~ C₁₀ アルキル、-O-アリーール、-O-ヘテロアリーール、-NR₈R₉、-NR₈C(O)R₉、NR₈C(O)OR₉、-NR₈CO₂R₉、および -C(O)NR₈R₉ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

R₈ および R₉ は、独立に、H、C₁ ~ C₁₀ アルキルおよび C₃ ~ C₇ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、R₈ および R₉ は一緒になって、C₃ ~ C₇ シクロアルキルもしくは C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記 C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキルおよび C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ハロ、ヒドロキシル、-CN、-COOH、-CF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OC₁ ~ C₁₀ アルキル、-O-アリーール、-O-ヘテロアリーール、-NR₁₀R₁₁、-NR₁₀C(O)R₁₁、-NR₁₀C(O)OR₁₁、および -C(O)NR₁₀R₁₁ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

R₁₀ および R₁₁ は、独立に、H、C₁ ~ C₁₀ アルキルおよび C₃ ~ C₇ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、R₁₀ および R₁₁ は一緒になって、C₃ ~ C₇ シクロアルキルもしくは C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルを形成し；

L は、SR₁₂ であり；

R₁₂ は、H、トリフェニルメチル、C(O)R₁₃、CO₂R₁₃、C(O)NR₁₃R₁₄、C(O)CR₁₃R₁₄NR₁₃R₁₄、アミノ酸、P(O)(OR₁₅)₂、および SR₁₆ からなる群から独立に選択され；

R₁₃ および R₁₄ は、独立に、H、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群から選択されるか、または、R₁₃ および R₁₄ は一緒になって、C₃ ~ C₇ シクロアルキルもしくは C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記 C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキルおよび C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ハロ、ヒドロキシル、-CN、-COOH、-CF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OC₁ ~ C₁₀ アルキル、-O-アリーール、-O-ヘテロアリーール、-NR₁₀R₁₁、および -NR₁₀C(O)R₁₁ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており、R₁₀ および R₁₁ は、上で定義された通りであり；

R₁₅ は、tert-ブチル、または -(CH₂)₂Si(CH₃)₃ であり；

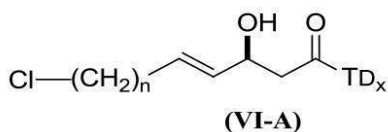
R₁₆ は、C₁ ~ C₁₀ アルキル、または C₃ ~ C₇ シクロアルキルであり；

n は、2 または 3 である]

または、薬学的に許容されるその塩を調製する方法であって、

アルコール (VI-A)

【化2】



[式中、TDx は、キラル補助基である]

を、カルバメート (VII-A)

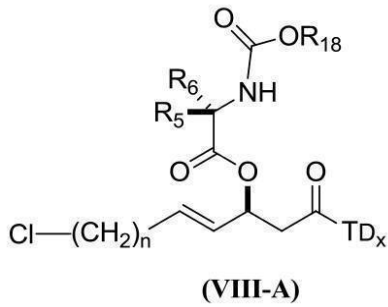
10

20

30

40

【化3】

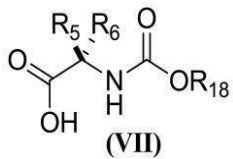


10

[式中、 R_{18} は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、(9H-フルオレン-9-イル)メチルおよびtert-ブチルからなる群から選択され； n 、 R_5 、 R_6 、および TD_x は、上で定義された通りである]

に、アルコール(VI-A)と、保護されたアミノ酸(VII)

【化4】



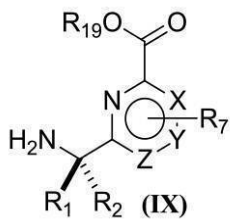
20

[式中、 R_5 、 R_6 および R_{18} は上で定義された通りである]

との反応によって、変換すること、次いで、

カルバメート(VIII-A)と、ヘテロサイクリック化合物(IX)

【化5】

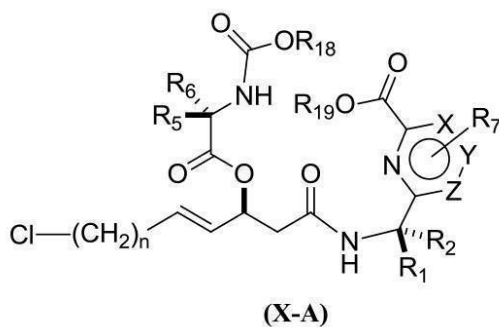


30

[式中、 R_{19} は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、(9H-フルオレン-9-イル)メチルおよびtert-ブチルからなる群から選択され； n 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]

とを反応させて、化合物(X-A)

【化6】



40

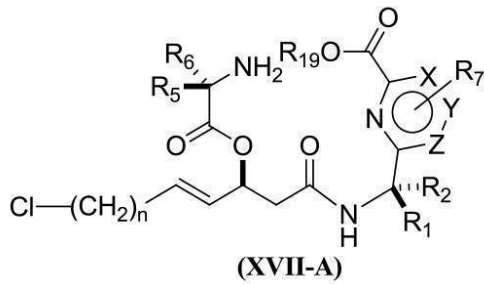
[式中、 n 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{18} 、 R_{19} 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]

を得ること、次いで、

化合物(X-A)からカルバメート保護基を選択的に除去して、アミン(XVII-A)

50

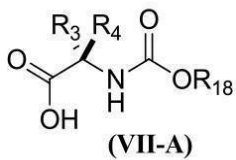
【化7】



[式中、 n 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{19} 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである] 10
を得ること、次いで、

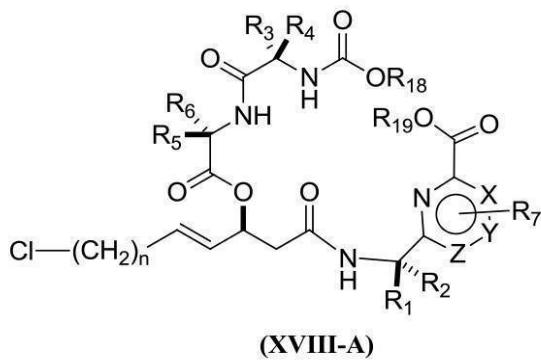
化合物(XVII-A)と、保護されたアミノ酸(VII-A)

【化8】



[式中、 R_3 、 R_4 および R_{18} は、上で定義された通りである] 20
とを反応させて、アミド(XVIII-A)

【化9】

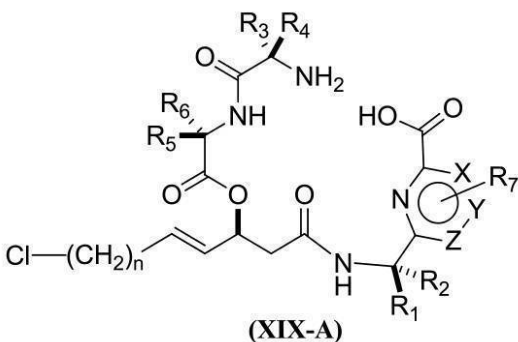


[式中、 n 、 R_1 から R_7 、 R_{18} 、 R_{19} 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである] 30

を得ること、次いで、

アミド(XVIII-A)を、化合物(XIX-A)

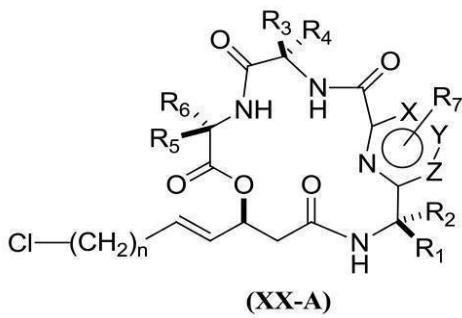
【化10】



[式中、 n 、 R_1 から R_7 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである] 40
へと脱保護すること、次いで、

化合物 (X X - A)

【化 1 1】



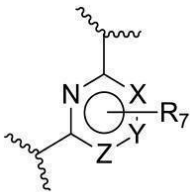
10

[式中、 n 、 R_1 から R_7 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]
へと閉環すること、次いで、

(X X - A) と $R_{12} - SH$ とを反応させて、式 (I) の化合物を得ること、
を含む方法。

【請求項 2】

【化 1 2】

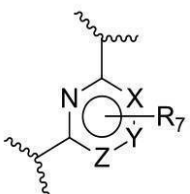


20

が、チアゾールまたはオキサゾールである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

【化 1 3】



30

が、チアゾールである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

R_5 が H であり、 R_6 が、H、イソプロピルおよびメチルからなる群から選択される、
請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

R_5 が H であり、 R_6 がイソプロピルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

R_{12} が、 $C(O)C_7$ アルキルである、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 7】

R_{12} が、 $C(O)(CH_2)_6CH_3$ である、請求項 1 に記載の方法。

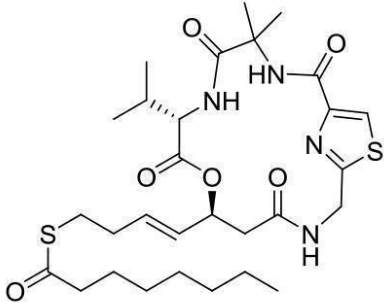
【請求項 8】

R_3 および R_4 がメチルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

式 (1) の化合物が、

【化 1 4】



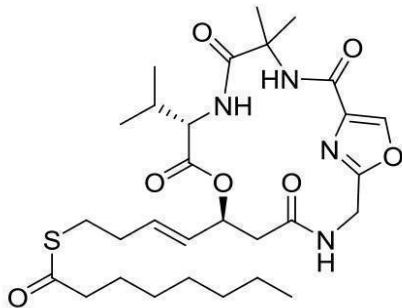
10

である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 0】

式 (1) の化合物が、

【化 1 5】



20

である、請求項 1 に記載の方法。

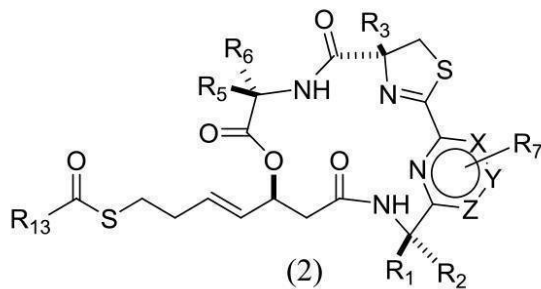
【請求項 1 1】

R_{12} が、 $C(O)CR_{13}R_{14}NR_{13}R_{14}$ である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 2】

式 (2) の化合物

【化 1 6】



30

[式中、

X、Y および Z は、独立に、炭素もしくは窒素であるか、またはそれに代えて、Y は直接結合であり、X および Z は、独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄であり；

R_1 および R_2 は、独立に、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_1 および R_2 は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $NR_8C(O)OR_9$ 、 $-NR_8CO_2R_9$ 、および $-C(O)NR_8R_9$ からなる群から選択される 1 つまたは複数

40

50

の置換基により置換されており；

R_3 は、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NR_8C(O)OR_9$ 、 $-NR_8CO_2R_9$ 、および $-C(O)NR_8R_9$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

R_5 および R_6 は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_5 および R_6 は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NR_8C(O)OR_9$ 、 $-NR_8CO_2R_9$ 、および $-C(O)NR_8R_9$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

R_7 は、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NR_8C(O)OR_9$ 、 $-NR_8CO_2R_9$ 、および $-C(O)NR_8R_9$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

R_8 および R_9 は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_8 および R_9 は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_{10}C(O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}C(O)OR_{11}$ 、および $-C(O)NR_{10}R_{11}$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

R_{10} および R_{11} は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_{10} および R_{11} は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し；

R_{13} は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_{10}R_{11}$ 、および $-NR_{10}C(O)R_{11}$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており、 R_{10} および R_{11} は、上で定義された通りである]

10

20

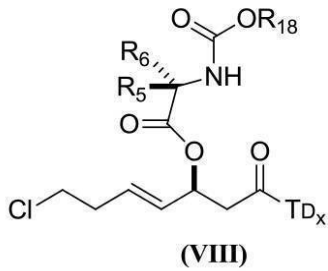
30

40

50

または、薬学的に許容されるその塩を調製する方法であって、
カルバメート (VII I)

【化 17】

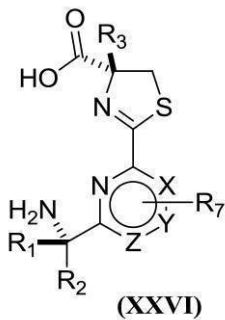


10

[式中、 R_{18} は、 $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 、(9H-フルオレン-9-イル)メチルおよび tert-ブチルからなる群から選択され； TD_x は、キラル補助基であり； R_5 および R_6 は、上で定義された通りである]

と、ヘテロサイクリック化合物 (XXVI)

【化 18】

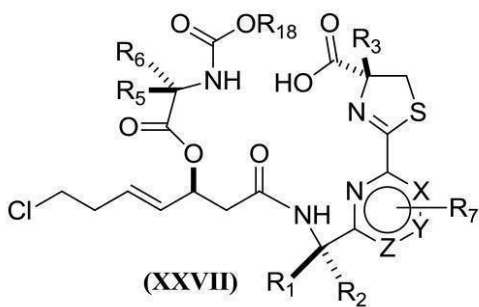


20

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_7 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]

とを反応させて、化合物 (XXVII I)

【化 19】



30

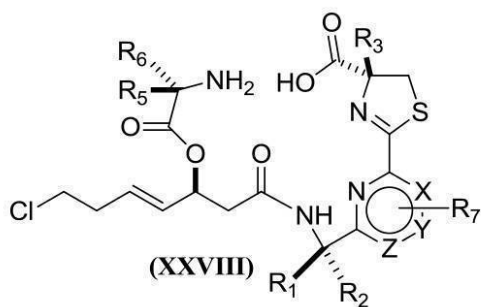
[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{18} 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]

40

を得ること、次いで、

化合物 (XXVII I) からカルバメート保護基を除去して、アミン (XXVII I I)

【化 2 0】



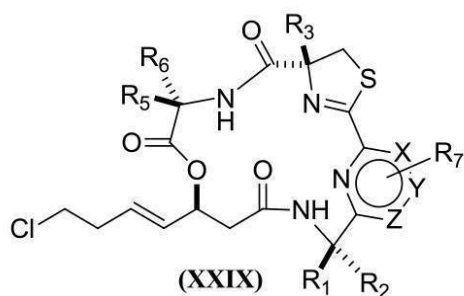
10

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]

を得ること、次いで、

閉環して、アミド (XXIX)

【化 2 1】



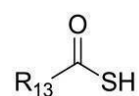
20

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]

を得ること、次いで、

(XXIX)と、 $R_{13}-SH$ (XXI)

【化 2 2】



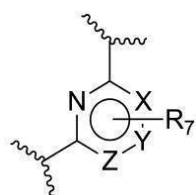
30

[式中、 R_{13} は、上で定義された通りである]

とを反応させて、式 (2) の化合物を得ること、を含む方法。

【請求項 1 3】

【化 2 3】



40

が、チアゾールである、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

R_5 が H であり、 R_6 がイソプロピルである、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

R_{13} が、 $-(CH_2)_6CH_3$ である、請求項 1 2 に記載の方法。

50

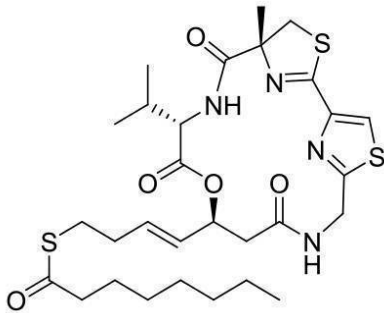
【請求項 16】

R₁ および R₂ が H である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 17】

式(2)の化合物が、

【化 24】



10

である、請求項 12 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換環状デブシペプチドの調製、およびそれらの調製に有用な中間体に関する。本明細書に記載されるようにして調製される環状デブシペプチドは、国際公開第 2011/150283 号パンフレットに開示されており、これは、その全体が参照によって組み込まれる。

20

【背景技術】

【0002】

本発明に従って調製される環状デブシペプチドは、例えば、米国特許出願公開第 20130203681 号明細書に開示されているように、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤であることが公知であり、HDAC 異常調節によって媒介される疾患、例えば、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、アレルギー疾患および中枢神経系の疾患の治療に有用であることが公知である。

30

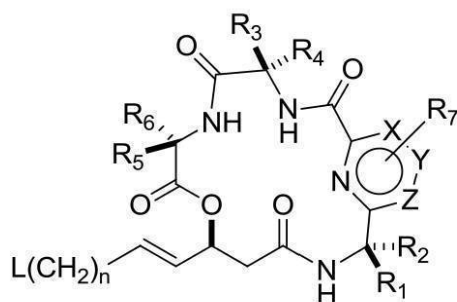
【発明の概要】

【0003】

本発明の一態様は、式(1)の化合物

【0004】

【化 1】



40

式(1)

[式中、

X、Y および Z は、独立に、炭素もしくは窒素であるか、またはそれに代えて、Y は直接結合であり、X および Z は、独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄であり；

R₁ および R₂ は、独立に、H、C₁ ~ C₁₀ アルキルおよび C₃ ~ C₇ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、R₁ および R₂ は一緒になって、C₃ ~ C₇ シ

50

クロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $NR_8C(O)OR_9$ 、 $-NR_8CO_2R_9$ 、および $-C(O)NR_8R_9$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

R_3 および R_4 は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_3 および R_4 は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $NR_8C(O)OR_9$ 、 $-NR_8CO_2R_9$ 、および $-C(O)NR_8R_9$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

R_5 および R_6 は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_5 および R_6 は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $NR_8C(O)OR_9$ 、 $-NR_8CO_2R_9$ 、および $-C(O)NR_8R_9$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

R_7 は、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルからなる群から独立に選択され、ここで、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $NR_8C(O)OR_9$ 、 $-NR_8CO_2R_9$ 、および $-C(O)NR_8R_9$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

R_8 および R_9 は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_8 および R_9 は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_{10}C(O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}C(O)OR_{11}$ 、および $-C(O)NR_{10}R_{11}$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

R_{10} および R_{11} は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_{10} および R_{11} は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し；

10

20

30

40

50

L は、C1 または SR₁₂ であり；

R₁₂ は、H、トリフェニルメチル、C(O)R₁₃、CO₂R₁₃、C(O)NR₁₃R₁₄、C(O)CR₁₃R₁₄NR₁₃R₁₄、アミノ酸、P(O)(OR₁₅)₂、および SR₁₆ からなる群から独立に選択され；

R₁₃ および R₁₄ は、独立に、H、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか、または、R₁₃ および R₁₄ は一緒になって、C₃ ~ C₇ シクロアルキルもしくは C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキルおよび C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、-CN、-COOH、-CF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OC₁ ~ C₁₀ アルキル、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-NR₁₀R₁₁、および -NR₁₀C(O)R₁₁ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており、R₁₀ および R₁₁ は、上で定義された通りであり；

R₁₅ は、tert-ブチル、または -(CH₂)₂Si(CH₃)₃ であり；

R₁₆ は、C₁ ~ C₁₀ アルキル、または C₃ ~ C₇ シクロアルキルであり；

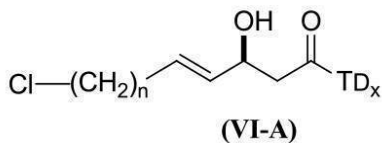
n は、2 または 3 である]

または、薬学的に許容されるその塩を調製する方法に関し、この方法は、

アルコール (VI-A)

【0005】

【化2】

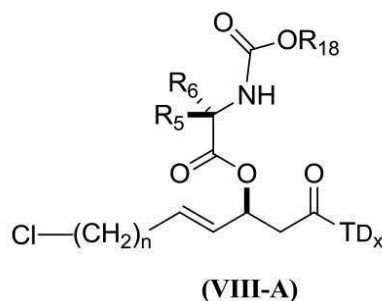


[式中、TDx は、キラル補助基である]

を、カルバメート (VII-A)

【0006】

【化3】



[式中、R₁₈ は、-CH₂CH₂Si(CH₃)₃、(9H-フルオレン-9-イル)メチルおよび tert-ブチルからなる群から選択され；n、R₅、R₆、および TDx は、上で定義された通りである]

に、アルコール (VI-A) と、保護されたアミノ酸 (VII)

【0007】

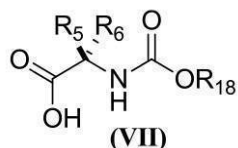
10

20

30

40

【化4】



[式中、 R_5 、 R_6 および R_{18} は上で定義された通りである]

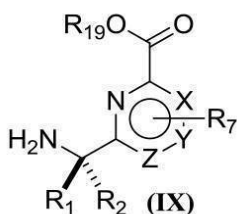
との反応によって、変換すること、次いで、

カルバメート(VIII-A)と、ヘテロサイクリック化合物(IX)

【0008】

10

【化5】



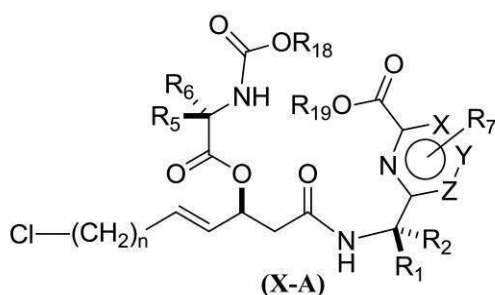
[式中、 R_{19} は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、(9H-フルオレン-9-イル)メチルおよびtert-ブチルからなる群から選択され； n 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]

20

とを反応させて、化合物(X-A)

【0009】

【化6】



30

[式中、 n 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{18} 、 R_{19} 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]

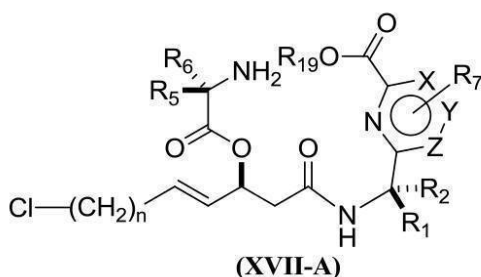
を得ること、次いで、

化合物(X-A)からカルバメート保護基を選択的に除去して、アミン(XVII-A)

【0010】

40

【化7】



[式中、 n 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{19} 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]

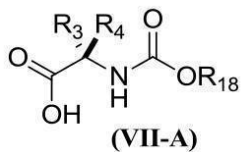
50

を得ること、次いで、

化合物 (XVII-A) と、保護されたアミノ酸 (VII-A)

【0011】

【化8】



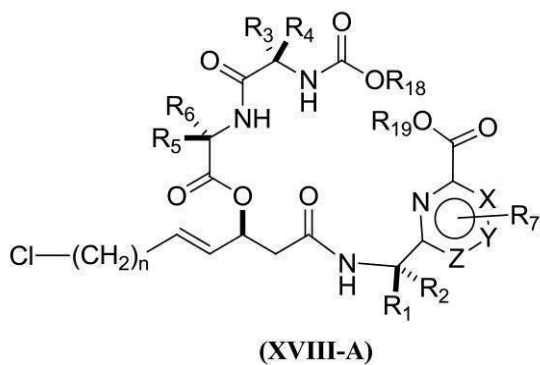
[式中、 R_3 、 R_4 および R_{18} は、上で定義された通りである]

10

とを反応させて、アミド (XVIII-A)

【0012】

【化9】



20

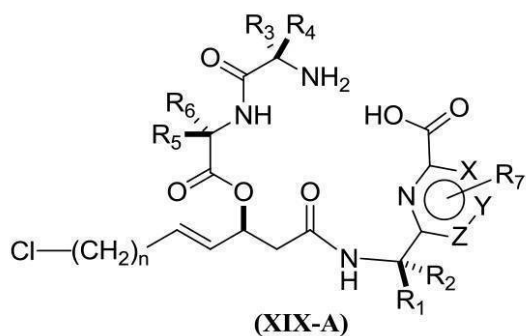
[式中、 n 、 R_1 から R_7 、 R_{18} 、 R_{19} 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]

を得ること、次いで、

アミド (XVIII-A) を、化合物 (XIX-A)

【0013】

【化10】



30

[式中、 n 、 R_1 から R_7 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]

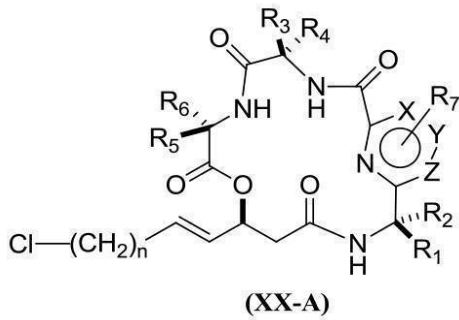
へと脱保護すること、次いで、

40

化合物 (XX-A)

【0014】

【化 1 1】



10

[式中、 n 、 R_1 から R_7 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]
 へと閉環すること、次いで、

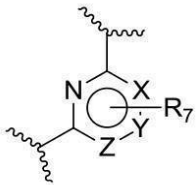
(XX-A) と $R_{12}-SH$ とを反応させて、式 (I) の化合物を得ること、
 を含む。

【0015】

本発明の一態様において、

【0016】

【化 1 2】



20

は、チアゾールまたはオキサゾールである。

【0017】

本発明の一態様において、 R_5 は H であり、 R_6 は、H、イソプロピルおよびメチルからなる群から選択される。

【0018】

本発明の一態様において、 R_5 は H であり、 R_6 はイソプロピルである。

30

【0019】

本発明の一態様において、 R_{12} は、 $C(O)C_7$ アルキルである。

【0020】

本発明の一態様において、 R_{12} は、 $C(O)(CH_2)_6CH_3$ である。

【0021】

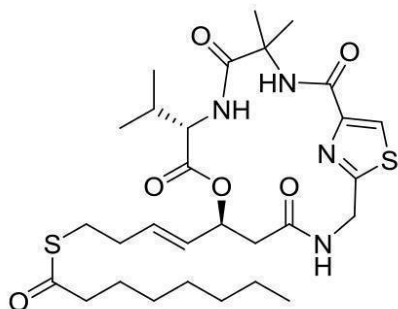
本発明の一態様において、 R_3 および R_4 はメチルである。

【0022】

本発明の一態様において、式 (I) の化合物は、

【0023】

【化 1 3】



40

である。

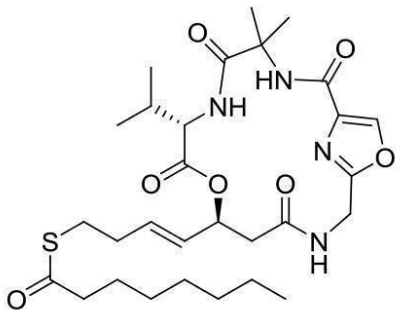
50

【 0 0 2 4 】

本発明の一態様において、式 (I) の化合物は、

【 0 0 2 5 】

【 化 1 4 】



10

である。

【 0 0 2 6 】

本発明の一態様において、 R_{12} は、 $C(O)CR_{13}R_{14}NR_{13}R_{14}$ である。

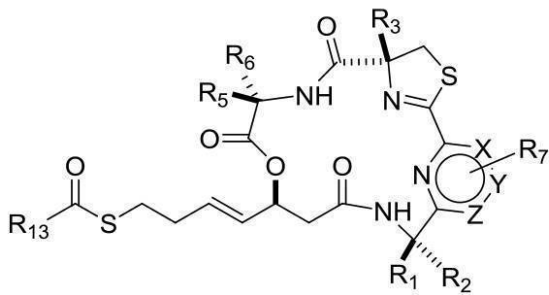
【 0 0 2 7 】

本発明の一態様は、式 (2) の化合物

【 0 0 2 8 】

【 化 1 5 】

20



式(2)

