

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3969737号
(P3969737)

(45) 発行日 平成19年9月5日(2007.9.5)

(24) 登録日 平成19年6月15日(2007.6.15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 323/56 (2006.01)
A 6 1 K 31/195 (2006.01)
A 6 1 K 31/215 (2006.01)
A 6 1 K 31/255 (2006.01)
A 6 1 K 31/34 (2006.01)

C O 7 C 323/56
A 6 1 K 31/195
A 6 1 K 31/215
A 6 1 K 31/255
A 6 1 K 31/34

請求項の数 3 (全 133 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-524204
(86) (22) 出願日 平成7年3月15日(1995.3.15)
(65) 公表番号 特表平10-500666
(43) 公表日 平成10年1月20日(1998.1.20)
(86) 国際出願番号 PCT/US1995/003387
(87) 国際公開番号 W01995/025086
(87) 国際公開日 平成7年9月21日(1995.9.21)
審査請求日 平成14年3月4日(2002.3.4)
(31) 優先権主張番号 08/214,793
(32) 優先日 平成6年3月15日(1994.3.15)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 08/277,201
(32) 優先日 平成6年7月19日(1994.7.19)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者
エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4丁目6番10号
(74) 代理人
弁理士 古谷 馨
(74) 代理人
弁理士 溝部 孝彦
(74) 代理人
弁理士 古谷 聡
(72) 発明者
ルイス, マイケル, ディー
アメリカ合衆国マサチューセッツ州018
10, アンドオーバー, サザーランド・ス
トリート・26

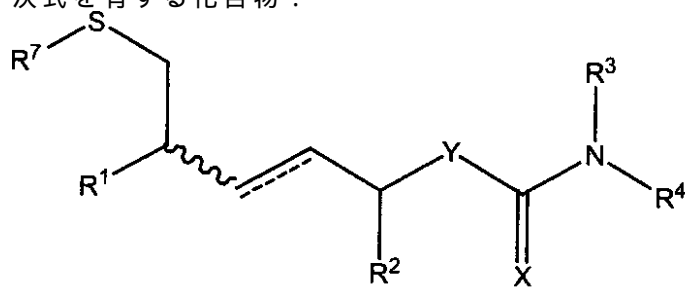
最終頁に続く

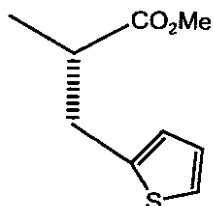
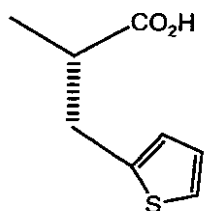
(54) 【発明の名称】 イソプレニルトランスフェラーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

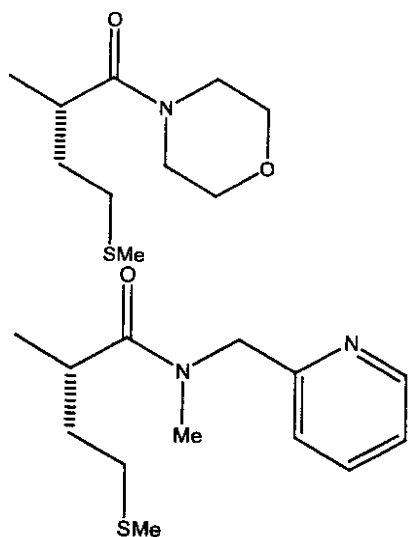
【請求項1】

次式を有する化合物：

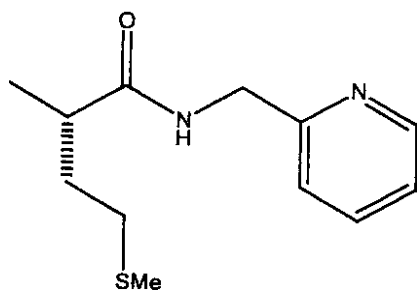
式中、 R^1 は NH_2 又は H であり； R^2 は H 、 C_{1-6} アルキル、又はメチルフェニルであり； R^3 は H 又は C_{1-3} アルキルであり； R^4 は、



10



20



30

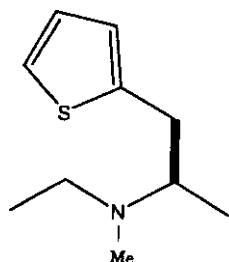
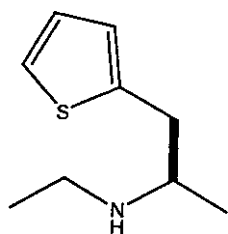
であるか、又は R^5 (CH-) (C=O) R^6 、 R^5 (CH-) (C=S) R^6 、 R^5 (CH-) (CH₂) R^6 、又は R^5 (CH₂-)であり、ここで R^5 は C_{1-6} アルキル、ヒドロキシメチル、-(CH₂)_n-A-(CH₂)_m-C H₃、-(CH₂)_n (C=O) NH₂、又は-(CH₂)_n (C=O) NH (CH₂)_m CH₃ (ここでAはS又はSO₂であり、nは2であり、そしてmは0である)、又はフェニルアラニン側鎖であり；

40

そして R^6 はH、NH₂、NHOH、NHR¹⁰、NR¹⁰R¹¹、OR¹²、NR¹⁰OR¹¹、又はNHOR¹³であり、ここで R^{10} 及び R^{11} の各々は独立に C_{1-6} アルキルであり、 R^{12} はH又は C_{1-6} アルキルであり；

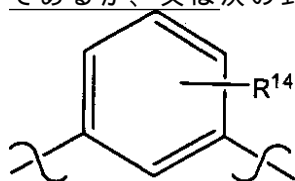
Xは=O、又は二つの単結合Hであり；

Yは、__



10

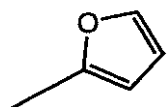
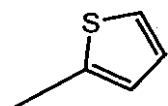
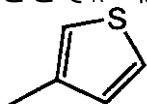
であるか、又は次の式 (i)、(iv)、又は(v) から選ばれる：



(i)

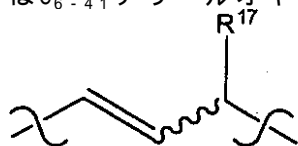
20

ここで R^{14} は、



30

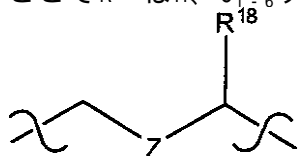
であるか、又はH、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、又は C_{6-41} アリールオキシであり；



(iv)

40

ここで R^{17} はH、 C_{1-6} アルキル、又は(C_{6-10} アリール)(C_{1-3} アルキル)であり；及び



(v)

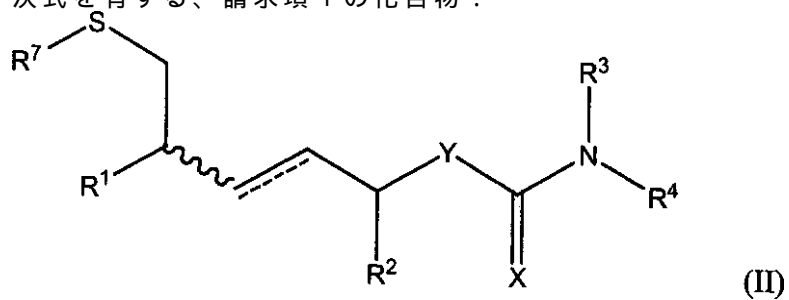
ここで R^{18} はH、 C_{1-6} アルキル、又は(C_{6-10} アリール)(C_{1-3} アルキル)であり、そしてZはO、S、又は NR^{19} であり、ここで R^{19} はH又は C_{1-3} アルキルであり；そして R^7 はH又は結合である；