30

[式中、

X 、 Y および Z は、独立に、炭素もしくは窒素であるか、またはそれに代えて、 Y は直接結合であり、 X および Z は、独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄であり；

R_1 および R_2 は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_1 および R_2 は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NR_8C(O)OR_9$ 、 $-NR_8CO_2R_9$ 、および $-C(O)NR_8R_9$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

40

R_3 は、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_3 および R_4 は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-N$

50

$R_8 R_9$ 、 $-NR_8 C(O)R_9$ 、 $NR_8 C(O)OR_9$ 、 $-NR_8 CO_2 R_9$ 、および
 $-C(O)NR_8 R_9$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換され
 ており；

R_5 および R_6 は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキ
 ルからなる群から選択されるか、または、 R_5 および R_6 は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シ
 クロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、 $C_1 \sim C_{10}$
 アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選
 択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアル
 キル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$
 $-OCH_2 F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘ
 テロアリール、 $-NR_8 R_9$ 、 $-NR_8 C(O)R_9$ 、 $-NR_8 C(O)OR_9$ 、 $-NR$
 $_8 CO_2 R_9$ 、および $-C(O)NR_8 R_9$ からなる群から選択される1つまたは複数の
 置換基により置換されており；

10

R_7 は、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテ
 ロシクロアルキルからなる群から独立に選択され、ここで、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 C_3
 $\sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C$
 $_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリー
 ル、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2 F$
 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、
 $-NR_8 R_9$ 、 $-NR_8 C(O)R_9$ 、 $NR_8 C(O)OR_9$ 、 $-NR_8 CO_2 R_9$ 、お
 よび、 $-C(O)NR_8 R_9$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置
 換されており；

20

R_8 および R_9 は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキ
 ルからなる群から選択されるか、または、 R_8 および R_9 は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シ
 クロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、 $C_1 \sim C_{10}$
 アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選
 択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアル
 キル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$
 $-OCH_2 F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘ
 テロアリール、 $-NR_{10} R_{11}$ 、 $-NR_{10} C(O)R_{11}$ 、 $-NR_{10} C(O)OR$
 $_{11}$ 、および $-C(O)NR_{10} R_{11}$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換
 基により置換されており；

30

R_{10} および R_{11} は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロア
 ルキルからなる群から選択されるか、または、 R_{10} および R_{11} は一緒になって、 C_3
 $\sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し；

R_{13} は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシク
 ロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C$
 $_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任
 意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシク
 ロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-C$
 F_3 、 $-OCH_2 F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$
 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_{10} R_{11}$ 、および $-NR_{10} C(O)R_{11}$ からなる群から
 選択される1つまたは複数の置換基により置換されており、 R_{10} および R_{11} は、上
 で定義された通りである]

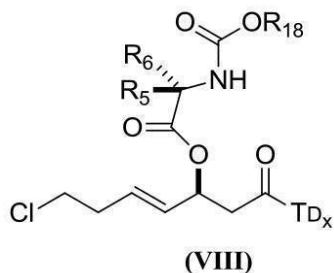
40

または、薬学的に許容されるその塩を調製する方法に関し、この方法は、

カルバメート(VIII)

【0029】

【化 1 6】

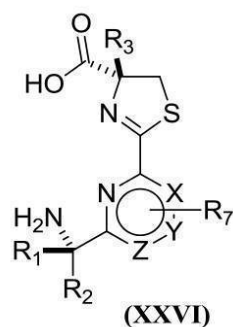


[式中、 R_{18} は、 $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 、(9H-フルオレン-9-イル)メチルおよび tert-ブチルからなる群から選択され； TD_x は、キラル補助基であり； R_5 および R_6 は、上で定義された通りである]

と、ヘテロサイクリック化合物 (XXVI)

【0030】

【化 1 7】

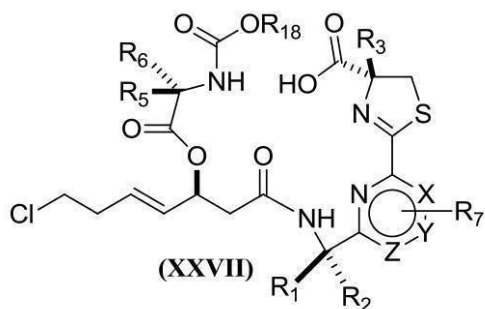


[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_7 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]

とを反応させて、化合物 (XXVII)

【0031】

【化 1 8】



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{18} 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]

を得ること、次いで、

化合物 (XXVII) からカルバメート保護基を除去して、アミン (XXVIII)

【0032】

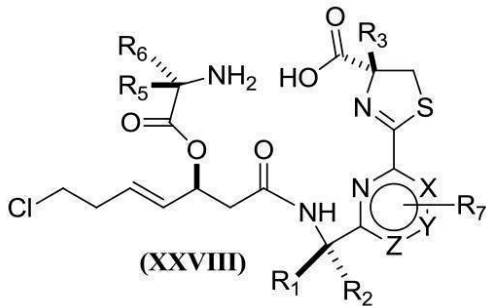
10

20

30

40

【化 19】



10

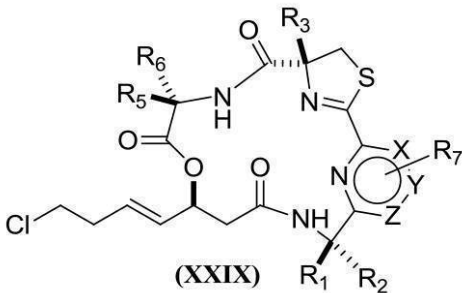
[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]

を得ること、次いで、

閉環して、アミド (XXIX)

【0033】

【化 20】



20

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]

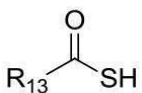
を得ること、次いで、

(XXIX)と、 $R_{13}-SH$ (XXI)

【0034】

【化 21】

30



[式中、 R_{13} は、上で定義された通りである]

とを反応させて、式 (2) の化合物を得ること、

を含む。

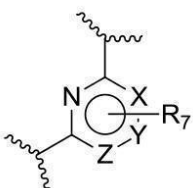
【0035】

式 (2) の化合物を調製する本発明の一態様において、

【0036】

40

【化 22】



は、チアゾールである。

【0037】

式 (2) の化合物を調製する本発明の一態様において、 R_5 はHであり、 R_6 はイソブ

50

ロピルである。

【0038】

式(2)の化合物を調製する本発明の一態様において、 R_{1-3} は、 $-(CH_2)_6CH_3$ である。

【0039】

式(2)の化合物を調製する本発明の一態様において、 R_1 および R_2 はHである。

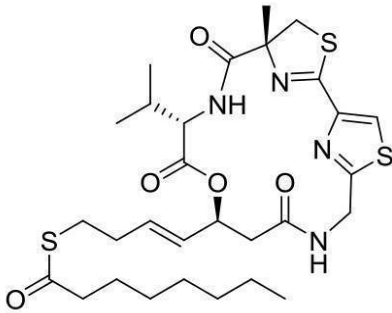
【0040】

式(2)の化合物を調製する本発明の一態様において、式(2)の化合物は、

【0041】

【化23】

10



20

である。

【図面の簡単な説明】

【0042】

【図1】ラルガゾール(largazole)およびいくつかのラルガゾールアナログの化学構造を示す。

【発明を実施するための形態】

【0043】

「部分構造(moiety)」または「基(group)」は、式、化学名または構造によって示される何らかの型の分子的配置である。特定の実施形態に関連する範囲内で、コンジュゲートは、1つまたは複数の部分構造または化学基を含むことを言う。これは、部分構造の式が、そのコンジュゲートの分子的配置に接続され、その一部であるように、ある位置で置換されていることを意味する。部分構造は、直接、共役結合で接合されていてもよいが、2つ以上の部分構造の接合は、互いに直接的でなければならないわけではない。連結基、架橋基または接合基は、これらに限らないが、1つまたは複数のアミド基(これらは部分構造を接合し得る)のような共有結合によって部分構造を接続する、何らかの分子的配置を表す。さらに、コンジュゲートは、無置換であってもよいが、コンジュゲートは、連結基に接続された、および/または部分構造に接続された、様々な追加の置換基を有していてもよい。

30

【0044】

「ポリマー」または「ポリマー基」は、繰り返して連結された部分構造からなる化学種または基を表す。特定の実施形態の範囲内で、繰返し残基の数は、3以上、または10を超えることが好ましい。連結された部分構造は、同じ構造であっても、または部分構造の変化を有していてもよい。「単一ポリマー」または「ホモポリマー」は、同じ、非対称繰返しサブユニットを含むポリマーである。「コポリマー」は、2つ以上の型のモノマー種、すなわち、2つ以上の異なる非対称化学サブユニットから誘導されるポリマーである。「ブロックコポリマー」は、共有結合によって連結された、2つ以上の種類のポリマーサブユニットからなるポリマーである。

40

【0045】

本明細書で用いられる場合、用語「置換(された)」は、分子的配置の少なくとも1個の水素原子を置換基に置き換えることを表す。オキソ置換基(「=O」)の場合、2個の

50

水素原子が置き換えられる。置換される場合、下の1つまたは複数の基は「置換基」である。置換基には、これらに限らないが、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロサイクルアルキル、さらには、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_aNR_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-S(=O)_2R_a$ 、 $-OS(=O)_2R_a$ 、および $-S(=O)OR_a$ が含まれる。加えて、上の置換基は、1つまたは複数の上の置換基により、さらに置換されていてもよく、そのため、置換基は、置換アルキル、置換アリール、置換アリールアルキル、置換ヘテロサイクル、または置換ヘテロシクロアルキルを含む。これに関連する R_a および R_b は、同じであっても異なってもよく、独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、または置換ヘテロシクロアルキルであり得る。

【0046】

本明細書で用いられる場合、用語「無置換（置換されていない）」は、その化合物に結び付いた特別な置換基を含まない任意の化合物を表す。無置換化合物は、特別な置換基のない化合物の化学的構成を表す、例えば、その化合物は、保護基を有さない。例えば、無置換プロリンは、プロリンのアミノ基がアルキル基により2置換されていると見なされ得るとしても、プロリンアミノ酸である。

【0047】

本明細書で用いられる場合、用語「アルキル」は、1から10個の炭素原子を含む、直鎖または分岐状で、非環状または環状の、不飽和または飽和の任意の脂肪族炭化水素を表し、一方、用語「低級アルキル」は、アルキルと同じ意味を有するが、1から6個の炭素原子を含む。用語「高級アルキル」は、アルキルと同じ意味を有するが、7から10個の炭素原子を含む。代表的な飽和直鎖アルキルには、これらに限らないが、メチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル、 n -オクチル、 n -ノニルなどが含まれ；一方、飽和分岐状アルキルには、これらに限らないが、イソプロピル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、イソペンチルなどが含まれる。環状アルキルは、同一の原子に結合した2つのアルキル基を接合することによって、または、隣接する原子にそれぞれ結合した2つのアルキル基を接合することによって、得ることができる。代表的な飽和環状アルキルには、これらに限らないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが含まれ；一方、不飽和環状アルキルには、これらに限らないが、シクロペンテニルおよびシクロヘキシニルなどが含まれる。本明細書では、環状アルキルは、また、「ホモサイクル」または「ホモサイクリック環」とも呼ばれる。不飽和アルキルは、隣接する炭素元素間に、少なくとも1つの2重または3重結合（それぞれ、「アルケニル」または「アルキニル」と呼ばれる）を含む。代表的な直鎖および分岐状アルケニルには、これらに限らないが、エチレニル、プロピレニル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソブチレニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-メチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、2,3-ジメチル-2-ブテニルなどが含まれ；一方、代表的な直鎖および分岐状アルキニルには、これらに限らないが、アセチレニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-メチル-1-ブチニルなどが含まれる。

【0048】

本明細書で用いられる場合、用語「アリール」は、任意の芳香族炭素環式基、例えば、これらに限らないが、フェニルまたはナフチルを表す。

【0049】

本明細書で用いられる場合、用語「アリールアルキル」または「アラルキル」は、アリール基に置き換えられた少なくとも1個のアルキル水素原子を有する任意のアルキル、例

10

20

30

40

50

えば、これらに限らないが、ベンジル、 $-(CH_2)_2$ -フェニル、 $-(CH_2)_3$ -フェニル、 $-CH$ (フェニル) $_2$ などを表す。

【0050】

本明細書で用いられる場合、用語「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨード基のいずれかを表す。

【0051】

本明細書で用いられる場合、用語「ハロアルキル」は、ハロゲンに置き換えられた少なくとも1個の水素原子を有する任意のアルキル、例えばトリフルオロメチルなどを表す。

【0052】

本明細書で用いられる場合、用語「ヘテロアリアル」は、これらに限らないが、単環と2環の両方の環系を含めて、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を有し、少なくとも1個の炭素原子を含む、5から10員の任意の芳香族ヘテロサイクル環を表す。代表的なヘテロアリアルには、これらに限らないが、フリル、ベンゾフラニル、チオフエニル、ベンゾチオフエニル、ピロリル、インドリル、イソインドリル、アザインドリル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、シンノリニル、フタラジニル、またはキナゾリニルが含まれる。

10

【0053】

本明細書で用いられる場合、用語「ヘテロアリアルアルキル」は、ヘテロアリアル基に置き換えられた少なくとも1個のアルキル水素原子を有する任意のアルキル、例えば、 $-CH$ ピリジニル、 $-CH_2$ ピリミジニルなどを表す。

20

【0054】

本明細書で用いられる場合、用語「ヘテロサイクル」または「ヘテロサイクリック環」は、飽和、不飽和または芳香族のいずれかであって、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1から4個のヘテロ原子を含む、4から7員の単環または7から10員の2環の任意のヘテロサイクリック環を表し、上のヘテロサイクルのいずれかがベンゼン環に縮合した2環系も含み、ここで、窒素および硫黄ヘテロ原子は、任意選択で、酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は、任意選択で、4級化されていてもよい。ヘテロサイクルは、ヘテロ原子または炭素原子のいずれかを通じて結び付けられ得る。ヘテロサイクルは、上で規定されたものによって例示されるヘテロアリアルを含み得る。こうして、上で列挙されたヘテロアリアルに加えて、ヘテロサイクルには、これらに限らないが、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニルなども含まれ得る。

30

【0055】

本明細書で用いられる場合、用語「ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロサイクルに置き換えられた少なくとも1個のアルキル水素原子を有する任意のアルキル、例えば $-CH_2$ -モルホリニルなどを表す。

40

【0056】

本明細書で用いられる場合、用語「ホモサイクル」または「シクロアルキル」は、3~7個の炭素原子を含む、飽和または不飽和の(但し、芳香族ではない)任意の炭素環式環、例えば、これらに限らないが、シクロプロパン、シクロブタン、シクルペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロヘキセンなどを表す。

【0057】

本明細書で用いられる場合、用語「アルキルアミノ」は、これらに限らないが、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどを含めて、窒素架橋を通じて結び付けられた少なくとも1つのアルキル基(例えば、 $-N$ -アルキル、または $-N$ -

50

(アルキル) - N -) を表す。

【 0 0 5 8 】

本明細書で用いられる場合、用語「アルキルオキシ」または「アルコキシ」は、酸素架橋を通じて結び付けられた任意のアルキル基（例えば、- O - アルキル）、例えば、これらに限らないが、メトキシ、エトキシなどを表す。

【 0 0 5 9 】

本明細書で用いられる場合、用語「アルキルチオ」は、硫黄架橋を通じて結び付けられた任意のアルキル基（例えば、- S - アルキル）、例えば、これらに限らないが、メチルチオ、エチルチオなどを表す。

【 0 0 6 0 】

用語「アルケニル」は、それに1つまたは複数の2重結合を有する非分岐状または分岐状の炭化水素鎖を表す。アルケニル基の2重結合は、別の不飽和基と非共役であっても、または共役していてもよい。適切なアルケニル基には、これらに限らないが、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、2 - エチルヘキセニル、2 - プロピル - 2 - ブテニル、4 - (2 - メチル - 3 - ブテン) - ペンテニルが含まれる。アルケニル基は、無置換であっても、1つまたは2つの適切な置換基により置換されていてもよい。

10

【 0 0 6 1 】

用語「アルキニル」は、それに1つまたは複数の3重結合を有する、無分岐状または分岐状の炭化水素鎖を表す。アルキニル基の3重結合は、別の不飽和基と非共役であっても、または共役していてもよい。適切なアルキニル基には、これらに限らないが、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニル、4 - メチル - 1 - ブチニル、4 - プロピル - 2 - ペンチニル - 、および4 - ブチル - 2 - ヘキシニルが含まれる。アルキニル基は、無置換であっても、1つまたは2つの適切な置換基により置換されていてもよい。

20

【 0 0 6 2 】

本明細書で用いられる場合、用語「塩」は、それに含まれる特定の化合物と複合体を形成する任意の塩、例えば、薬学的に許容される塩を表す。このような塩の例には、これらに限らないが、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）により形成される酸付加塩、ならびに、有機酸、例えば、これらに限らないが、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフトレンスルホン酸、ナフトレンスルホン酸、およびポリガラクトン酸による形成される塩が含まれる。塩化合物は、また、当業者に公知の薬学的に許容される第4級塩としても投与でき、これらには、具体的には、式 - NR⁺, R', R'' + Z⁻ の第4級アンモニウム塩が含まれ、ここで、R、R'、R'' の各々は、独立に、水素、アルキルまたはベンジルであり、Z は、これらに限らないが、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、アルコキシド、トルエンスルホン酸イオン、メチルスルホン酸イオン、スルホン酸イオン、リン酸イオン、またはカルボン酸イオン（例えば、安息香酸イオン、コハク酸イオン、酢酸イオン、グルコール酸イオン、マレイン酸イオン、リンゴ酸イオン、フマル酸イオン、クエン酸イオン、酒石酸イオン、アスコルビン酸イオン、ケイ皮酸イオン (cinnamoate)、マンデル酸イオン (mandeloate)、およびジフェニル酢酸イオン) を含めて、対イオンである。塩化合物は、また、置換または無置換部分式： R_4N^+ を有する、薬学的に許容されるピリジニウム陽イオン塩としても投与でき、式中、Z は、これらに限らないが、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、アルコキシド、トルエンスルホン酸イオン、メチルスルホン酸イオン、スルホン酸イオン、リン酸イオン、またはカルボン酸イオン（例えば、安息香酸イオン、コハク酸イオン、酢酸イオン、グルコール酸イオン、マレイン酸イオン、リンゴ酸イオン、フマル酸イオン、クエン酸イオン、酒石酸イオン、アスコルビン酸イオン、ケイ皮酸イオン (cinnamate)、マンデル酸イオン (mandeloate)、およびジフェニル酢酸イオン) を含めて、対イオンである。

30

40

50

【0063】

本明細書で用いられる場合、用語「プロドラッグ」は、生体条件 (*in vitro* または *in vivo*) の下で、加水分解、酸化または別の反応をして、本発明の化合物を生じることができる、化合物の誘導体を表す。プロドラッグは、生体条件の下での、ある反応で、ようやく活性になり得るが、それらは、それらの未反応の形で活性を有し得る。本明細書において想定されているプロドラッグの例には、限定ではないが、本発明の化合物のアナログもしくは誘導体、および/または、塩の形成が可能である場合、それらの塩が含まれるが、特に、亜鉛結合性チオール基の誘導体が含まれる。プロドラッグ基の例には、置換もしくは無置換で、分岐状もしくは無分岐状の低級アルキルエステル基 (例えば、プロピオン酸エステル)、低級アルケニルエステル、ジ - 低級アルキル - アミノ低級アルキルエステル (例えば、ジメチルアミノエチルエステル)、アシルアミノ低級アルキルエステル (例えば、アセチルオキシメチルエステル)、アシルオキシ低級アルキルエステル (例えば、ピパロイルオキシメチルエステル)、アリールエステル (フェニルエステル)、アリール - 低級アルキルエステル (例えば、ベンジルエステル)、ヘテロアリールエステル (ニコチン酸エステル)、置換 (例えば、メチル、ハロ、もしくはメトキシ置換基による) アリールおよびアリール - 低級アルキルエステル、アミド、低級アルキルアミド、ジ - 低級アルキルアミド、およびヒドロキシアミド、天然に産するアミノ酸エステル、またはそれらのエナンチオマー、ジペプチドエステル、リン酸エステル、メトキシリン酸エステル、ジスルフィドおよびジスルフィドダイマーが含まれる。プロドラッグおよびそれらの使用は、当技術分野に周知である (例えば、Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharm. Sci.* 66, 1-19 (1977) を参照)。通常、プロドラッグは、*Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (Manfred E. Wolff ed. (1995)) および (*Rautio, Nat. Rev. Drug Discov.* 7, 255-270 (2008)) に記載されているもののような、周知の方法を用いて調製できる。

10

20

【0064】

本明細書で用いられる場合、「反応性基」は、求核剤、求電子剤、または、ラジカル活性基、すなわち、ラジカルの存在下に反応する基を表す。求核剤は、2つの結合電子を与えることによって、その反応の相手 (求電子剤) に対して化学結合を形成する部分構造である。求電子剤は、これらの電子を受け取る。求核剤は、求核置換において役割を果たし得るが、これによって、求核剤は、ある要素の完全なまたは部分的な正電荷に引き付けられた状態になり、それに結合している基に取って代わる。他に、求核剤は、カルボニル基の置換において役割を果たし得る。カルボン酸は、多くの場合、スクシニルエステルを生成することによって、求電子性にされ、これらのエステルはアミノアルキルと反応して、アミドを形成する。他の一般的な求核性基には、チオールアルキル、ヒドロキシルアルキル、第1級および第2級アミン、ならびにエノールおよびアルキル金属錯体のような炭素求核剤が含まれる。反応性基を使用して、タンパク質、オリゴ糖および細胞にライゲーションを行う他の好ましい方法は、(Lemieux and Bertozzi (1998)) (参照によって本明細書に組み込まれる) に開示されている。さらに別の好ましい方法において、シュタウディングーライゲーション (Staudinger ligation)、すなわち、トリアゾールを生成するためのアジド含有基とアルキニル反応性基による「クリックケミストリー」のための反応性基が提供される。炭素求核剤エノラートと求電子性カルボニルとのマイケル付加、または、求核性第1級もしくは第2級アミンとアルデヒドもしくはケトンとのシッフ塩基生成もまた利用され得る。バイオコンジュゲーションの他の方法は、(Hang and Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* 123, 1242-1243 (2001)) および (Kiick et al. (2002)) に記載されており、これらのどちらも、それらの全体が参照によって組み込まれる。

30

40

【0065】

本発明の化合物、例えば、式(1)および式(2)によって示されるものを調製するために使用される本発明の方法が、以下のスキームによって例示される、特に断らなければ、可変部 $R_1 \sim R_{21}$ 、X、Y、Z、M、TD_x および n は、上で定義された通りである。特に、以下のスキームおよび解説は、式 I から XXIX によって示される化合物の調製

50

を記載する。

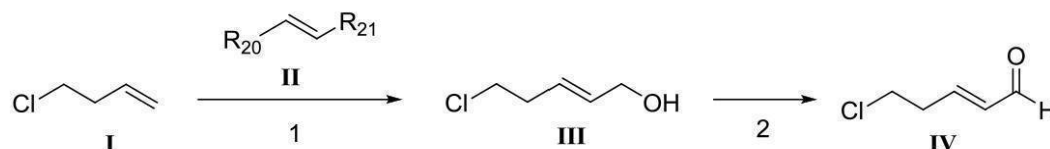
【0066】

スキーム1のステップ1に記載される反応は、化合物IIIを生成するための、化合物Iと化合物IIとの間のルテニウム-カルベン触媒によるクロソレフィンメタセシス反応を含み、Voigtritter, K. et al., J. Org. Chem. 76, 4697-4702 (2011)に記載されているものに似た条件下に行われる。

【0067】

【化24】

スキーム1



【0068】

特に、化合物Iを、化合物II（アリルアルコールで、 R_{20} はHであり、 R_{21} は CH_2OH である、または、 R_{20} および R_{21} は、どちらも CH_2OH である）と、約1mol%から約20mol%の範囲で、好ましくは約6mol%の量のヨウ化銅(I)と組み合わせて、約0.1mol%から約5mol%の範囲で、好ましくは、約0.5mol%の量のルテニウムカルベン触媒、例えば、これらに限らないが、ベンジリデン-ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)ジクロロルテニウム(グラブス第1世代触媒)、(1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(フェニルメチレン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム(グラブス第2世代触媒)、(1,3-ビス-(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(o-イソプロポキシフェニルメチレン)ルテニウム(Hoveyda-グラブス触媒)、または、1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン[2-(i-プロポキシ)-5-(N,N-ジメチルアミノスルホニル)フェニル]メチレンルテニウム(II)ジクロリド(Zhan触媒1B)の存在下に、溶媒、例えば、これらに限らないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジ-n-ブチルエーテル、テトラヒドロフランまたはトルエン、好ましくはジクロロメタン中、約0 から約100 の範囲の温度で、好ましくは室温(25)で、反応させた時、化合物III((E)-5-クロロペンタ-2-エン-1-オール)が得られ、直接、次のステップで使用した。

【0069】

スキーム1のステップ2に記載されているように、化合物III((E)-5-クロロペンタ-2-エン-1-オール)は、対応するアルデヒドである化合物IV((E)-5-クロロペンタ-2-エンアル)へと、化学量論的な酸化剤、例えば、これらに限らないが、次亜塩素酸ナトリウムまたは酸化マンガン(IV)、好ましくは酸化マンガン(IV)と組み合わせられた、化学量論的な酸化剤、例えば、これらに限らないが、過ヨウ素酸ナトリウム、または(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-イル)オキシダニル(TEMPO)と組み合わせて、酸化剤、例えば、これらに限らないが、酸化マンガン(IV)、マンガン酸バリウム、1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン(デス-マーチンペルヨージナン)、または、触媒のテトラブチルアンモニウムペルルテナート(peruthenate)(TPAP)により、溶媒、例えば、これらに限らないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンまたはトルエン、好ましくはジクロロメタン中、約0 から約100 の範囲の温度で、好ましくは室温(約25)で、処理することによって、酸化された。濾過(例えば、Celite(登録商標)のパッドを通して)および溶媒蒸発の後、こうして得ら

10

20

30

40

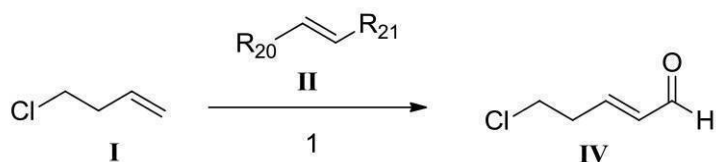
50

れた生成物は、精製なしで、直接、次のステップに使用した。分析に基づいて純粋な、化合物 I V の試料は、フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により得られた。

【 0 0 7 0 】

【 化 2 5 】

スキーム 2



10

【 0 0 7 1 】

スキーム 2 に示された、化合物 I V を調製するための、別の好ましい方法では、化合物 I を、化合物 I I (式中、 R_{20} は、水素または低級アルキル基であり、 R_{21} は CHO であり、好ましくは、 R_{20} は CH_3 である (クロトンアルデヒド)) と、約 1 mol % から約 20 mol % の範囲で、好ましくは約 6 mol % の量のヨウ化銅 (I) と組み合わせて、約 0.1 mol % から約 5 mol % の範囲で、好ましくは、約 0.5 mol % の量のルテニウムカルベン触媒、例えば、これらに限らないが、ベンジリデン - ビス (トリシクロヘキシルホスフィン) ジクロロルテニウム (グラブス第 1 世代触媒)、(1, 3 - ビス (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン) ジクロロ (フェニルメチレン) (トリシクロヘキシルホスフィン) ルテニウム (グラブス第 2 世代触媒)、(1, 3 - ビス - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン) ジクロロ (o - イソプロポキシフェニルメチレン) ルテニウム (H o v e y d a - グラブス触媒)、または、1, 3 - ビス (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾール - 2 - イリデン [2 - (i - プロポキシ) - 5 - (N, N - ジメチルアミノスルホニル) フェニル] メチレンルテニウム (I I) ジクロリド (Z h a n 触媒 1 B)、好ましくは、(1, 3 - ビス (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン) ジクロロ (フェニルメチレン) (トリシクロヘキシルホスフィン) ルテニウム (グラブス第 2 世代触媒) の存在下に、約 0 から約 100 の温度で、好ましくは約 40

20

30

で、反応させた。完了後、反応混合物は冷却され、濾過され、未反応 4 - クロロ - 1 - ペンテン、未反応クロトンアルデヒド、およびジクロロメタンを通常含む揮発成分が、減圧および加熱 (例えば、これに限らないが、約 30) 下の蒸留によって除去された。大部分の揮発成分が除去された後、残留生成物 (通常、少量の出発物質を含む) は、再溶解され (通常、これに限らないが、ジクロロメタンのような溶媒に)、次いで、減圧および加熱下に (例えば、これに限らないが、約 30)、再び濃縮されて、化合物 I V としての (E) - 5 - クロロペンタ - 2 - エナールが得られ、これが、直接、次のステップに使用した。化合物 I V の分析的に純粋な試料は、フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により得られた。

【 0 0 7 2 】

本明細書に記載されたルテニウムカルベン触媒によるクロスオレフィンメタセシス反応を使用する、化合物 I I I の合成は、有機亜リン酸試薬、例えば、(ジアルコキシホスホリル) アセテート (「ホーナー - ワズワース - エモンズ」試薬)、または、2 - (トリフェニルホスホラニリデン) アセトアルデヒドの使用を含む従来の、よりありふれた合成経路 (これらは、追加の合成ステップを必要とし、また、アルミニウムおよび酸化リンを含む廃棄物流を生じ得る) を凌ぐ顕著な利点を示す。例えば、本発明の合成において、廃棄物流は、生成物から留去しリサイクルできる比較的揮発性の未反応出発物質 (例えば、4 - クロロ - 2 - ペンテンおよびクロトンアルデヒド) と溶媒、回収しリサイクルできる触媒量のルテニウム化学種、濾過しリサイクルできる酸化マンガ、ならびにプロペンガスを含む。

40

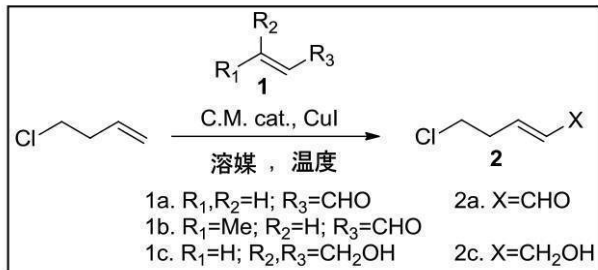
50

【 0 0 7 3 】

下の表 1 は、化合物 I I I (化合物 2 c によって示される) または化合物 I V (化合物 2 a によって示される) を調製するための、スキーム 1 に記載された反応における転化率が、化合物 I I (化合物 1 によって示され、式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は、1 a、1 b および 1 c のそれぞれに示された意味を有する)、溶媒、温度、添加剤、触媒、触媒投入量および時間の選択により、如何に変わるかを例示する。

【 0 0 7 4 】

【 化 2 6 】



【 0 0 7 5 】

【表 1】

表 1

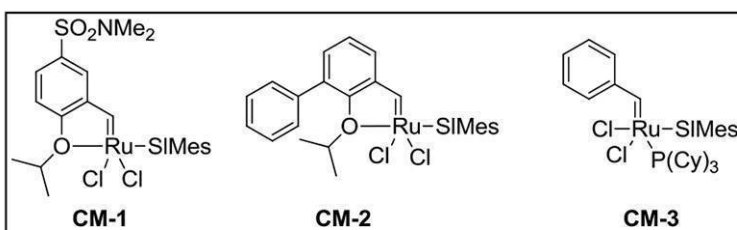
エントリー	触媒	触媒投入量 (mol %)	CuI (mol %)	1; (当量)	体積 (溶媒)	溶媒	温度 (°C)	生成物	転化率 (%)
1	CM-1	1	3	1a; 2	20	DCM	24	2a	18
2	CM-1	3	3	1a; 5	10	DCM	24	2a	28
3	CM-1	1	3	1b; 2	20	DCM	24	2a	65
4	CM-1	1	3	1b; 2	30	DCM	24	2a	70
5	CM-2	1	3	1b; 2	30	DCM	24	2a	54
6	CM-3	1	3	1b; 2	30	DCM	24	2a	75
7	CM-3	1	6	1b; 1.5	20	DCM	24	2a	66
8	CM-3	0.5	6	1b; 1.5	20	DCM	24	2a	62
9	CM-3	0.5	6	1b; 1.5	20	DCM	40	2a	75
10	CM-3	0.5	6	1b; 1.5	20	THF	40	2a	50
11	CM-3	0.5	6	1b; 1.5	20	MTBE	40	2a	56
12	CM-3	0.5	6	1b; 1.5	20	DIE	40	2a	56
13	CM-3	0.5	6	1b; 1.5	20	トルエン	40	2a	50
14	CM-3	0.5	6	1c; 1.5	20	DCM	40	2c	82

10

20

30

40



DCM=ジクロロメタン

THF=テトラヒドロフラン

MTBE=メチル tert-ブチルエーテル

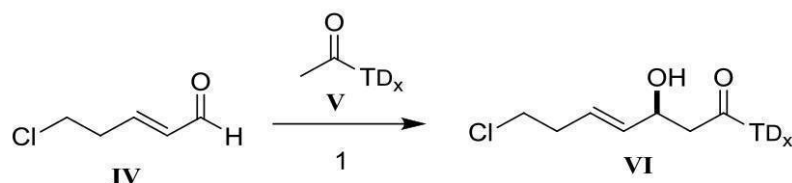
DIE=ジエチルエーテル

【 0 0 7 6 】

スキーム 3 に記載されている合成反応は、化合物 I V のアルデヒドと化合物 V のチアゾリジンチオンとの間の不斉アルドール反応 (Nagao-アルドール反応) を含み, Ren, Q. et al., Synlett 2008, No. 15, 2379-2383 に記載されたものに似た条件下に行われた。

【 0 0 7 7 】

【化 27】

スキーム 3

【0078】

10

Nagao - アルドール反応は、キラル補助基を有するカルボニル基のアルファ炭素に水素以外の置換基を含まず、立体化学的に濃縮された β -ヒドロキシカルボニル化合物を調製するために特に有用である。さらに、より伝統的な「Evans」キラルオキサゾリジノンキラル補助基と異なり、チアゾリジンチオン補助基は、それらが結び付いているカルボニル基を、アミン化合物、特に第1級アミンによる求核付加に向けて、活性化する役目を果たして、さらなる活性化の必要なしに、直ちに、対応するアミドを与える。特に、スキーム3のアセチル化キラル補助基V（ここで、TDxには、これらに限らないが、(R)-4-イソプロピルチアゾリジン-2-チオン、(R)-4-ベンジルチアゾリジン-2-チオン、(R)-4-フェニルチアゾリジン-2-チオン、または、(R)-4-(tert-ブチル)チアゾリジン-2-チオンが含まれる)は、ルイス酸、塩基および化合物IVのアルデヒドにより処理されて、高度のジアステレオ選択性をもって、化合物VIを生じる。化合物IVは、5位で塩素基により置換されており、この塩素基は、スキームXIIIおよびIXに記載されているチオS-酸の塩を含む求核置換反応による、チオエステル基の導入のための脱離基の役目を果たす。Nagao - アルドール反応は、スキーム3の化合物VIに関連する中間体を合成するために前に使用されたが、これは、次いで、天然の産物であるラルガゾールの合成に用いられた。(Taori, K. et al., J. Am. Chem. Soc., (2008), 130, 1806; Leusch, H. et al., Nat. Prod. Rep., (2012), 29, 49)。報告された合成の大多数において、チオールは、そのトリフェニルメチル誘導体として保護され、最終的に、天然の産物のラルガゾールおよびその合成アナログに組み込まれるチオエステル基をもたすために使用された。(Ying, Y. et al., J. Am. Chem. Soc. (2008), 130, 8457; Bowers, A. et al., J. Am. Chem. Soc., (2008), 130, 11221; Xiao, Q. et al., Journal of Asian Natural Products Research, (2010), 12:11, 940; Benelkebir, H. et al., Bioorg. Med. Chem. (2011), 19, 3650; Bhansali, P. et al., J. Med. Chem. (2011), 54, 7453)。トリフェニルメチルチオエーテルとしてチオールをマスキングすることに加えて、トリアルキルシリルエーテルの使用もまた報告されている。(Ren, Q. et al., Synlett (2008), No. 15, 2379-2383)。この場合、保護基は、構想された化学反応に適合し、これは、合成の後の段階で、ジスルフィド基への保護基交換を必要とした。他の報告において、必要とされるチオエステル基は、クロソレフィンメタセシス反応を使用する最終ステップにおいて、導入された。(Nasveschuk, C. G. et al., J. Org. Lett. (2008), 10, 3595; Seiser, T. et al., Angew. Chem. Int. Ed. (2008), 47, 6483; Souto, J. A. et al., J. Med. Chem. (2010), 53, 4654)。これらの公開された例において、この変換に対して記載された化学収率は、一様に低く、触媒投入量は一様に大きかった。こうして、この特定の結合の構築は、大規模な合成にとって、魅力的な選択肢ではなかった。

20

30

40

【0079】

本発明は、化合物IVとVとの間のNagao - アルドール反応により調製されるスキーム3の化合物VIを通じて、ラルガゾールに関連するデブシペプチド誘導体を調製するために、トリメチルフェニルチオ基に対する、低分子量の「原子経済的な」代用物としての塩素原子の使用を実証する。アルドール生成物の化合物VIを調製するために、キラルチアゾリジンチオンを含むN-アシル化キラル補助基の化合物V、好ましくは、(R)-

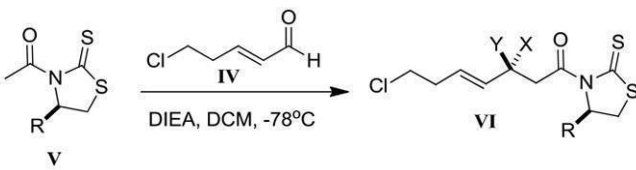
50

1 - (4 - ベンジル - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - イル) エタノン、または、(R) - 1 - (4 - イソプロピル - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - イル) エタノンが、ルイス酸、例えば、これらに限らないが、ハロゲン化チタン (IV)、好ましくは四塩化チタンにより、非プロトン性溶媒、例えば、これらに限らないが、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタンまたはトルエン、好ましくはジクロロメタン中、約 - 78 から約 0、好ましくは - 5 で、約 30 分間に渡って、次いで、第 3 級アミン塩基、例えば、これらに限らないが、トリエチルアミン、(-) - スパルテインまたはジイソプロピルエチルアミン、好ましくはジイソプロピルエチルアミンにより、約 - 78 から約 0、好ましくは - 40 の温度で、攪拌しながら、約 2 時間に渡って、処理され、この時点で、得られる溶液は、約 - 90 から約 - 40、好ましくは - 78 に冷却され、非プロトン性溶媒、例えば、これらに限らないが、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタンまたはトルエン、好ましくはジクロロメタン中の化合物 IV のアルデヒドの溶液が添加される。

【0080】

【表 2】

表 2



R	X=H; Y=OH (1)	X=OH; Y=H (2)	単離収率	精製方法
VI-A: (CH ₃) ₂ CH- ラフィー	9	1	80	カラムクロマトグ
VI-B: PhCH ₂ -	5	1	71	再結晶

【0081】

スキーム 4 は、化合物 X の合成を説明している。ステップ 1 において、化合物 VI の第 2 級ヒドロキシル基が、保護されたアミノ酸誘導体によりアシル化されたが、ここで、保護基は、例えば、tert - ブチルオキシカルボニル (Boc)、(9H - フルオレン - 9 - イル) メチルオキシカルボニル (Fmoc)、または、2 - (トリメチルシリル) エチルオキシカルボニル、好ましくは tert - ブチルオキシカルボニルである。

【0082】

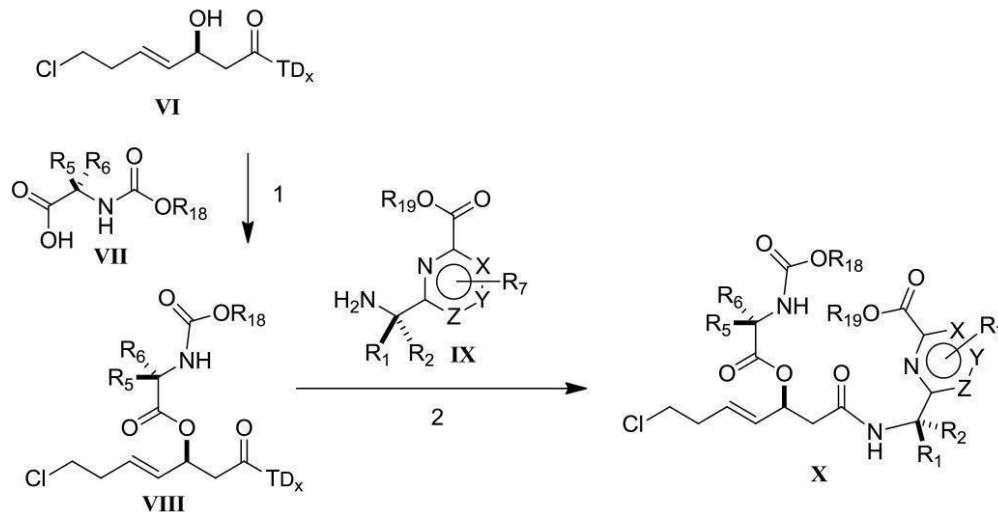
10

20

30

【化 2 8】

スキーム 4



10

【 0 0 8 3】

スキーム 4 のステップ 1 は、化合物 V I I I を得るための、化合物 V I と化合物 V I I との間のエステル形成を説明しており、ここで、化合物 V I I の R₁₈ には、これらに限らないが、-CH₂CH₂Si(CH₃)₃、(9H-フルオレン-9-イル)メチル(Fmoc)、または tert-ブチル(Boc)、好ましくは tert-ブチルが含まれ、活性化剤、例えば、これらに限らないが、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)、カルボニルジイミダゾール(CDI)、2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド、好ましくは、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)を使用し、約 5 mol% から約 30 mol%、好ましくは約 10 mol% のアミノピリジン触媒、例えば、これらに限らないが、ジメチルアミノピリジンまたは 4-ピロリジノピリジン、好ましくは 4-ジメチルアミノピリジンにより、溶媒、例えば、これらに限らないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン、ヘプタン、メチル tert-ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、酢酸エチルもしくは酢酸イソプロピル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、または N-メチルピロリジノン、好ましくはジクロロメタン中、約 0 から約 40 の温度で、好ましくは室温(約 25)で、行われた。

20

30

【 0 0 8 4】

スキーム 4 のステップ 2 は、アミド形成反応であり、ここで、化合物 V I I I のキラルチアゾリジンチオン基は、前に論じられたように、それが結び付いたカルボニルを、第 1 級アミンによる求核置換に向けて、活性化する役目を果たす。この反応において、化合物 I X は、ヘテロサイクリック環に少なくとも 1 個の窒素を含む 5 または 6 員のヘテロサイクリック部分構造であり、この部分構造は、エステルとして適切に保護され、窒素原子と同じ炭素原子に結び付いた、カルボキシレート(carboxylate)基、および、窒素原子が結び付いたもう 1 つの炭素原子に結び付いた置換または無置換メチルアミノ基を有する。こうして、エステルおよび置換または無置換メチルアミノの各基は、ヘテロサイクリック環の窒素原子に対してオルトに、また互いにメタの位置にある。化合物 I X の 5 または 6 員のヘテロサイクリック部分構造には、これらに限らないが、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、オキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、またはチアジアゾールが含まれる。例示的な実施形態において、この部分構造は、チアゾールまたは tert-ブチル 2-(アミノメチル)チアゾール-4-カルボキシレート(carboxylate)

40

50

である。通常、反応は、スキーム 4 の化合物 V I I I を、非プロトン性溶媒、例えば、これらに限らないが、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン、ヘプタン、メチル *tert* - ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、酢酸エチルもしくは酢酸イソプロピル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、または *N* - メチルピロリジノン、好ましくはジクロロメタンに溶かし、次いで、化合物 V I を加え、約 1 時間から約 4 8 時間、好ましくは約 2 4 時間、約 0 から約 4 0 の温度で、好ましくは室温 (約 2 5) で、攪拌することによって行われた。

【 0 0 8 5 】

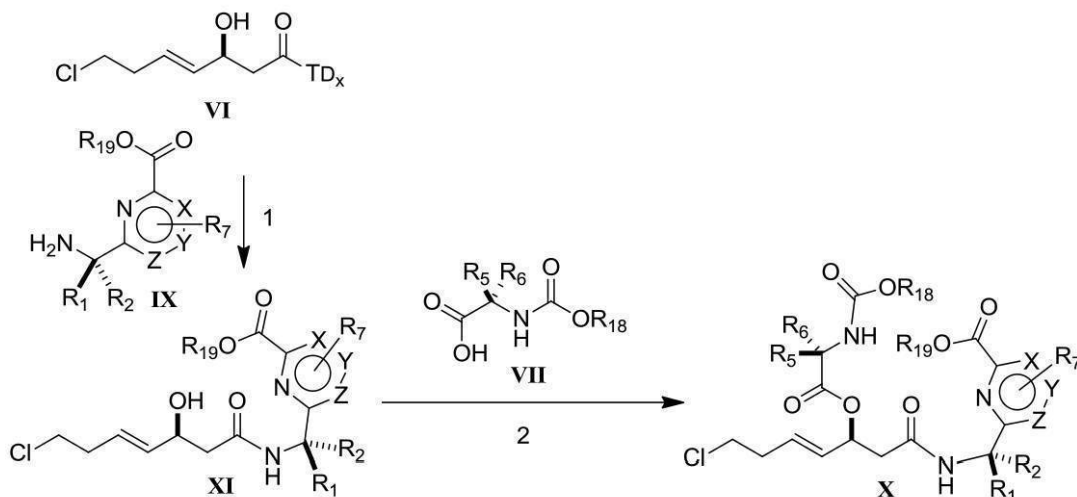
スキーム 5 は、化合物 X の別のより好ましい合成について説明している。スキーム 5 のステップ 1 において、化合物 V I の *N* a g a o - アルドール生成物が、非プロトン性溶媒

10

【 0 0 8 6 】

【 化 2 9 】

スキーム 5



20

30

例えば、これらに限らないが、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン、ヘプタン、メチル *tert* - ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、または *N* - メチルピロリジノン、好ましくはジクロロメタンに溶かされ、化合物 I X (ここで、R₁₉ は、例えば、*tert* - ブチルまたは CH₂CH₂Si(CH₃)₃、好ましくは *tert* - ブチルである) により処理され、約 1 時間から約 4 8 時間、好ましくは約 2 4 時間、約 0 から約 4 0 の温度で、好ましくは室温 (約 2 5) で攪拌された。水が添加され、有機層が分離され、水性層が、ジクロロメタンにより 1 回抽出された。有機層と一緒にされ、ブラインで洗浄され、真空下に濃縮された。酢酸エチルによるトリチュレーション (trituration) により、化合物 X I が、7 0 ~ 8 0 % 収率

40

【 0 0 8 7 】

スキーム 5 のステップ 2 において、化合物 X I の第 2 級ヒドロキシル基が、化合物 X を得るために、化合物 V I I の保護されたアミノ酸誘導体によりアシル化されたが、ここで、保護基は、例えば、*tert* - ブチルオキシカルボニル (Boc)、(9H - フルオレン - 9 - イル)メチルオキシカルボニル (Fmoc)、または、2 - (トリメチルシリル)エチルオキシカルボニル、好ましくは *tert* - ブチルオキシカルボニルである。反応は、活性化剤、例えば、これらに限らないが、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC

50

)、ジイソプロピルカルボジイミド (D I C)、または、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (E D C I)、好ましくは、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (E D C I) を使用して、溶媒、例えば、これらに限らないが、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン、ヘプタン、メチル t e r t - ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、酢酸エチルもしくは酢酸イソプロピル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、または N - メチルピロリジノン、好ましくはジクロロメタン中、約 5 m o l % から約 30 m o l %、好ましくは約 10 m o l % のアミノピリジン触媒、例えば、これらに限らないが、ジメチルアミノピリジン、または、4 - ピロリジノピリジン、好ましくは 4 - ジメチルアミノピリジンにより、約 0 から約 40 の温度で、好ましくは室温 (約 25) で行われた。水が反応混合物に添加され、有機層が分離され、水により 1 回洗浄された。有機層は脱水され、濃縮されて、化合物 X を得、これは、さらなる精製なしに使用された。

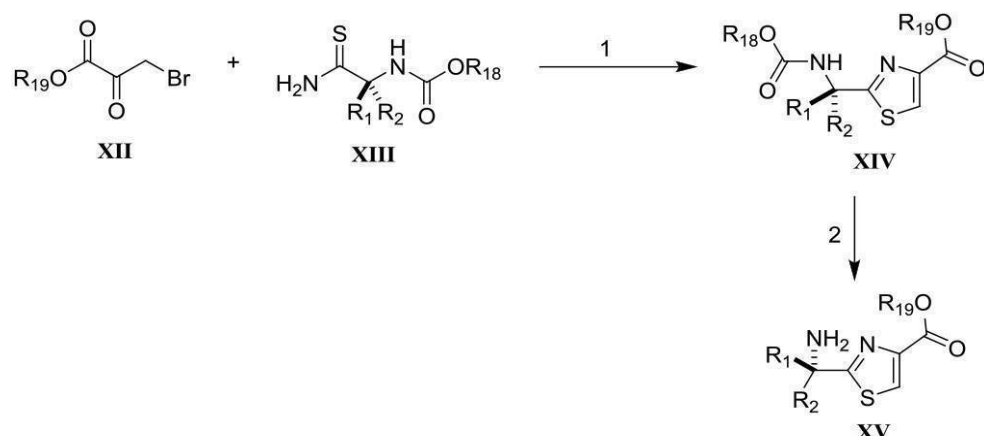
【0088】

スキーム 6 は、スキーム 4 および 5 の化合物 I X の例となる化合物 X V のヘテロサイクリックアミノ酸誘導体の調製を説明している。

【0089】

【化30】

スキーム 6



化合物 X I I および化合物 X I I I が、溶媒、例えば、これらに限らないが、1, 2 - ジメトキシエタン (D M E)、テトラヒドロフラン (T H F) または 1, 4 - ジオキサン、好ましくは 1, 2 - ジメトキシエタン (D M E) 中で一緒にされ、塩基、例えば、これらに限らないが、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウム、好ましくは炭酸水素カリウムが、約 - 40 から 25、好ましくは - 10 の温度で添加された。約 10 分から約 24 時間、好ましくは約 1 時間攪拌した後、溶媒、例えば、これらに限らないが、1, 2 - ジメトキシエタン (D M E)、テトラヒドロフラン (T H F) または 1, 4 - ジオキサン、好ましくは 1, 2 - ジメトキシエタン中、トリフルオロ酢酸無水物、および塩基、例えば、これらに限らないが、ピリジン、2 - メチルピリジン、2, 6 - ジメチルピリジン、2, 3, 5 - トリメチルピリジンまたは 2, 4, 6 - トリメチルピリジン、好ましくは 2, 6 - ジメチルピリジンの溶液が、約 - 40 から約 25、好ましくは約 - 20 の温度で添加された。約 10 分から約 24 時間、好ましくは約 2 時間攪拌した後、混合物を水に注ぎ入れ、それに続く抽出処理により、化合物 X I V が固体として得られた。

【0090】

スキーム 6 の化合物 X V を調製するための、別の好ましい方法において、スキーム 6 の化合物 X I I が、スキーム 6 の化合物 X I I I と、溶媒、例えば、これらに限らないが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、s e c - ブタノール、ジクロロメタン、1

10

20

30

40

50

、2-ジクロロエタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン、ヘプタン、メチル *tert*-ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、または *N*-メチルピロリジノン、好ましくはイソプロパノール中で一緒にされ、約0 から約100、好ましくは約25 の温度で、塩基、例えば、これらに限らないが、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液、または炭酸カルシウム、好ましくは水酸化ナトリウム水溶液の存在下に、または塩基の非存在下に、約1時間から約72時間、好ましくは約24時間、撹拌された。反応物は水により希釈され、化合物XIVが、それに続く抽出処理の後、得られた。