50

又は薬として受容し得るその塩。

【請求項 2】

次式を有する、請求項 1 の化合物：



10

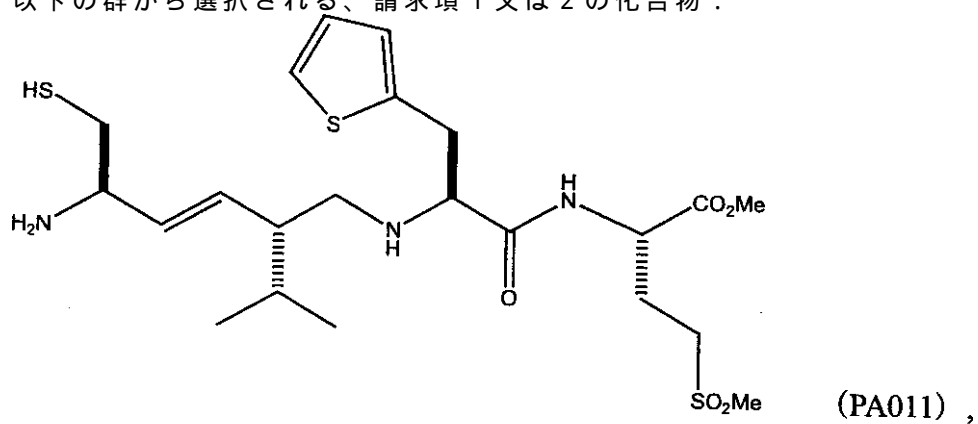
ここで R^1 は NH_2 又は H であり；

R^7 は H 又は結合であり、ここで前記結合は、前記化合物と前記式の他の化合物との間で二量体を形成する；

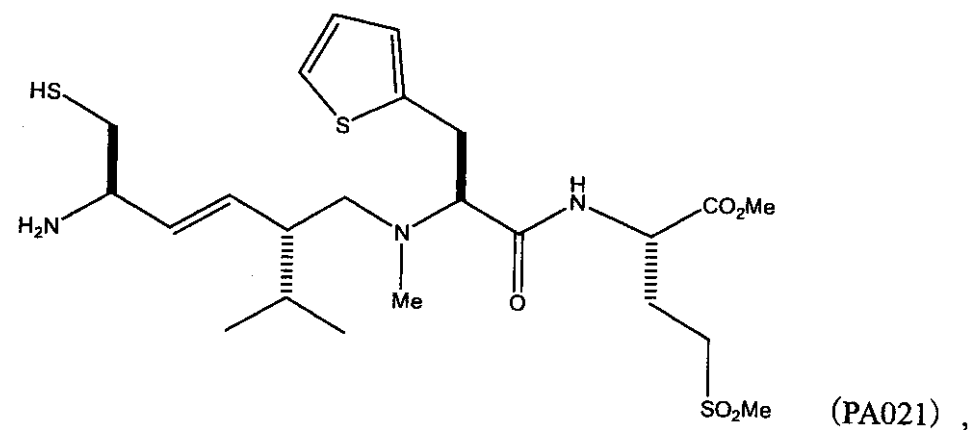
又はそれらの薬理的に受容可能な塩。

【請求項 3】

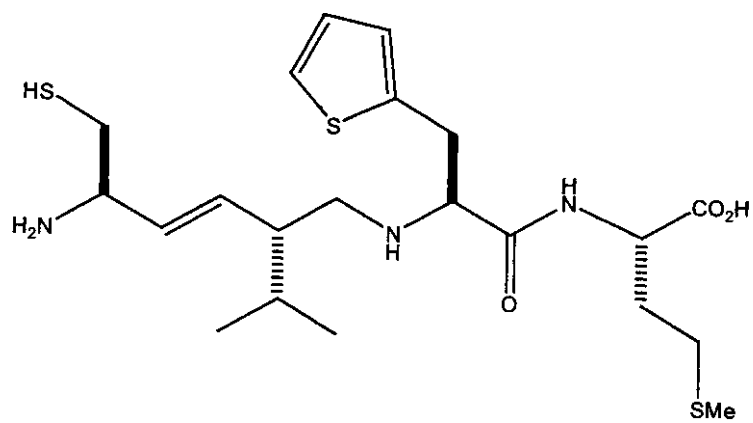
以下の群から選択される、請求項 1 又は 2 の化合物：



20

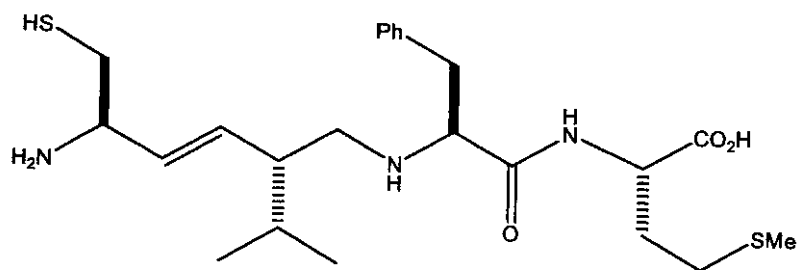


30



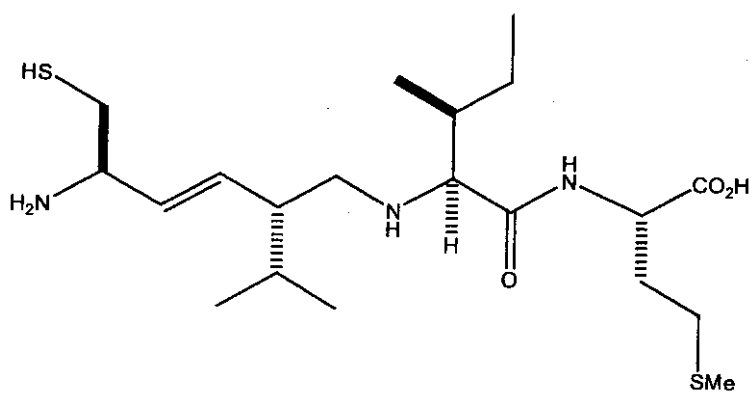
(PA031) ,

10



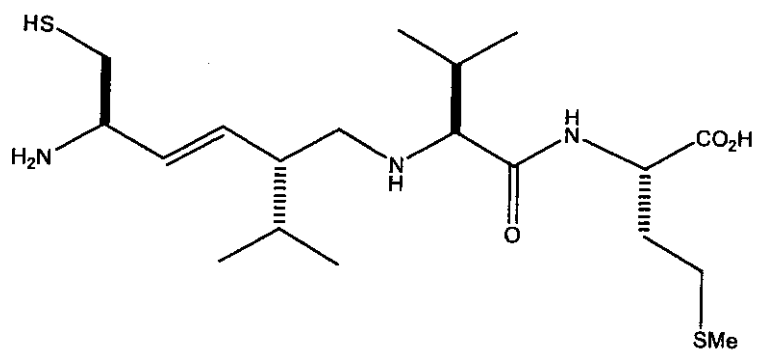
(PA041) ,

20



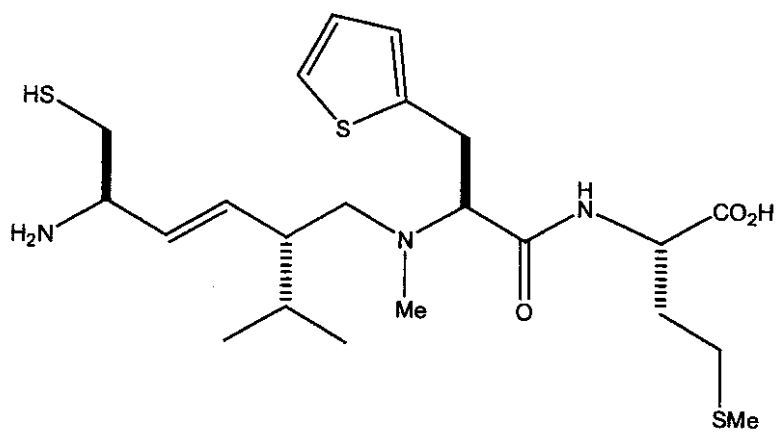
(PA051) ,

30



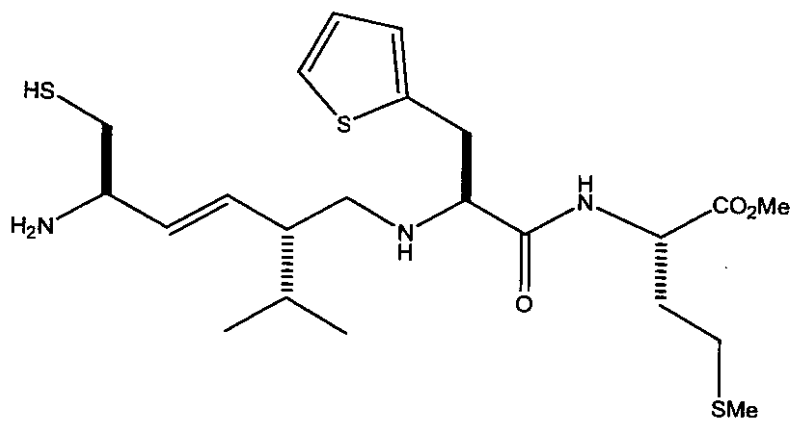
(PA061) ,

40



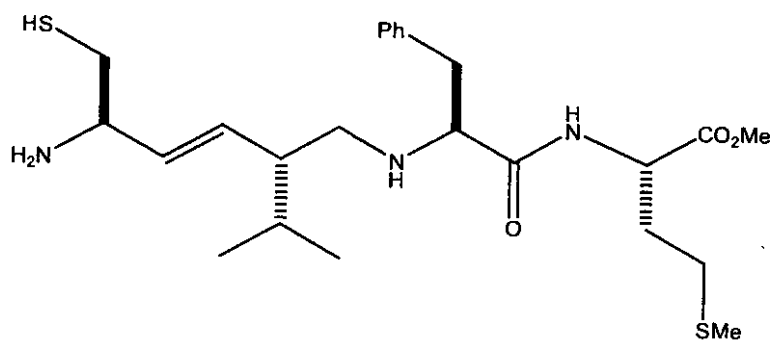
(PA071) ,

10



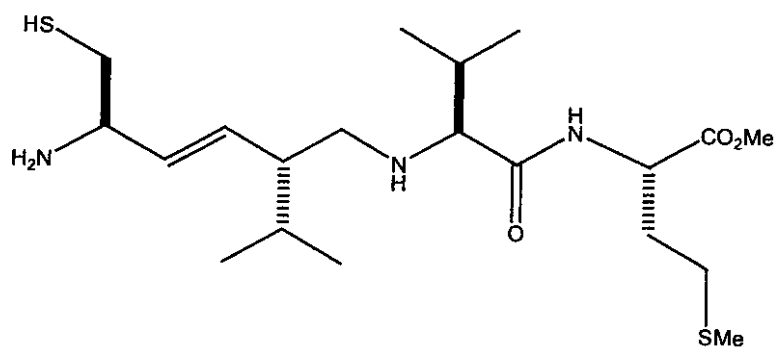
(PA081) ,

20



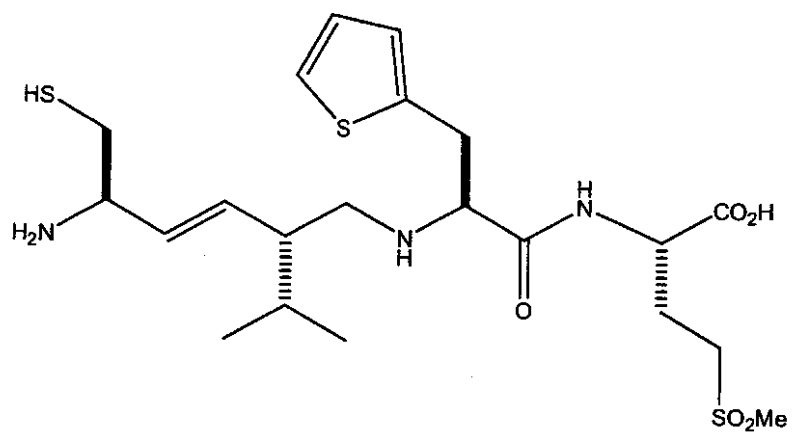
(PA091) ,

30



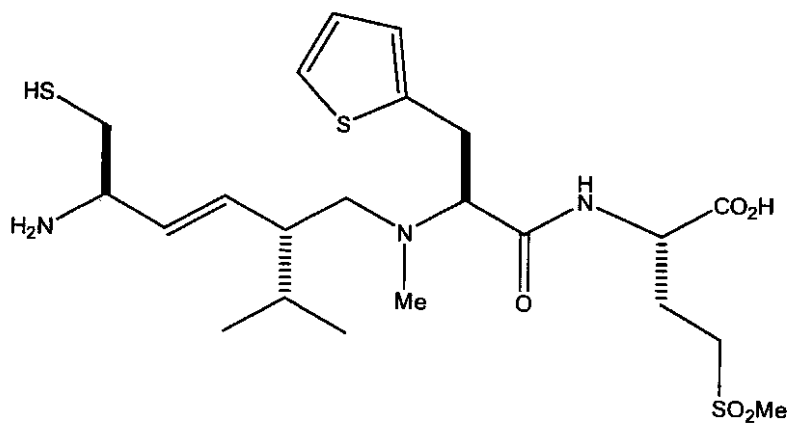
(PA101) ,

40



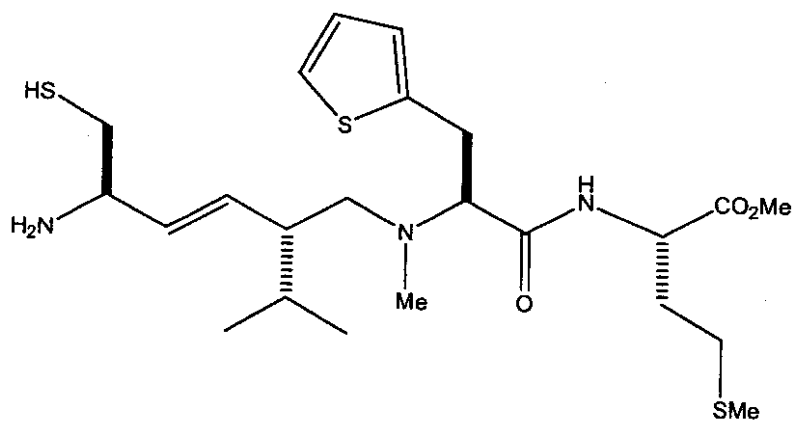
(PA111) ,

10



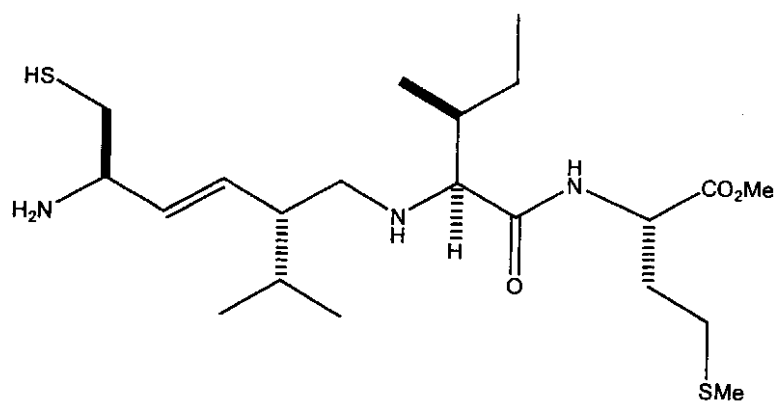
(PA121) ,

20



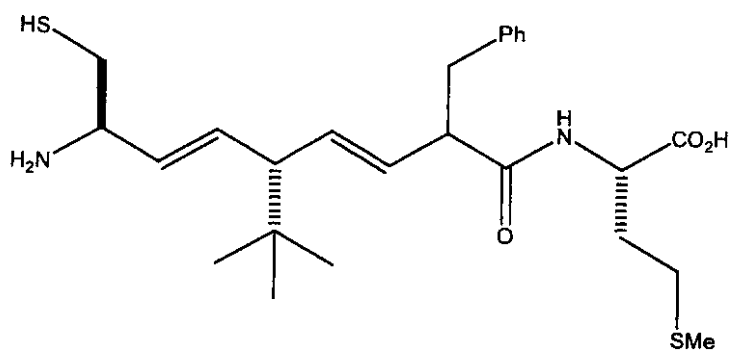
(PA131) ,

30



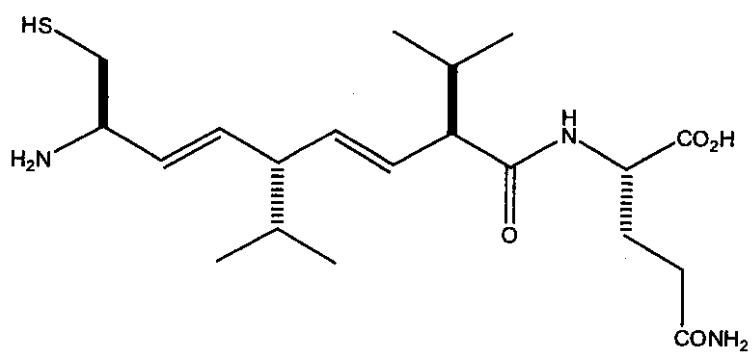
(PA141) ,

40



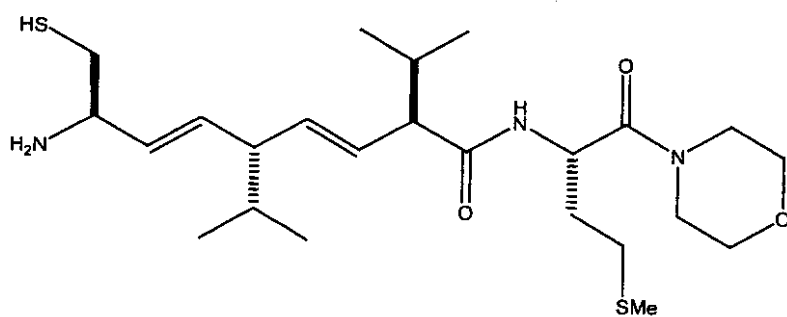
(PD012) ,

10



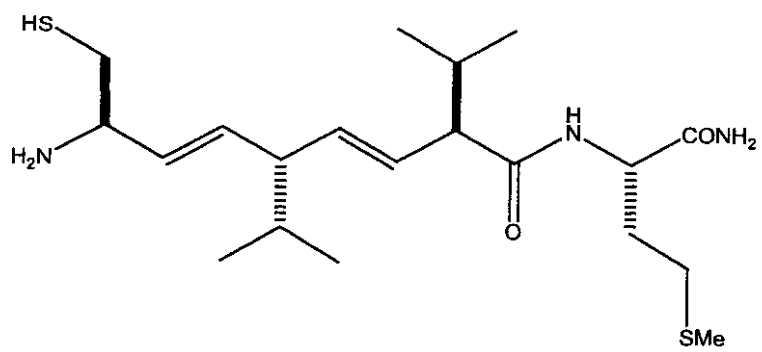
(PD022) ,

20

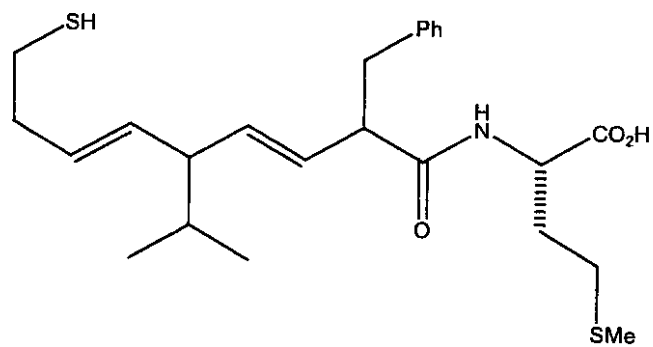


(PD032) ,

30

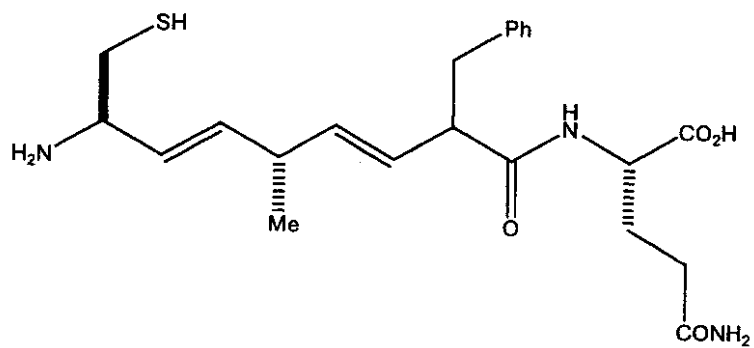


(PD042) ,



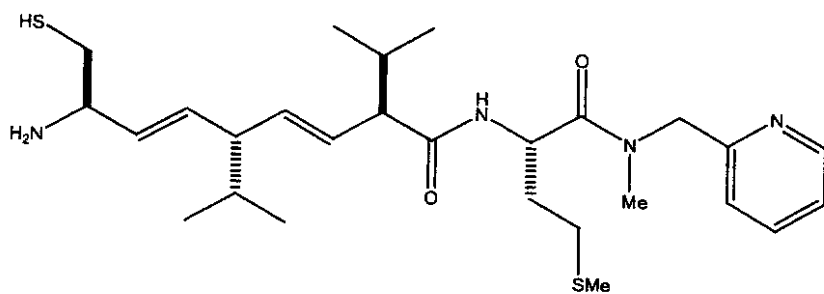
(PD052) ,

10



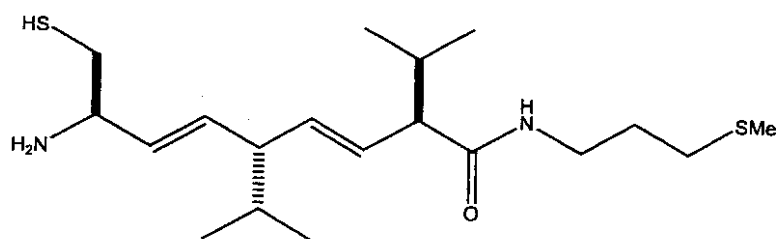
(PD062) ,

20



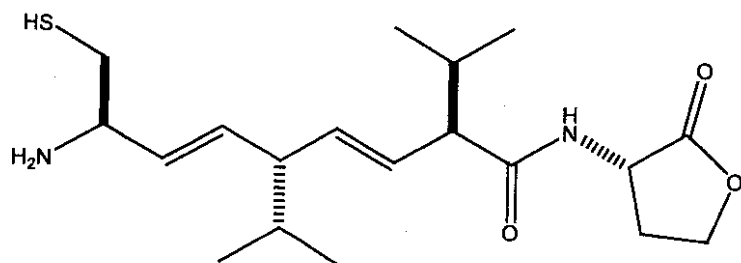
(PD072) ,

30

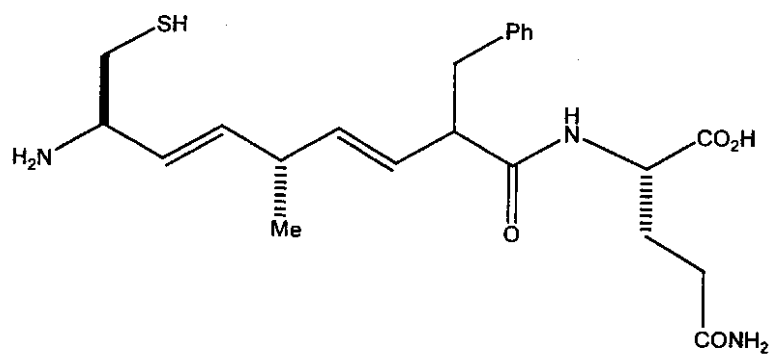


(PD082) ,

40

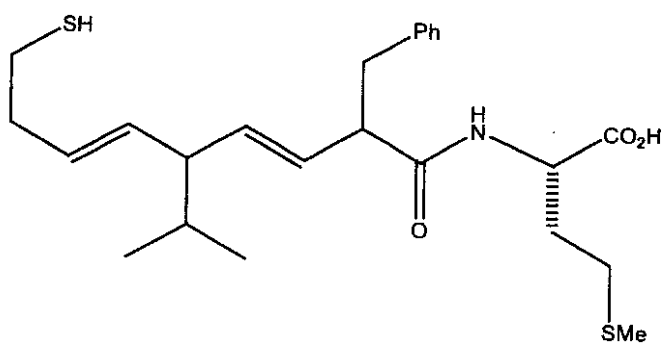


(PD092) ,



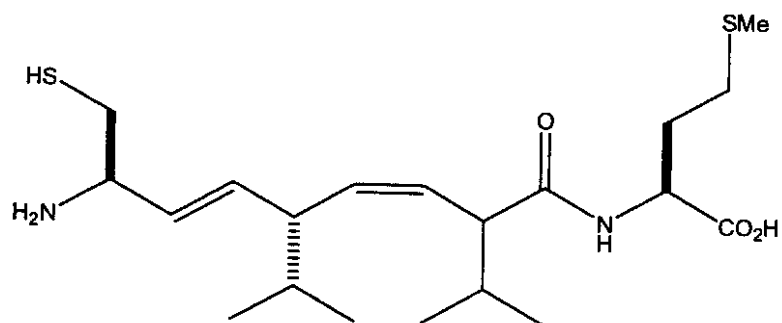
(PD102) ,

10



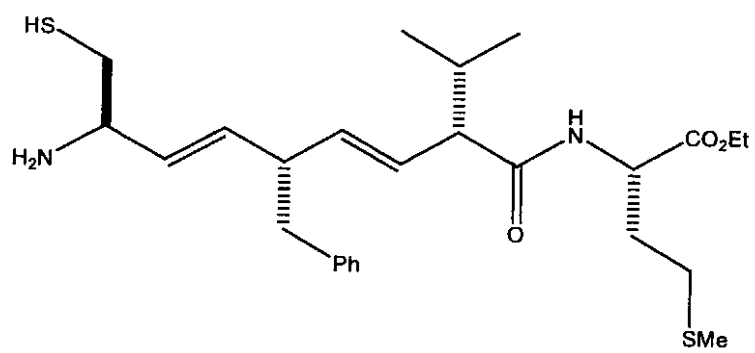
(PD112) ,

20

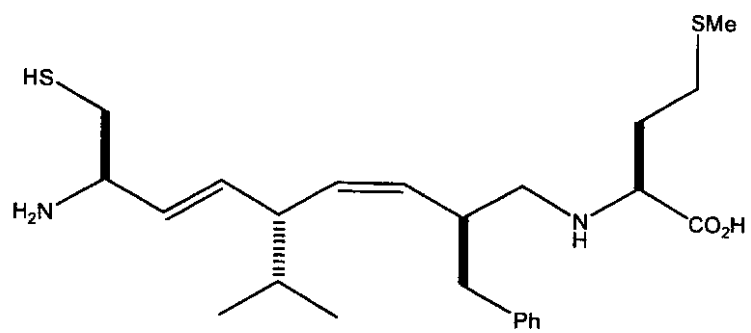


(PD122) ,

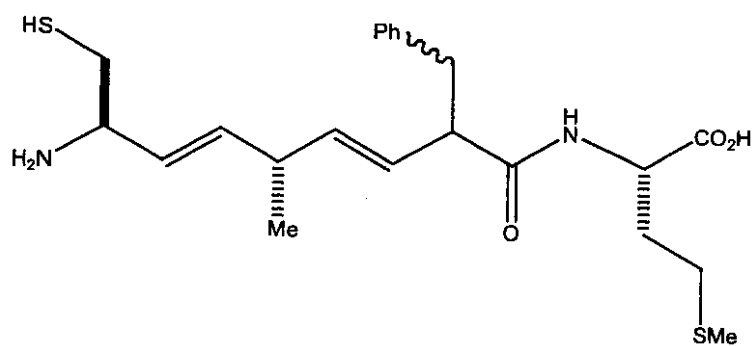
30



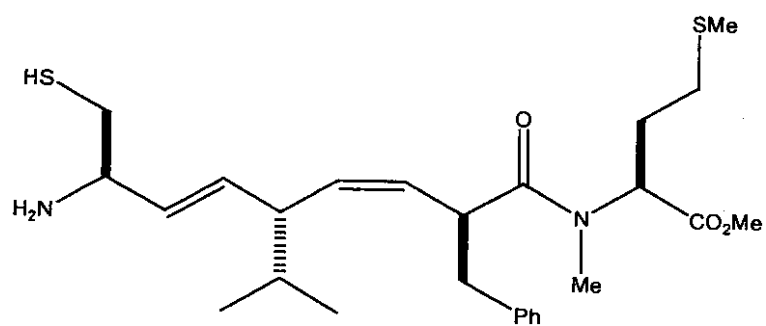
(PD421) ,



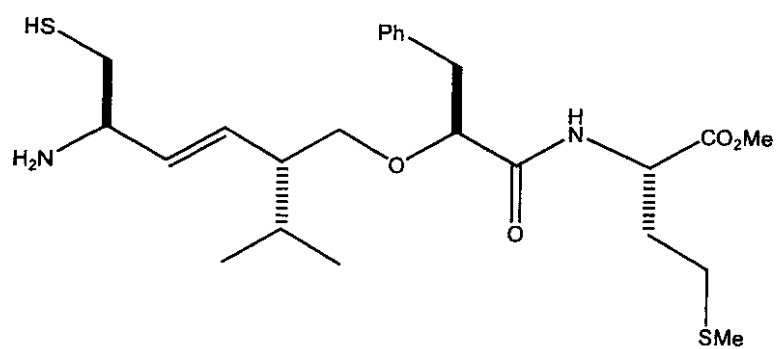
(PD431) ,



(PD441) ,



(PD451) ,

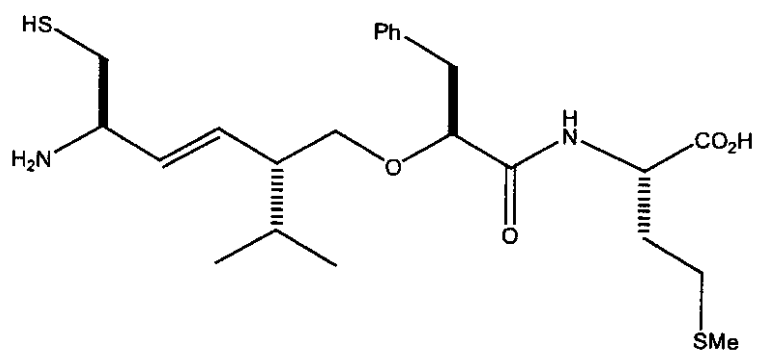


(PE011) ,

10

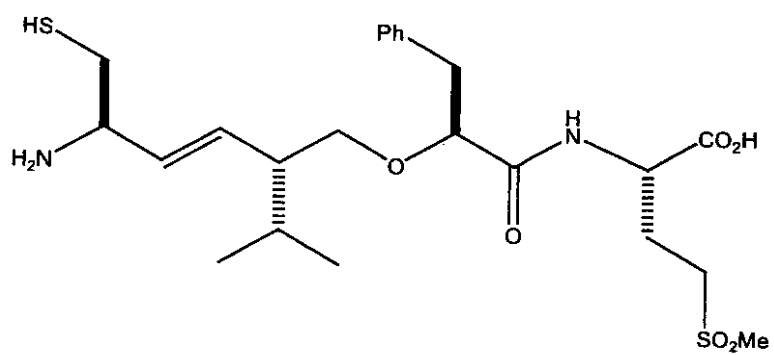
20

30



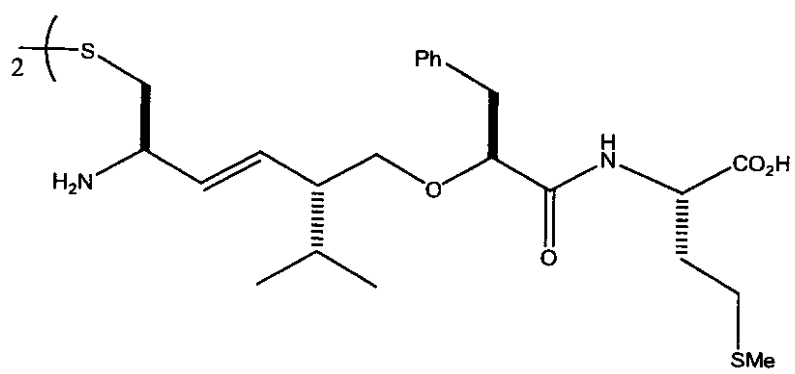
(PE021) ,

10



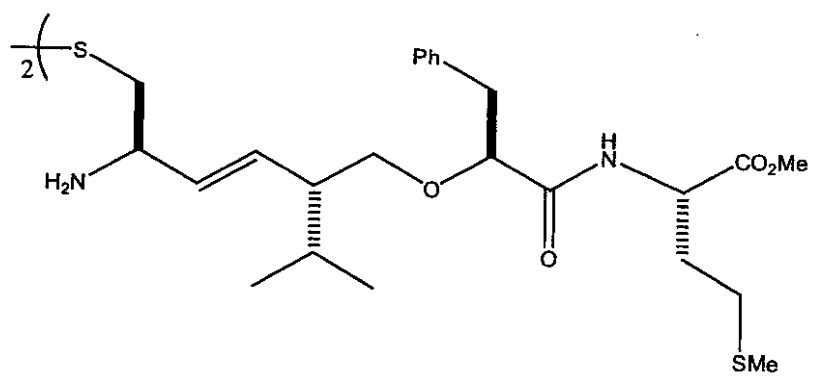
(PE031) ,

20

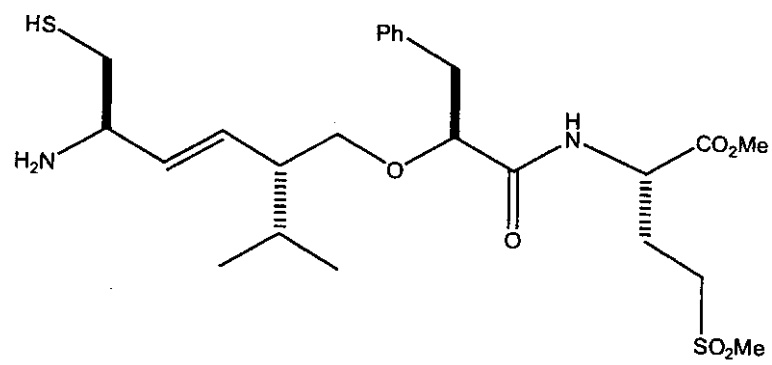


(PE041) ,

30

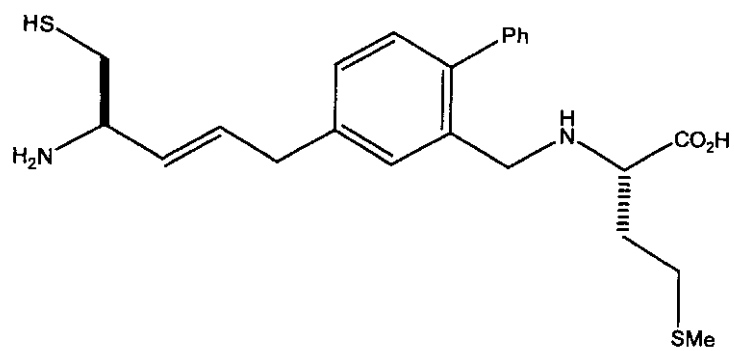