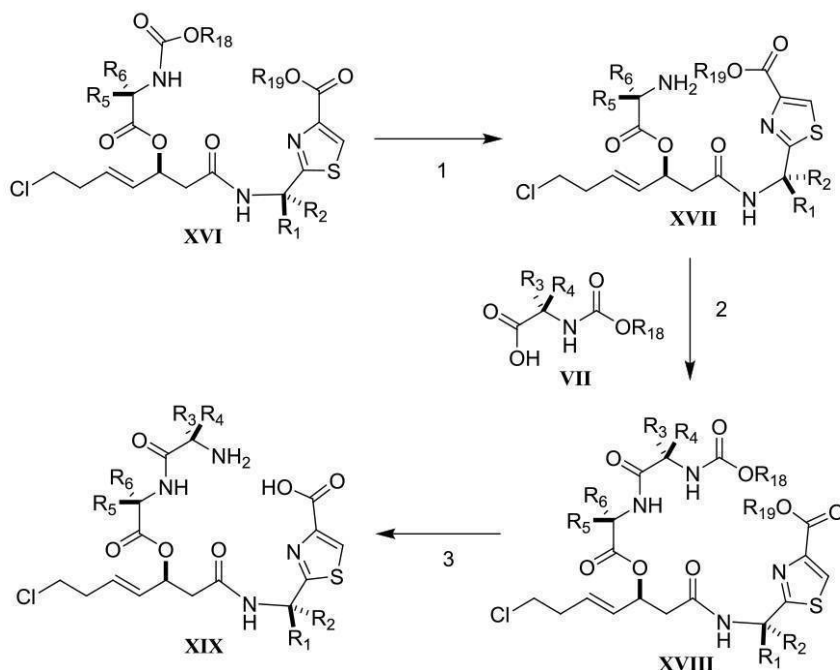
【0091】

スキーム7aは、化合物XVIIを得るための、 R_{19} を有するエステル基の存在の下での化合物XVI内の R_{18} を有するカルバメート保護基の選択的除去を説明している。

【0092】

【化31】

スキーム7a



このように、化合物XVI内の R_{18} を有するカルバメート保護基および R_{19} を有するエステル基は、それらの構造または反応性の点で、オルソゴナル保護基である。化合物XVIの R_{18} には、これらに限らないが、 $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 、(9H-フルオレン-9-イル)メチル(Fmoc)、または*tert*-ブチル(Boc)が含まれる。化合物XVIの R_{19} は、これらに限らないが、 $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 、または*tert*-ブチル(Boc)が含まれる。化合物XVIの R_{18} が、 $-CH_2CH_2Si(CH_3)_2$ である場合、スキーム7aのステップ1は、化合物XVIを、フッ化物源、例えば、これらに限らないが、フッ化カリウム、フッ化セシウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、またはテトラフルオロホウ酸リチウムにより、好ましくはテトラブチルアンモニウムフルオリドにより、溶媒、例えば、これらに限らないが、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、*N,N*-ジメチルアセトアミドまたはジメチルスルホキシド、好ましくはテトラヒドロフラン中、約0 から約65 の温度で、好ましくは室温(約25)で、処理することによって行われた。

【0093】

10

20

30

40

50

化合物XVIのR₁₈が、(9H-フルオレン-9-イル)メチル(Fmoc)である場合、スキーム7aのステップ1は、化合物XVIを、アミン塩基、例えば、これらに限らないが、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、1,4-ビス-(3-アミノプロピルピペラジン、ジシクロヘキシルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピロリジン、シクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、アンモニア、トリブチルアミン、またはトリエチレンジアミン、好ましくはピペリジンにより、溶媒、例えば、これらに限らないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、n-メチルピロリジノン、またはN,N-ジメチルアセトアミド、好ましくはジクロロメタン中、約-20 から約40 の温度で、好ましくは室温(約25)で、処理することによって行われた。

10

【0094】

化合物XVIのR₁₈が、tert-ブチル(Boc)である場合、スキーム7aのステップ1は、化合物XVIを、有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、トルエン、酢酸エチル、THF、DME、MTBEまたはジオキサンなどに溶かされた、酸、例えば、トリフルオロ酢酸またはHClにより、約0 から約40 の温度で、好ましくは室温(約25)で、処理することによって行われた。好ましくは、化合物XVIのR₁₈は、tert-ブチルであり、ステップ1は、好ましくはジオキサン中のHClにより、より好ましくは室温(約25)で行われる。反応混合物を冷却されたpH約8~9の炭酸水素ナトリウム飽和溶液に注ぎ入れ、得られた混合物は、酢酸エチルにより2回、ブラインにより1回、抽出され、乾燥され、濃縮乾固されて、化合物XVIIが約95%の収率で得られ、これは、さらなる精製なしに、直接、次のステップに使用された。

20

【0095】

スキーム7aのステップ2において、化合物XVIIが、化合物XVIIIIに、化合物VIIおよび活性化剤、例えば、これらに限らないが、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)、または、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)、好ましくは、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)により、それだけで、または添加剤、例えば、これらに限らないが、ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、または、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(1-hydroxy, 7-azabenzotriazolein)、好ましくはヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)の存在下に、溶媒、例えば、これらに限らないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン、ヘプタン、メチルtert-ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、酢酸エチルもしくは酢酸イソプロピル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、またはN-メチルピロリジノン、好ましくはジクロロメタン中、約-20 から約60 の温度で、好ましくは室温(約25)で、処理することによって、変換された。

30

【0096】

スキーム7aのステップ3において、化合物XIXが、化合物XVIIII内で、それぞれR₁₈およびR₁₉を有するカルバメートおよびエステル基の同時加水分解によって生成された。こうして、例えば、R₁₈およびR₁₉が、どちらも-CH₂CH₂Si(CH₃)₃である場合、ステップ3は、化合物XVIIIIを、例えば、フッ化カリウム、フッ化セシウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、またはテトラフルオロホウ酸リチウム、またはトリフルオロ酢酸、好ましくはテトラブチルアンモニウムフルオリドにより、溶媒、例えば、これらに限らないが、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、N,N-ジメチルアセトアミドまたはジメチルスルホキシド、好ましくはテトラヒドロフラン中、約0 から約40 の温度で、好ましくは室温(約25)で処理することにより、行われた。

40

【0097】

代わりに、また好ましくは、R₁₈およびR₁₉が、どちらもtert-ブチルである

50

場合、スキーム 7 a のステップ 3 は、化合物 X V I I I を、酸、例えば、これらに限らないが、トリフルオロ酢酸または H C l、好ましくはトリフルオロ酢酸により、溶媒、例えば、これらに限らないが、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、またはトルエン、好ましくはジクロロメタン中、約 0 から約 40 の温度で、好ましくは室温 (約 25) で処理することによって、行われた。

【 0 0 9 8 】

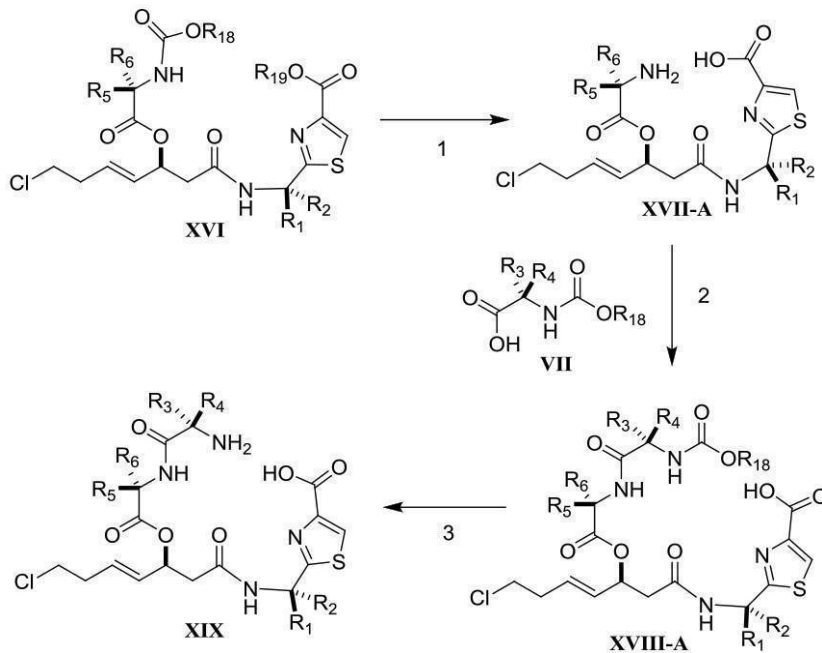
スキーム 7 b は、化合物 X V I I - A を得るための、化合物 X V I 内の R₁₈ を有するカルバメート保護基、および R₁₉ を有するエステル基の随伴除去を説明している。好ましくは、R₁₈ および R₁₉ が、どちらも tert - ブチルである場合、スキーム 7 b のステップ 1 は、化合物 X V I を、酸、例えば、これらに限らないが、トリフルオロ酢酸または H C l、好ましくはトリフルオロ酢酸により、溶媒、例えば、これらに限らないが、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、またはトルエン、好ましくはジクロロメタン中、約 0 から約 40 の温度で、好ましくは室温 (約 25) で処理することによって、行われる。

10

【 0 0 9 9 】

【 化 3 2 】

スキーム 7b



20

30

【 0 1 0 0 】

スキーム 7 b のステップ 2 において、化合物 X V I I - A は、化合物 X V I I I - A に、化合物 V I I および活性化剤、例えば、これらに限らないが、ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C)、ジイソプロピルカルボジイミド (D I C)、または、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (E D C I)、好ましくは、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (E D C I) により、それだけで、または添加剤、例えば、これらに限らないが、ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t) または 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (1-hydroxy, 7-azabenzotriazolein)、好ましくはヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t) の存在下に、溶媒、例えば、これらに限らないが、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン、ヘプタン、メチル tert - ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、酢酸エチルもしくは酢酸イソプロピル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、または N - メチルピロリジノン、好ましくはジクロロメタン中、約 - 20 から約 60 の温度で、好ましくは室温 (約 25) で処理することによって、

40

50

変換された。

【0101】

スキーム7bのステップ3において、化合物XIXが、化合物VIIII-A内のR₁、R₈を有するカルバメートおよびエステル基の加水分解によって生成された。こうして、例えば、R₁、R₈がtert-ブチルである場合、スキーム7bのステップ3は、化合物VIIII-Aを、酸、例えば、これらに限らないが、トリフルオロ酢酸またはHCl、好ましくはトリフルオロ酢酸により、溶媒、例えば、これらに限らないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、またはトルエン、好ましくはジクロロメタン中、約0から約40の温度で、好ましくは室温(約25)で処理することによって、行われた。

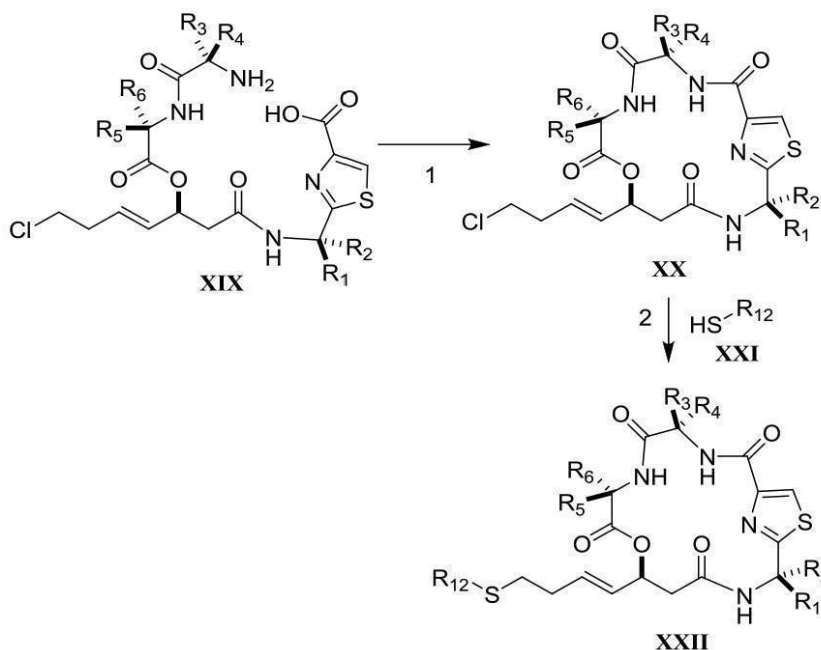
【0102】

スキーム8のステップ1はマクロラクタム化反応であり、これにより、化合物XIXのアミノ基が、化合物XIXのカルボン酸基によって、分子内方式で、アシル化されて、

【0103】

【化33】

スキーム8



化合物XXを与える。ステップ1は、化合物XIXを、活性化剤、例えば、これらに限らないが、N-[(ジメチルアミノ)-1H-1,2,3-トリアゾロ-[4,5-b]ピリジン-1-イルメチレン]-N-メチルメタナミニウムヘキサフルオロホスフェート(hexafluorophosphate)N-オキシド(HATU)、(O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-ビス(テトラメチレン)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(hexafluorophosphate))(HBTU)、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(hexafluorophosphate)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(hexafluorophosphate)、DCC、DIC、EDCI、BDDC、BOP、PyBOP、BOMP、AOP、PyAOP、PyDOP、PyNOP、PyFOP、PyNFOP、NOP、NSBt、N-NSBt、N-HBTU、N-HATUまたは(HAPyU)、好ましくは、N-[(ジメチルアミノ)-1H-1,2,3-トリアゾロ-[4,5-b]ピリジン-1-イルメチレン]-N-メチルメタナミニウムヘキサフルオロホスフェート(hexafluorophosphate)N-オキシド(HATU)により、それだけで、または、添加剤、例えば、これらに限

10

20

30

40

50

らないが、(HOSuc)、(HODhbt)、(HOT)、(HOCT)、(Oxama)、(6-CF₃-HOBt)、(6-NO₂-HOBt)、ヒドロキシ-1,2,3-トリアゾール、ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、または、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)、好ましくは、ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)の存在下に、化合物XIXに対して約5倍体積から約50倍体積、好ましくは10倍体積の濃度の溶媒、例えば、これらに限らないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン、ヘプタン、メチルtert-ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、酢酸エチルもしくは酢酸イソプロピル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、またはN-メチルピロリジノン、好ましくは、約20:1から約1:1、好ましくは約10:1の比のジクロロメタンとジメチルホルムアミドの組合せ中、約0 から約40 の温度で、好ましくは室温(約25)で処理することによって、行われた。

10

【0104】

スキーム8のステップ2において、化合物XXが、化合物XXIIに変換された。この反応は、化合物XXを、塩基、例えば、これらに限らないが、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、または1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、好ましくは炭酸カリウムによる化合物XXIの処理により調製されるチオエート(thioate)求核剤により、溶媒、例えば、これらに限らないが、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メタノール、エタノール、水、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、N,N-ジメチルアセトアミド、またはジメチルスルホキシド、好ましくはアセトニトリル中、約10 から約100 、好ましくは約60 の温度で処理することによって、行われた。チオエート(thioate)中間体は、自動的に形成され、次いで反応混合物に添加されるか、または、in situで、好ましくは、in situで、約5mol%から約300mol%、好ましくは約100mol%の量のヨウ化ナトリウムもしくはヨウ化カリウムの存在下に、またはその不存在下に、好ましくはヨウ化カリウムの存在下に、形成されるかのいずれかであった。

20

30

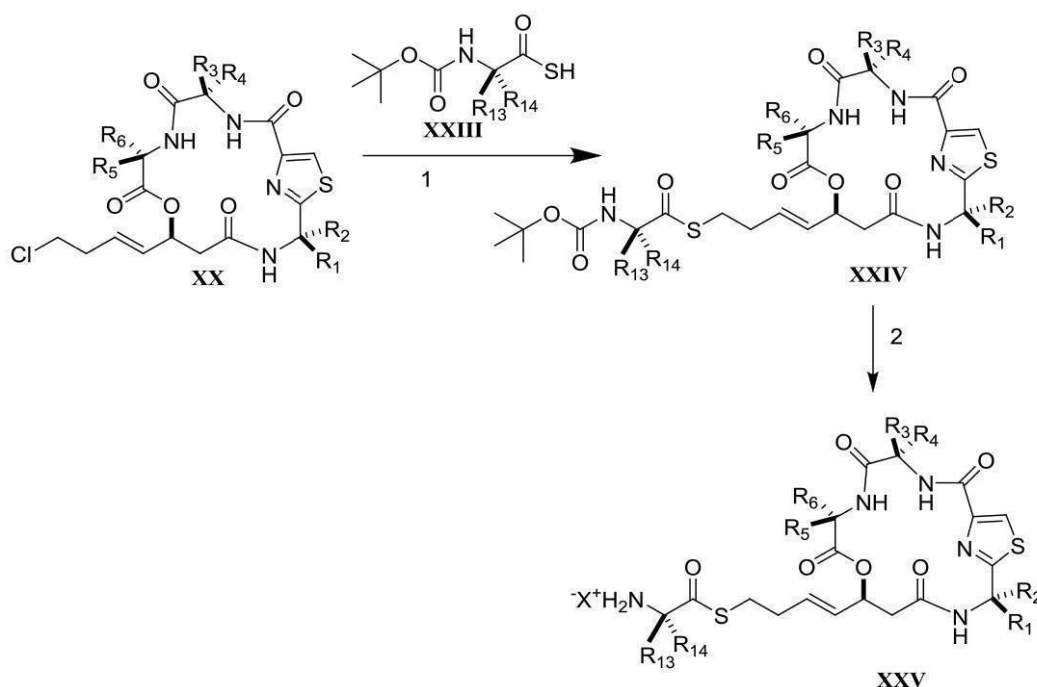
【0105】

スキーム9のステップ1において、化合物XXは、化合物XXIVに変換される。

【0106】

【化 3 4】

スキーム 9



10

20

30

40

この反応は、化合物 XX を、塩基、例えば、これらに限らないが、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウム tert - ブトキシド、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、または、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン、好ましくは炭酸カリウムによる化合物 XX III の処理により調製されるチオエート (thioate) 求核剤により、溶媒、例えば、これらに限らないが、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、メチル tert - ブチルエーテル、1, 2 - ジメトキシエタン、1, 4 - ジオキサン、トルエン、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メタノール、エタノール、水、ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリジノン、N, N - ジメチルアセトアミド、またはジメチルスルホキシド、好ましくはアセトニトリル中、約 - 10 から約 100 、好ましくは約 60 の温度で、処理することによって、行われた。チオエート (thioate) 中間体は、自動的に形成され、次いで反応混合物に添加されるか、または、in situ で、好ましくは、in situ で、約 5 mol % から約 300 mol % 、好ましくは約 100 mol % の量のヨウ化ナトリウムもしくはヨウ化カリウムの存在下に、またはその不存在下に、好ましくは、ヨウ化カリウムの存在下に、形成されるかのいずれかであった。

【 0 1 0 7 】

スキーム 9 のステップ 2 において、化合物 XX IV が、化合物 XX V に変換された。反応は、酸により化合物 XX IV を処理することによって行われた。

【 0 1 0 8 】

式 (1) の治療剤の調製において有用性を有することに加えて、スキーム 10 の化合物 V I I I (式中、R₁₈ は上で記載された) は、例えば、Williams 他の米国特許出願公開第 2010 / 0029731 号に記載されているラルガゾールおよびラルガゾールアナログの調製に有用である。

【 0 1 0 9 】

スキーム 10 のステップ 1 において示されるように、化合物 V I I I が、Xie et al.,

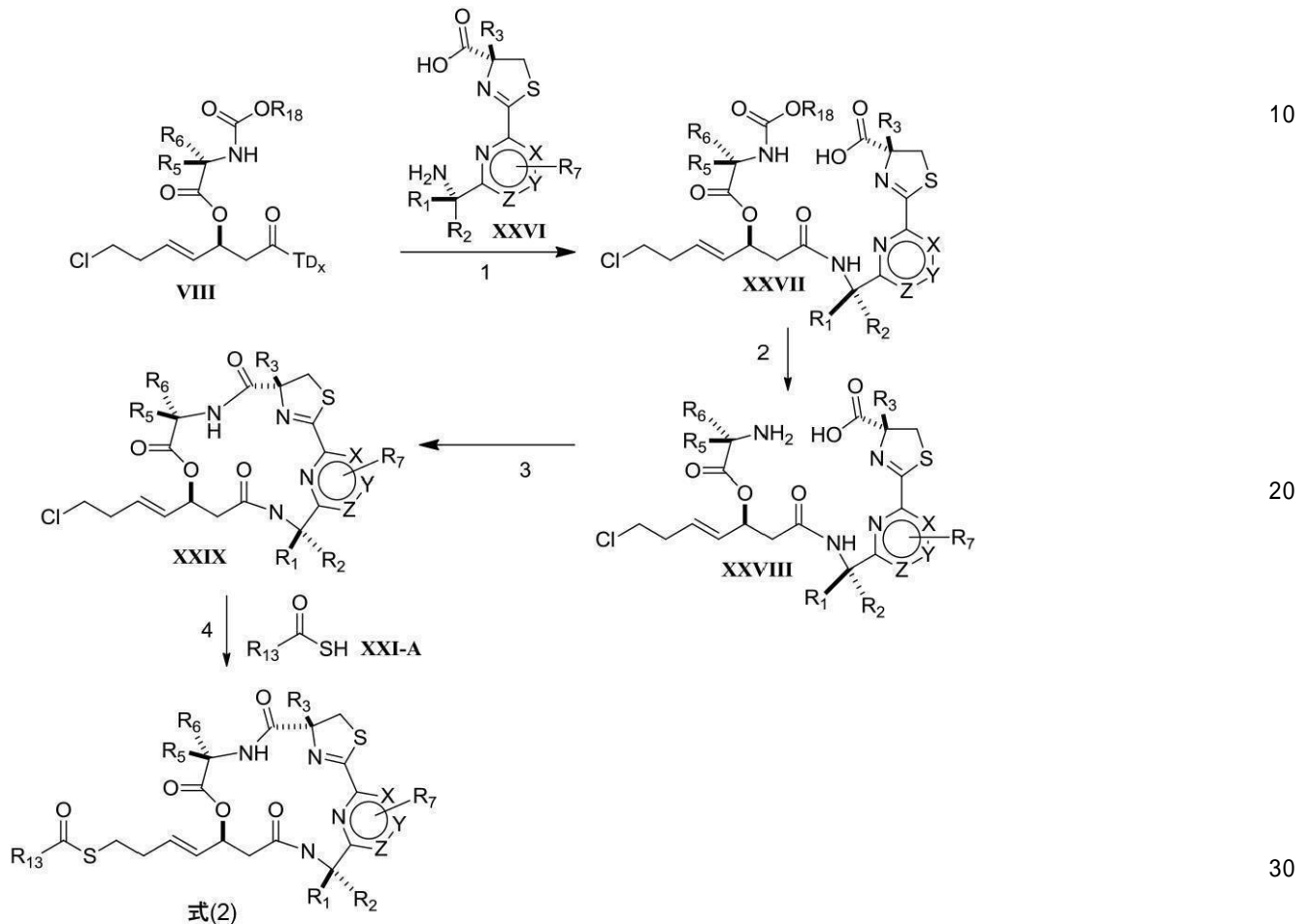
50

Journal of Asian Nat. Prod. Res. (2010), 12, 940-949に記載された条件に似た方法で、化合物 XXVI により処理されて、化合物 XXVII を与えた。

【 0 1 1 0 】

【 化 3 5 】

スキーム 10



【 0 1 1 1 】

スキーム 10 のステップ 2 において、化合物 XXVII が、Boc 基脱保護により、対応するアミノ酸に変換されて、化合物 XXVIII を与えた。

【 0 1 1 2 】

スキーム 10 のステップ 3 において、化合物 XXVIII が、マクロラクタム化反応により、化合物 XXIX に、活性化剤、例えば、これらに限らないが、N - [(ジメチルアミノ) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ - [4, 5 - b] ピリジン - 1 - イルメチレン] - N - メチルメタナミニウムヘキサフルオロホスフェート (hexafluorophosphate) N - オキシド (HATU)、(O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - ビス(テトラメチレン)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (hexafluorophosphate) (HBTU)、N, N, N', N' - テトラメチル - O - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (hexafluorophosphate)、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (hexafluorophosphate)、DCC、DIC、EDCI、BDDC、BOP、PyBOP、BOMP、AOP、PyAOP、PyDOP、PyNOP、PyFOP、PyNFOP、NOP、NSBt、N - NSBt、N - HBTU、N - HATU または (HAPyU)、好ましくは、N - [(ジメチルアミノ) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ - [4, 5 - b] ピリジン - 1 - イルメチレン] - N - メチルメタナミニ

ウムヘキサフルオロホスフェート (hexafluorophosphate) N - オキシド (H A T U) のみにより、または、添加剤、例えば、これらに限らないが、(H O S u c)、(H O D h b t)、(H O t)、(H O C t)、(O x a m a)、(6 - C F₃ - H O B t)、(6 - N O₂ - H O B t)、ヒドロキシ - 1, 2, 3 - トリアゾール、ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t)、または、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (H O A t)、好ましくは、ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t) の存在下に、化合物 X I X に対して約 5 倍体積から約 50 倍体積、好ましくは 10 倍体積の濃度の溶媒、例えば、これらに限らないが、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン、ヘプタン、メチル t e r t - ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、酢酸エチルもしくは酢酸イソプロピル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、または N - メチルピロリジノン、好ましくは、約 20 : 1 から約 1 : 1、好ましくは約 10 : 1 の比のジクロロメタンとジメチルホルムアミドの組合せ中、0 から 40 の温度で、好ましくは室温 (約 25) の温度で処理することによって、変換された。

10

【0113】

スキーム 10 のステップ 4 において、化合物 X X I X が、式 (2) の化合物に変換された。反応は、化合物 X X I X を、塩基、例えば、これらに限らないが、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウム t e r t - ブトキシド、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、または、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン、好ましくは炭酸カリウムによる化合物 X X I - A の処理により調製されるチオエート (thioate) 求核剤により、溶媒、例えば、これらに限らないが、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、メチル t e r t - ブチルエーテル、1, 2 - ジメトキシエタン、1, 4 - ジオキサン、トルエン、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メタノール、エタノール、水、ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリジノン、N, N - ジメチルアセトアミド、またはジメチルスルホキシド、好ましくはアセトニトリル中、約 - 10 から約 100、好ましくは約 60 の温度で処理することによって、行われた。チオエート (thioate) 中間体は、自動的に形成され、次いで反応混合物に添加されるか、または、i n s i t u で、好ましくは、i n s i t u で、約 5 m o l % から約 300 m o l %、好ましくは約 100 m o l % の量のヨウ化ナトリウムもしくはヨウ化カリウムの存在下に、またはその不存在下に、好ましくは、ヨウ化カリウムの存在下に、形成されるかのいずれかであった。

20

30

【実施例】

【0114】

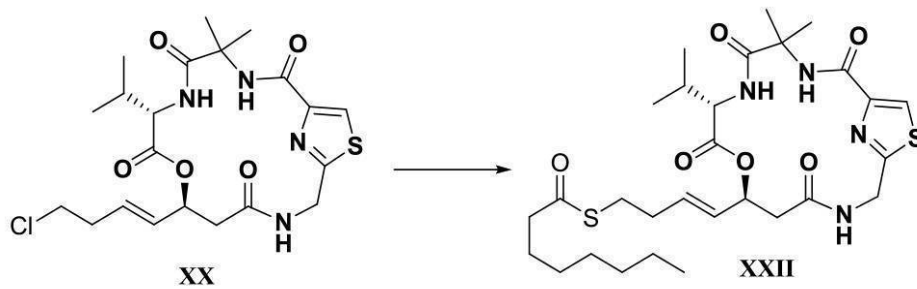
実施例 1

((7S, 10S) - 10 - ((E) - 4 - クロロブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 7 - イソプロピル - 4, 4 - ジメチル - 9 - オキサ - 16 - チア - 3, 6, 13, 18 - テトラアザビシクロ [13.2.1] オクタデカ - 1 (17), 15 (18) - ジエン - 2, 5, 8, 12 - テトラオン) (化合物 X X) からの S - ((E) - 4 - ((7S, 10S) - 7 - イソプロピル - 4, 4 - ジメチル - 2, 5, 8, 12 - テトラオキソ - 9 - オキサ - 16 - チア - 3, 6, 13, 18 - テトラアザビシクロ [13.2.1] オクタデカ - 1 (17), 15 (18) - ジエン - 10 - イル) ブタ - 3 - エン - 1 - イル) オクタンチオエート (thioate) (化合物 X X I I) の調製

40

【0115】

【化 3 6】



10

((7 S , 1 0 S) - 1 0 - ((E) - 4 - クロロブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 7 - イソプロピル - 4 , 4 - ジメチル - 9 - オキサ - 1 6 - チア - 3 , 6 , 1 3 , 1 8 - テトラアザピシクロ [1 3 . 2 . 1] オクタデカ - 1 (1 7) , 1 5 (1 8) - ジエン - 2 , 5 , 8 , 1 2 - テトラオン) (1 . 0 g 、 2 . 0 7 m m o l) 、 オクタンチオ S - 酸 (0 . 6 6 g 、 4 . 1 3 m m o l) 、 炭酸カリウム (0 . 5 7 g 、 4 . 1 3 m m o l) およびヨウ化カリウム (0 . 0 6 7 g 、 0 . 4 1 m m o l) を、アセトニトリル (2 0 m L) に室温で溶かした。混合物を、窒素下に、室温で 1 6 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル / メタノール 2 0 / 2 0 / 1) によって精製して、黄褐色の固体として、1 . 1 3 g (9 0 %) の S - ((E) - 4 - ((7 S , 1 0 S) - 7 - イソプロピル - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 , 8 , 1 2 - テトラオキソ - 9 - オキサ - 1 6 - チア - 3 , 6 , 1 3 , 1 8 - テトラアザピシクロ [1 3 . 2 . 1] オクタデカ - 1 (1 7) , 1 5 (1 8) - ジエン - 1 0 - イル) ブタ - 3 - エン - 1 - イル) オクタンチオエート (thioate) を得た。¹H NMR: (CDCl₃ , 400 MHz): 8.02 (s , 1 H) , 7.65 (s , 1 H) , 6.63 (d , J = 9.6 Hz , 1 H) , 6.46 (m , 1 H) , 5.79-5.73 (m , 2 H) , 5.60 (m , 1 H) , 5.15 (dd , J = 17.6 , 8.2 Hz , 1 H) , 4.63 (m , 1 H) , 4.36 (dd , J = 17.2 , 4.0 Hz , 1 H) , 2.86 (t , J = 7.2 Hz , 2 H) , 2.71 (m , 2 H) , 2.51 (t , J = 7.6 Hz , 2 H) , 2.30 (m , 3 H) , 1.89 (s , 3 H) , 1.61 (s , 3 H) , 1.28 (bs , 10 H) , 0.88 (m , 6 H) , 0.69 (d , J = 6.8 Hz , 3 H) .

20

【 0 1 1 6 】

実施例 2

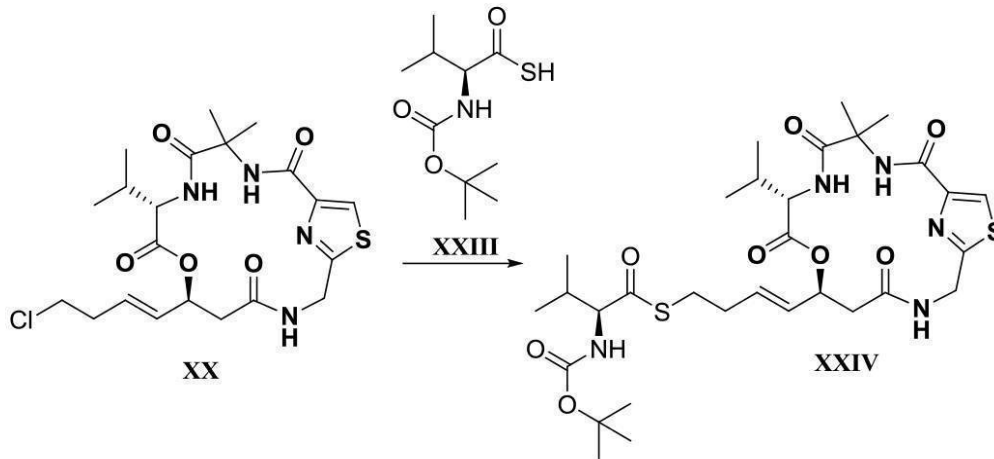
((7 S , 1 0 S) - 1 0 - ((E) - 4 - クロロブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 7 - イソプロピル - 4 , 4 - ジメチル - 9 - オキサ - 1 6 - チア - 3 , 6 , 1 3 , 1 8 - テトラアザピシクロ [1 3 . 2 . 1] オクタデカ - 1 (1 7) , 1 5 (1 8) - ジエン - 2 , 5 , 8 , 1 2 - テトラオン) (化合物 X X) および (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタンチオ S - 酸 (化合物 X X I I I) からの (S) - S - ((E) - 4 - ((7 S , 1 0 S) - 7 - イソプロピル - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 , 8 , 1 2 - テトラオキソ - 9 - オキサ - 1 6 - チア - 3 , 6 , 1 3 , 1 8 - テトラアザピシクロ [1 3 . 2 . 1] オクタデカ - 1 (1 7) , 1 5 (1 8) - ジエン - 1 0 - イル) ブタ - 3 - エン - 1 - イル) 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタンチオエート (thioate) (化合物 X X I V) の調製

30

40

【 0 1 1 7 】

【化 3 7】



10

20

30

(7S, 10S) - 10 - ((E) - 4 - クロロブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 7 - イソプロピル - 4, 4 - ジメチル - 9 - オキサ - 16 - チア - 3, 6, 13, 18 - テトラアザピシクロ [13.2.1] オクタデカ - 1 (17), 15 (18) - ジエン - 2, 5, 8, 12 - テトラオン (15 g, 0.031 mmol)、(S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタンチオ S - 酸 (Boc - (D) Val - SH) (12.5 g, 0.054 mmol)、炭酸カリウム (11.2 g, 0.081)、およびヨウ化カリウム (0.50 g, 0.003 mmol) を、10 mL のアセトニトリルに溶かし、得られた混合物を、60 ~ 65 に温め、窒素下に 18 時間、撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチル (50 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層を、40 mL の水で洗い、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル 80 / 20) によって精製して、泡状の固体として、16.90 g (80%) の (S) - S - ((E) - 4 - ((7S, 10S) - 7 - イソプロピル - 4, 4 - ジメチル - 2, 5, 8, 12 - テトラオキソ - 9 - オキサ - 16 - チア - 3, 6, 13, 18 - テトラアザピシクロ [13.2.1] オクタデカ - 1 (17), 15 (18) - ジエン - 10 - イル) ブタ - 3 - エン - 1 - イル) 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタンチオエート (thioate) を得た。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz): 8.02 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.62 (bs, 1H), 6.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.70-5.69 (m, 3H), 5.18 (dd, J = 17.6, 8.0 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 9.6 Hz, 6Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.31 (m, 4H), 2.30 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

【0118】

実施例 3 a

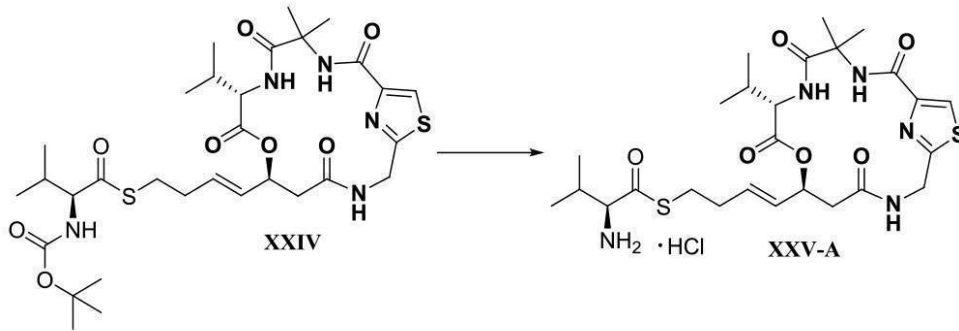
((S) - S - ((E) - 4 - ((7S, 10S) - 7 - イソプロピル - 4, 4 - ジメチル - 2, 5, 8, 12 - テトラオキソ - 9 - オキサ - 16 - チア - 3, 6, 13, 18 - テトラアザピシクロ [13.2.1] オクタデカ - 1 (17), 15 (18) - ジエン - 10 - イル) ブタ - 3 - エン - 1 - イル) 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタンチオエート (thioate) (化合物 XXIV) からの (S) - S - ((E) - 4 - ((7S, 10S) - 7 - イソプロピル - 4, 4 - ジメチル - 2, 5, 8, 12 - テトラオキソ - 9 - オキサ - 16 - チア - 3, 6, 13, 18 - テトラアザピシクロ [13.2.1] オクタデカ - 1 (17), 15 (18) - ジエン - 10 - イル) ブタ - 3 - エン - 1 - イル) 2 - アミノ - 3 - メチルブタンチオエート (thioate) 塩酸塩 (化合物 XXV - A) の調製

40

50

【 0 1 1 9 】

【 化 3 8 】



10

((S) - S - ((E) - 4 - ((7 S , 1 0 S) - 7 - イソプロピル - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 , 8 , 1 2 - テトラオキソ - 9 - オキサ - 1 6 - チア - 3 , 6 , 1 3 , 1 8 - テトラアザピシクロ [1 3 . 2 . 1] オクタデカ - 1 (1 7) , 1 5 (1 8) - ジエン - 1 0 - イル) ブタ - 3 - エン - 1 - イル) 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタンチオエート (thioate)) (8 g , 1 1 . 7 m m o l) を、 1 6 0 m L のジクロロメタンに溶かし、トリフルオロ酢酸 (2 4 m l) を、窒素下に 1 0

で加えた。添加後、混合物を室温で 5 時間攪拌し、この時点で、それを濃縮乾固した。残留物を、酢酸エチル (5 0 m l) に溶かし、H C l の酢酸エチル溶液 (1 0 . 0 m l 、 4 . 0 M) をゆっくりと滴下添加し、添加が完了した後、得られた混合物を 1 0 分間攪拌した。次いで、石油エーテル (5 0 m l) を加え、沈殿した固体を、濾過によって回収し、真空下に乾燥して、白色固体として、 6 . 8 8 g (9 5 %) の (S) - S - ((E) - 4 - ((7 S , 1 0 S) - 7 - イソプロピル - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 , 8 , 1 2 - テトラオキソ - 9 - オキサ - 1 6 - チア - 3 , 6 , 1 3 , 1 8 - テトラアザピシクロ [1 3 . 2 . 1] オクタデカ - 1 (1 7) , 1 5 (1 8) - ジエン - 1 0 - イル) ブタ - 3 - エン - 1 - イル) 2 - アミノ - 3 - メチルブタンチオエート (thioate) 塩酸塩を得た。¹H NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.55 (bs, 4H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 5.63 (m, 3H), 4.97 (dd, J =17.6, 8.2 Hz, 1H), 4.34-4.30 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 0.99 (d, J =6.4 Hz, 3H), 0.96 (d, J =6.4 Hz, 3H), 0.78 (d, J =6.8 Hz, 3H), 0.57 (d, J =6.8 Hz, 3H).

20

30

【 0 1 2 0 】

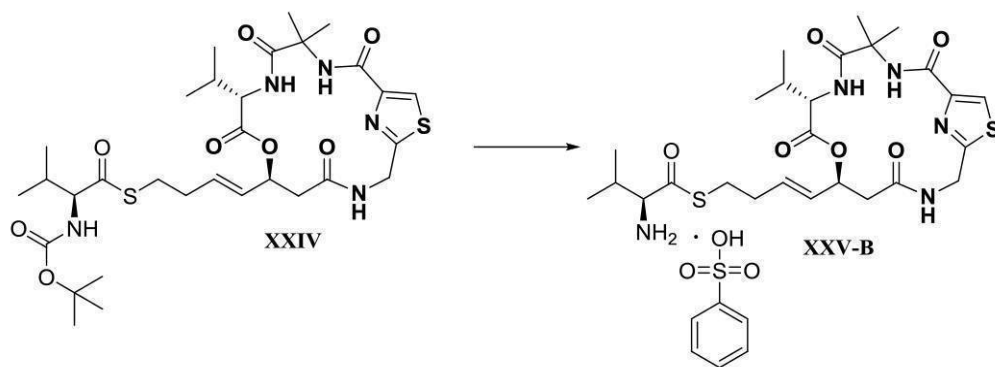
実施例 3 b

((S) - S - ((E) - 4 - ((7 S , 1 0 S) - 7 - イソプロピル - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 , 8 , 1 2 - テトラオキソ - 9 - オキサ - 1 6 - チア - 3 , 6 , 1 3 , 1 8 - テトラアザピシクロ [1 3 . 2 . 1] オクタデカ - 1 (1 7) , 1 5 (1 8) - ジエン - 1 0 - イル) ブタ - 3 - エン - 1 - イル) 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタンチオエート (thioate)) (化合物 X X I V) からの (S) - S - ((E) - 4 - ((7 S , 1 0 S) - 7 - イソプロピル - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 , 8 , 1 2 - テトラオキソ - 9 - オキサ - 1 6 - チア - 3 , 6 , 1 3 , 1 8 - テトラアザピシクロ [1 3 . 2 . 1] オクタデカ - 1 (1 7) , 1 5 (1 8) - ジエン - 1 0 - イル) ブタ - 3 - エン - 1 - イル) 2 - アミノ - 3 - メチルブタンチオエート (thioate) ベンゼンスルホン酸塩 (化合物 X X V - B) の調製

40

【 0 1 2 1 】

【化 3 9】



10

【 0 1 2 2】

(S)-S-(E)-4-(7S,10S)-7-イソプロピル-4,4-ジメチル-2,5,8,12-テトラオキソ-9-オキサ-16-チア-3,6,13,18-テトラアザピシクロ[13.2.1]オクタデカ-1(17),15(18)-ジエン-10-イル)ブタ-3-エン-1-イル)2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-メチルブタンチオエート(thioate)(3.0g、4.41mmol)のアセトニトリル(50mL)溶液に、室温でベンゼンスルホン酸(2.70g、17.10mmol)を加え、得られた混合物を5時間攪拌し、その時点で、それを濃縮乾固した。残留物を、ヘプタン(100mL)に懸濁させ、30分間攪拌し、その時点で、ヘプタンをデカンテーションによって除去した。次いで、油状の残留物を、THF(5mL)で処理し、室温で16時間攪拌して、白色固体として、1.6g(50%)の(S)-S-(E)-4-(7S,10S)-7-イソプロピル-4,4-ジメチル-2,5,8,12-テトラオキソ-9-オキサ-16-チア-3,6,13,18-テトラアザピシクロ[13.2.1]オクタデカ-1(17),15(18)-ジエン-10-イル)ブタ-3-エン-1-イル)2-アミノ-3-メチルブタンチオエート(thioate)ベンゼンスルホン酸塩を得た。

20

【 0 1 2 3】

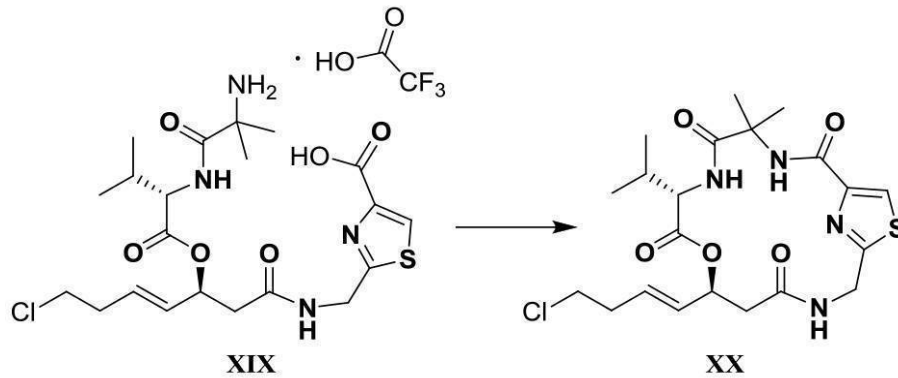
実施例 4

(7S,10S)-10-(E)-4-クロロブタ-1-エン-1-イル)-7-イソプロピル-4,4-ジメチル-9-オキサ-16-チア-3,6,13,18-テトラアザピシクロ[13.2.1]オクタデカ-1(17),15(18)-ジエン-2,5,8,12-テトラオン(化合物XIX)からの(7S,10S)-10-(E)-4-クロロブタ-1-エン-1-イル)-7-イソプロピル-4,4-ジメチル-9-オキサ-16-チア-3,6,13,18-テトラアザピシクロ[13.2.1]オクタデカ-1(17),15(18)-ジエン-2,5,8,12-テトラオン(化合物XX)の調製

30

【 0 1 2 4】

【化40】



10

HATU (26 g, 0.067 mol) を、アセトニトリル (300 mL) に溶かし、0 ~ 5 に冷却した。2 - ((S , E) - 3 - ((S) - 2 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロパンアミド) - 3 - メチルブタノイル) オキシ) - 7 - クロロヘプタ - 4 - エンアミド) メチル) チアゾール - 4 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (実施例 5 による 28 g の粗生成物) およびジイシプロピルエチルアミン (40 mL, 0.225 mol) のジクロロメタン (600 mL) 溶液を、HATU 溶液に、0 ~ 5 で、5 ~ 6 時間かけて、ゆっくりと滴下添加した。添加後、混合物を、0 ~ 5 でさらに 2 時間攪拌し、この時点で、水 (600 mL) を加えた。層分離の後、水性層を、2 回、酢酸エチル (200 mL) で抽出し、合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル 50 / 50) により、白色固体として、14.5 g (tert - ブチル 2 - ((5 S , 8 S) - 5 - ((E) - 4 - クロロプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 8 - イソプロピル - 11 , 11 , 15 , 15 - テトラメチル - 3 , 7 , 10 , 13 - テトラオキソ - 6 , 14 - ジオキサ - 2 , 9 , 12 - トリアザヘキサデシル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate)) (実施例 5 による) から全体として 75 %) の (7 S , 10 S) - 10 - ((E) - 4 - クロロプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 7 - イソプロピル - 4 , 4 - ジメチル - 9 - オキサ - 16 - チア - 3 , 6 , 13 , 18 - テトラアザビシクロ [13 . 2 . 1] オクタデカ - 1 (17) , 15 (18) - ジエン - 2 , 5 , 8 , 12 - テトラオン) を得た。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz): 8.05 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.61 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.41 (m, 1H), 5.83-5.73 (m, 3H), 5.19 (dd, J = 17.2, 8.0 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 9.6, 4.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 17.6, 4.0 Hz, 1H), 3.56 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

20

30

【0125】

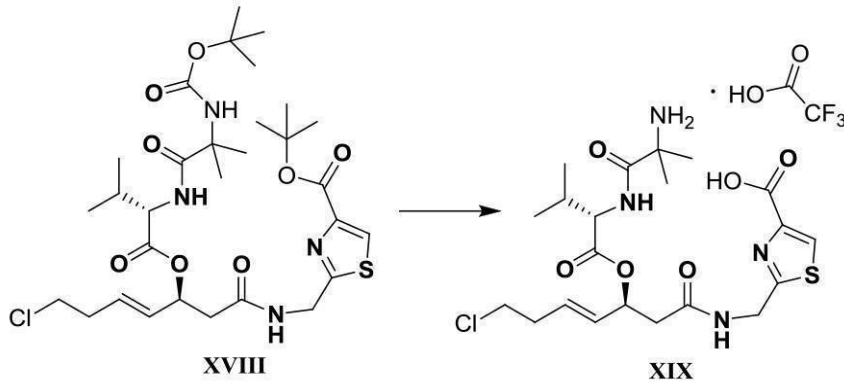
実施例 5

2 - ((S , E) - 3 - ((S) - 2 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロパンアミド) - 3 - メチルブタノイル) オキシ) - 7 - クロロヘプタ - 4 - エンアミド) メチル) チアゾール - 4 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (化合物 X V I I I) からの (7 S , 10 S) - 10 - ((E) - 4 - クロロプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 7 - イソプロピル - 4 , 4 - ジメチル - 9 - オキサ - 16 - チア - 3 , 6 , 13 , 18 - テトラアザビシクロ [13 . 2 . 1] オクタデカ - 1 (17) , 15 (18) - ジエン - 2 , 5 , 8 , 12 - テトラオン) (化合物 X I X) の調製

40

【0126】

【化 4 1】



10

tert-ブチル 2 - ((5 S , 8 S) - 5 - ((E) - 4 - クロロブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 8 - イソプロピル - 11 , 11 , 15 , 15 - テトラメチル - 3 , 7 , 10 , 13 - テトラオキソ - 6 , 14 - ジオキサ - 2 , 9 , 12 - トリアザヘキサデシル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) (28 g , 0.04 mol) を、ジクロロメタン (300 ml) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (150 mL) を加えた。混合物を室温で 20 時間攪拌し、次いで、濃縮乾固した。こうして得た粗製の 2 - (((S , E) - 3 - (((S) - 2 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロパンアミド) - 3 - メチルブタノイル) オキシ) - 7 - クロロヘプタ - 4 - エンアミド) メチル) チアゾール - 4 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩を、精製なしに、直接、次のステップ (実施例 4) で使用した。

20

【 0 1 2 7 】

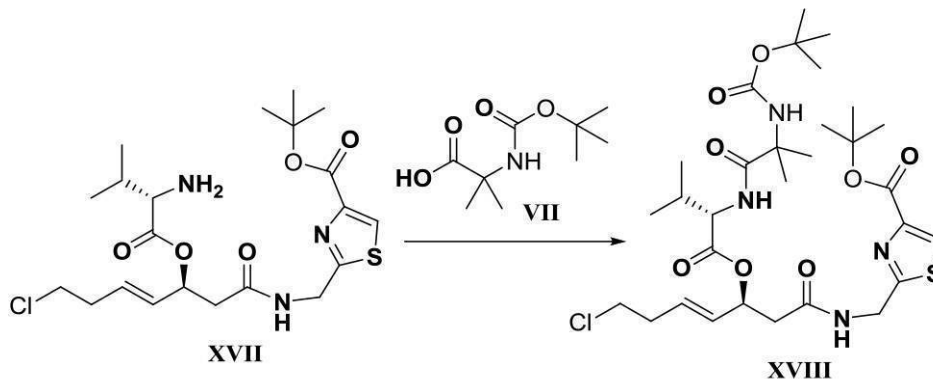
実施例 6

tert-ブチル 2 - (((S , E) - 3 - (((S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタノイル) オキシ) - 7 - クロロヘプタ - 4 - エンアミド) メチル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) (化合物 X V I I) および 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - メチルプロピオン酸 (化合物 V I I) からの tert-ブチル 2 - ((5 S , 8 S) - 5 - ((E) - 4 - クロロブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 8 - イソプロピル - 11 , 11 , 15 , 15 - テトラメチル - 3 , 7 , 10 , 13 - テトラオキソ - 6 , 14 - ジオキサ - 2 , 9 , 12 - トリアザヘキサデシル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) 酸トリフルオロアセテート (化合物 X V I I I) の合成

30

【 0 1 2 8 】

【化 4 2】



40

tert-ブチル 2 - (((S , E) - 3 - (((S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタノイル) オキシ) - 7 - クロロヘプタ - 4 - エンアミド) メチル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) (20.0 g , 0.045 mol) 、および、 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - メチルプロピオン酸 (8.4 g , 0.0

50

10 mol) を、ジクロロメタン (200 mL) に溶かした。溶液に、10 ~ 15 で、HATU (17.6 g、0.048 mol) およびジイソプロピルエチルアミン (12 g、0.096 mol) を、順次、加え、攪拌を1時間続けた。次いで、反応混合物に、100 mL の水を加えた。相分離させ、水性相を、100 mL のジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、26.7 g (90%) の tert - ブチル 2 - ((5 S , 8 S) - 5 - ((E) - 4 - クロロブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 8 - イソプロピル - 11 , 11 , 15 , 15 - テトラメチル - 3 , 7 , 10 , 13 - テトラオキソ - 6 , 14 - ジオキサ - 2 , 9 , 12 - トリアザヘキサデシル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) 酸トリフルオロアセテートを

10
得て、これを、さらなる精製なしに使用した。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz): 7.99 (s, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.15 (bs, 1H), 6.00 (bs, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), この領域にプロントが1つ余分、1つのプロントを除外した、4.94 (s, 1H), 4.75 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.65 (bs, 2H), 2.48 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.48-1.39 (m, 15H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【0129】

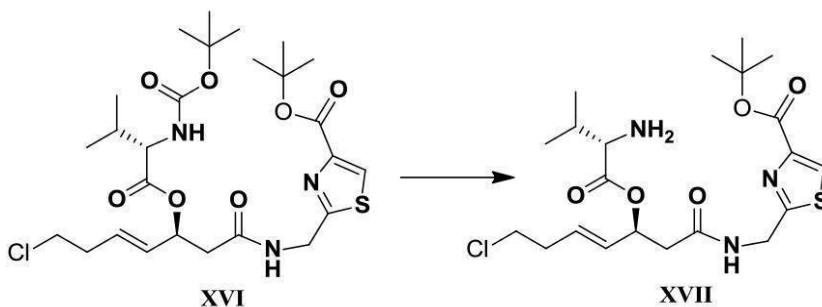
実施例 7

tert - ブチル 2 - ((5 S , 8 S) - 5 - ((E) - 4 - クロロブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 8 - イソプロピル - 12 , 12 - ジメチル - 3 , 7 , 10 - トリオキソ - 6 , 11 - ジオキサ - 2 , 9 - ジアザトリデシル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) (化合物 X V I) からの tert - ブチル 2 - (((S , E) - 3 - (((S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタノイル) オキシ) - 7 - クロロヘプタ - 4 - エンアミド) メチル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) (化合物 X V I I)

20
) の調製

【0130】

【化43】



tert - ブチル 2 - ((5 S , 8 S) - 5 - ((E) - 4 - クロロブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 8 - イソプロピル - 12 , 12 - ジメチル - 3 , 7 , 10 - トリオキソ - 6 , 11 - ジオキサ - 2 , 9 - ジアザトリデシル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) (27.0 g、8 mmol) の 5 ~ 10 のジオキサン (20 mL) 溶液に、ジオキサン (20 mL) 中 4 M の HCl を加えた。混合物を、5 ~ 10 で3時間攪拌し、冷却した飽和炭酸ナトリウム溶液に、ゆっくりと注ぎ入れた。得られた混合物を、100 mL の酢酸エチルにより2回抽出し、合わせた有機層をラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、淡黄色のオイルとして、22.3 g (100%) の tert - ブチル 2 - (((S , E) - 3 - (((S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタノイル) オキシ) - 7 - クロロヘプタ - 4 - エンアミド) メチル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) を得て、これを、さらなる精製なしに、直接、次のステップ (実施例 6) に用いた。