(PE051) ,



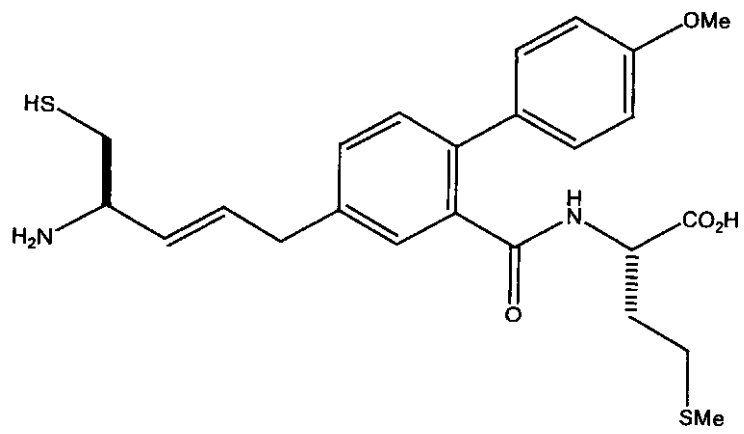
(PE061) ,

10



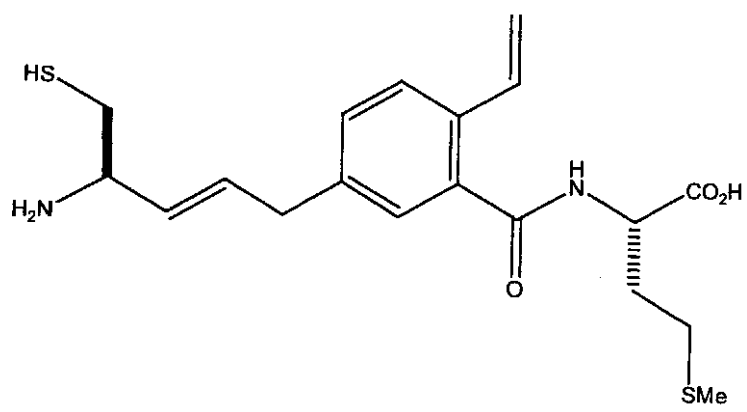
(PM121) ,

20



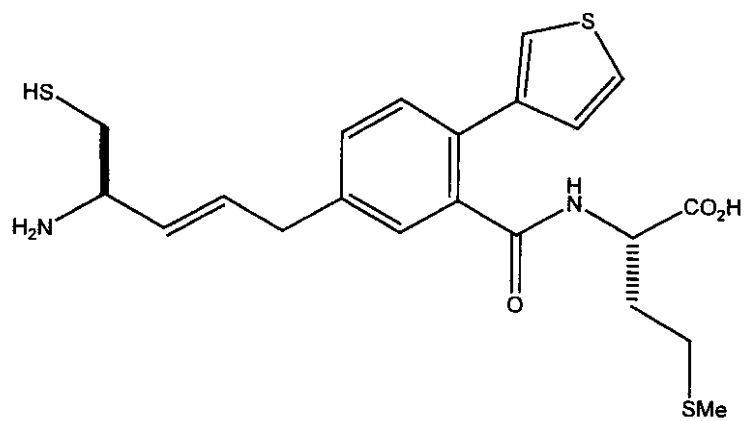
(PM011) ,

30



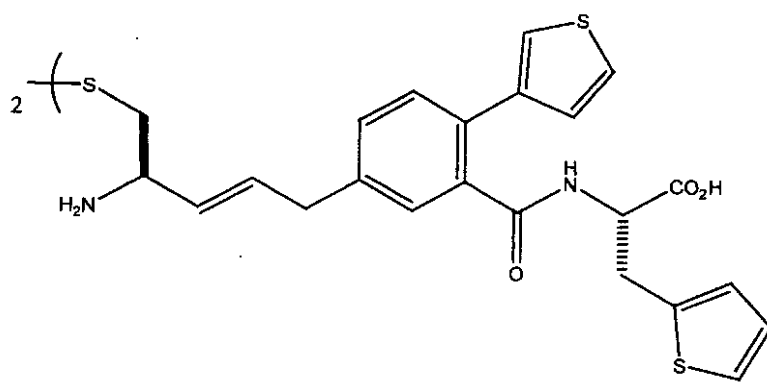
(PM012) ,

40



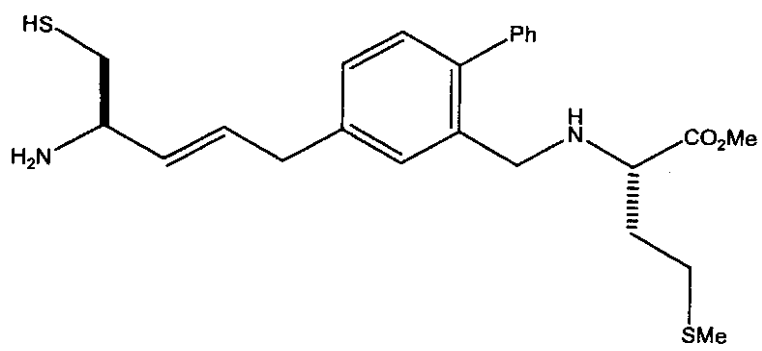
(PM021) ,

10



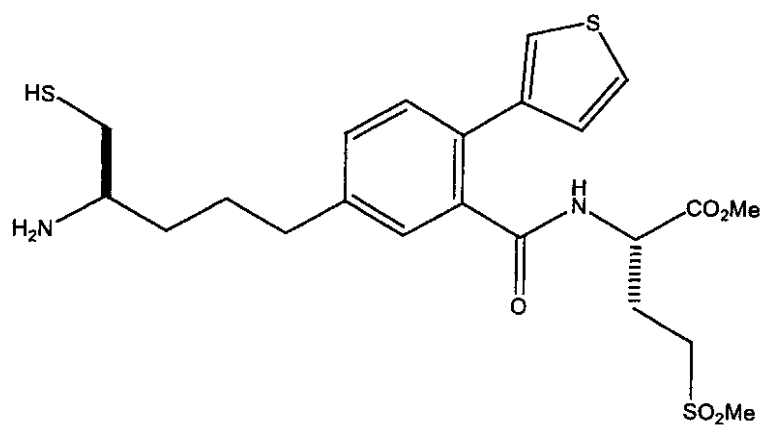
(PM022) ,

20



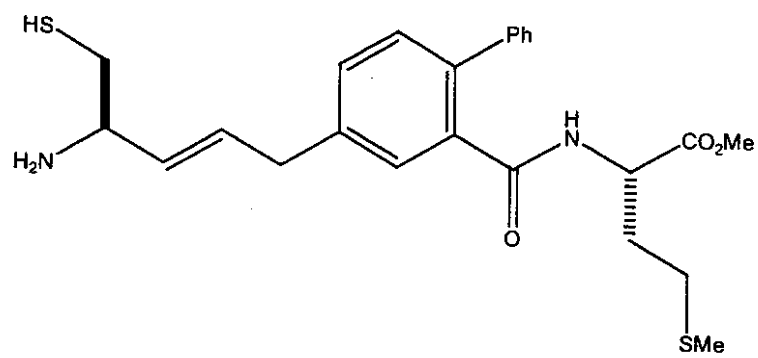
(PM031) ,

30

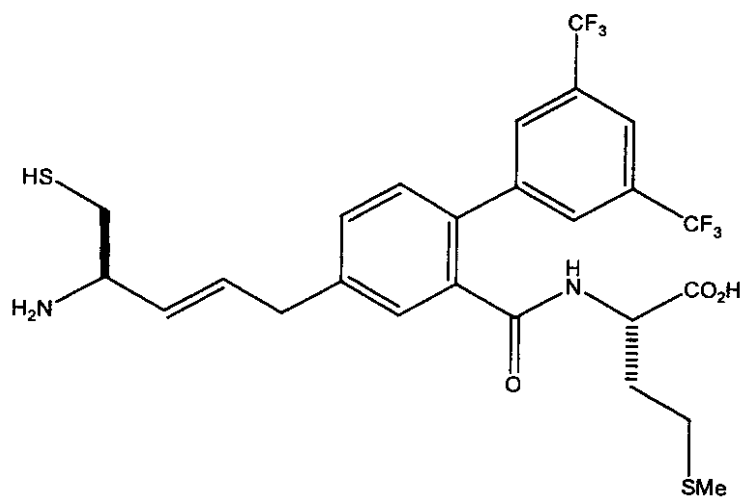


(PM032) ,

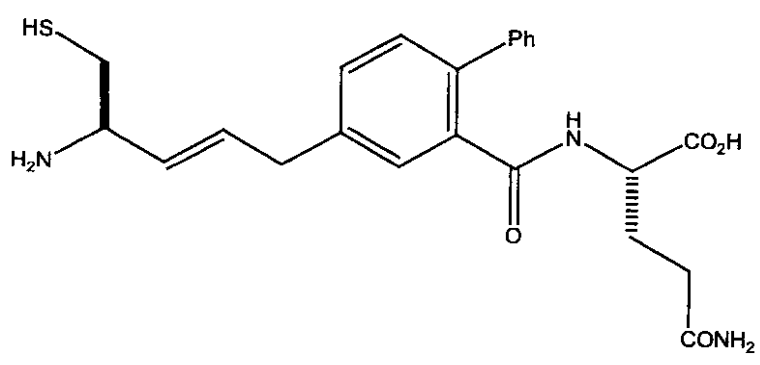
40



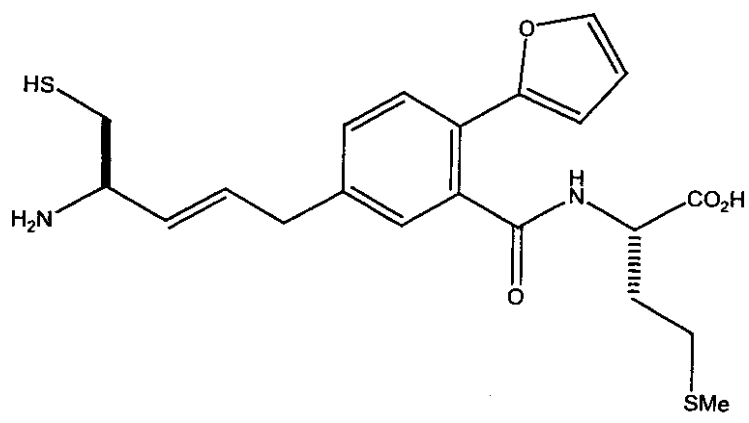
10



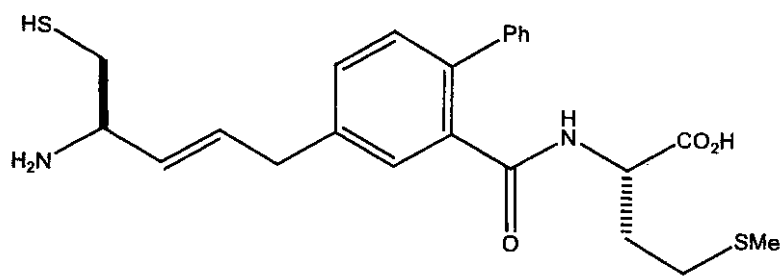
20



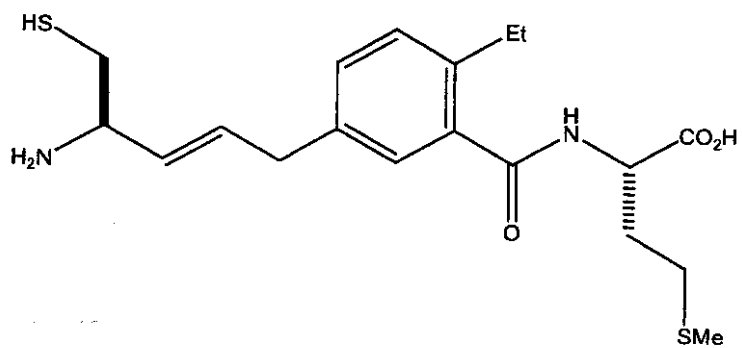
30



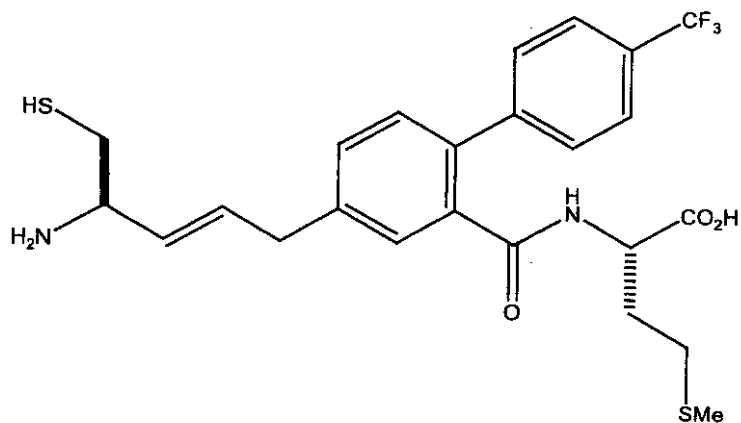
40



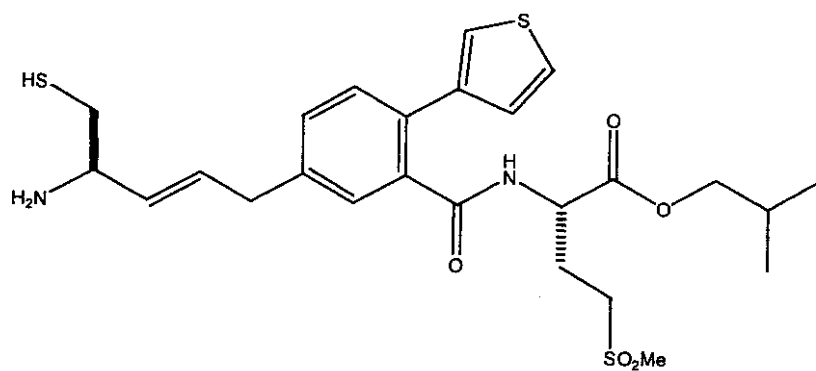
(PM061) ,



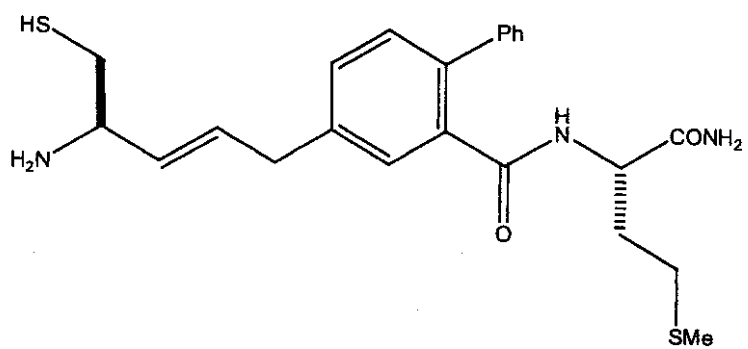
(PM062) ,



(PM071) ,

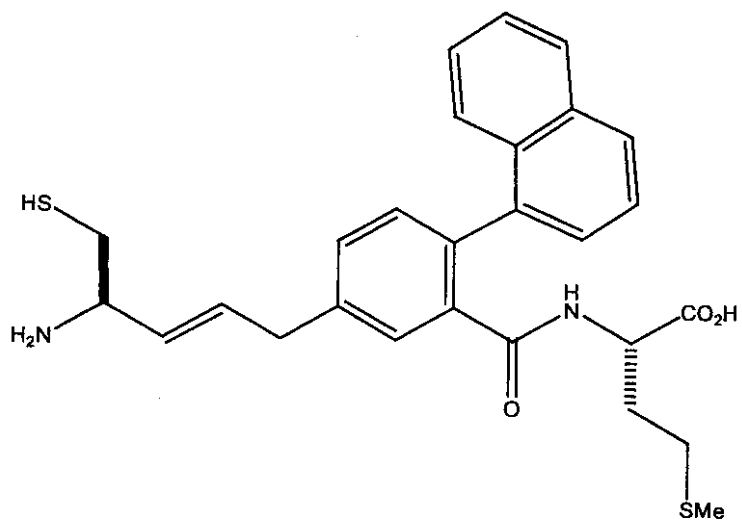


(PM072) ,



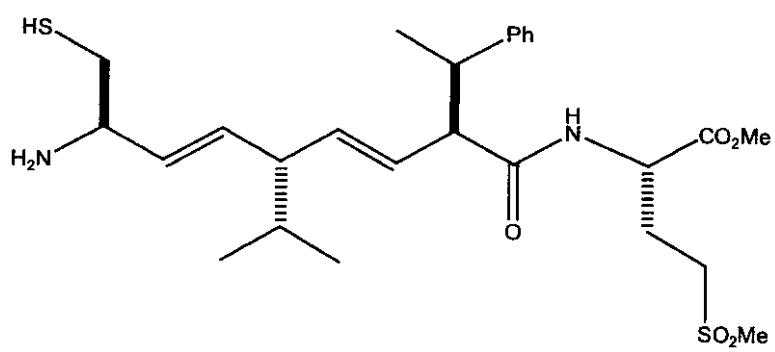
(PM081) ,

10



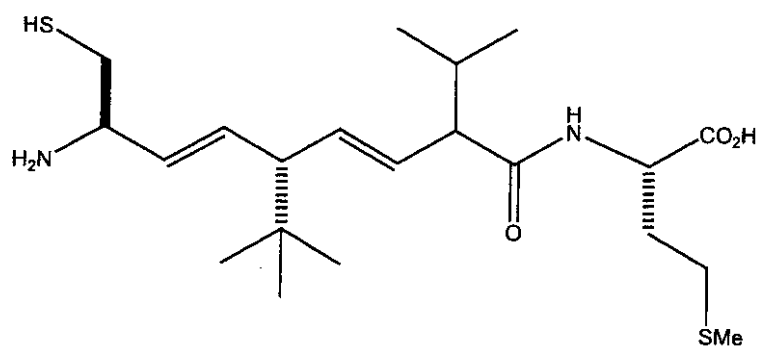
(PM082) ,

20



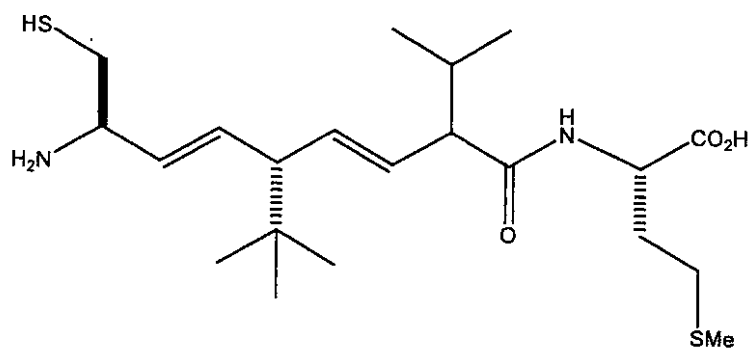
(PD132) ,

30

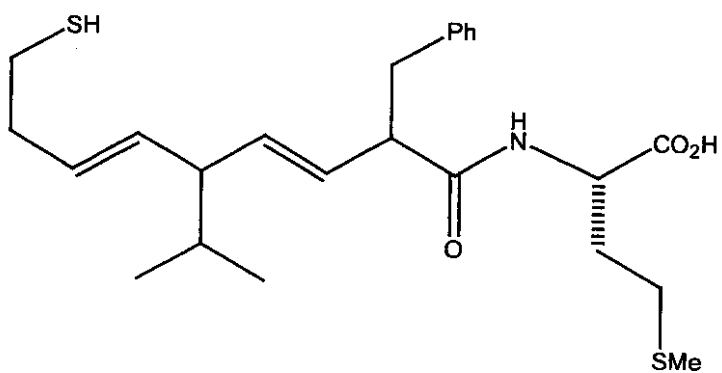


(PD142) ,

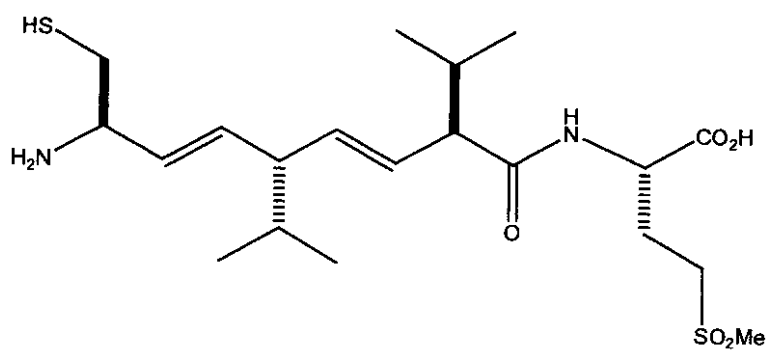
40



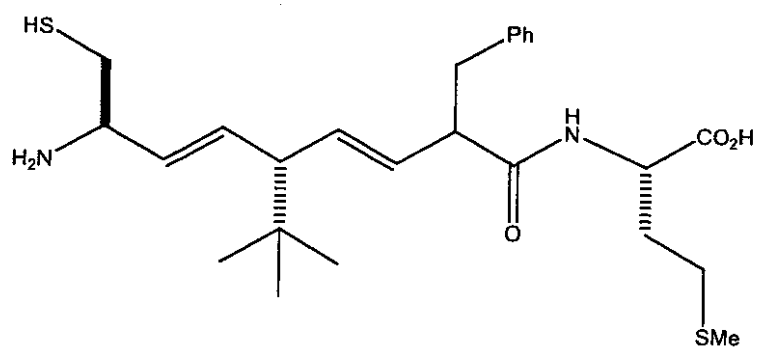
(PD152) ,



(PD162) ,



(PD172) ,

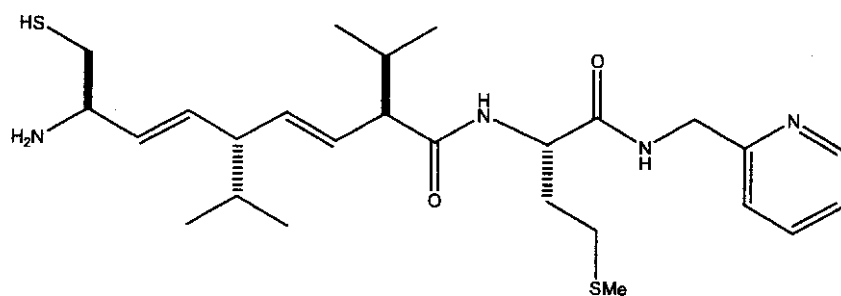


(PD182) ,

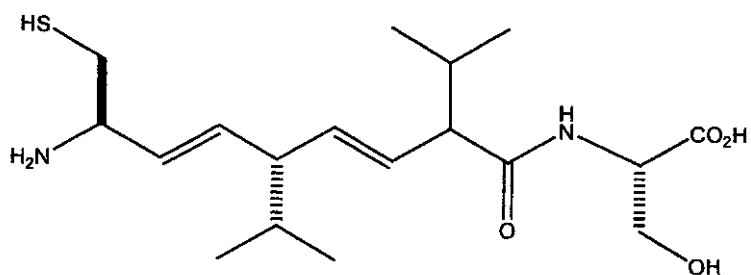
10

20

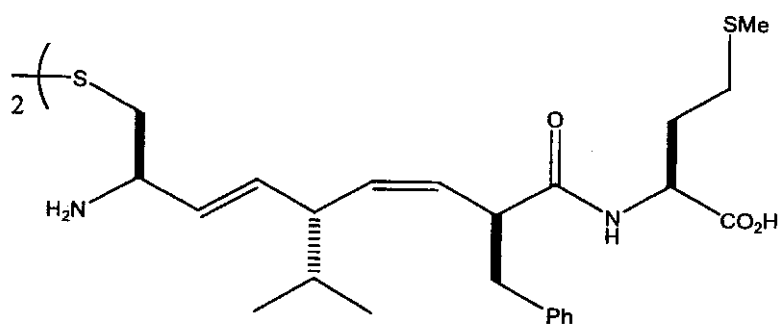
30



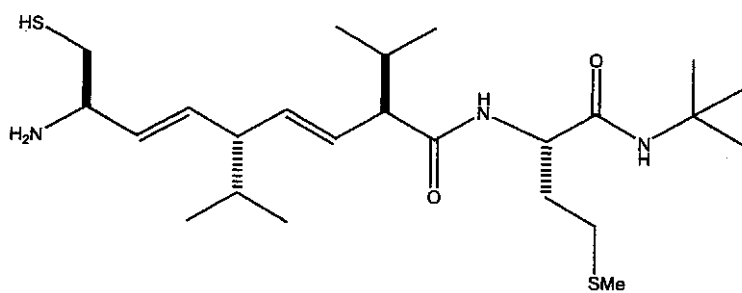
(PD192) ,



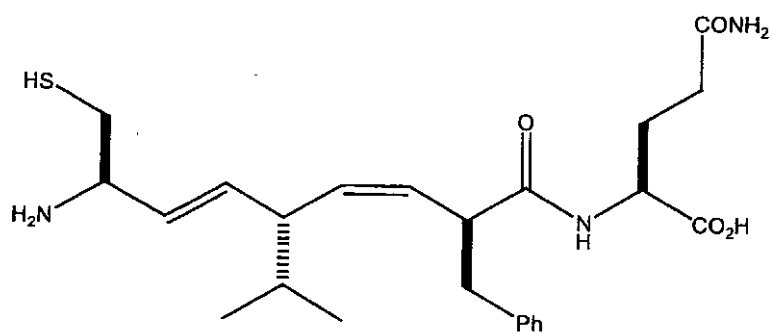
(PD202) ,



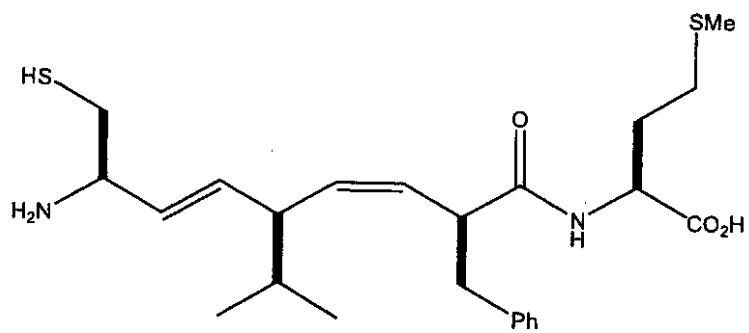
(PD212) ,



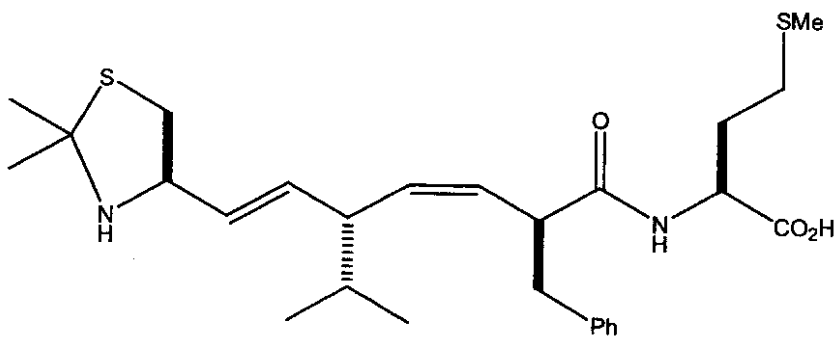
(PD222) ,



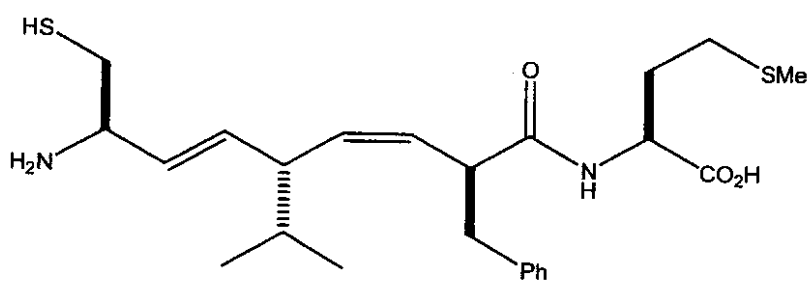
(PD301) ,



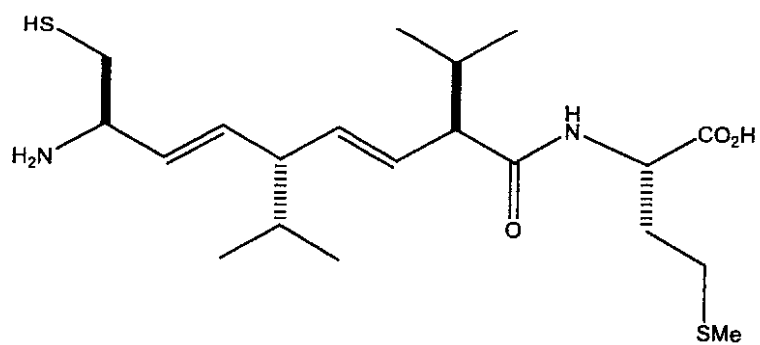
(PD311) ,



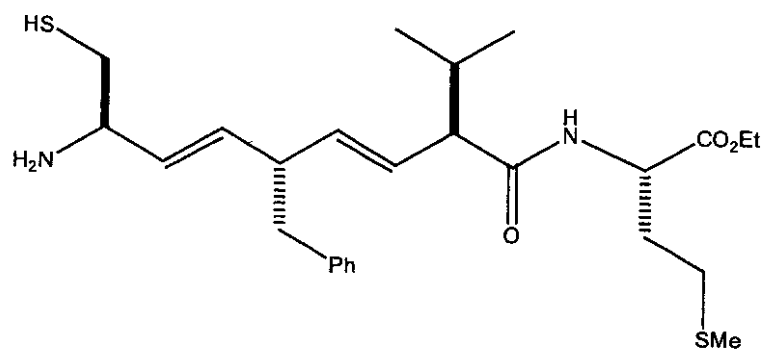
(PD321) ,



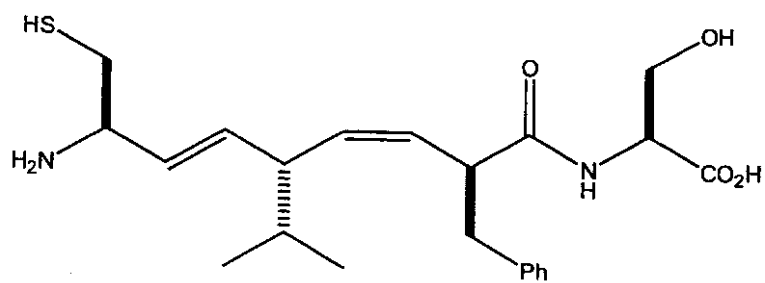
(PD331) ,



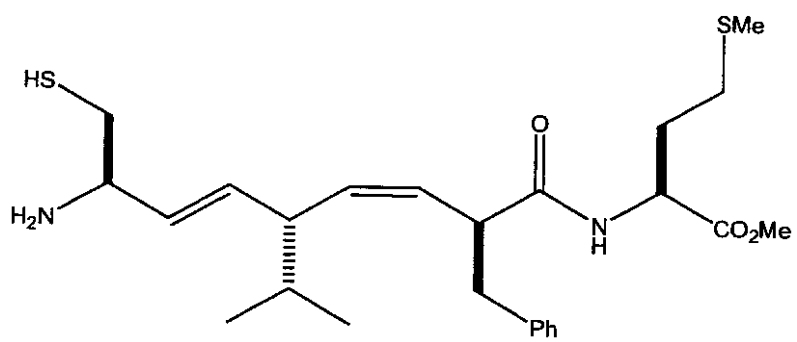
(PD341) ,



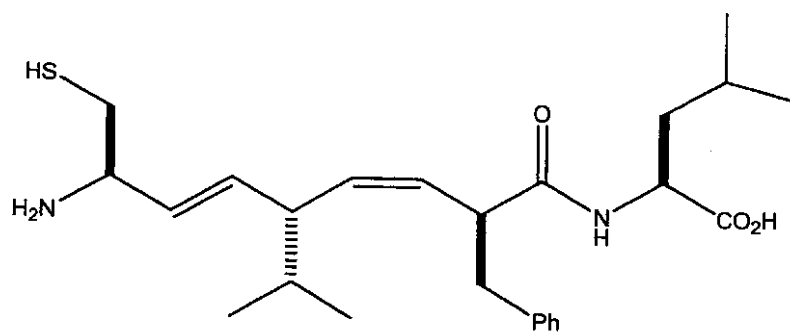
(PD351) ,



(PD361) ,



(PD371) ,

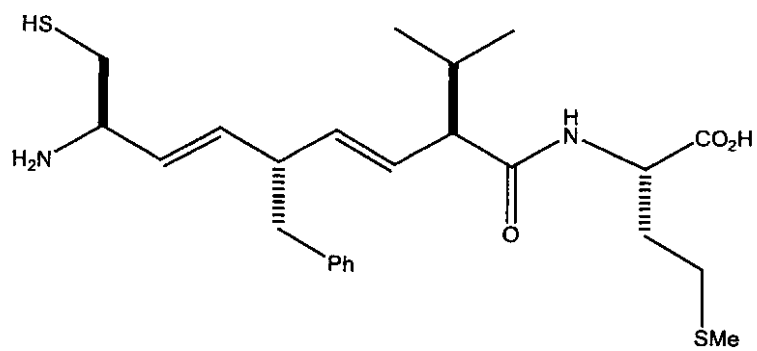


(PD381) ,

10

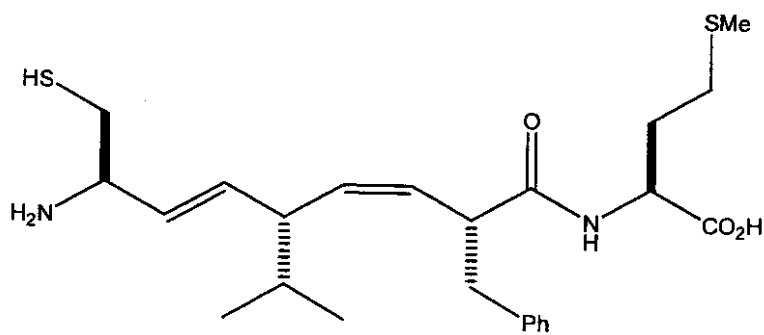
20

30



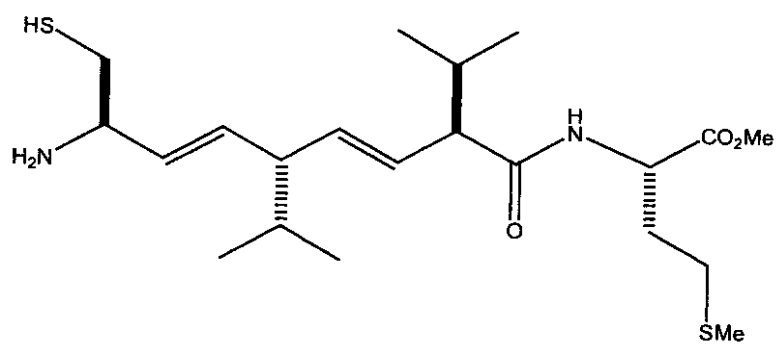
(PD391) ,

10



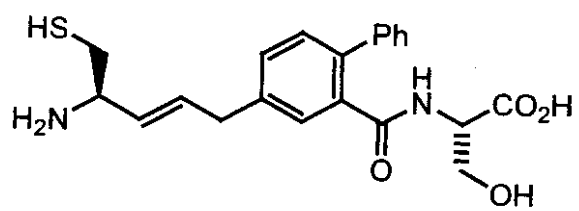
(PD401) ,

20

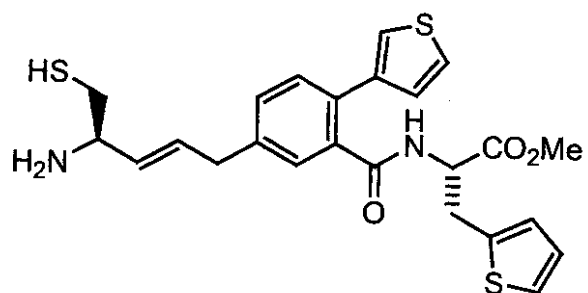


(PD411) ,

30

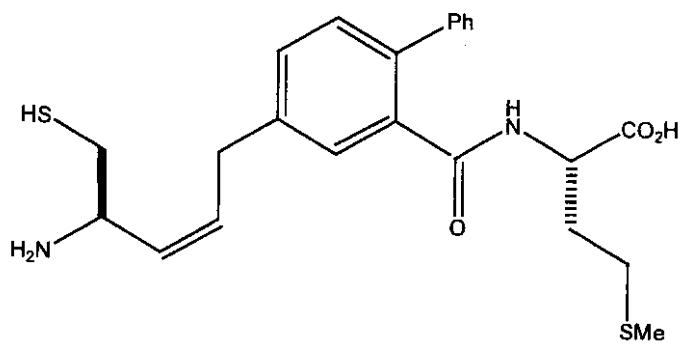


(PM091) ,

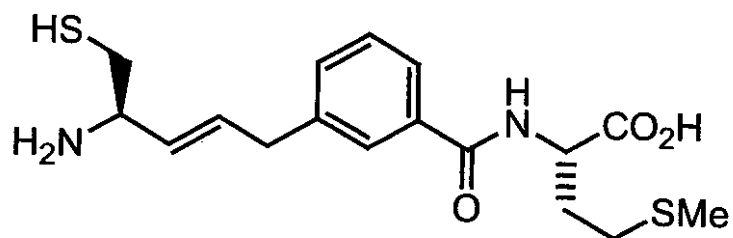


(PM092) ,

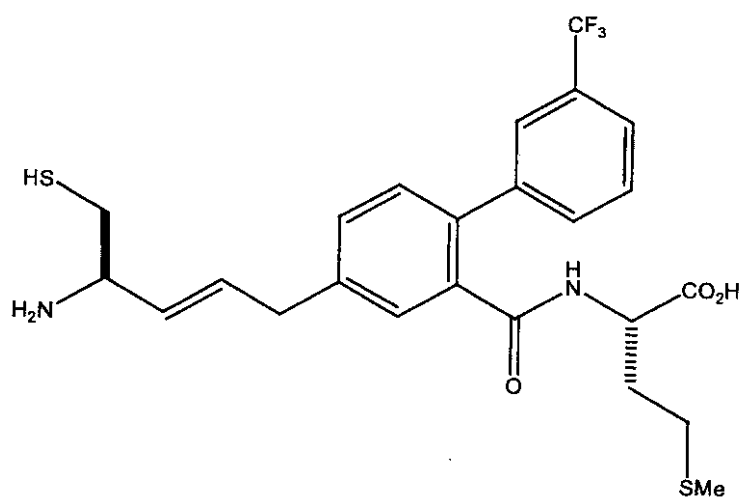
40



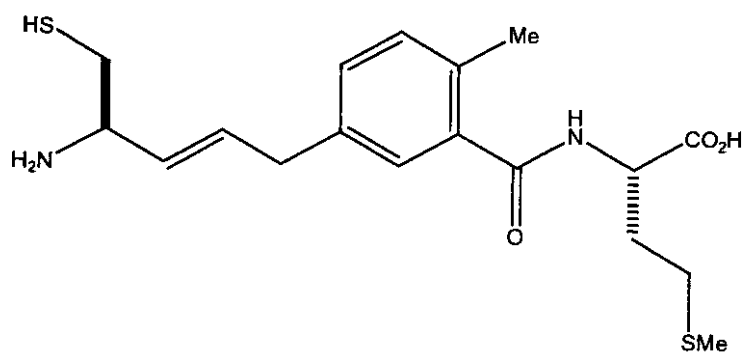
(PM101) ,



(PM102) ,



(PM111) ,



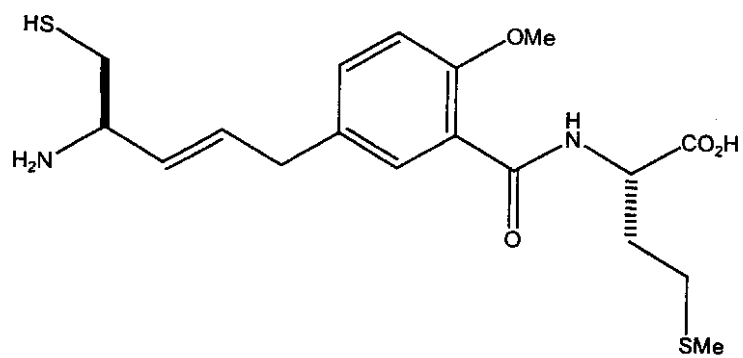
(PM112) ,

10

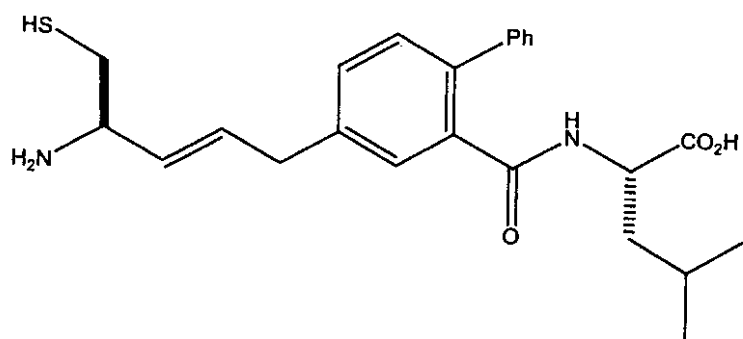
20

30

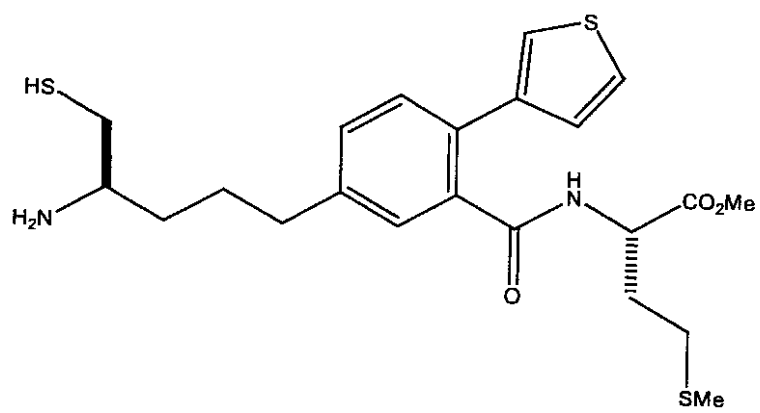
40



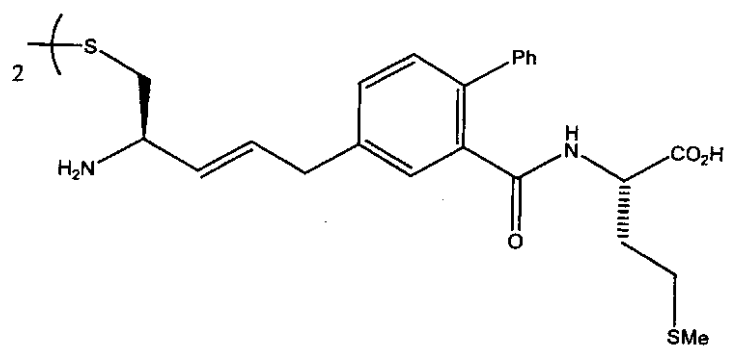
10



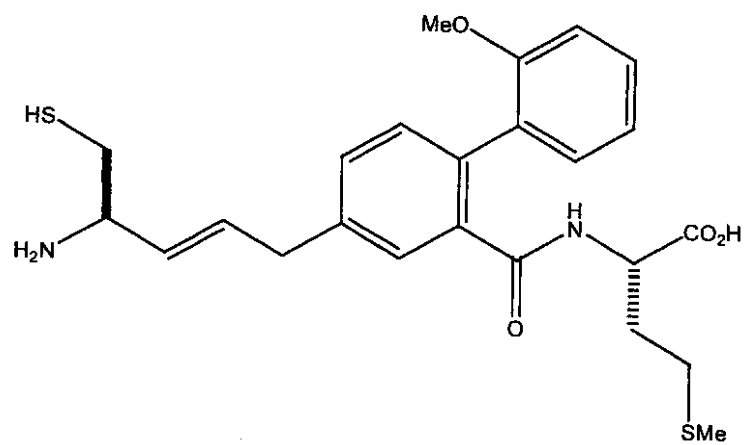
20



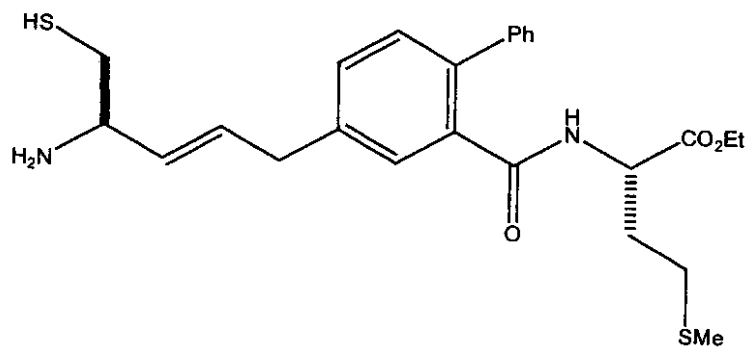
30



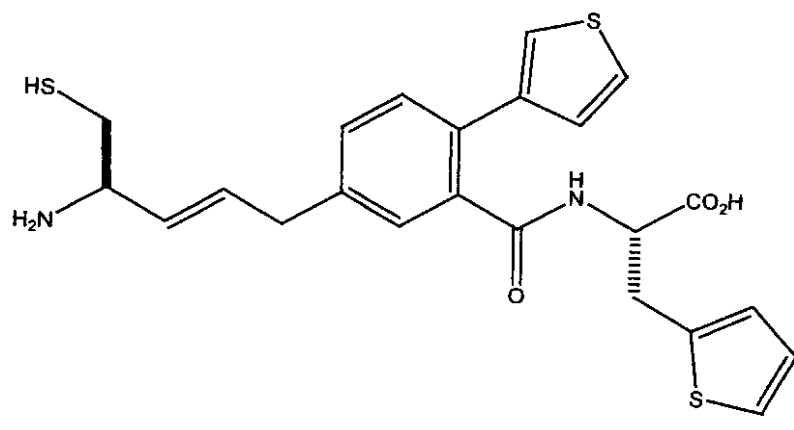
40



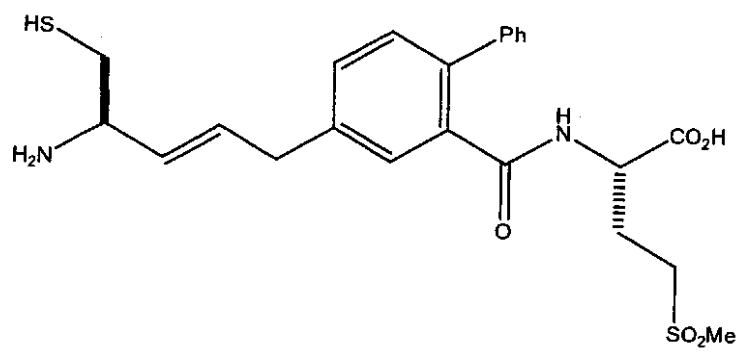
10



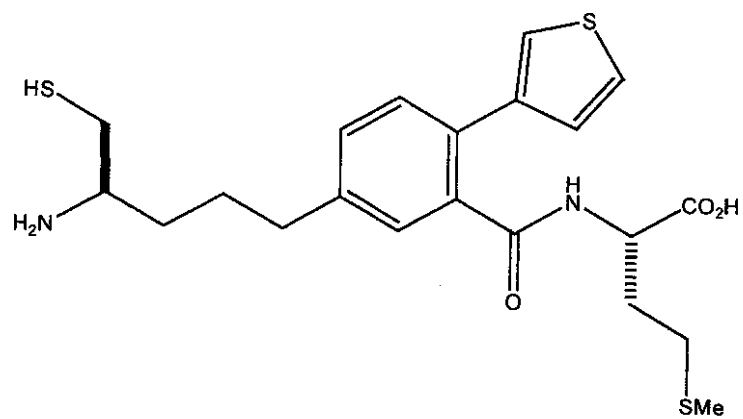
20



30

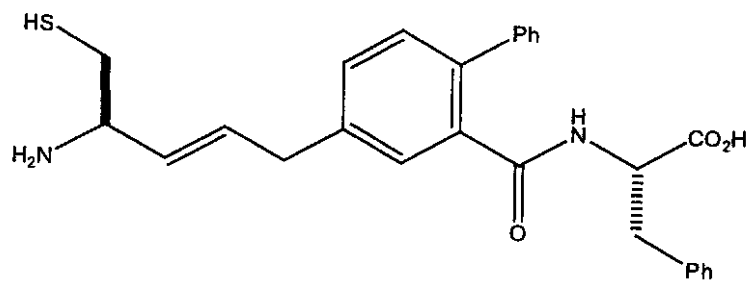


40



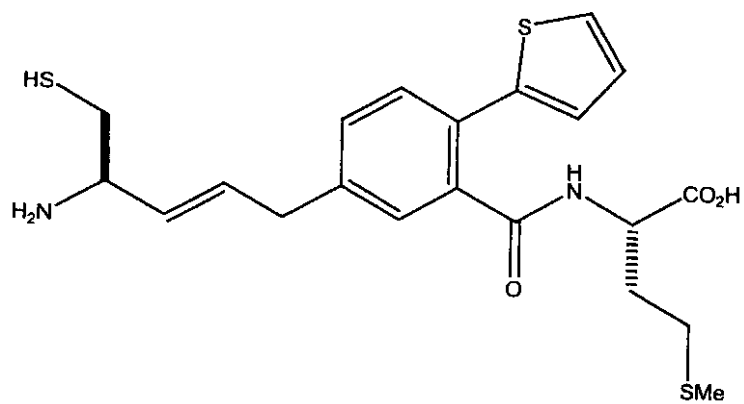
(PM162) ,

10



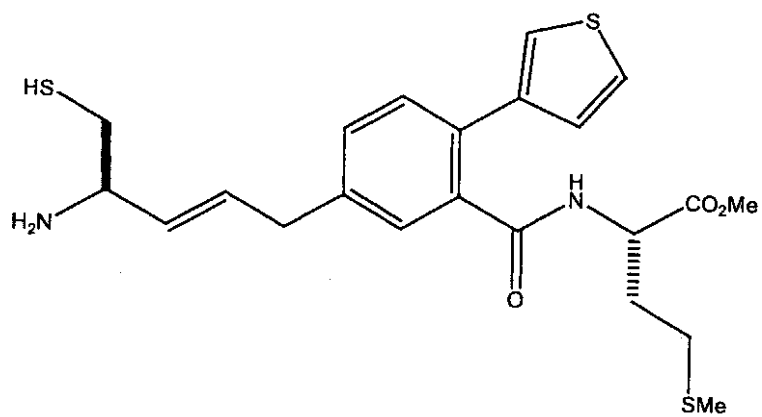
(PM172) ,

20



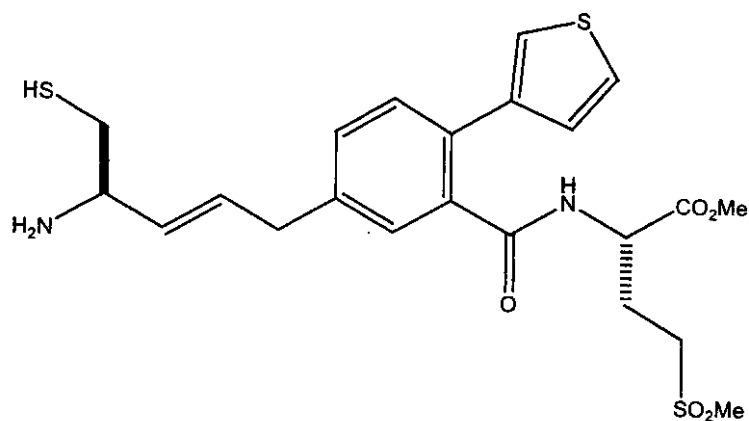
(PM182) ,

30



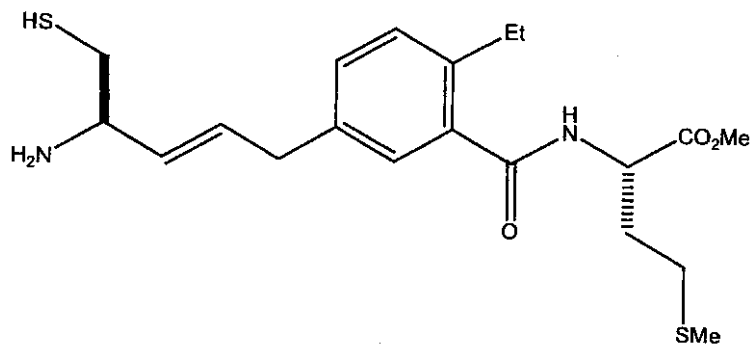
(PM192) ,

40



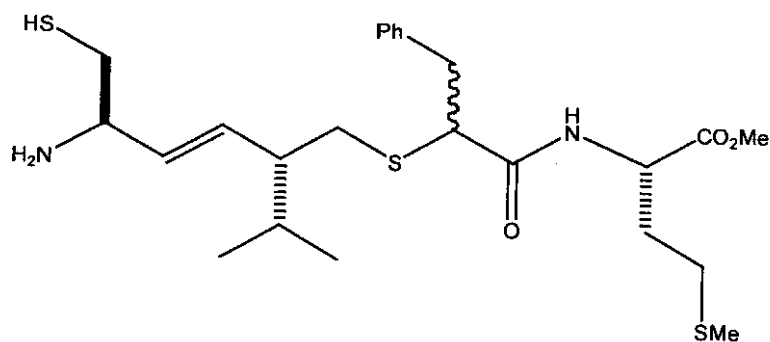
(PM202) ,

10



(PM212) ,

20



(PT011) ,

30

又はそれらの薬理的に受容し得る塩。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

本発明は人間の癌の治療に有用なペプチド類似物 (peptidomimetics) に関する。

ラス (ras) は凡ての人間の癌の20%中に広く存在する腫瘍遺伝子である。特にラス腫瘍遺伝子は凡ての肺癌中の約30%、凡ての骨髄白血病の30%、凡ての結腸直腸癌の50%、及び凡ての膵臓癌の90%中に見出される。

Barbacid, M., Ann. Rev. Biochem., 56 ; 779 (1987) , Bos, J. L., Cancer Res. 49 : 4682 (1989) 。ラスの突然変異の例はH-ras、K-ras及びN-rasを含む。

小さなGTP加水分解蛋白の上科 (superfamily) の他のメンバーと同様に、ラスコード化 (ras-encoded) 蛋白は膜連合 (association) 及び生物学的機能のために翻訳後プロセッシングを必要とする。Maltese, W.A., FASEB Journal, 4 : 3319 (1990) , Hancock, J. F. 他, Cell, 57 : 1167 (1989) 。

ラス蛋白の翻訳後プロセッシングは、短いカルボキシ末端コンセンサス配列、即ちC A A Xボックスにより信号を送られ、どのイソプレニル基 (ファルネシル (farnesyl) 又はゲラニルゲラニル (geranyl geranyl)) が付着さるべきかを指示する。ラス (Ras)、ラミンB (lamin B) 及び - トランスデューシン (- transducin) の如きファルネシル化された (farnesylated) 蛋白に対してはCはシステイン、Aは脂肪族アミノ酸、そしてXはメチオニン、セリン又はグルタミンである。Rap、Rab、Rho及び他の小さなGTP結合蛋白の如きゲラニルゲラニル化された蛋白は、同様なC A A X配列を有し、そこで

40

50

はXは通常のロイシンであり、又は時にはフェニルアラニンである。

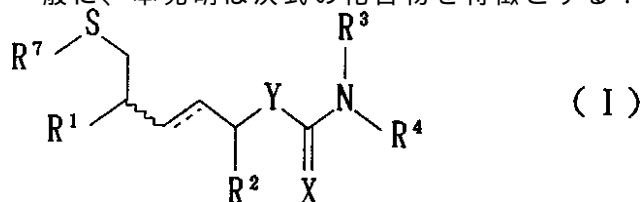
ラスコード化蛋白の翻訳後プロセッシングは少なくとも三つのステップを含む。第1に、ファルネシルピロホスフェートとの反応はCys¹⁸⁶残基にファルネシル基を付着させる。第2に、特定のプロテアーゼが三つのカルボキシ末端アミノ酸を分割(cleave)する。第3に、カルボン酸末端はメチルエステルへとメチル化される。ファルネシルトランスフェラーゼ酵素(Fase)は蛋白へのファルネシル基の付着を媒介する。ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼI酵素(GGIase)は蛋白へのゲラニルゲラニル基の付着を媒介する。