40

【0131】

実施例 8

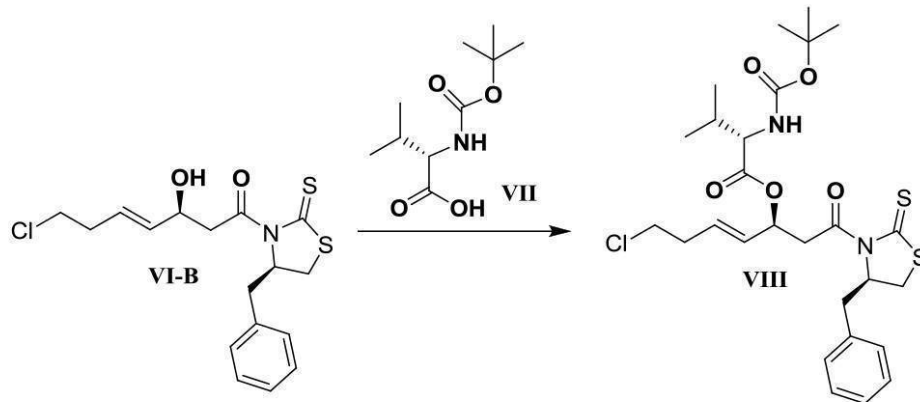
(S , E) - tert - ブチル 2 - ((7 - クロロ - 3 - ヒドロキシヘプタ - 4 - エ

50

ンアミド)メチル)チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) (化合物 V I - B) および 2 - ((t e r t - ブチル 2 - ((5 S , 8 S) - 5 - ((E) - 4 - クロロブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 8 - イソプロピル - 1 2 , 1 2 - ジメチル - 3 , 7 , 1 0 - トリオキソ - 6 , 1 1 - ジオキサ - 2 , 9 - ジアザトリデシル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) (化合物 V I I I) の調製

【 0 1 3 2 】

【 化 4 4 】



(S , E) - 1 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - イル) - 7 - クロロ - 3 - ヒドロキシヘプタ - 4 - エン - 1 - オン (2 . 0 g 、 5 . 4 m m o l) のジクロロメタン (2 0 m L) 溶液に、(S) - 2 - ((t e r t - ブチルカルボニル)アミノ) - 3 - メチルブタン酸 (1 . 4 1 g 、 6 . 5 m m o l) 、ジシクロヘキシルカルボジイミド (1 . 3 4 g 、 6 . 5 m m o l) およびジメチルアミノピリジン (6 6 m g 、 0 . 5 4 m m o l) を、1 0 ~ 1 5 で、3 時間に加えた。次いで、反応物を濾過して、固体を除去し、濾液を水 (1 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル 2 5 / 1) によって精製して、黄色の泡状の固体として、1 . 8 g (5 9 %) の (S) - (S , E) - 1 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - イル) - 7 - クロロ - 1 - オキソヘプタ - 4 - エン - 3 - イル 2 - ((t e r t - ブチルカルボニル)アミノ) - 3 - メチルブタノエート (butanoate) を得た。

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 400 MHz): 7.37-7.27 (m , 5H) , 5.93-5.83 (m , 2H) , 5.62 (dd , J = 15.8 , 8.6 Hz , 1H) , 5.37 (m , 1H) , 5.04 (d , J = 9.1 Hz , 1H) , 4.19 (dd , J = 9.0 , 4.5 Hz , 1H) , 3.68 (dd , J = 17.4 , 8.6 Hz , 1H) , 3.57 (dd , J = 18.8 , 4.7 Hz , 1H) , 3.54 (t , J = 6.8 Hz , 2H) , 3.45 (dd , J = 11.5 , 7.2 Hz , 1H) , 3.21 (dd , J = 13.1 , 3.5 Hz , 1H) , 3.02 (dd , J = 13.0 , 10.7 Hz , 1H) , 2.89 (d , J = 11.6 Hz , 1H) , 2.51 (q , J = 6.8 Hz , 2H) , 2.12 (m , 1H) , 1.42 (s , 9H) , 0.95 (d , J = 6.8 Hz , 3H) , 0.85 (d , J = 6.9 Hz , 3H) .

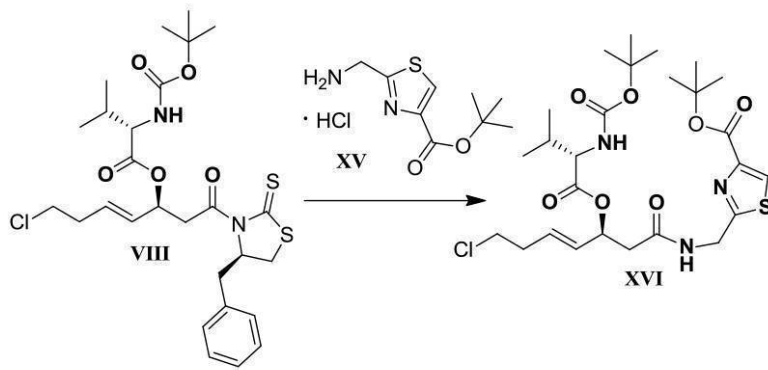
【 0 1 3 3 】

実施例 9

t e r t - ブチル 2 - ((5 S , 8 S) - 5 - ((E) - 4 - クロロブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 8 - イソプロピル - 1 2 , 1 2 - ジメチル - 3 , 7 , 1 0 - トリオキソ - 6 , 1 1 - ジオキサ - 2 , 9 - ジアザトリデシル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) (化合物 V I I I) および t e r t - ブチル 2 - (アミノメチル)チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) (化合物 X V) からの (S) - (S , E) - 1 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - イル) - 7 - クロロ - 1 - オキソヘプタ - 4 - エン - 3 - イル 2 - ((t e r t - ブチルカルボニル)アミノ) - 3 - メチルブタノエート (butanoate) (化合物 X V I) の調製

【 0 1 3 4 】

【化45】



10

(S) - (S, E) - 1 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - イル) - 7 - クロロ - 1 - オキソヘプタ - 4 - エン - 3 - イル 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタノエート (butanoate) (0.5 g, 0.88 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、tert - ブチル 2 - ((アミノ)メチル)チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) 塩酸塩 (0.19 g, 0.88 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (340 mg, 2.64 mmol) を加え、得られた混合物を、10 ~ 15 で3時間攪拌した。次いで、H₂O (20 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル 2 / 1) によって精製して、泡状の白色固体として、0.40 g (80%) の tert - ブチル 2 - ((5S, 8S) - 5 - ((E) - 4 - クロロブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 8 - イソプロピル - 12, 12 - ジメチル - 3, 7, 10 - トリオキソ - 6, 11 - ジオキサ - 2, 9 - ジアザトリデシル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) を得た。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz): 7.98 (s, 1H), 7.48 (bs, 1H), 7.13 (bs, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.62 (m, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.75 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.49 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.47 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.08 (m, 1H) 1.57 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

20

30

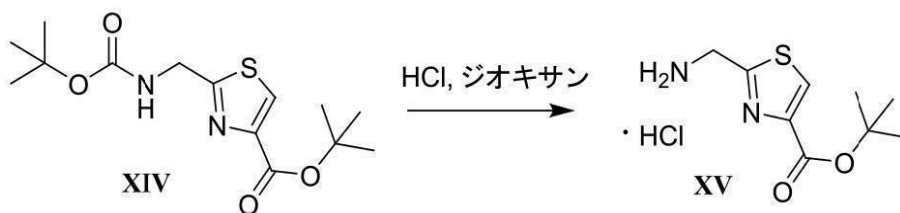
【0135】

実施例10

tert - ブチル 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) (化合物 XIV) からの tert - ブチル 2 - ((アミノ)メチル)チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) (化合物 XV) の調製

【0136】

【化46】



40

tert - ブチル 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) (20.0 g, 0.064 mol) の室温のジオキサ (160 mL) 溶液に、120 mL のジオキサ中 4 M の HCl を加えた。室温で終夜攪拌した後、160 mL の石油エーテルを加え、得られた析出物を濾過し、

50

ヘプタンで洗浄し、真空下に乾燥して、15.9 g (100%) の tert - ブチル 2 - ((アミノ)メチル)チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) 塩酸塩を得て、これを、さらなる精製なしに使用した。¹H NMR: (CD₃OD, 400 MHz): 8.20 (s, 9H), 4.84 (bs, 1H), 4.13 (s, 2H), 1.61 (s, 9H).

【0137】

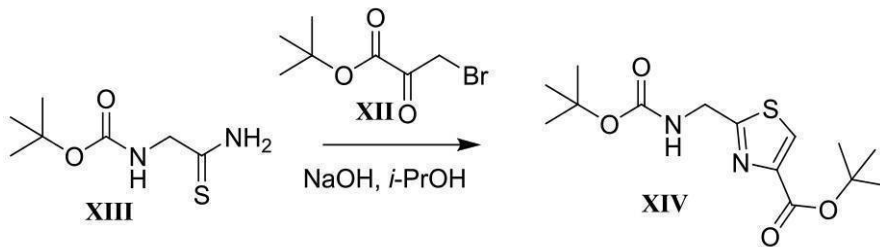
実施例 11

tert - ブチル プロモピルベート (bromopyruvate) (化合物 XII I)、および、tert - ブチル (2 - アミノ - 2 - チオキソエチル) カルバメート (化合物 XII I I) からの tert - ブチル 2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) (化合物 XII V) の調製

10

【0138】

【化 47】



20

28.0 g (0.126 mol) のエチルプロモピルベート (bromopyruvate) および 25.0 g (0.131 mol) の tert - ブチル (2 - アミノ - 2 - チオキソエチル) カルバメートを、イソプロパノール (250 ml) 中で一緒にした。混合物を 16 時間攪拌し、この時点で、28.6 g の 20% 水酸化ナトリウム水溶液を、その後、500 ml の H₂O を加えた。生成物を EA (500 ml、250 ml) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、乾燥した。シリカゲルを使用するフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル 85 / 15) により、白色固体として、32 g (72%) の tert - ブチル 2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) を得た。¹H NMR: (CD₂Cl₂, 400 MHz): 7.92 (s, 1H), 5.23 (bs, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.53 (s, 9H)

30

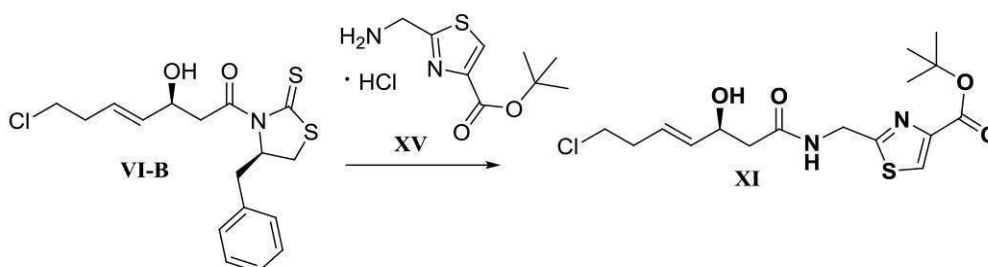
【0139】

実施例 12

(S, E) - 1 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - イル) - 7 - クロロ - 3 - ヒドロキシヘプタ - 4 - エン - 1 - オン (化合物 VI - B)、および、tert - ブチル 2 - (アミノメチル)チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) (化合物 XII V) からの (S, E) - 1 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - イル) - 7 - クロロ - 3 - ヒドロキシヘプタ - 4 - エン - 1 - オン (化合物 XI) の調製

【0140】

【化 48】



40

(S, E) - 1 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - イル) -

50

7 - クロロ - 3 - ヒドロキシヘプタ - 4 - エン - 1 - オン (10 . 0 g、0 . 027 mol) のジクロロメタン (80 mL) 溶液に、tert - ブチル 2 - (アミノメチル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) (8 . 0 g、0 . 032 mol) を加えた。次いで、ジイソプロピルエチルアミン (9 . 0 g、0 . 07 mol) を、20 ~ 30 の間の温度を保ちながら、滴下添加した。添加後、得られた溶液を、室温で8時間攪拌し、この時点で、水 (80 mL) を加えた。層を分離し、水性層を、ジクロロメタン (40 mL) で1回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を、酢酸エチル (20 mL) に溶かし、沈殿した固体を濾過した。母液を濃縮し、残留物を、酢酸エチル (20 mL) に溶かし、沈殿した固体を濾過した。合わせた固体を、真空下に乾燥して、7 . 8 g (77%) の (S , E) - tert - ブチル 2 - ((7 - クロロ - 3 - ヒドロキシヘプタ - 4 - エンアミド) メチル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) を得た。さらなる1 . 3 g の生成物を、最終の母液を濃縮し、残留物を、シリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル / ジクロロメタン 80 / 20 ~ 50 / 50) によって精製することによって得た。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz): 7.98 (s, 1H), 7.38 (bt, J =5.7 Hz, 1H), 5.72 (dt, J =15.6, 5.6 Hz, 1H), 5.61 (dd, J =15.6, 5.8 Hz, 1H), 4.75 (dq, J =15.6, 6.0 Hz, 2H), 4.54 (bs, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.50 (t, J =6.8 Hz, 2H), 2.57-2.43 (m, 4H), 1.57 (s, 9H).

10

【 0 1 4 1 】

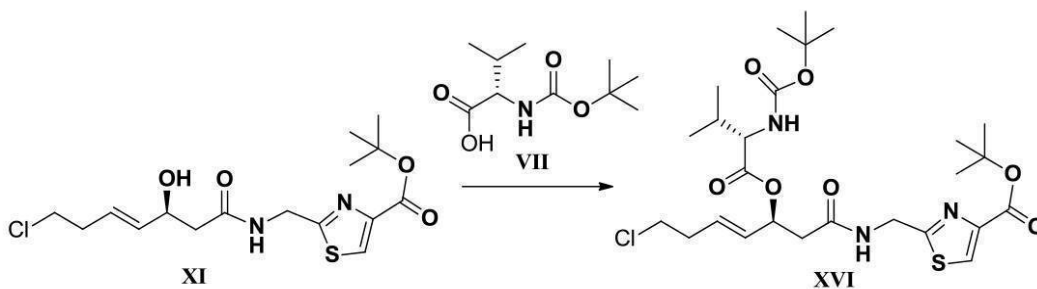
実施例 13

20

(S , E) - 1 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - イル) - 7 - クロロ - 3 - ヒドロキシヘプタ - 4 - エン - 1 - オン (化合物 X I) および 2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) 酢酸 (化合物 V I I) からの (S) - (S , E) - 1 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - イル) - 7 - クロロ - 1 - オキソヘプタ - 4 - エン - 3 - イル 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタノエート (butanoate) (化合物 X V I) の調製

【 0 1 4 2 】

【 化 4 9 】



30

(S , E) - 1 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - イル) - 7 - クロロ - 3 - ヒドロキシヘプタ - 4 - エン - 1 - オン (17 . 0 g、0 . 045 mol)、および、(S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタン酸 (11 . 8、0 . 045 mol) をジクロロメタン (250 mL) に溶かし、混合物を、0 ~ 5 に冷却し、ジメチルアミノピリジン (0 . 55 g、4 . 5 mmol)、および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (17 . 3 g、0 . 054 mol) を加えた。反応物を、0 ~ 5 で20時間攪拌し、その時点で、ジクロロメタン (100 mL)、水 (200 mL) を加えた。有機層を分離し、水 (150 mL) で洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、泡状の固体として、25 . 8 g (100%) の (S) - (S , E) - 1 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - イル) - 7 - クロロ - 1 - オキソヘプタ - 4 - エン - 3 - イル 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタノエート (butanoate) を得、さらなる精製なしに使用した。¹H NMR: (CD₂Cl₂, 400 MHz): 7.98 (s, 1H

40

50

), 7.49 (bs, 1H), 7.13 (bs, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.75 (d, J=2.8 Hz, 2H), 4.25 (t, J= 6.4Hz, 1H), 3.49 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.65 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.47 (q, J= 6.4Hz, 4H), 1.57 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 0.92 (d, J= 6.8 Hz, 3H) 0.88 (d, J= 6.8 Hz, 3H).

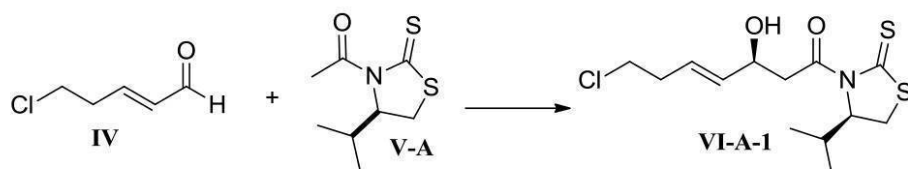
【0143】

実施例14a

(E)-5-クロロペンタ-2-エナール(化合物IV)および(R)-1-(4-イソプロピル-2-チオソチアゾリジン-3-イル)エタノン(化合物V-A;表2)からの(S,E)-7-クロロ-3-ヒドロキシ-1-((R)-4-イソプロピル-2-チオソチアゾリジン-3-イル)ヘプタ-4-エン-1-オン(化合物VI-A-1、表2)の調製(スキーム3による)

【0144】

【化50】



(R)-1-(4-イソプロピル-2-チオソチアゾリジン-3-イル)エタノン(4.0g、19.6mmol)を、ジクロロメタン(150ml)に溶かし、-40に冷却した。TiCl₄(6.0g、31.62mmol)を、反応温度を-40未満に保ちながら、加えた。1時間攪拌した後、ジイソプロピルエチルアミン(4.1g、31.62mmol)を、反応温度を-40から-50の間に保ちながら、滴下添加した。添加後、混合物を、-40で2時間攪拌し、この時点で、反応物を、-78に冷却し、ジクロロメタン(10ml)中の(E)-5-クロロペンタ-2-エナール(2.21g、18.6mmol)を、反応温度を-65未満に保ちながら、ゆっくりと滴下添加した。添加後、得られた混合物を、-70から-65で1時間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液(100ml)と飽和塩化ナトリウム水溶液(100ml)の混合物に注ぎ入れた。得られた混合物を、ジクロロメタン(400ml)で2回抽出し、合わせた有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液(100ml)で洗浄し、濃縮乾固した。カラムクロマトグラフィーによる精製により、4.8g(80%)の(S,E)-7-クロロ-3-ヒドロキシ-1-((R)-4-イソプロピル-2-チオソチアゾリジン-3-イル)ヘプタ-4-エン-1-オン(化合物VI-A、表2)を得た。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz): 5.76(dt, J=15.6, 6.5 Hz, 1H), 5.66(dd, J=15.6, 5.6 Hz, 1H), 5.15(t, J=7.0 Hz, 1H), 4.65(m, 1H), 3.64(dd, J=17.6, 3.0 Hz, 1H), 3.56-3.50(m, 3H), 3.29(dd, J=17.7, 8.8 Hz, 1H) 3.03(d, J=11.5 Hz, 1H), 2.90(bs, 1H), 2.51(q, J=6.8 Hz, 2H), 2.36(m, 1H), 1.06(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.98(d, J=6.9 Hz, 3H).

【0145】

実施例14b

(E)-5-クロロペンタ-2-エナール(化合物IV)および(R)-1-(4-ベンジル-2-チオソチアゾリジン-3-イル)エタノン(化合物V-B)からの(S,E)-1-((R)-4-ベンジル-2-チオソチアゾリジン-3-イル)-7-クロロ-3-ヒドロキシヘプタ-4-エン-1-オン(化合物VI-B-1;表2)の調製(スキーム3による)

【0146】

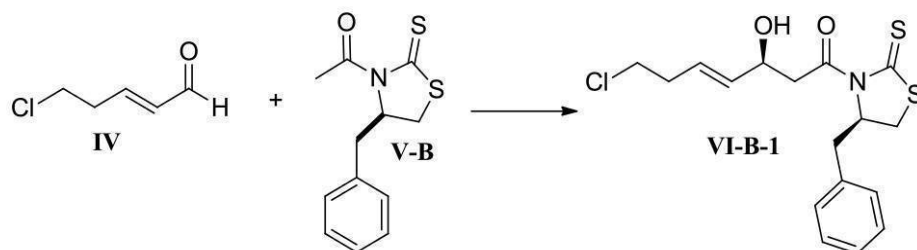
10

20

30

40

【化 5 1】



(R) - 1 - (4 - ベンジル - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - イル) エタノン (36 g、0.143 mol) を、ジクロロメタン (1 L) に溶かし、 -40 に冷却した。TiCl₄ (29 g、0.153 mol) を、反応温度を -40 未満に保ちながら、加えた。1時間攪拌後、ジイソプロピルエチルアミン (20 g、0.153 mol) を、反応温度を -40 から -50 の間に保ちながら、滴下添加した。添加後、混合物を、 -40 で2時間攪拌し、この時点で、反応物を、 -78 に冷却し、ジクロロメタン (400 ml) 中の (E) - 5 - クロロペンタ - 2 - エナール (10.0 g、0.084 mol) を、反応温度を -65 未満に保ちながら、ゆっくりと滴下添加した。添加後、得られた混合物を、 -70 から -65 で1時間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液 (500 ml) と飽和塩化ナトリウム水溶液 (500 ml) の混合物に注ぎ入れた。得られた混合物を、ジクロロメタン (400 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液 (500 ml) で洗浄し、濃縮乾固した。残留物に、酢酸エチル (50 ml) を加え、その後、石油エーテル (150 ml) をゆっくりと加えた。沈殿した固体を、濾過により回収し、母液を濃縮した。残留物に、酢酸エチル (50 ml) を加え、その後、石油エーテル (150 ml) をゆっくりと加えた。沈殿した固体を、濾過により回収し、最初のロットの回収固体と一緒にし、真空下に乾燥して、2.2 g (7.1%) の (S , E) - 1 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - イル) - 7 - クロロ - 3 - ヒドロキシヘプタ - 4 - エン - 1 - オン (化合物 VI - B - 1、表 2) を得たが、これは、2%のわずかなジアステレオマー (R , E) - 1 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - イル) - 7 - クロロ - 3 - ヒドロキシヘプタ - 4 - エン - 1 - オン (化合物 VI - B、表 2) を含んでいた。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz): 7.3 8-7.27 (m, 5H), 5.78 (dt, 1H, J =16.1,6.3 Hz, 1H), 5.69 (dd, J =15.5, 5.6 Hz, 1H), 5.39 (ddd, J = 10.4, 6.9, 3.8Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.65 (dd, J =17.7, 2.9 Hz, 1H), 3.57 (t, J =6.8 Hz, 2H), 3.41(dd, J = 11.5, 7.2Hz, 1H), 3.31 (dd, J =17.7, 8.9Hz, 1H), 3.23 (dd, J =13.2, 3.9 Hz, 1H), 3.05 (dd, J =13.2, 10.5Hz,1H), 2.91 (d, J =11.6 Hz, 1H), 2.81 (d, J =4.4 Hz, 1H), 2.54 (q, J =6.7 Hz, 2H).

10

20

30

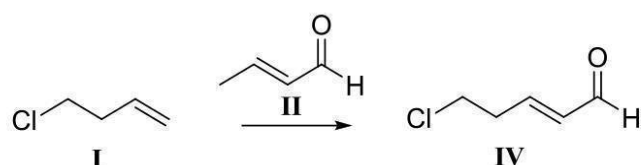
【 0 1 4 7 】

実施例 1 5

4 - クロロ - ブタ - 1 - エン (化合物 I)、および、クロトンアルデヒド (化合物 II) から (E) - 5 - クロロペンタ - 2 - エナール (化合物 IV) の調製

【 0 1 4 8 】

【化 5 2】



4 - クロロ - ブタ - 1 - エン (20.0 g、0.22 mol)、クロトンアルデヒド (23 g、1.5 当量) および CuI (2.5 g、0.06 当量) を、ジクロロメタン (400 ml) 中で一緒にし、(1, 3 - ビス (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 2 - イ

40

ミダゾリジニリデン)ジクロロ(フェニルメチレン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム)(グラブス第2世代オレフィンメタセシス触媒)(0.011 mol、0.93 g、0.5 mol%)を、窒素でパージしながら、一度に加えた。混合物を、攪拌しながら、40 で16時間加熱還流し、この時点で、¹H NMRによる反応物の分析は、65~70%の変換を示した。次いで、反応混合物を冷却し、濾過し、濃縮した。残留物を、ジクロロメタン(150 ml)に溶かし、ジクロロメタンを、真空下に蒸発させて、未反応出発物質を除去した。これを4回繰り返した。こうして生成された生成物を、いかなるさらなる精製もなしに、次のアルドール縮合反応に使用した。分析的に純粋な試料は、シリカゲルを使用するフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/ジクロロメタン 50/50)により得た。¹H NMR: (CD₂Cl₂, 400 MHz): 9.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (dt, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 6.16 (ddt, J = 15.6, 6.8, 1.6 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.78 (qd, J = 5.2, 1.2 Hz, 2H)

10

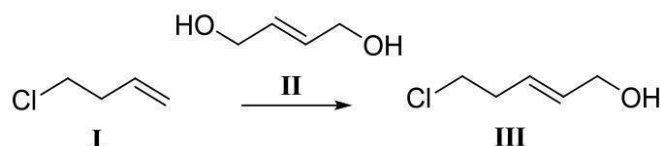
【0149】

実施例16

4-クロロ-ブタ-1-エン(化合物I)および(E)-ブタ-2-エン-1,4-ジオール(スキーム1による化合物II)からの(E)-5-クロロペンタ-2-エン-1-オール(化合物III)の調製

【0150】

【化53】



20

4-クロロ-ブタ-1-エン(3.4 g、0.037 mol)、(E)-ブタ-2-エン-1,4-ジオール(5.0 g、0.055 mol)およびCuI(0.42 g、2.22 mol)を、ジクロロメタン(70 mL)中で一緒にし、(1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(フェニルメチレン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム)(グラブス第2世代オレフィンメタセシス触媒)(0.185 mol、0.157 g)を、窒素でパージしながら、一度に加えた。混合物を、攪拌しながら、40 で16時間加熱還流し、この時点で、¹H NMRによる反応物の分析は、82%の変換を示した。次いで、反応混合物を冷却し、濾過し、濃縮して、粗製の(E)-5-クロロペンタ-2-エン-1-オールを得て、これを、直接、次の反応に使用した。¹H NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz): 5.69-5.52 (m, 2H), 4.70 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.54 (m, 2H).