ラス蛋白の翻訳後のプロセッシング、特にファルネシル化(farnesylation)は生体内のラス蛋白機能に対して臨界的である。Faseの上流で、ラス蛋白のファルネシル化は、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤であるロバスタチン(lovastatin)又はコンパクトイン(compactin)の如きメヴァロネート(mevalonate)合成阻害剤により阻害され得る。短かいペプチド又はペプチド類似基剤によるFaseの直接の阻害も又開示されている。

発明の概要

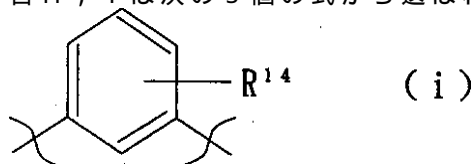
本発明はラス連合(ras-associated)の人間の癌の治療に有用なペプチド類似物を特徴とする。本発明の化合物はFaseによるラス蛋白の翻訳後変性(post-translational modification)を阻害し、それによりラス蛋白の機能をダウンレギュレートする。R⁷、R²、R⁴又はR⁵位置(例えば、下記の式I参照)における置換は、Fase及びGGIaseに対する本発明の化合物の特異性及び選択性を変調する(modulate)。本発明の化合物は関連するGGIaseによるラス蛋白の翻訳後変性を阻害し、これは又ラス蛋白機能のダウンレギュレーション(down-regulation)を生ずる。本発明のある化合物は、GGIaseよりもむしろ、Faseに対し選択的乃至特異的である。

一般に、本発明は次式の化合物を特徴とする：



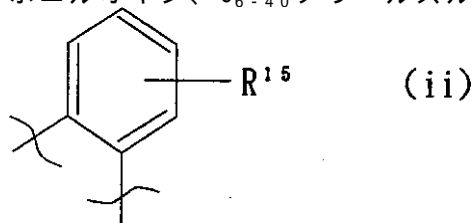
式中、R¹はH、NHR⁸又はNR⁸R⁹であり、ここで、R⁸はH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アシル、C₂₋₁₄アルキロキシカルボニル又は任意の他のアミノ保護基であり、又R⁹はC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アシル、又はC₂₋₁₄アルキロキシカルボニルであり；又はR⁷と一緒にする時50炭素原子より少ない二官能性有機部分；R²はH、C₁₋₈アルキル、(C₆₋₄₀アリール)(C₀₋₆アルキル)、又は(C₃₋₁₀ヘテロアリール)(C₀₋₆アルキル)；R³はH、C₁₋₆アルキル、又は(C₆₋₄₀アリール)(C₀₋₆アルキル)；R⁴はC₃₋₁₆シクロアルキル、(C₃₋₁₆ヘテロ環状基)(C₀₋₆アルキル)、(C₆₋₁₂アリール)-(C₀₋₆アルキル)、(C₃₋₁₆ヘテロアリール)(C₀₋₆アルキル)、C₂₋₁₄アルコキシカルボニル(又はXが2つの単結合Hである時、任意の他のアミノ保護基)、R⁵(CH-)(C=O)R⁶、R⁵(CH-)(C=S)R⁶、R⁵(CH-)(CH₂)R⁶、又はR⁵(CH₂-)、ここでR⁵はC₁₋₆アルキル、(C₃₋₁₀ヘテロ環状基)(C₀₋₆アルキル)、(C₃₋₁₀ヘテロアリール)(C₁₋₆アルキル)、ヒドロキシメチル、-(CH₂)_n-A-(CH₂)_m-CH₃、-(CH₂)_n(C=O)NH₂、又は-(CH₂)_n(C=O)NH(CH₂)_mCH₃(ここでAはO、S、SO又はSO₂、nは0、1、2又は3、そしてmは0、1又は2)、又は天然に生成するアミノ酸の任意の他の側鎖；そしてR⁶はH、NH₂、NHOH、C₃₋₁₆ヘテロ環状基、C₃₋₁₆ヘテロアリール、NR¹⁰R¹¹、OR¹²、NH¹⁰OR¹¹、NHOR¹³、又は任意の他のカルボキシル保護基(例えば、ここでR⁴はR⁵(CH-)(C=O)R⁶、そしてR⁶は例えばOR¹²)又は任意の他のヒドロキシル保護基(例えば、ここでR⁴はR⁵(CH-)(CH₂)OR¹²)；ここでR¹⁰及びR¹¹の各々は独立にH、C₁₋₆アルキル、(C₃₋₁₆ヘテロ環状基)(C₀₋₆アルキル)、又は(C₃₋₁₆ヘテロアリール)(C₀₋₆アルキル)、R¹²はH、C₁₋₆アルキル、(C₁₋₁₂アシル)オキシ(C₁₋₁₂アルキル)、(C₁₋₁₂アルキル)オキシ(C₁₋₁₂アルキル)、C₂₋₁₄アルキロキシカルボニル、又はR⁴がR⁵(CH-)(CH₂)R⁶の場合、任意の他のアミノ保護基であり、そしてR¹³はH、C

$1-6$ アルキル、又は (C_{6-40} アリール) (C_{0-6} アルキル) ; X は $=O$ 、 $=S$ 、又は二つの単結合 H ; Y は次の 5 個の式から選ばれる :



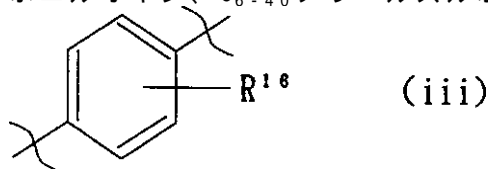
ここで R^{14} は H 、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{1-6} アシル、 C_{6-41} アリール、 C_{3-40} ヘテロ環状基、 C_{3-40} ヘテロアリール、 C_{1-12} アルキルスルホニルオキシ、 C_{1-12} ハロアルキルスルホニルオキシ、 C_{6-40} アリールスルホニルオキシ、又は C_{6-41} アリールオキシ ;

10



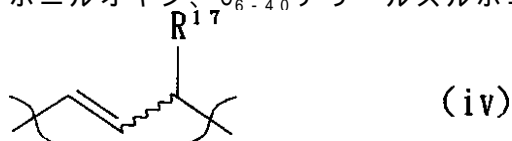
ここで R^{15} は H 、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{1-6} アシル、 C_{6-41} アリール、 C_{3-40} ヘテロ環状基、 C_{3-40} ヘテロアリール、 C_{1-12} アルキルスルホニルオキシ、 C_{1-12} ハロアルキルスルホニルオキシ、 C_{6-40} アリールスルホニルオキシ、又は C_{6-41} アリールオキシ ;

20

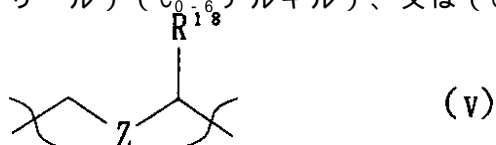


ここで R^{16} は H 、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{1-6} アシル、 C_{6-41} アリール、 C_{3-40} ヘテロ環状基、 C_{3-40} ヘテロアリール、 C_{1-12} アルキルスルホニルオキシ、 C_{1-12} ハロアルキルスルホニルオキシ、 C_{6-40} アリールスルホニルオキシ、又は C_{6-41} アリールオキシ ;

30



ここで R^{17} は H 、 C_{1-8} アルキル、(C_{6-40} アリール) (C_{0-6} アルキル)、(C_{3-10} ヘテロアリール) (C_{0-6} アルキル)、又は (C_{3-10} ヘテロ環状基) (C_{0-6} アルキル) ; 及び



40

ここで R^{18} は H 、 C_{1-8} アルキル、(C_{6-40} アリール) (C_{0-6} アルキル)、(C_{3-10} ヘテロ環状基) (C_{0-6} アルキル)、又は (C_{3-10} ヘテロアリール) (C_{0-6} アルキル)、及び Z は O 、 S 、 SO 、 SO_2 、又は NR^{19} であり、ここで R^{19} は H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、(C_{6-40} アリール) - (C_{0-6} アルキル)、 C_{3-10} ヘテロ環状基、(C_{3-10} ヘテロアリール) - (C_{0-6} アルキル)、又は C_{2-14} アルキルオキシカルボニル ; 又は R^{18} 及び NR^{19} を一緒にして二官能性の C_{6-40} アリールを形成する場合、二官能性の C_{3-12} ヘテロ環状基、又は二官能性の C_{3-12} ヘテロアリール ; そして R^7 は 50 炭素原子より少ない有機部分であるか、又は R^1 と一緒にする時は 50 炭素原子より少ない二官能性有機部分であり ; 又は薬として受容し得るその塩である。

本発明の化合物は、例えば化合物 PD301、PD311、PD321、PD331、PD341、PD351、PD361、P

50

D371、PD381、PD391、PD401、PD411、PD421、PD431、PD441、PD451、PD461、PD012、PD022、PD032、PD042、PD052、PD062、PD072、PD082、PD092、PD102、PD112、PD132、PD142、PD152、PD162、PD172、PD182、PD192、PD202、PD212、PD222、PA011、PA021、PA031、PA041、PA051、PA061、PA071、PA081、PA091、PA101、PA111、PA121、PA131、PA141、PE011、PE021、PE031、PE041、PE051、PE061、PT011、PM011、PM021、PM031、PM041、PM051、PM061、PM071、PM081、PM091、PM101、PM111、PM121、PM131、PM141、PM151、PM161、PM012、PM022、PM032、PM042、PM052、PM062、PM072、PM082、PM092、PM102、PM112、PM122、PM132、PM142、PM152、PM162、PM172、PM182、PM192、PM202、PM212及びPM222を包含する。

本発明の一つの観点において、発明の化合物はF Tase、G G Tase又は両者による腫瘍形成ラス蛋白の翻訳後変性を阻害する。かかる阻害はラス蛋白の正常細胞を癌細胞へ変換するラス蛋白の能力を減少又は閉塞する。式I - VIおよびVIII - XIの化合物はそれ故医薬において使用される（例えば、哺乳動物類、例えば人間におけるr a s - 連合腫瘍の治療の如き、ファルネシル化又はゲラニルゲラニル化蛋白により媒介された状態の治療）。

r a s - 連合腫瘍の例は次のものを含む；膀胱、胸、結腸、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓及び胃の腫瘍；リンパ球起源の造血腫瘍（急性リンパ球系白血病、B - 細胞リンパ腫、ブルキツツ（Burkitt's）リンパ腫）及び骨髓起源の造血腫瘍（急性及び慢性の骨髓性白血病、前骨髓球白血病）；間葉組織起源の腫瘍において（線維肉腫及び横紋筋腫の如き）；及び黒色腫、奇形がん腫、神経芽細胞腫、グリオーム及び角化棘細胞腫（上記Barbacid, 1987参照）

他の観点において、本発明は患者内のラス連合腫瘍を本発明の一又はより多くの化合物の医薬配合の有効量を患者に投与することにより治療する方法を包含する。

他の観点において、本発明は化合物R007D、R011D、R019D、R020D、R029D、R003E、R005E、R004T、R003M-R006M、R025M、R027M、R023D、R017M、R006A、R004A、R003A、R012A、R014D、R023M、R024D、R007E、R001A、R007T、R013D、R018M及びWittig試薬R012Mの如き開示された阻害剤化合物の合成中間体を包含する。

本発明の他の特徴及び利点は、以下の図面及び詳細な説明、及び添付の請求項から明らかであろう。

詳細な説明

A．略 語

ここに使用された略語は別に特定しなければ次のものである：B O C又はt-B O C（t - ブトキシカルボニル）；B O C₂O又はt B O C₂O（ジ - t - ブチルジカーボネート）；C M C（1 - シクロヘキシル - 3 - （2 - モルホ - リノエチル）カルボジイミド - メト - p - トルエンスルホネート）；D C C（ジクロロヘキシルカルボジイミド）；D I B A L（ジイソブチルアルミニウムヒドライド）；D M A P（4 - ジメチルアミノ - ピリジン）；D M E（1, 2 - ジメトキシエタン）；D M F（ジメチルホルムアミド）；E D C（1 - （3 - ジメチルアミノプロピル） - 3 - エチルカルボジイミド）；F C（シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー）；H M D S（ヘキサメチルジシラザイド、又はビス（トリメチル - シリル）アミドとして知られる）；H O B T（ヒドロキシベンゾトリアドールヒドレート）；H P L C（高圧液体クロマトグラフィー）；M T T（〔3（4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル） - 2, 5 - ジフェニル - 2 H - テトラゾリウムプロマイド〕）；X M M（N - メチルモルホリン）；P N B（p - ニトロベンジル）；R P（逆相）；T B A F（テトラブチルアンモニウムフルオリド）；T B S（t - ブチルジメチルシリル）；T F A（トリフルオロ酢酸）；T f（トリフルオロメタンスルホニル）；T f₂O（トリフルオロメタン - スルホン酸無水物）；T H F（テトラヒドロフラン）；T s C l（p - トルエン - スルホンクロリド）；及びT s O H（p - トルエンスルホン酸モノヒドレート）。

B．用 語

アルキル基は分岐又は非分岐炭化水素で、置換されても置換されなくてもよい。分岐アルキル基の例はイソプロピル、二級 - ブチル、イソブチル、三級 - ブチル、二級 - ペンチル

10

20

30

40

50

、イソペンチル、三級 - ペンチル、二級 - ヘキシル、イソヘキシル及び三級 - ヘキシルを包含する。置換アルキル基は一つ、二つ、三つ又はより多くの置換基を有してよく、それらは同一又は異なっていてよく、各々水素原子を置換える。置換基はハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、アミノ、保護アミノ、カルボキシ、保護カルボキシル、シアノ、メチルスルホニルアミノ、アルコキシ、アシルオキシ、ニトロ及び低級ハロアルキルである。

同様に、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、アルキロアリール、ヘテロアリール及びヘテロ環状基群は上記置換基の一又はより多くで置換され得る。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロオクチルである。アリール基は C_{6-40} 芳香環であり、ここで環は炭素原子で作られている（例えば、 C_{6-20} 又は C_{6-12} アリール基）。

ヘテロ環状基は炭素原子はN、O又はSの如き少なくとも一つのヘテロ原子を含む少なくとも一つの環構造を含む。ヘテロアリールは芳香族ヘテロ環状基である。ヘテロ環状基の例は次のものを含む；チアゾリル、2 - チエニル (thienyl)、3 - チエニル、3 - フリル、フラザニル (furazanyl)、2H - ピラン - 3 - イル、1 - イソベンゾフラニル、2H - クロメン (chromen) - 3 - イル、2H - ピロリル、N - ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソ - オキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、ピュリニル (purinyl)、フタラジニル、シンノリニル (cinnolinyl) 及びプテリジニル (pteridinyl)。

ヘテロ環状基は他の部分 (moiety) に、ヘテロ環状基の炭素原子又はヘテロ原子を経由して付着され得る。 R^6 がヘテロ環状基又はヘテロアリールである式 I - IIIにおいて、 R^6 は好ましくは R^6 ヘテロ原子を経て R^4 のチオニル又はカルボニルに付着される。この好みは、 R^{26} がヘテロ環状基又はヘテロアリールである式 IV-VIへ類似的に延長し、 R^{26} は好ましくは R^{26} のヘテロ原子を経て、 R^{24} のチオニル又はカルボニルに付着される。この好みは類似的に式 VII - XIへと延長する。

ある態様においては、 R^4 (及び R^{24} の如き類似基) はラクトン又はラクタム (又はチオカルボニル又はチオエステル均等物) であり得る。例えば、 R^4 はホモセリンラクトン及びホモシステインラクトンの基を含む。

アシル基は式 $R(C=O)-$ を有し、アシルオキシ基は式 $R(C=O)-O-$ を有し、ここでRはH、 C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール又は C_{7-20} アリールアルキルである。かくして C_{1-14} アシルはRが例えばH、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-12} アルキル及び C_{7-13} アリールアルキルであるRを含む。アルキルオキシアルキル基は式 $R-O-R'-$ を有し、ここでR及びR'の各々は独立に C_{1-12} アルキルである（例えば、Rは C_{1-8} 又は C_{1-6} である）。アシルオキシアルキル基は式 $R-(C=O)-O-R'$ を有し、ここでR及びR'の各々は独立に、 C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール又は C_{7-20} アリールアルキルである（例えば C_{1-8} 又は C_{1-6} である）。アルキルオキシカルボニル基は式 $R-O-(C=O)-$ を有し、ここでRは C_{2-14} アルキル（例えば C_{2-6} ）である。好ましいアルキルオキシカルボニル基はt - ブトキシカルボニル (BOC) である。カルバモイル基は式 $RR'-N-(C=O)-$ を有し、ここでR及びR'の各々は独立にH、 C_{1-12} アルキル、又は C_{6-20} アリールである。

活性化された離脱基 (leaving group) (L , L^n) は離脱基及び基体 (substrate) の間の共有結合の電子対と共に基体からはずれる；好ましい離脱基はそれらの電子を、電子引込基 (electron-withdrawing group) の存在、芳香族性、共鳴構造又はそれらの組み合わせを経て安定化する。活性化された (又は電子引込の) 離脱基の例はハロゲン化物 (沃化物及び臭化物が好ましい)；ヒドロキシ；メシレート (mesylate) 及びトリフルオロメタンスルホネートの如き C_{1-12} アルキルスルホニルオキシ；p - トルエンスルホネート、p - ニトロベンゼンスルホネートの如き C_{6-20} アリールスルホニルオキシ；ベンゾエート及びp - ニトロベンゾエートの如きベンゾエート誘導体；p - ニトロベンジルの如き C_{7-40} アリールアルキル； C_{7-20} アリールアルキルオキシ； C_{1-12} アルコキシ；BOCの如き C_{2-12} アルキルオキシカルボニル； C_{1-12} アシルオキシ、 C_{1-12} カルバモイル、及びトリフルオ

10

20

30

40

50

ロアセテートの如き C_{2-5} ハロアルキルカルボニルオキシを含む。電子引込基の例はハロゲン化物、ハロゲン化アルキル、カルボキシレート及びニトロ基を含む。

多数のチオール - 、アミノ - 及びカルボニル - 保護基 (protecting group) は当業者に周知である。一般に、保護基の種類はそれが化合物の他の位置における任意の後続の反応の条件に対し安定であるならば臨界的ではなく、分子の残余に悪影響することなしに適当な点において除去され得る。ある態様においては、 R^1 及び R^7 を一緒にすると、好ましくは二官能性のチオール保護基であり、 $-(C=O)-$ 及びイソプロピリデン ($-C(CH_3)_2-$) の如く、1 個の代わりに 2 個の付着点を有し、特に安定な生成物を形成する。

同様に、ある態様においては、 R^{18} 及び NR^{19} を一緒にすると、二官能性のアリール、ヘテロアリール、又はヘテロ環状基である。好ましいチオール保護基の例は、チオエーテル、スルフェニル (sulfenyl) 誘導体、ジスルフィド、及びジチオール、アミノチオール、チオアミナル (thioaminals) 及びチアゾリジン及びチアゾリジノンの如きチオアセターの如き二官能性保護基を包含する。ジスルフィドの如き好ましいチオール保護基は、温和な還元性条件下で分割されるであろう。

ジスルフィドの例は S - エチル、 S - t - ブチル及び置換された S - フェニルを含む。加うるに、対称及び非対称ジスルフィドが更に以下に論ぜられる。

チオエーテルの例は (i) S - ベンジル及び S - 4 - メチル - の如きその誘導体、及び S - 3, 4 - ジメチル - ベンジル、 S - p - メトキシベンジル、 S - o - 又は p - ヒドロキシベンジル (又はアセトキシベンジル)、 S - p - ニトロベンジル、 S - 4 - ピコリル、 S - 2 - ピコリル N - オキシド、及び S - 9 - アンスリルメチル; (ii) S - ジフェニルメチル、置換された S - ジフェニルメチル及び S - ジフェニル - 4 - ピリジルメチル、 S - 5 - ジベンゾスベリル、及び S - ビス (4 - メトキシフェニルメチルの如き S - トリフェニルメチル (S - トリチル) チオエーテル; 及び (iii) S - メトキシ - メチル、 S - イソブトキシメチル、 S - 2 - テトラヒドロピラニル、 S - ベンジルチオメチル、チオゾリジン、 S - アセタミドメチル、 S - ベンザミドメチル、 S - アセチル - 、 S - カルボキシル及び S - シアノメチルの如き置換された S - メチル誘導体及び (iv) S - 2 - ニトロ - 1 - フェニルエチル、 S - t - ブチル、 S - 2, 2 - ビス (カーボエトキシ) エチル、及び S - 1 - m - ニトロフェニル - 2 - ベンゾイルエチルの如き置換された S - エチル誘導体を含む。

S - アセチル、 S - ベンゾイルを含むチオエステル、チオカーボネート (例えば、 S - ベンジルオキシカルボニル、 S - t - ブトキシカルボニル) 及びチオカーバメート (例えば S (N - エチル)) 及び S - (N - メトキシメチル) は開示した合成経路における使用に対しより好ましくない。例えばこれらのチオエステル及びチオカーバメートは図式 (Scheme) VIIIにおける $LiOH/MeOH/H_2O$ 加水分解に対し抵抗性でないかも知れない。併しながら通常の知識をもつ有機化学者はメチルより他のエステルを用いるという如き適当な修正を合成経路に対し行い、これらのチオール保護基の適合性を改良し得る。

加うるに、保護基は合成変換が完了後、他のものに置換され得る。明らかに、化合物がここに開示された化合物とは開示された化合物の一又はより多くの保護基が異なる保護基 (例えば、カーバメート) で置換されているということにおいてのみ異なる場合は、その化合物は本発明内である。チオール - 、アミノ - 、及びカルボキシル - 保護基の化学の他の例及び条件は T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis (1 版 1981 年、2 版 1991 年) 中に見出される。

本発明は又ここに開示された化合物の同位元素と標札をつけられた (isotopically labeled) 対応物を包括する。本発明の同位元素と標札をつけられた化合物は一又はより多くの原子が探知しうる粒子発射 (放射性) 核又は磁力核 (magnetogyric nucleus) を有する同位元素で置換されている。かかる核の例は 2H 、 3H 、 ^{13}C 、 ^{14}N 、 ^{19}F 、 ^{29}Si 、 ^{31}P 及び ^{32}P を含むが、しかしこれらに限定されない。本発明の同位元素と標識をつけられた化合物は分光分析、放射性免疫測定、又は - シンチレーションに基づく結合分析 (binding assay)、オートラジオグラフィ及び一次及び二次の同位元素効果の如き力学的研究のためのプローブ又は研究ツール (tool) として特に有用である。

10

20

30

40

50

C. 実施態様

当業者には式 I 及び IV が、類似の置換基を有して、密接に関連していることが明らかであろう。例えば、式 I 中の R^1 、 R^5 及び R^7 は夫々式 IV 中の R^{21} 、 R^{25} 及び R^{27} と類似である。かくして、この説明においては、 R^1 に対して述べられる一般的案内及び好ましい態様は R^{21} に対し適用され、 R^7 に対してのものは R^{27} に対して適用され、以下同様であることが理解される。加うるに、当業者は式 I が式 II 及び III と密接に関連していること；式 (i) - (v) は式 (vi) - (x) に密接に関連していること；及び式 VII - XI が式 I 及び IV と関連していることの様な他の関係も認識するであろう。

一つの観点において、本発明は式 I - III (又は IV - VI) から選ばれた式を有する化合物であり、ここで R^7 (又は式 IV 中の R^{27} の様な類似基) は化合物の意図される用途と親和性の任意の成分 (moiety) である。一つの観点において、親和性成分は 100 より少ない炭素原子、即ち 50、35、30 又は 20 より少ない様な炭素原子を有する有機成分である。他の観点においては、親和性成分は、薬の放出又は投与のためのポリマー骨格又はマトリックスであり、それらはそのポリマー性により、100、150 又はより多くの炭素原子を含み得る。親和性有機成分は化合物の意図された用途に干渉してはならない。例えば、用途がインプレニルトランスフェラーゼ酵素の阻害である場合には、残りの成分は阻害を増大する；補助的ラス (ras) - 連合機能を行う；補完的な異なる機能を行う；又は基体中の化合物の阻害剤成分からの化学的分割を経ることを含めて、何ら特別な機能を行わない、ことが出来る。

有機成分の例は一又は二官能性チオール保護基；検知し得る又はバイオイメージ剤 (bioimaging agent)；全身の又は特定の抗癌剤；本発明の化合物の選択されたクラスの細胞、組織又は器官への投与を局所化することを意図した標的剤 (targeting agents)；本発明の化合物の選択されたクラスの細胞、組織又は器官による取り込みを選択的に妨げることを意図した指向剤 (directing agents)；イソプレニルトランスフェラーゼ阻害剤の他の競合的阻害、非競合的阻害又は競合的でないか又は混合の阻害の阻害剤を含む。かかる阻害剤はラス連合 (ras-associated) 酵素の阻害剤を含み、これらラス連合酵素の自己不活化 (suicide) 基質を含む。

一つの観点において本発明の化合物はジスルフィドである。非対称的ジスルフィドは式 I - III から選択された式中に述べられた成分 (moiety) であり、ここで R^7 (又は式 IV - VI 中の R^{27} の如き類似基) は削除され、フリーの硫黄原子が第二の反応性硫黄原子を有する任意の成分と結合され、ジスルフィドを形成する。好ましくは、「任意の成分」は 100 より少ない炭素原子、即ち 50、40、30 又は 20 より少ないような炭素原子を有する有機成分である。かかる有機成分の例は前記の節で挙げられた様な他の成分 (検知し得る又はバイオイメージ剤、抗癌剤及び薬標的剤のような) 及び R^7 又は R^{27} 及び R^1 を一緒にした成分を含むが、これに限定されない。

この観点の他の実施態様は、非対称的ジスルフィドで、有機成分のそれ自体式 I - VI から選ばれた式中に規定された一つの (異なる) 成分であり、式中 R^7 (又は式 IV 中の R^{27} の様な類似基) が削除されているものである。他の実施態様においては、本発明は対称的ジスルフィド二量体に関し、式中 R^7 は PD212、PE041、PE051、PM141、及び PM022 のような、削除された R^7 と同じ式の成分である。保護されないチオール成分の反応性により、本発明の化合物を対称的ジスルフィド二量体又は非対称的ジスルフィドの形で貯蔵又は取り扱うことが望ましいかも知れない。

本発明の二つの異なる化合物の、化学的に結合した (例えば、ジスルフィド) 又は配合された (混合物) 組み合わせが患者中の未熟な滞留 (sequestration) を防止するのみならず、二重作用薬を調合し、投与するためにも有用である。例えば第一の化合物は第二の化合物よりもより潜在的 (potent) な F Tase 阻害剤であり、且つ第二の化合物は第一のものよりもより潜在的な G G Tase 阻害剤であり得る。かくしてあるファルネシル化蛋白が代わりにゲラニルゲラニル化され得る程度まで、G G Tase 阻害剤は同じ薬服用量 (dose) により患者に又利用し得るであろう。