30

【0151】

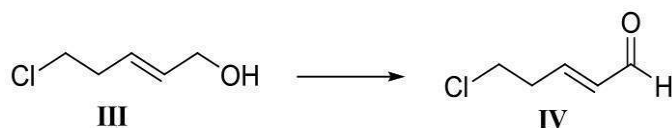
実施例17

(E)-5-クロロペンタ-2-エン-1-オール(化合物III)からの(E)-5-クロロペンタ-2-エン-1-アル(化合物IV)の調製

40

【0152】

【化54】



(E)-5-クロロペンタ-2-エン-1-オール(0.40 g、3.33 mmol)のジクロロメタン(5 mL)の溶液に、二酸化マンガン(0.87 g、10.0 mmol)を加え、得られた混合物を、室温で20時間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、濃縮

50

して、(E)-5-クロロペンタ-2-エン-1-イルを得た(¹H NMRに基づいて、90%の変換率)。¹H NMR: (CD₂Cl₂, 400 MHz): 9.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (dt, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 6.16 (ddt, J = 15.6, 6.8, 1.6 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.78 (qd, J = 5.2, 1.2 Hz, 2H)

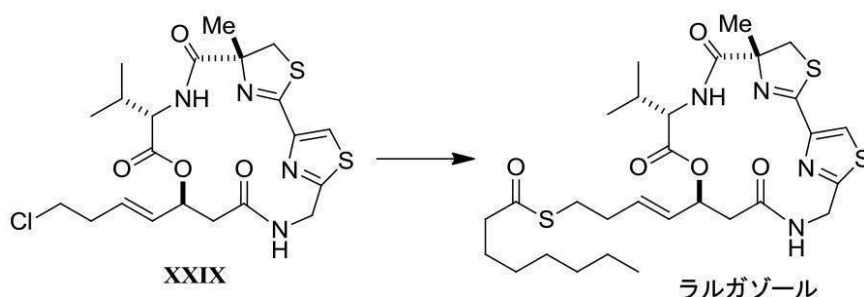
【0153】

実施例18

(5R, 8S, 11S)-11-((E)-4-クロロブタ-1-エン-1-イル)-8-イソプロピル-5-メチル-10-オキサ-3, 17-ジチア-7, 14, 19, 20-テトラアザトリシクロ[14.2.1.12, 5]イコサ-1(18), 2(20), 16(19)-トリエン-6, 9, 13-トリオン(化合物XXIX)からのS-((E)-4-((5R, 8S, 11S)-8-イソプロピル-5-メチル-6, 9, 13-トリオキソ-10-オキサ-3, 17-ジチア-7, 14, 19, 20-テトラアザトリシクロ[14.2.1.12, 5]イコサ-1(18), 2(20), 16(19)-トリエン-11-イル)ブタ-3-エン-1-イル)オクタンチオエート(thioate)(ラルガゾール、式(2)の化合物)の調製

【0154】

【化55】



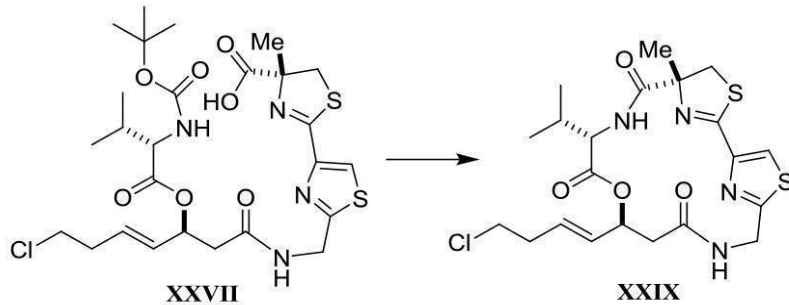
(5R, 8S, 11S)-11-((E)-4-クロロブタ-1-エン-1-イル)-8-イソプロピル-5-メチル-10-オキサ-3, 17-ジチア-7, 14, 19, 20-テトラアザトリシクロ[14.2.1.12, 5]イコサ-1(18), 2(20), 16(19)-トリエン-6, 9, 13-トリオン(化合物XXIX)(0.23g、0.46mmol)、オクタンチオS-酸(0.44g、2.75mmol)、炭酸カリウム(0.40g、2.90mmol)およびヨウ化カリウム(0.067g、0.41mmol)を、室温でアセトニトリル(20mL)に溶かした。混合物を、窒素下に、室温で16時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、分取シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール 50/1)によって精製して、白色固体として、0.12g(42%)のS-((E)-4-((5R, 8S, 11S)-8-イソプロピル-5-メチル-6, 9, 13-トリオキソ-10-オキサ-3, 17-ジチア-7, 14, 19, 20-テトラアザトリシクロ[14.2.1.12, 5]イコサ-1(18), 2(20), 16(19)-トリエン-11-イル)ブタ-3-エン-1-イル)オクタンチオエート(thioate)を得た。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz): 7.76 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.83 (dt, J = 15.8, 7.3 Hz, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.51 (dd, J = 15.5, 6.9 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 17.7, 9.3 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 9.4, 3.3 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 17.6, 3.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.87 (dd, J = 16.4, 10.4 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 16.3, 2.7 Hz, 1H), 2.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.31 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.27 (m, 8H), 0.87 (m, 3H), 0.69 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【0155】

実施例19

(R)-2'-((5S, 8S)-5-((E)-4-クロロブタ-1-エン-1-イル)-8-イソプロピル-12, 12-ジメチル-3, 7, 10-トリオキソ-6, 11-ジオキサ-2, 9-ジアザトリデシル)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-[2, 4'-ピチアゾール]-4-カルボン酸(化合物XXVII)からの(R, 8S, 11S)-11-((E)-4-クロロブタ-1-エン-1-イル)-8-イソプロピル-5-メチル-10-オキサ-3, 17-ジチア-7, 14, 19, 20-テトラアザトリシクロ[14.2.1.12, 5]イコサ-1(18), 2(20), 16(19)-トリエン-6, 9, 13-トリオン(化合物XXIX)の調製
【0156】
【化56】

10



(R)-2'-((5S, 8S)-5-((E)-4-クロロブタ-1-エン-1-イル)-8-イソプロピル-12, 12-ジメチル-3, 7, 10-トリオキソ-6, 11-ジオキサ-2, 9-ジアザトリデシル)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-[2, 4'-ピチアゾール]-4-カルボン酸(化合物XXVII)(1.5g, 2.4mmol)を、ジクロロメタン(20mL)に溶かし、トリフルオロ酢酸(2.9g, 25.4mmol)を、20~25℃で攪拌しながら加えた。得られた混合物を、20~25℃で3時間攪拌後、トリフルオロ酢酸の追加のアリコート(0.80g, 7.0mmol)を加え、得られた混合物を、さらに3.5時間攪拌し、その時点で、HPLCによって反応が完了していることを確認した。(R)-2'-((S, E)-3-((S)-2-アミノ-3-メチルブタノイル)オキシ)-7-クロロヘプタ-4-エンアミド)メチル)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-[2, 4'-ピチアゾール]-4-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩(化合物XXVII)を含む粗反応混合物に、ジイソプロピルエチルアミン(4.7g, 41.2mmol)を加えた。次いで、得られた混合物を、0~5℃で、アセトニトリル(50mL)に溶かしたHATU(2.9g, 7.63mmol)の予め作った溶液に、5~6時間かけて、ゆっくりと滴下添加した。添加後、混合物を、0~5℃で、さらに2時間攪拌し、その時点で、水(100mL)を加えた。層分離後、水性層を酢酸エチル(50mL)で2回抽出し、合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール 40/1)により、(R, 8S, 11S)-11-((E)-4-クロロブタ-1-エン-1-イル)-8-イソプロピル-5-メチル-10-オキサ-3, 17-ジチア-7, 14, 19, 20-テトラアザトリシクロ[14.2.1.12, 5]イコサ-1(18), 2(20), 16(19)-トリエン-6, 9, 13-トリオン(0.26g)を、白色固体として得た(化合物XXVIIから全体として23%)。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz): 7.76 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.89 (dt, J = 15.7, 7.3 Hz, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.60 (dd, J = 15.6, 6.5 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 17.0, 9.1 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 17.5, 2.9 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.72 (dd, J = 16.3, 2.7 Hz, 1H), 2.51 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 0.70 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.53 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

20

30

40

【0157】

50

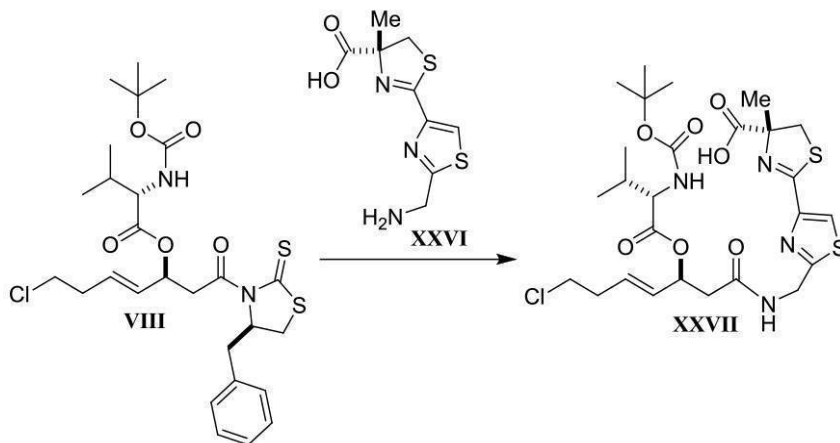
実施例 20

tert - ブチル 2 - ((5 S , 8 S) - 5 - ((E) - 4 - クロロブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 8 - イソプロピル - 12 , 12 - ジメチル - 3 , 7 , 10 - トリオキソ - 6 , 11 - ジオキサ - 2 , 9 - ジアザトリデシル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) (化合物 V I I I) および (R) - 2 ' - (アミノメチル) - 4 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - [2 , 4 ' - ピチアゾール] - 4 - カルボン酸 (化合物 X X V I) からの (R) - 2 ' - ((5 S , 8 S) - 5 - ((E) - 4 - クロロブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 8 - イソプロピル - 12 , 12 - ジメチル - 3 , 7 , 10 - トリオキソ - 6 , 11 - ジオキサ - 2 , 9 - ジアザトリデシル) - 4 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - [2 , 4 ' - ピチアゾール] - 4 - カルボン酸 (化合物 X X V I I) の調製

10

【 0 1 5 8 】

【 化 5 7 】



20

tert - ブチル 2 - ((5 S , 8 S) - 5 - ((E) - 4 - クロロブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 8 - イソプロピル - 12 , 12 - ジメチル - 3 , 7 , 10 - トリオキソ - 6 , 11 - ジオキサ - 2 , 9 - ジアザトリデシル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (carboxylate) (化合物 V I I I) (1 . 0 g 、 1 . 8 m m o l) を、 (R) - 2 ' - (アミノメチル) - 4 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - [2 , 4 ' - ピチアゾール] - 4 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (化合物 X X V I) (0 . 5 1 g 、 2 . 0 m m o l) (Xiao , Q. et al. , Journal of Asian Natural Products Research , (2010) , 12 : 11 , 940 に記載された方法の改変により調製) およびジイソプロピルエチルアミン (2 . 5 g 、 0 . 0 2 5 m m o l) の予め作ったジクロロメタン (10 m L) 溶液に加えた。25 で16時間攪拌後、H₂O (20 m L) を加え、層を分離した。水性相を、ジクロロメタン (20 m L) で1回抽出し、合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / MeOH = 40 : 1 10 : 1) によって精製して、発泡体として、1 . 6 g (88 %) の (R) - 2 ' - ((5 S , 8 S) - 5 - ((E) - 4 - クロロブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 8 - イソプロピル - 12 , 12 - ジメチル - 3 , 7 , 10 - トリオキソ - 6 , 11 - ジオキサ - 2 , 9 - ジアザトリデシル) - 4 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - [2 , 4 ' - ピチアゾール] - 4 - カルボン酸を得た。質量分析 (m / z) : 617 . 9

30

40

【 0 1 5 9 】

本明細書に引用された、全ての公開された文書 (例えば、特許、雑誌論文、書籍) は、それらの全体が参照によって組み込まれる。

【 図 1 】

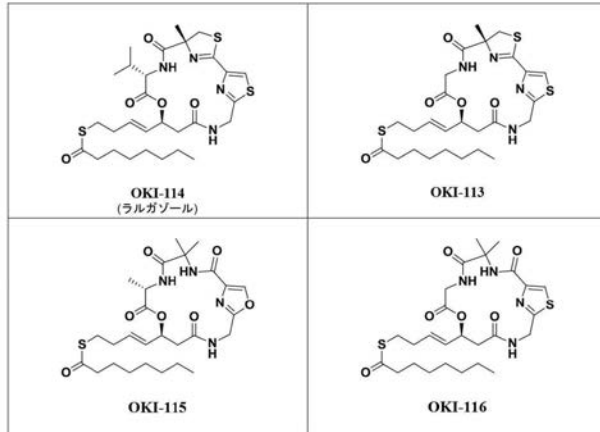


図 1

【 手続補正書 】

【 提出日 】 令和3年2月10日 (2021.2.10)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 全文

【 補正方法 】 変更

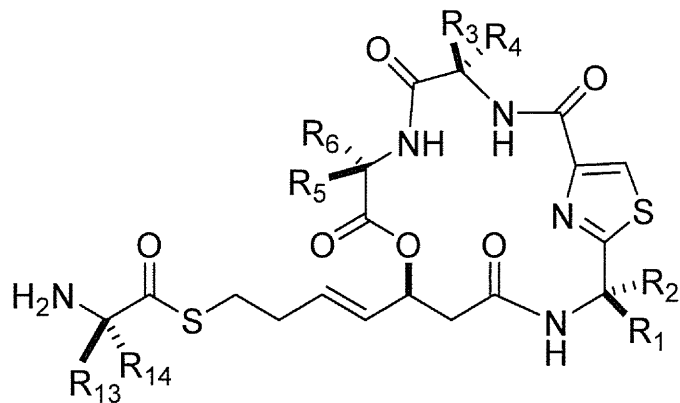
【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

式 (X X V) :

【 化 1 】



式 (X X V)

[式中、

R_1 および R_2 は、独立に、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_1 および R_2 は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリーール、 $-O$ -ヘテロアリーール、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $NR_8C(O)OR_9$ 、 $-NR_8CO_2R_9$ 、および $-C(O)NR_8R_9$ からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基により置換されており；

R_3 および R_4 は、独立に、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_3 および R_4 は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリーール、 $-O$ -ヘテロアリーール、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $NR_8C(O)OR_9$ 、 $-NR_8CO_2R_9$ 、および $-C(O)NR_8R_9$ からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基により置換されており；

R_5 および R_6 は、独立に、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_5 および R_6 は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリーール、 $-O$ -ヘテロアリーール、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $NR_8C(O)OR_9$ 、 $-NR_8CO_2R_9$ 、および $-C(O)NR_8R_9$ からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基により置換されており；

R_8 および R_9 は、独立に、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_8 および R_9 は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリーール、 $-O$ -ヘテロアリーール、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_{10}C(O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}C(O)OR_{11}$ 、および $-C(O)NR_{10}R_{11}$ からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基により置換されており；

R_{10} および R_{11} は、独立に、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_{10} および R_{11} は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し；

R_{13} および R_{14} は、独立に、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群から選択される] で示されるチオエステル化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【 手続補正 2 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 1 5 9

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 1 5 9 】

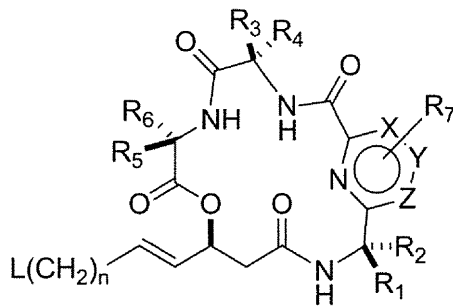
本明細書に引用された、全ての公開された文書（例えば、特許、雑誌論文、書籍）は、

それらの全体が参照によって組み込まれる。

なお、本発明には以下に示す実施形態が包含されるものとする。

[1] 式 (1) の化合物

【化 1】



(1)

[式中、

X、YおよびZは、独立に、炭素もしくは窒素であるか、またはそれに代えて、Yは直接結合であり、XおよびZは、独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄であり；

R₁およびR₂は、独立に、H、C₁~C₁₀アルキルおよびC₃~C₇シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、R₁およびR₂は一緒になって、C₃~C₇シクロアルキルもしくはC₃~C₇ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₇シクロアルキルおよびC₃~C₇ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₇シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、-CN、-COOH、-CF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OC₁~C₁₀アルキル、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-NR₈R₉、-NR₈C(O)R₉、NR₈C(O)OR₉、-NR₈CO₂R₉、および-C(O)NR₈R₉からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

R₃およびR₄は、独立に、H、C₁~C₁₀アルキルおよびC₃~C₇シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、R₃およびR₄は一緒になって、C₃~C₇シクロアルキルもしくはC₃~C₇ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₇シクロアルキルおよびC₃~C₇ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₇シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、-CN、-COOH、-CF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OC₁~C₁₀アルキル、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-NR₈R₉、-NR₈C(O)R₉、NR₈C(O)OR₉、-NR₈CO₂R₉、および-C(O)NR₈R₉からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

R₅およびR₆は、独立に、H、C₁~C₁₀アルキルおよびC₃~C₇シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、R₅およびR₆は一緒になって、C₃~C₇シクロアルキルもしくはC₃~C₇ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₇シクロアルキルおよびC₃~C₇ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₇シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、-CN、-COOH、-CF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OC₁~C₁₀アルキル、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-NR₈R₉、-NR₈C(O)R₉、NR₈C(O)OR₉、-NR₈CO₂R₉、および-C(O)NR₈R₉からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

R₇は、H、C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₇シクロアルキルおよびC₃~C₇ヘテロシクロアルキルからなる群から独立に選択され、ここで、前記C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₇シクロアルキルおよびC₃~C₇ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₇シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、-CN、-COOH、-CF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-

$\text{OC}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $-\text{O}-$ アリアル、 $-\text{O}-$ ヘテロアリアル、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$ 、および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

R_8 および R_9 は、独立に、 H 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルおよび $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_8 および R_9 は一緒になって、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキルもしくは $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキルおよび $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ハロ、ヒドロキシル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $-\text{O}-$ アリアル、 $-\text{O}-$ ヘテロアリアル、 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$ 、および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

R_{10} および R_{11} は、独立に、 H 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルおよび $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_{10} および R_{11} は一緒になって、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキルもしくは $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し；

L は、 SR_{12} であり；

R_{12} は、 H 、トリフェニルメチル、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_{13}$ 、 CO_2R_{13} 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CR}_{13}\text{R}_{14}\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、アミノ酸、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{15})_2$ 、および SR_{16} からなる群から独立に選択され；

R_{13} および R_{14} は、独立に、 H 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ ヘテロシクロアルキル、アリアルおよびヘテロアリアルからなる群から選択されるか、または、 R_{13} および R_{14} は一緒になって、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキルもしくは $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキルおよび $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ハロ、ヒドロキシル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $-\text{O}-$ アリアル、 $-\text{O}-$ ヘテロアリアル、 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、および $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており、 R_{10} および R_{11} は、上で定義された通りであり；

R_{15} は、*tert*-ブチル、または $-(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ であり；

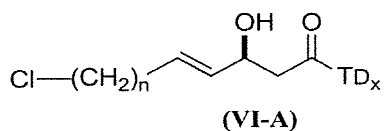
R_{16} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、または $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキルであり；

n は、2または3である]

または、薬学的に許容されるその塩を調製する方法であって、

アルコール(VI-A)

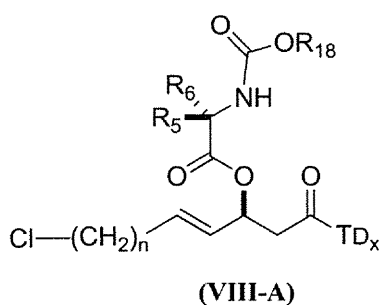
【化2】



[式中、 TD_x は、キラル補助基である]

を、カルバメート(VIII-A)

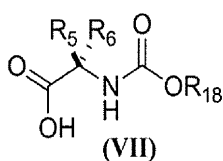
【化3】



[式中、 R_{18} は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、(9H-フルオレン-9-イル)メチル
および tert - ブチルからなる群から選択され； n 、 R_5 、 R_6 、および TD_x は、上で
定義された通りである]

に、アルコール (VI - A) と、保護されたアミノ酸 (VII)

【化4】

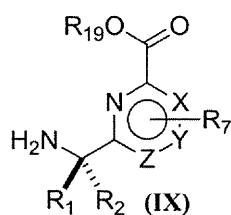


[式中、 R_5 、 R_6 および R_{18} は上で定義された通りである]

との反応によって、変換すること、次いで、

カルバメート (VII I - A) と、ヘテロサイクリック化合物 (IX)

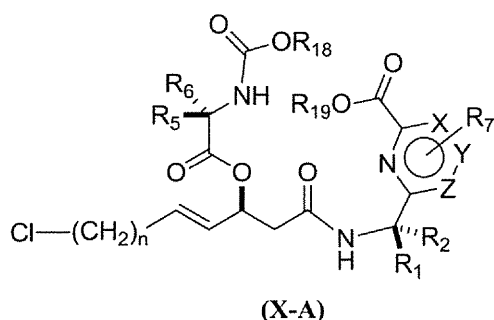
【化5】



[式中、 R_{19} は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、(9H-フルオレン-9-イル)メチル
および tert - ブチルからなる群から選択され； n 、 X 、 Y および Z は、上で定義され
た通りである]

とを反応させて、化合物 (X - A)

【化6】

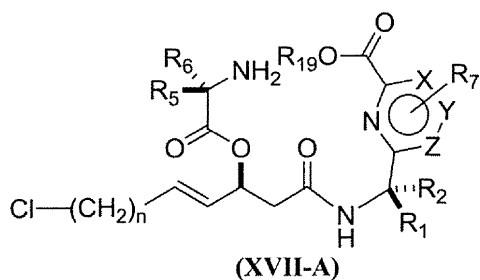


[式中、 n 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{18} 、 R_{19} 、 X 、 Y および Z は、上で定義され
た通りである]

を得ること、次いで、

化合物 (X - A) からカルバメート保護基を選択的に除去して、アミン (XVII - A)

【化 7】

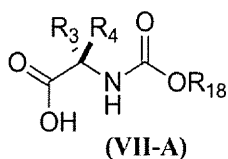


[式中、 n 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{19} 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]

を得ること、次いで、

化合物 (XVII - A) と、保護されたアミノ酸 (VII - A)

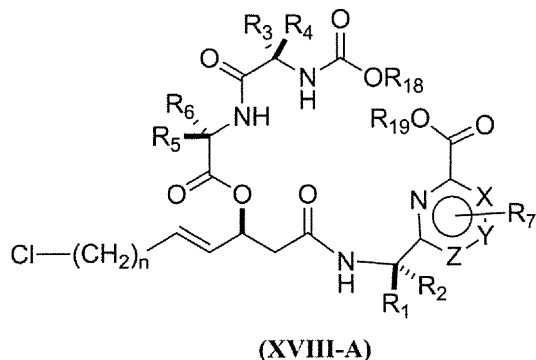
【化 8】



[式中、 R_3 、 R_4 および R_{18} は、上で定義された通りである]

とを反応させて、アミド (XVIII - A)

【化 9】

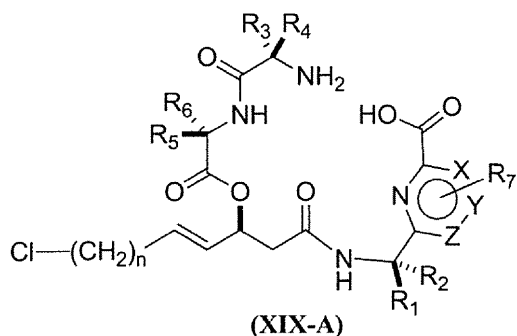


[式中、 n 、 R_1 から R_7 、 R_{18} 、 R_{19} 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]

を得ること、次いで、

アミド (XVIII - A) を、化合物 (XIX - A)

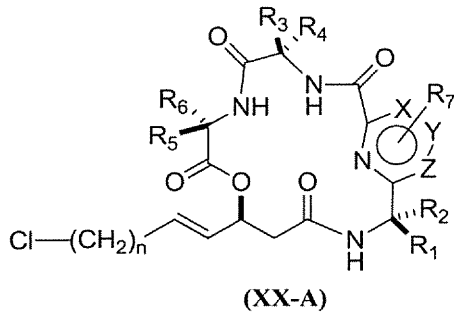
【化 10】



[式中、 n 、 R_1 から R_7 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]

へと脱保護すること、次いで、
化合物 (XX-A)

【化 1 1】

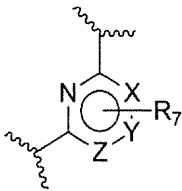


[式中、n、R₁からR₇、X、YおよびZは、上で定義された通りである]
へと閉環すること、次いで、

(XX-A)とR₁₂-SHとを反応させて、式(I)の化合物を得ること、
を含む方法。

[2]

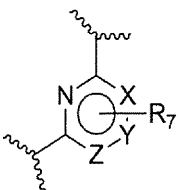
【化 1 2】



が、チアゾールまたはオキサゾールである、[1]に記載の方法。

[3]

【化 1 3】



が、チアゾールである、[1]に記載の方法。

[4] R₅がHであり、R₆が、H、イソプロピルおよびメチルからなる群から選択される、
[1]に記載の方法。

[5] R₅がHであり、R₆がイソプロピルである、[1]に記載の方法。

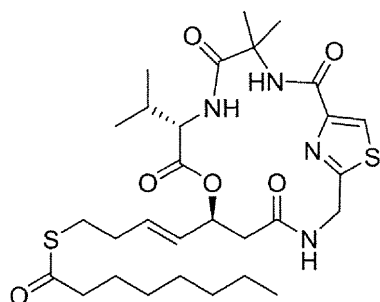
[6] R₁₂が、C(O)C₇アルキルである、[1]に記載の方法。

[7] R₁₂が、C(O)(CH₂)₆CH₃である、[1]に記載の方法。

[8] R₃およびR₄がメチルである、[1]に記載の方法。

[9] 式(1)の化合物が、

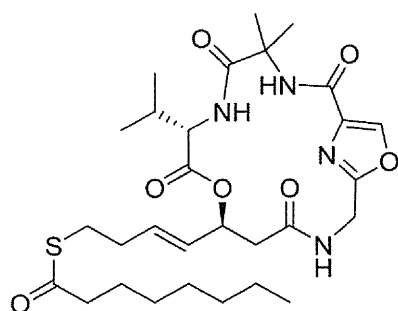
【化 1 4】



である、[1]に記載の方法。

[1 0]式(1)の化合物が、

【化 1 5】

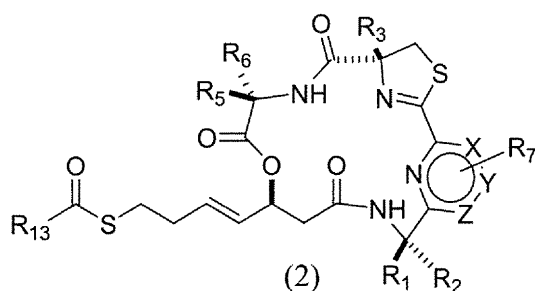


である、[1]に記載の方法。

[1 1] R_{12} が、 $C(O)CR_{13}R_{14}NR_{13}R_{14}$ である、[1]に記載の方法。

[1 2]式(2)の化合物

【化 1 6】



[式中、

X、YおよびZは、独立に、炭素もしくは窒素であるか、またはそれに代えて、Yは直接結合であり、XおよびZは、独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄であり；

R₁およびR₂は、独立に、H、C₁~C₁₀アルキルおよびC₃~C₇シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、R₁およびR₂は一緒になって、C₃~C₇シクロアルキルもしくはC₃~C₇ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₇シクロアルキルおよびC₃~C₇ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₇シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、-CN、-COOH、-CF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OC₁~C₁₀アルキル、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-NR₈R₉、-NR₈C(O)R₉、NR₈C(O)OR₉、-NR₈CO₂R₉、および-C(O)NR₈R₉からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

R₃は、H、C₁~C₁₀アルキルおよびC₃~C₇シクロアルキルからなる群から選択され

、ここで、前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NR_8C(O)OR_9$ 、 $-NR_8CO_2R_9$ 、および $-C(O)NR_8R_9$ からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基により置換されており；

R_5 および R_6 は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_5 および R_6 は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NR_8C(O)OR_9$ 、 $-NR_8CO_2R_9$ 、および $-C(O)NR_8R_9$ からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基により置換されており；

R_7 は、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルからなる群から独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NR_8C(O)OR_9$ 、 $-NR_8CO_2R_9$ 、および $-C(O)NR_8R_9$ からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基により置換されており；

R_8 および R_9 は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_8 および R_9 は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_{10}C(O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}C(O)OR_{11}$ 、および $-C(O)NR_{10}R_{11}$ からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基により置換されており；

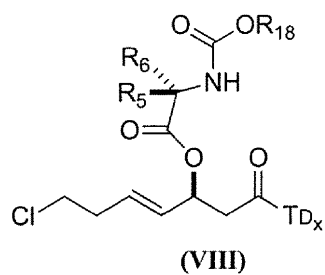
R_{10} および R_{11} は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_{10} および R_{11} は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し；

R_{13} は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_{10}R_{11}$ 、および $-NR_{10}C(O)R_{11}$ からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基により置換されており、 R_{10} および R_{11} は、上で定義された通りである]

または、薬学的に許容されるその塩を調製する方法であって、

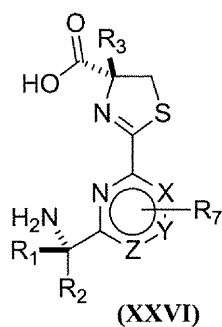
カルバメート (VII I)

【化 17】



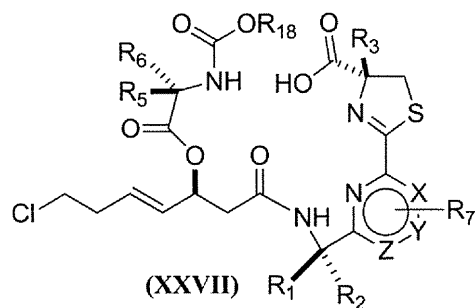
[式中、 R_{18} は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、(9H-フルオレン-9-イル)メチル
 および *tert*-ブチルからなる群から選択され； TD_x は、キラル補助基であり； R_5
 および R_6 は、上で定義された通りである]
 と、ヘテロサイクリック化合物 (XXVI)

【化 18】



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_7 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]
 とを反応させて、化合物 (XXVII)

【化 19】

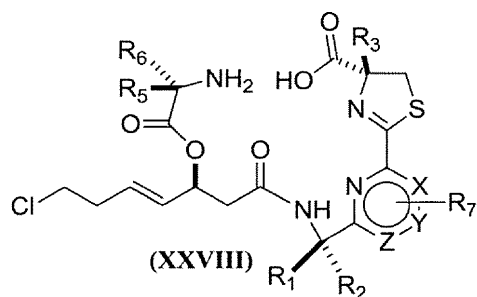


[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{18} 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通り
 である]

を得ること、次いで、

化合物 (XXVII) からカルバメート保護基を除去して、アミン (XXVIII)

【化 2 0】

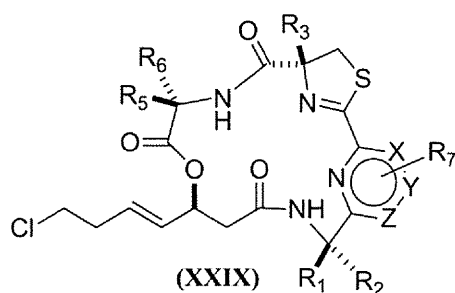


[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]

を得ること、次いで、

閉環して、アミド (XXIX)

【化 2 1】

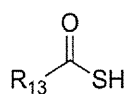


[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 X 、 Y および Z は、上で定義された通りである]

を得ること、次いで、

(XXIX)と、 $R_{13}-SH$ (XXI)

【化 2 2】



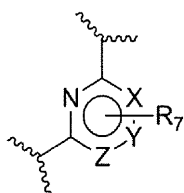
(XXI)

[式中、 R_{13} は、上で定義された通りである]

とを反応させて、式 (2) の化合物を得ること、を含む方法。

[1 3]

【化 2 3】



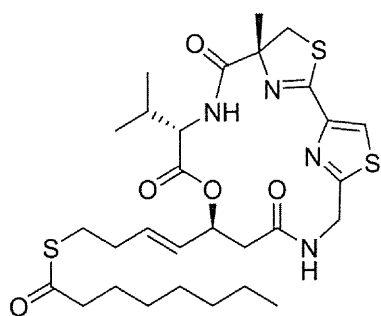
が、チアゾールである、[1 2] に記載の方法。

[1 4] R_5 が H であり、 R_6 がイソプロピルである、[1 2] に記載の方法。

[1 5] R_{13} が、 $-(CH_2)_6CH_3$ である、[1 2] に記載の方法。

[1 6] R_1 および R_2 が H である、[1 2] に記載の方法。

[1 7] 式 (2) の化合物が、
【化 2 4】



である、[1 2] に記載の方法。

【手続補正書】

【提出日】令和3年4月5日(2021.4.5)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

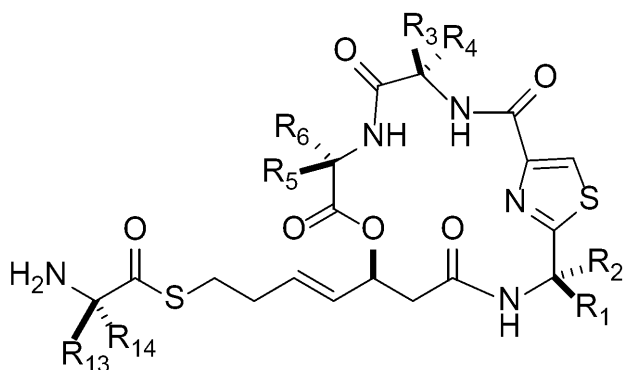
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (X X V) :

【化 1】



XXV

[式中、

R_1 および R_2 は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_1 および R_2 は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $NR_8C(O)OR_9$ 、 $-NR_8CO_2R_9$ 、および $-C(O)NR_8R_9$ からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基により置換されており；

R_3 および R_4 は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_3 および R_4 は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $NR_8C(O)OR_9$ 、 $-NR_8CO_2R_9$ 、および $-C(O)NR_8R_9$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

R_5 および R_6 は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_5 および R_6 は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $NR_8C(O)OR_9$ 、 $-NR_8CO_2R_9$ 、および $-C(O)NR_8R_9$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

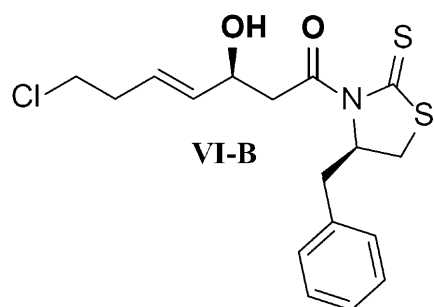
R_8 および R_9 は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_8 および R_9 は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_{10}C(O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}C(O)OR_{11}$ 、および $-C(O)NR_{10}R_{11}$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により置換されており；

R_{10} および R_{11} は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、 R_{10} および R_{11} は一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し；

R_{13} および R_{14} は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される]で示されるチオエステル化合物、または薬学的に許容されるその塩を調製する方法であつて、

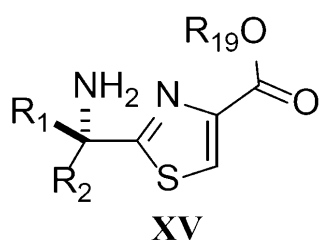
式(VI-B)：

【化2】



で示されるアルコールを、式(XV)：

【化3】

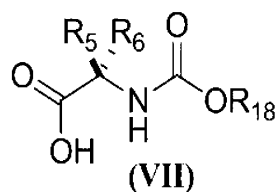


[式中、 R_1 および R_2 は、前記で定義したとおりであり； R_{19} は、 $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$ およびtert-ブチルからなる群から選択される]

で示されるアミンと反応させること、

次いで、式(VII)：

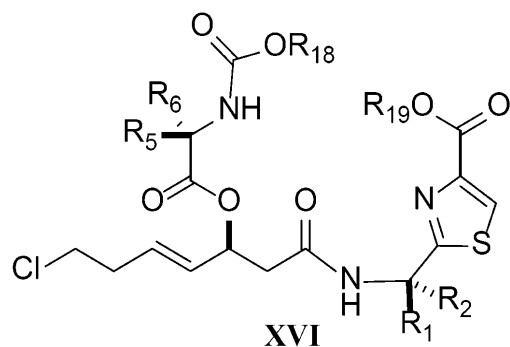
【化4】



[式中、 R_5 および R_6 は前記で定義したとおりであり； R_{18} は $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 、(9H-フルオレン-9-イル)メチルおよびtert-ブチルからなる群から選択される]

で示されるカルボン酸と反応させることによって、式(XVI)：

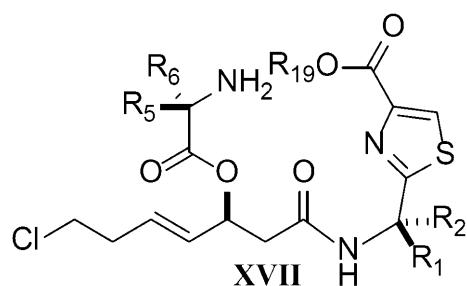
【化5】



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_{18} および R_{19} は、前記で定義したとおりである]
 で示されるカルバメートを得ること、

次いで、式(XVI)で示されるカルバメートを脱保護して、式(XVII)：

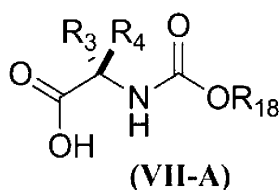
【化6】



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 および R_{19} は、前記で定義したとおりである]
で示されるアミンを得ること、

次いで、式(XVII)で示されるアミンを、式(VII-A)：

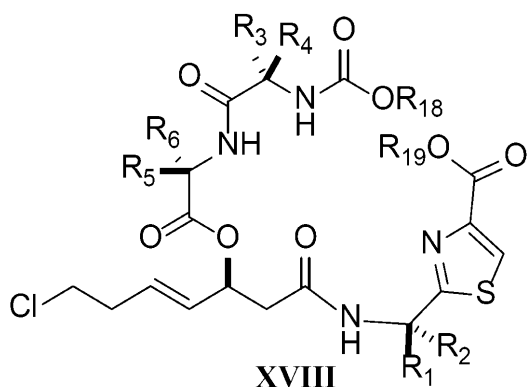
【化7】



[式中、 R_3 および R_4 は、前記で定義したとおりであり； R_{18} は - $CH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 、(9H-フルオレン-9-イル)メチルおよびtert-ブチルからなる群から選
択される]

で示されるカルボン酸と反応させて、式(XVII I)：

【化8】

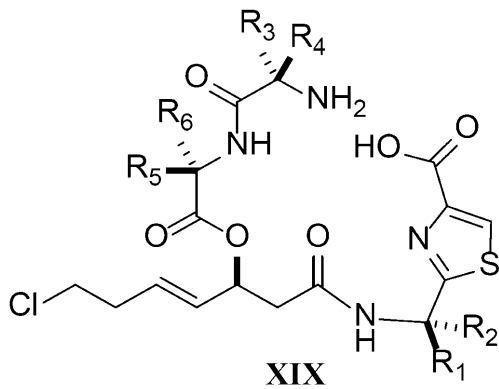


[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{18} および R_{19} は、前記で定義したとおりである]

で示される化合物を得ること、

次いで、式(XVII I)で示される化合物を脱保護して、式(XIX)：

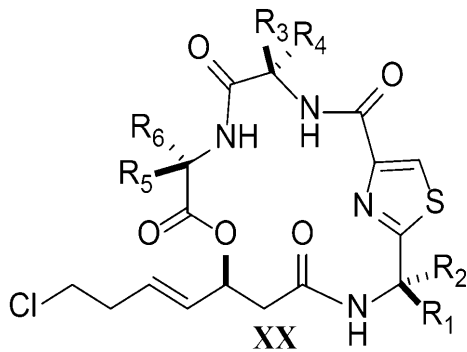
【化 9】



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は、前記で定義したとおりである]
で示されるアミンを得ること、

次いで、式 (XIX) で示されるアミンを環化して、式 (XX) :

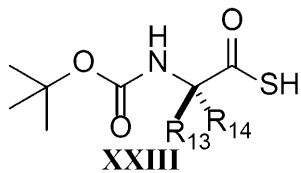
【化 10】



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は、前記で定義したとおりである]
で示されるマクロサイクリック化合物を得ること、

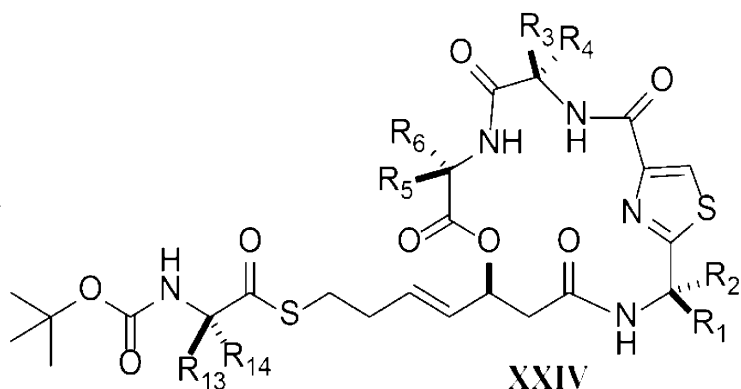
次いで、式 (XX) で示されるマクロサイクリック化合物を、式 (XXIII) :

【化 11】



[式中、 R_{13} および R_{14} は、前記で定義したとおりである]
で示されるチオ酸と反応させて、式 (XXIV) :

【化 1 2】

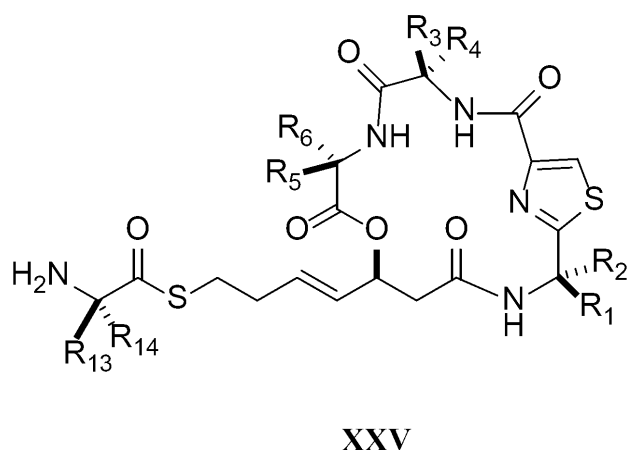


【式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{13} および R_{14} は、前記で定義したとおりである】

で示されるチオエステルを得ること、

次いで、式 (XXIV) で示されるチオエステルを脱保護して、式 (XXV) :

【化 1 3】



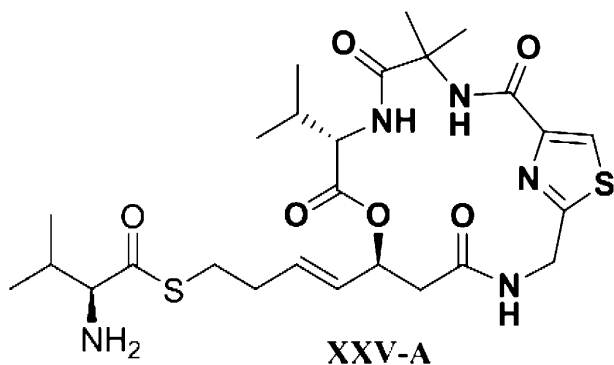
【式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{13} および R_{14} は、前記で定義したとおりである】

で示されるチオエステル化合物、または薬学的に許容されるその塩を得ることを含む、前記チオエステル化合物、または薬学的に許容されるその塩を調製する方法。

【請求項 2】

式 (XXV - A) :

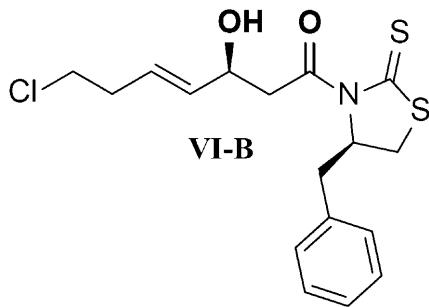
【化 1 4】



で示されるチオエステル化合物、または薬学的に許容されるその塩を調製する方法であつて、

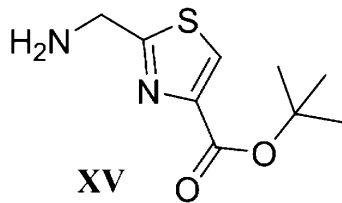
式 (VI - B) :

【化 15】



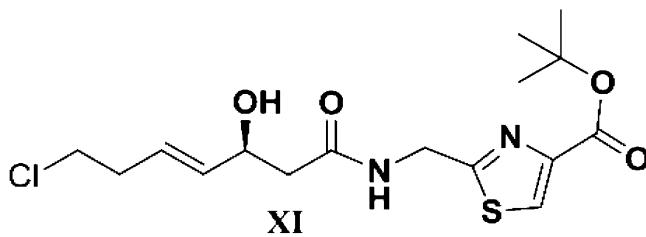
で示されるアルコールを、式 (XV) :

【化 16】



で示されるアミンと反応させて、式 (XI) :

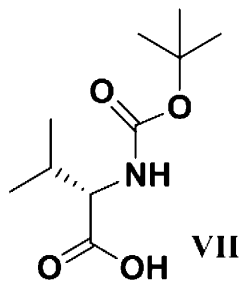
【化 17】



で示されるアミドを得ること、

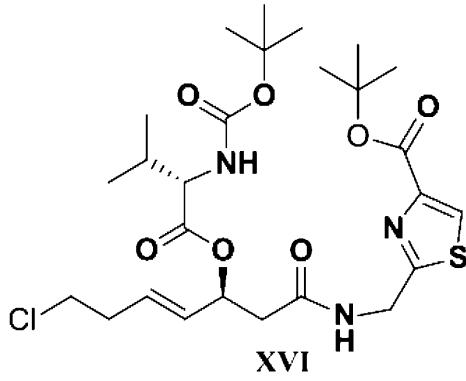
次いで、式 (XI) で示されるアミドを、式 (VII) :

【化 18】



で示されるカルボン酸と反応させて、式 (XVI) :

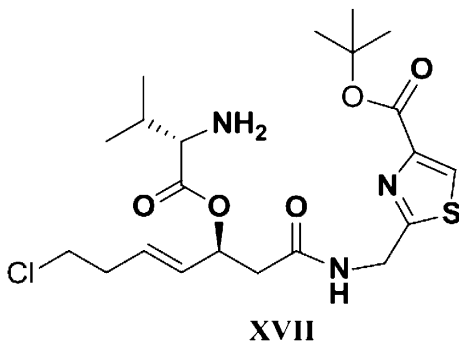
【化 19】



で示されるカルバメートを得ること、

次いで、式 (XVI) で示されるカルバメートを脱保護して、式 (XVII) :

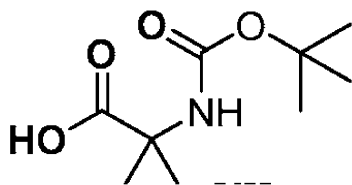
【化 20】



で示されるアミンを得ること、

次いで、式 (XVII) で示されるアミンを、式 (VII-A) :

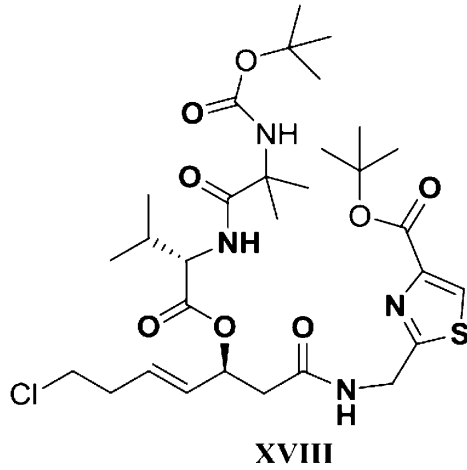
【化 21】



(VII-A)

で示されるカルボン酸と反応させて、式 (XVIII) :

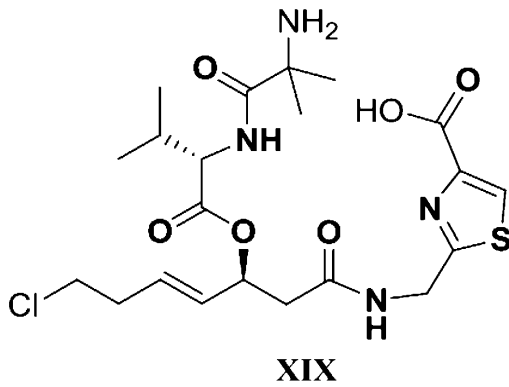
【化 2 2】



で示される化合物を得ること、

次いで、式 (XVII I) で示される化合物を脱保護して、式 (XIX) :

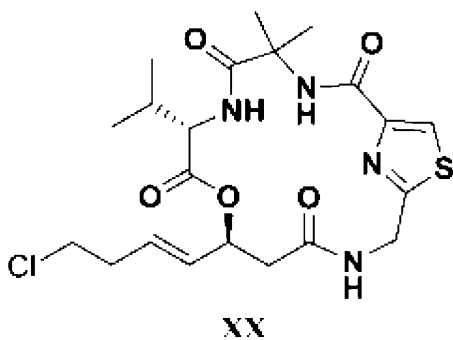
【化 2 3】



で示されるアミンを得ること、

次いで、式 (XIX) で示されるアミンを環化して、式 (XX) :

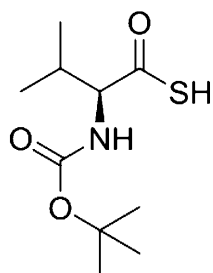
【化 2 4】



で示されるマクロサイクリック化合物を得ること、

次いで、式 (XX) で示されるマクロサイクリック化合物を、式 (XXIII) :

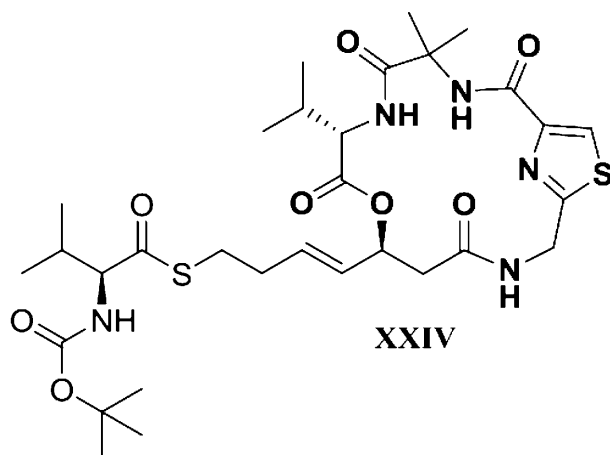
【化 2 5】



XXIII

で示されるチオ酸と反応させて、式 (XXIV) :

【化 2 6】

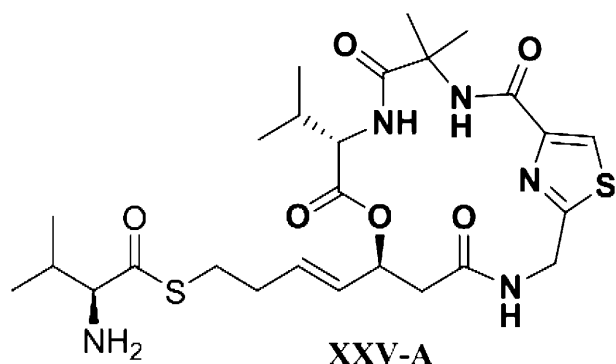


XXIV

で示されるチオエステルを得ること、

次いで、式 (XXIV) で示されるチオエステルを脱保護して、式 (XXV - A) :

【化 2 7】



XXV-A

で示されるチオエステル化合物、または薬学的に許容されるその塩を得ることを含む、前記チオエステル化合物、または薬学的に許容されるその塩を調製する方法。

【請求項 3】

式 (XXV) で示される化合物が、薬学的に許容される塩として存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

式 (XXV - A) で示される化合物が、薬学的に許容される塩として存在する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

薬学的に許容される塩が、塩化物、臭化物、ヨウ化物、アルコキシド、スルホン酸塩、リン酸塩またはカルボン酸塩である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

薬学的に許容される塩が、塩化物、臭化物、ヨウ化物、アルコキシド、スルホン酸塩、リン酸塩またはカルボン酸塩である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

薬学的に許容される塩がスルホン酸塩である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 8】

薬学的に許容される塩がスルホン酸塩である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 9】

薬学的に許容される塩がベンゼンスルホン酸塩である、請求項 4 に記載の方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
(72)発明者	ビスコピオ, アンソニー ディー .		
	アメリカ合衆国 コロラド州 8 0 5 0 1 , ロングモント , サウス フーバー ストリート 1 0 6 7		
(72)発明者	フ, シャオヨン		
	中華人民共和国 上海 2 0 0 1 2 9 , プドン ディストリクト , チャンダオ ロード , ユニット 2 0 2 , ビルディング 1 0		
(72)発明者	シ, フェン		
	中華人民共和国 上海 , プドン ディストリクト , ヨンエ ロード , # 4 2 ノン , ルーム 2 0 1 , ビルディング 1 8		
(72)発明者	リウ, ファヤン		
	中華人民共和国 上海 , ヤンプ ディストリクト , ルーム 6 0 3 , ビルディング 3 9 , カイル 3 クン		
(72)発明者	リ, ジフェン		
	中華人民共和国 上海 , ホンコウ ディストリクト , パオ ディン ロード ナンバー 2 0 , ビルディング 4 0 , ルーム 1 1 0 2		
F ターム(参考)	4C084 AA02 AA07 BA01 BA14 BA27 BA28 CA59 NA05 NA14 ZA011 ZA012 ZB081 ZB082 ZB111 ZB112 ZB131 ZB132 ZB261 ZB262 ZC411 ZC412 4H045 AA10 AA20 AA30 BA10 BA31 DA55 EA20 FA10 GA21		

【外国語明細書】

2021073221000001.pdf