本発明のある化合物は二重作用の化合物であり、ここでは化合物は G G Tase 及び F Tase

10

20

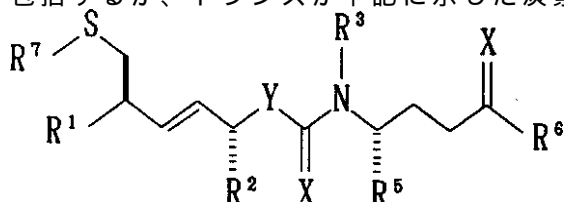
30

40

50

の両者に対しある程度の活性を有する。相対的選択性及び特定性 (specificity) は置換 (例えば、 R^7 、 R^2 、 R^4 、 R^5 及び Y 位置における) により変調され得る。それ故あるファルネシル化蛋白が代わりにゲラニルゲラニル化され得る程度まで、GGTase 阻害剤は又患者において同じ化合物を経由して利用し得るであろう。

一般に、 $-\text{CH}_2-\text{S}-R^7$ 成分に対する、及び R^2 及び R^5 の各々に対し独立に (及び $R^{2,2}$ 、 $R^{5,2}$ 及び R^6 の様な類似基; 及び $R^{2,5}$ の夫々に対する) 好ましい立体化学が下記に示される。好ましい種類は R^2 及び R^5 の位置の一つ又は両者において指示された好ましい立体化学を有し得るし、又はどちらの位置にも有しない。更に、本発明はシス及びトランスの幾何学の両者を包括するが、トランスが下記に示した炭素-炭素二重結合において好ましい。



10

$R^{1,4}$ 、 $R^{1,5}$ 及び $R^{1,6}$ (及び $R^{3,4}$ 、 $R^{3,5}$ 及び $R^{3,6}$ の如き類似基は夫々) は付着のフェニレン点に関してオルソ、メタ又はパラであり得る。

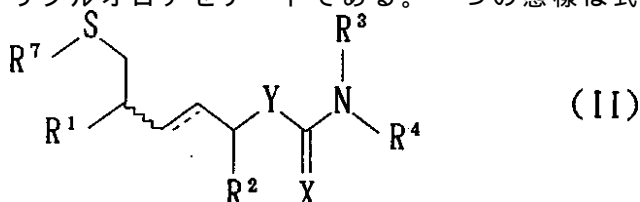
本発明の阻害剤化合物の酵素特異性 (specificity) は、一部は、置換基 R^5 (又は $R^{2,5}$ の様な類似基) の側鎖により規定されたアミノ酸により決定される。一般に、アミノ酸が好ましいアミノ酸 (メチオニン、グルタミン又はセリン) の一つである場合、阻害剤は F Tase 20
e に対し特異的である。置換基 R^5 の側鎖により規定されるアミノ酸が他のアミノ酸、特にロイシン及びフェニルアラニンである場合は、阻害剤は一般に GGTase を阻害するであろう。F Tase を阻害する化合物はそれらの特異性のため好ましい。F Tase 及び GGTase に対する潜在性及び特異性は、下記の例 A 中の生体外阻害分析 (アッセイ) の様な、ここに開示されたものを含め、当該分野に周知の方法により測定され得る。

好ましい実施態様は式 I - III (又は IV - VI) の化合物を含み、ここで R^1 (又は $R^{2,1}$) は NH_2 又は NHR^8 (又は $\text{NHR}^{2,8}$) ; R^8 (又は $R^{2,8}$) は C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アルキル、又は C_{2-8} アルキルオキシカルボニル ; R^2 (又は $R^{2,2}$) は H、 C_{1-8} アルキル、(C_{6-10} アリール) (C_{0-3} アルキル)、又は (C_{3-10} ヘテロアリール) (C_{0-3} アルキル) ; $R^{1,7}$ (又は $R^{3,7}$) は H、 C_{1-8} アルキル、(C_{6-20} アリール) (C_{0-3} アルキル)、(C_{3-10} ヘテロアリール) (C_{0-3} アルキル) 30
)、又は (C_{3-10} ヘテロ環状基) (C_{0-3} アルキル) ; R^3 (又は $R^{2,3}$) は H、 C_{1-6} アルキル、又は (C_{6-12} アリール) (C_{0-3} アルキル) ; R^4 (又は $R^{2,4}$) は C_{3-8} シクロアルキル、(C_{3-9} ヘテロ環状基) (C_{0-3} アルキル)、(C_{6-12} アリール) - (C_{0-3} アルキル)、又は (C_{3-9} ヘテロアリール) (C_{0-3} アルキル)、 R^5 ($\text{CH}-$) ($\text{C}=\text{O}$) R^6 (又は $R^{2,5}$ ($\text{CH}-$) ($\text{C}=\text{O}$) $R^{2,6}$) ; ここで R^5 (又は $R^{2,5}$) は C_{1-6} アルキル、(C_{3-9} ヘテロ環状基) (C_{0-3} アルキル)、(C_{3-9} ヘテロアリール) (C_{0-3} アルキル)、(C_{0-3} アルキル) スルホニル (C_{0-3} アルキル)、(C_{0-3} アルキル) スルホキシド (C_{0-3} アルキル) 又はグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、アスパラギン酸、アスパラギン、リジン、グルタミン酸、グルタミン、アルギニン、システイン、メチオニン、フェニルアラニン及び 40
プロリンの群から選ばれたアミノ酸の側鎖である ; R^6 (又は $R^{2,6}$) は H、 NH_2 、 NHOH 、 $\text{NHR}^{1,0}$ (又は $\text{NHR}^{3,0}$)、 $\text{OR}^{1,2}$ (又は $\text{OR}^{3,2}$)、 C_{3-9} ヘテロ環状基、 C_{3-9} ヘテロアリール ; ここで $R^{1,0}$ (又は $R^{3,0}$) は C_{1-6} アルキル ; $R^{1,2}$ (又は $R^{3,2}$) は H、 C_{1-6} アルキル、又は (C_{1-6} アシル) オキシ (C_{1-6} アルキル) ; $R^{1,4}$ (又は $R^{3,4}$) は H、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、(C_{6-10} アリール) (C_{0-3} アルキル)、(C_{3-9} ヘテロ環状基) (C_{0-3} アルキル)、(C_{3-9} ヘテロアリール) - (C_{0-3} アルキル) ; $R^{1,8}$ (又は $R^{3,8}$) は H、 C_{1-6} アルキル、(C_{3-9} ヘテロ環状基) (C_{0-3} アルキル)、(C_{3-9} ヘテロアリール) (C_{0-3} アルキル) 又は (C_{6-12} アリール) (C_{0-3} アルキル) ; R^7 (又は $R^{2,7}$) は 30 より少ない炭素原子を有する有機成分であり、より好ましくは H、チオール保護基、又は R^7 (又は $R^{3,7}$) が削除された式 I - III (又は IV - VI) の一つにおいて述べられた成分 ; 又は上記の組み合わせである。

50

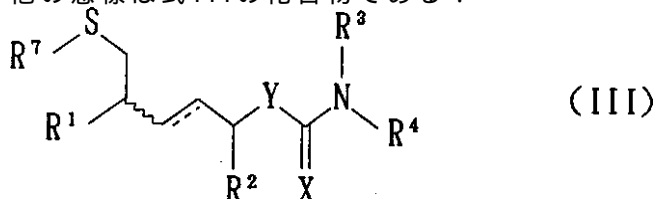
ある実施態様は式 I - III (又は IV - VI) の化合物を含み、ここで R^1 (又は R^{21}) は NH_2 又は $NH-(C_{1-6}$ アシル); R^2 (又は R^{22}) は H、2 - ブチル、t - ブチル、イソプロピル) 又はベンジル; R^3 (又は R^{23}) は H 又はメチル; R^{17} (又は R^{37}) はイソプロピル又はベンジル; R^4 (又は R^{24}) は 2 - ブタノリジル、2 - ピリジニル、4 - オキサ - ピラジン - N - イル、又は R^5 (CH-) ($C=O$) R^6 (又は R^{25} (CH-) ($C=O$) R^{26}); ここで R^5 (又は R^{25}) は (2 - チオフェニル)メチル、メチルスルホニルエチル、又はメチオニン (2 - (メチルメルカプト)エチル)、グルタミン (-CH-CH₂-($C=O$)-NH₂)、セリン (ヒドロキシメチル) 又はロイシン (イソブチル) の側鎖であり、又 R^6 (又は R^{26}) は NHR^{10} (又は NHR^{30})、 OR^{12} (又は OR^{32}); R^{10} (又は R^{30}) は t - ブチル; R^{12} (又は R^{32}) は H、メチル、エチル、又はイソブチル; R^{14} (又は R^{34}) はメチル、エチル、エテニル、メトキシ、エトキシ、プロペニル、ベンジル、2 - フリル、3 - フリル、o - 、m - 又は p - メトキシフェニル、m - 又は p - (トリフルオロ - メチル)フェニル、2 - チエニル、3 - チエニル; R^{18} (又は R^{38}) は 2 - チエニルエチル、2 - ブチル又はベンジル; R^7 (又は R^{27}) は 30 より少ない炭素原子を有する有機成分であり、より好ましくは H、チオール保護基、又は R^7 (又は R^{37}) が削除された式 I - III (又は IV - VI) の一つに記載された成分; 又は上記の組み合わせである。

ある実施態様においては、離脱する基 L^n はハロゲン (フッ素及び臭素が好ましい); ヒドロキシ; C_{1-12} アルキル - スルホニルオキシ、例えばメシレート及びトリフルオロメタンスルホネート; C_{6-20} アリールスルホニルオキシ、例えば p - トルエンスルホネート、p - ニトロベンゼンスルホネート; ベンゾエート及び p - ニトロベンゾエートの様なベンゾエート誘導体; C_{1-12} カルバモイル; C_{1-12} アシルオキシ; C_{7-40} アリールアルキル、例えば p - ニトロベンジル; C_{7-20} アリールアルキルオキシ; C_{1-12} アルコキシ; C_{2-12} アルキルオキシカルボニル、例えば BOC; 及び C_{2-5} ハロアルキルカルボニルオキシ、例えばトリフルオロアセテートである。一つの態様は式 II の化合物である:



ここで R^1 は H、 NHR^8 、又は NR^8R^9 であり、ここで R^8 は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル又は任意の他のアミノ保護基であり、 R^9 は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル、又は R^7 と一緒にする時、二官能性チオール保護基であり; R^7 は H、チオール保護基、又は R^9 と一緒にする時、二官能性チオール保護基であり; 又は R^7 が削除された上記一般式 (II) 中に記載の成分であり、上記化合物は対称的ジスルフィド二量体又は非対称的ジスルフィドであり; 又はそれらの薬理的に受容可能な塩である。

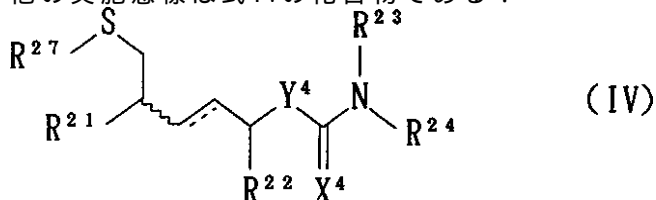
他の態様は式 III の化合物である:



ここで R^1 は NHR^8 又は NR^8R^9 であり、ここで R^8 は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル、又は任意の他のアミノ保護基、 R^9 は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル、又は R^7 と一緒にする時、二官能性チオール保護基; R^6 は H、 NH_2 、 $NHOH$ 、 C_{3-10} ヘテロ環状基、 C_{3-10} ヘテロアリール、 NHR^{10} 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 OR^{12} 、 $NR^{10}R^{11}$ 、又は $NHOR^{13}$ (ここで R^{10} 及び R^{11} の各々は独立に、 C_{1-6} アルキル、(C_{3-16} ヘテロ環状基) (C_{0-6} アルキル)、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル、又は (C_{3-16} ヘテロアリール)

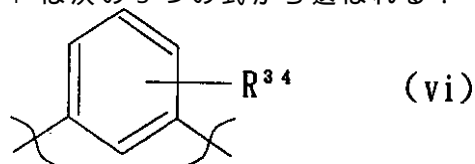
(C_{1-6} アルキル)、 R^{12} は C_{1-6} アルキル、(C_{1-12} アシル)オキシ(C_{1-12} アルキル)、(C_{1-12} アルキル)オキシ(C_{1-12} アルキル)、(C_{1-12} アルキル)オキシ(C_{1-12} アルキル)、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル、又は R^4 が R^5 (CH-) ($C=O$) OR^{12} である時、任意のカルボキシル保護基であり、又は R^4 が R^5 (CH-) (CH_2) OR^{12} である時、任意のヒドロキシル保護基であり、 R^{13} はH、 C_{1-6} アルキル、又は(C_{6-40} アリール)(C_{0-6} アルキル)； R^7 はチオール保護基、又は R^9 と一緒にする時、二官能性チオール保護基；又は R^7 が削除された上記一般式(III)で記載された成分であり、上記化合物は対称的ジスルフィド二量体又は非対称的ジスルフィドである。

他の実施態様は式IVの化合物である：

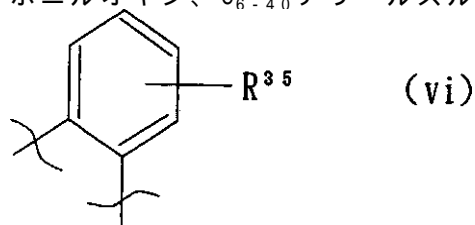


ここで R^{21} はH、 NH_2 、 NHR^{28} 又は $NR^{28}R^{29}$ であり、ここで各 R^{28} 及び R^{29} は独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル又は C_{2-12} アルキルオキシカルボニル； R^{22} はH、 C_{1-8} アルキル、(C_{6-40} アリール) - (C_{0-6} アルキル)、又は(C_{3-10} ヘテロアリール)(C_{0-6} アルキル)； R^{23} はH、 C_{1-8} アルキル、又は(C_{6-40} アリール)(C_{0-6} アルキル)； R^{24} は C_{3-16} シクロアルキル、(C_{6-12} アリール)(C_{0-6} アルキル)、(C_{3-16} ヘテロ環状基)(C_{0-6} アルキル)、(C_{3-10} ヘテロアリール) - (C_{0-6} アルキル)、 R^{25} (CH-) ($C=O$) R^{16} 、 R^{25} (CH-) ($C=S$) R^{26} 、 R^{25} (CH-) (CH_2) R^{26} 、又は R^{25} (CH_2 -)、ここで R^{25} は C_{1-6} アルキル、(C_{6-12} アリール)(C_{0-6} アルキル)、(C_{3-10} ヘテロ環状基) - (C_{0-6} アルキル)、(C_{3-10} ヘテロアリール)(C_{0-6} アルキル)、ヒドロキシメチル、- (CH_2) $_n$ A 4 - (CH_2) $_m$ -CH $_3$ 、- (CH_2) $_n$ ($C=O$) NH_2 又は- (CH_2) $_n$ ($C=O$) NH - (CH_2) $_m$ CH $_3$ (ここでA 4 はO、S、SO又はSO $_2$ 、nは0、1、2又は3、そしてmは0、1又は2)、又は天然に生ずるアミノ酸の任意の他の側鎖；そして R^{26} はH、 NH_2 、 $NHOH$ 、 C_{3-16} ヘテロ環状基、 C_{3-16} ヘテロアリール、 NHR^{30} 、 $NR^{30}R^{31}$ 、 OR^{32} 、 $NR^{30}OR^{33}$ 又は $NHOR^{33}$ 、ここで R^{30} 及び R^{31} の各々は、独立に C_{1-6} アルキル、(C_{6-12} アリール)(C_{0-6} アルキル)、(C_{3-16} ヘテロ環状基)(C_{0-6} アルキル)、(C_{3-16} ヘテロアリール)(C_{0-6} アルキル)、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル、又は R^{24} が R^{25} (CH-) (CH_2) R^{26} である時任意のアミノ保護基、 R^{32} はH、 C_{1-6} アルキル、(C_{1-12} アシル)オキシ(C_{1-12} アルキル)、又は(C_{1-12} アルキル)オキシ(C_{1-12} アルキル)、 R^{33} はH、 C_{1-6} アルキル、又は(C_{6-40} アリール)(C_{0-6} アルキル)； X^4 は=O、=S、又は二つの単結合H；

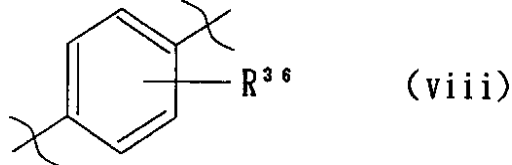
Y^4 は次の5つの式から選ばれる：



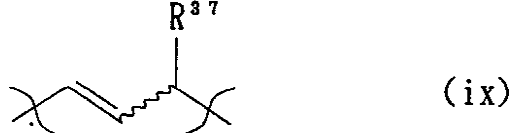
ここで R^{34} はH、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{1-6} アシル、 C_{6-41} アリール、 C_{3-40} ヘテロ環状基、 C_{3-40} ヘテロアリール、 C_{1-12} アルキルスルホニルオキシ、 C_{1-12} ハロアルキルスルホニルオキシ、 C_{6-40} アリールスルホニルオキシ、又は C_{6-41} アリールオキシ；



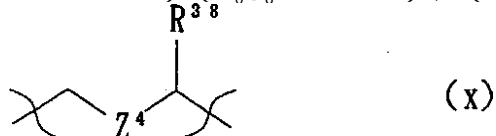
ここで R^{35} はH、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{1-6} アシル、 C_{6-41} アリール、 C_{3-40} ヘテロ環状基、 C_{3-40} ヘテロアリール、 C_{1-12} アルキルスルホニルオキシ、 C_{1-12} ハロアルキルスルホニルオキシ、 C_{6-40} アリールスルホニルオキシ、又は C_{6-41} アリールオキシ；



ここで R^{36} はH、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{1-6} アシル、 C_{6-41} アリール、 C_{3-40} ヘテロ環状基、 C_{3-40} ヘテロアリール、 C_{1-12} アルキルスルホニルオキシ、 C_{1-12} ハロアルキルスルホニルオキシ、 C_{6-40} アリールスルホニルオキシ、又は C_{6-41} アリールオキシ；

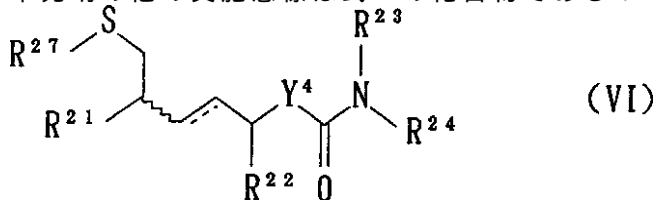


ここで R^{37} はH、 C_{1-8} アルキル、(C_{6-40} アリール)(C_{0-6} アルキル)、又は(C_{3-10} ヘテロアリール)(C_{0-6} アルキル)、(C_{3-10} ヘテロ環状基)(C_{0-6} アルキル)；及び

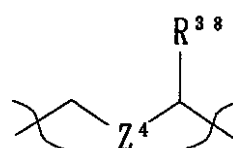
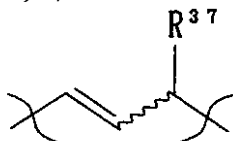
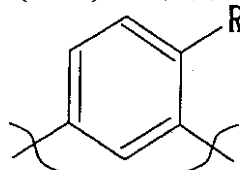


ここで R^{38} はH、 C_{1-8} アルキル、(C_{6-40} アリール)(C_{0-6} アルキル)、(C_{3-10} ヘテロ環状基)(C_{0-6} アルキル)、又は(C_{3-10} ヘテロアリール)(C_{0-6} アルキル)、そして Z^4 はO、S、SO、SO₂、又はNR³⁹であり、ここで R^{39} はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、(C_{6-40} アリール) - (C_{0-6} アルキル)、(C_{3-10} ヘテロ環状基)(C_{0-6} アルキル)、(C_{3-10} ヘテロアリール)(C_{0-6} アルキル)、又は C_{2-14} アルキロキシカルボニル；又は R^{38} とNR³⁹を一緒にして、二官能性 C_{6-40} アリール、二官能性 C_{3-12} ヘテロ環状基、又は二官能性 C_{3-12} ヘテロアリールを形成する；そして R^{27} はH；チオール保護基；又は R^{27} が削除された上記一般式(IV)に記載の成分で、上記化合物は対称的ジスルフィド二量体又は非対称的ジスルフィドであり；又はそれらの薬理的に受容可能な塩である。

本発明の他の実施態様は式Vの化合物である：



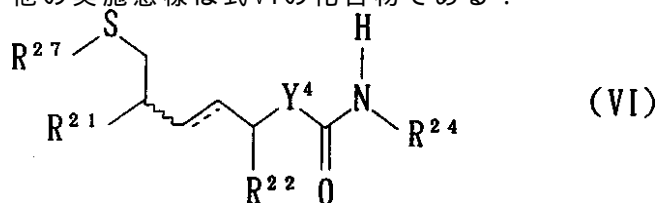
ここで、 R^{21} はH、NH₂、又はNHR²⁸、ここで R^{28} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、又は C_{2-14} アルキロキシカルボニル； R^{23} はH又はメチル； R^{24} は R^{25} (CH-) (C=O) R^{26} 、 R^{25} (CH-) (C=S) R^{26} 、又は R^{25} (CH₂-)；そして Y^4 は次の三つの式から選ばれる：



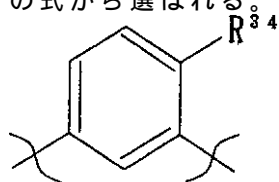
ここで Z^4 はO、S、又はNR³⁹であり、ここで R^{39} はH、 C_{1-6} アルキル、又は C_{1-6} アシル；又

は R^{38} と NR^{39} を一緒にすると、二官能性 C_{6-40} アリール、二官能性 C_{3-12} ヘテロ環状基、又は二官能性 C_{3-12} ヘテロアリールを形成する。

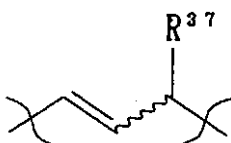
他の実施態様は式VIの化合物である：



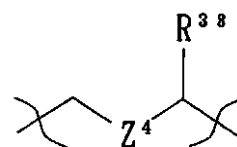
ここで R^{21} は NH_2 又は NHR^{28} であり、ここで、 R^{28} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、又は C_{2-14} アルキルオキシカルボニル； R^{22} はH又は C_{1-8} アルキル； R^{24} は C_{3-16} ヘテロ環状基、 C_{3-16} ヘテロアリール、 R^{25} (CH-) (C=O) R^{26} 、又は R^{25} (CH-) (C=S) R^{26} 、ここで R^{25} は C_{1-6} アルキル、ヒドロキシメチル、 $-(CH_2)_n-A^4-(CH_2)_m-CH_3$ 、 $-(CH_2)_n$ (C=O) NH_2 、又は $-(CH_2)_n$ (C=O) NH (CH₂)_m CH_3 (ここで A^4 はO、S、SO又はSO₂、nは0、1又は2、そしてmは0又は1)、又は天然に生成するアミノ酸の任意の他の側鎖であり、そして R^{32} はH、 C_{1-6} アルキル、又は(C_{1-12} アシル)オキシ(C_{1-12} アルキル)；そして Y^4 は次の三つの式から選ばれる。



(xiv)



(xv)

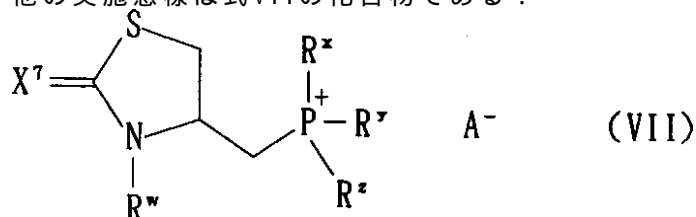


(xvi)

及び

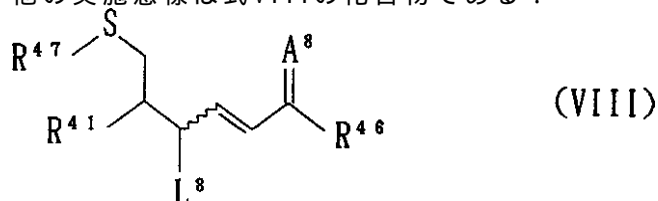
ここで Z^4 はO、S、又は NR^{39} であり、ここで R^{39} はH、 C_{1-6} アルキル、又は C_{1-6} アシル；又は R^{38} と NR^{39} を一緒にすると、二官能性 C_{6-40} アリール、二官能性 C_{3-12} ヘテロ環状基、又は二官能性 C_{3-12} ヘテロアリールを形成する。

他の実施態様は式VIIの化合物である：



ここで X^7 はO又はS； R^w はH、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アシル、又は C_{2-14} アルキルオキシカルボニル； R^x 、 R^y 及び R^z の各々は、独立に C_{1-12} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{6-20} アリール、(C_{6-20} アリール) (C_{1-12} アルキル)、又は(C_{1-12} アルキル) (C_{6-20} アリール)；そして A^- は対イオンである。ある態様においては、 A^- は臭素、沃素又は塩素である； X^7 はO； R^w はH又はメチル；そして R^x 、 R^y 及び R^z の各々は、独立に(C_{6-10} アリール) (C_{0-6} アルキル)、そして好ましくは R^x 、 R^y 及び R^z はフェニルである。

他の実施態様は式VIIIの化合物である：



ここで： R^{41} はH、 NH_2 、 NHR^{42} 、又は $NR^{42}R^{43}$ 、ここで R^{42} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル、又は任意の他のアミノ保護基、そして R^{43} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル又は R^{47} と一緒にする時、二官能性チオ

10

20

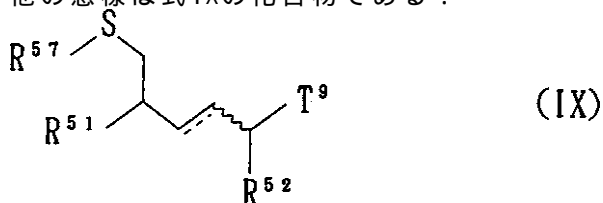
30

40

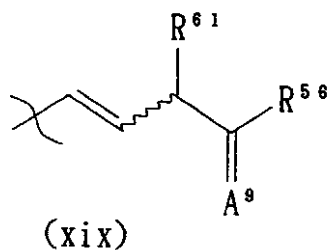
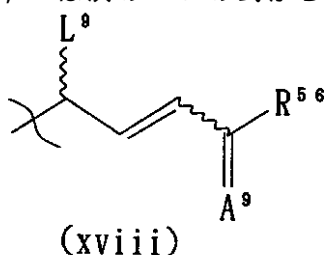
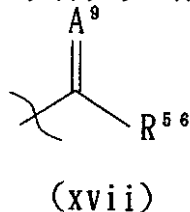
50

ール保護基； L^8 はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{1-12} アルキルスルホニルオキシ、 C_{6-20} アリルスルホニルオキシ、 C_{1-12} アシルオキシ、 C_{1-12} カルバモイル、又は任意の他の活性化離脱基； A^8 は $=O$ 、 $=S$ 、又は二つの単結合 H ； R^{46} は H 、 NH_2 、 $NHOH$ 、 C_{3-10} ヘテロ環状基、 C_{3-10} ヘテロアリール、 NHR^{44} 、 $NR^{44}R^{45}$ 、 OR^{48} 、 $NR^{44}OR^{45}$ 、 $NHOR^{49}$ 、又は任意の他のカルボキシ保護基、ここで R^{44} 及び R^{45} の各々は、独立に C_{1-6} アルキル、(C_{6-12} アリール)(C_{0-6} アルキル)、(C_{3-16} ヘテロ環状基)(C_{0-6} アルキル)、(C_{3-16} ヘテロアリール)(C_{0-6} アルキル)、又は C_{2-14} アルキルオキシカルボニル、 R^{48} は H 、 C_{1-6} アルキル、(C_{1-12} アシル)オキシ(C_{1-12} アルキル)、(C_{1-12} アルキル)オキシ(C_{1-12} アルキル)、又は任意の他のカルボキシル - 又はヒドロキシル - 保護基、そして R^{49} は H 、又は C_{1-6} アルキルで、その場合 A^8 が二つの単結合 H である場合、 R^{46} は A^8 及び R^{46} の両者に結合する C 原子が R^{46} の N 又は O 原子の何れかに結合される様にする；そして R^{47} は H ；チオール保護基又は、 R^{43} と一緒にする時、二官能性チオール保護基；又は R^{47} が削除される上記の一般式(VIII)に記載の成分であり、上記化合物は対称的ジスルフィド二量対又は非対称的ジスルフィドである。

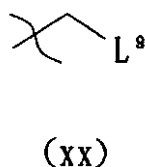
他の態様は式IXの化合物である：



ここで： R^{51} は H 、 NHR^{53} 、又は $NR^{53}R^{54}$ 、ここで R^{53} は H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル、又は任意の他のアミノ保護基、そして R^{54} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル又は、 R^{57} と一緒にする時、二官能性チオール保護基； R^{52} は H 、 C_{1-8} アルキル、(C_{6-40} アリール)(C_{0-6} アルキル)、又は(C_{3-10} ヘテロアリール)(C_{0-6} アルキル)； T^9 は次の4つの式から選ばれる：



及び



ここで L^9 はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{1-12} アルキルスルホニルオキシ、 C_{6-20} アリールスルホニルオキシ、 C_{1-12} アシルオキシ、 C_{1-12} カルバモイル、又は任意の他の活性化された離脱基； A^9 は $=O$ 、 $=S$ 、又は二つの単結合 H ； R^{56} は H 、 NH_2 、 $NHOH$ 、 C_{3-10} ヘテロ環状基、 C_{3-10} ヘテロアリール、 NHR^{55} 、 $NR^{55}R^{58}$ 、 OR^{59} 、 $NR^{55}OR^{58}$ 、 $NHOR^{60}$ 、又は任意の他のカルボキシル保護基、ここで各 R^{55} 及び R^{58} は、独立に C_{1-6} アルキル、(C_{6-12} アリール)(C_{0-6} アルキル)、(C_{3-16} ヘテロ環状基)(C_{0-6} アルキル)、(C_{3-16} ヘテロアリール)(C_{0-6} アルキル)、又は C_{2-14} アルキルオキシカルボニル、 R^{59} は H 、 C_{1-6} アルキル、(C_{1-12} アシル)オキシ(C_{1-12} アルキル)、又は(C_{1-12} アルキル)オキシ(C_{1-12} アルキル)、そして R^{60} は H 又は C_{1-6} アルキル；もし A^9 が二つの単結合 H の場合、 R^{56} は

10

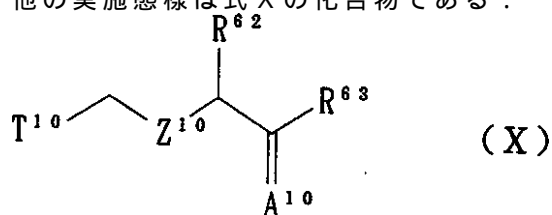
20

30

40

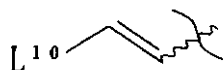
50

A^9 及び R^{56} の両者に結合された炭素原子が R^{56} の窒素又は酸素原子の何れかに結合される様
に選ばれる； R^{61} は H、 C_{1-8} アルキル、(C_{6-40} アリール) (C_{0-6} アルキル)、又は (C_{3-10}
 0 ヘテロアリール) (C_{0-6} アルキル)；そして R^{57} は H；チオール保護基又は、 R^{54} と一緒
にして、二官能性チオール保護基；又は R^{57} が削除された上記一般式 (IX) に記載された
成分であり、上記化合物は対称的ジスルフィド二量体又は非対称的ジスルフィドである。
他の実施態様は式 X の化合物である：

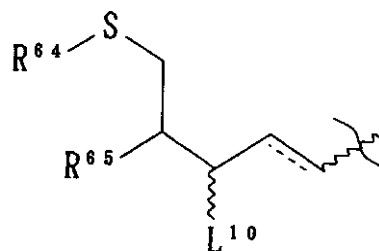


10

ここで T^{10} は次の三つの式から選ばれる：



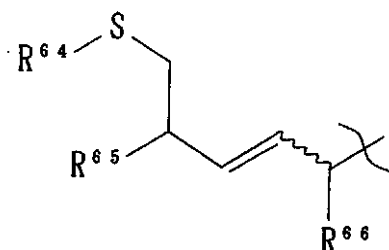
(xxi)



(xxii)

20

そして



(xxiii)

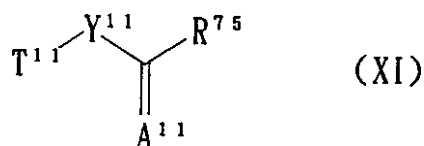
ここで L^{10} はハロゲン、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{1-12} アルキルスルホニルオキシ、 C_{6-20} アリ
ールスルホニルオキシ、 C_{1-12} アシルオキシ、 C_{1-12} カルバモイル、又は任意の他の活性化さ
れた離脱基； R^{65} は H、 NH_2 、 NHR^{67} 、又は $NR^{67}R^{68}$ 、ここで R^{67} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシ
ル、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル又は任意の他のアミノ保護基、そして R^{68} は C_{1-6} アル
キル、 C_{1-6} アシル、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル又は、 R^{64} と一緒にする時、二官能性
チオール保護基； R^{64} は H；チオール保護基又は、 R^{68} と一緒にする時、二官能性チオール
保護基；又は R^{64} が削除された上記一般式 (X) に記載の成分であり、上記化合物は対称的
ジスルフィド二量体又は非対称的ジスルフィドである； R^{66} は H、 C_{1-8} アルキル、(C_{6-40}
アリール) (C_{0-6} アルキル)、又は (C_{3-10} ヘテロアリール) (C_{0-6} アルキル)； R^{63} は H
、 NH_2 、 $NHOH$ 、 C_{3-10} ヘテロ環状基、 C_{3-10} ヘテロアリール、 NHR^{69} 、 $NR^{69}R^{70}$ 、 OR^{71} 、 $NR^{69}O$
 R^{70} 、 $NHOR^{72}$ 、又は任意の他のカルボキシル保護基であり、ここで各 R^{69} 及び R^{70} は、独立
に C_{1-6} アルキル、(C_{3-16} ヘテロ環状基) (C_{0-6} アルキル)、又は (C_{3-16} ヘテロアリール
) (C_{0-6} アルキル)、 R^{71} は H、 C_{1-6} アルキル、(C_{1-12} アシル) オキシ (C_{1-12} アルキル
)、又は (C_{1-12} アルキル) オキシ (C_{1-12} アルキル)、そして R^{72} は H 又は C_{1-6} アルキル
；もし A^{10} が二つの単結合 H の場合、 R^{63} は A^{10} 及び R^{63} の両者に結合された炭素原子が R^{63}
の窒素又は酸素原子の何れかに結合される様に選ばれる； A^{10} は O、S、又は二つの単結合
H；そして R^{62} は H、 C_{1-8} アルキル、(C_{6-40} アリール) (C_{0-6} アルキル)、(C_{3-10} ヘテ
ロ環状基) (C_{0-6} アルキル)、又は (C_{3-10} ヘテロアリール) (C_{0-6} アルキル)；そして Z
 10 は O、S、SO、SO₂、又は NR^{73} 、ここで R^{73} は H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、(C_{6-40}
アリール) (C_{0-6} アルキル)、(C_{3-10} ヘテロアリール) (C_{0-6} アルキル)、又は C_{2-14} アル
キルオキシカルボニルである。

30

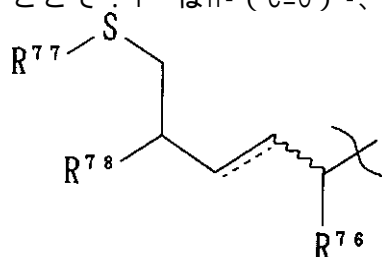
40

他の実施態様は式 XI の化合物である：

50

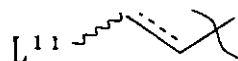


ここで：T¹¹はH-(C=O)-、H-(C=O)-CH(R⁷⁶)-、



(xxiv)

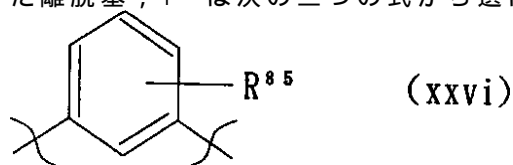
及び



(xxv)

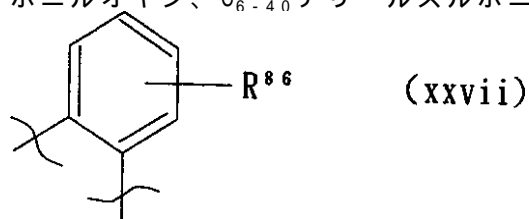
から選ばれ、

ここでR⁷⁵はH、NH₂、NHOH、C₃₋₁₆ヘテロ環状基、C₃₋₁₆ヘテロアリール、NHR⁸¹、NR⁸¹R⁸²、OR⁸³、NR⁸¹OR⁸²、NHOH⁸⁴又は任意の他のカルボキシル保護基、ここで各R⁸¹及びR⁸²は、独立にC₁₋₆アルキル、(C₆₋₁₂アリール)(C₀₋₆アルキル)、(C₃₋₁₆ヘテロ環状基)(C₀₋₆アルキル)、又は(C₃₋₁₆ヘテロアリール)(C₀₋₆アルキル)、R⁸³はH、C₁₋₆アルキル、(C₁₋₁₂アシル)オキシ(C₁₋₁₂アルキル)、又は(C₁₋₁₂アルキル)オキシ(C₁₋₁₂アルキル)、そしてR⁸⁴はH、又はC₁₋₆アルキル；R⁷⁶はH、C₁₋₈アルキル、(C₆₋₄₀アリール)(C₀₋₆アルキル)、又は(C₃₋₁₀ヘテロアリール)(C₀₋₆アルキル)；R⁷⁷はH；チオール保護基又は、R⁸⁰と一緒にする時、二官能性チオール保護基；又はR⁷⁷が削除された上記一般式(XI)に記載の成分であり、上記化合物は対称的ジスルフィド二量体又は非対称的ジスルフィドである；R⁷⁸はH、NH₂、NHR⁷⁹、又はNR⁷⁹R⁸⁰、ここでR⁷⁹はC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アシル、C₂₋₁₄アルキルオキシカルボニル又は任意の他のアミノ保護基、そしてR⁸⁰はC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アシル、C₂₋₁₄アルキルオキシカルボニル又は、R⁷⁷と一緒にする時、二官能性チオール保護基；L¹¹は、ハロゲン、C₁₋₁₂アルキルスルホニルオキシ、C₆₋₂₀アリールスルホニルオキシ、C₂₋₁₂アルキルカルボニルオキシ、又は任意の他の活性化された離脱基；Y¹¹は次の三つの式から選ばれる：



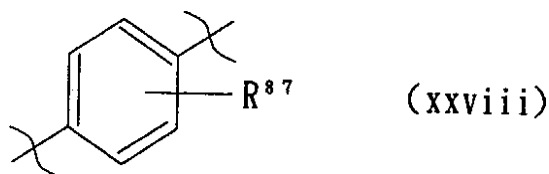
(xxvi)

ここでR⁸⁵はH、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₁₂アルコキシ、C₁₋₆アシルオキシ、C₁₋₆アシル、C₆₋₄₁アリール、C₃₋₄₀ヘテロ環状基、C₃₋₄₀ヘテロアリール、C₁₋₁₂アルキルスルホニルオキシ、C₁₋₁₂ハロアルキルスルホニルオキシ、C₆₋₄₀アリールスルホニルオキシ、又はC₆₋₄₁アリールオキシ；



(xxvii)

ここでR⁸⁶はH、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₁₂アルコキシ、C₁₋₆アシルオキシ、C₁₋₆アシル、C₆₋₄₁アリール、C₃₋₄₀ヘテロ環状基、C₃₋₄₀ヘテロアリール、C₁₋₁₂アルキルスルホニルオキシ、C₁₋₁₂ハロアルキルスルホニルオキシ、C₆₋₄₀アリールスルホニルオキシ、又はC₆₋₄₁アリールオキシ；及び



ここで R^{87} はH、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{1-6} アシル、 C_{6-41} アリール、 C_{3-40} ヘテロ環状基、 C_{3-40} ヘテロアリール、 C_{1-12} アルキルスルホニルオキシ、 C_{1-12} ハロアルキルスルホニルオキシ、 C_{6-40} アリールスルホニルオキシ、又は C_{6-41} アリールオキシ；そして A^{11} はO、S、又は二つの単結合Hである。

他の実施態様は式VIIIの化合物であり、ここで R^{41} はH、 NH_2 、 NHR^{42} 又は $NR^{42}R^{43}$ であり、ここで R^{42} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル、又は任意の他のアミノ保護基、そして R^{43} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル又は、 R^{47} と一緒にする時、二官能性チオール保護基； L^8 はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{1-7} アルキルスルホニルオキシ、 C_{6-12} アリールスルホニルオキシ、 C_{1-12} アシルオキシ、 C_{1-12} カルバモイル、又は任意の他の活性化離脱基； A^8 は=O、=S、又は二つの単結合H； R^{46} はH、 NH_2 、 $NHOH$ 、 C_{3-10} ヘテロ環状基、 C_{3-10} ヘテロアリール、 NHR^{44} 、 $NR^{44}R^{45}$ 、 OR^{48} 、 $NR^{44}OR^{45}$ 、 $NHOR^{49}$ 、又は任意の他のカルボキシル保護基、ここで R^{44} 及び R^{45} の各々は、独立に C_{1-6} アルキル、(C_{6-10} アリール)(C_{0-3} アルキル)、(C_{3-10} ヘテロ環状基)(C_{0-3} アルキル)、又は(C_{3-10} ヘテロアリール)(C_{0-3} アルキル)、 R^{48} はH、 C_{1-6} アルキル、(C_{1-7} アシル)オキシ(C_{1-6} アルキル)、(C_{1-6} アルキル)オキシ(C_{1-6} アルキル)、又は任意の他のカルボキシル-又はヒドロキシル-保護基、及び R^{49} はH、又は C_{1-6} アルキルで、その場合 A^8 が二つの単結合Hである場合、 R^{46} は A^8 及び R^{46} の両者に結合するC原子が R^{46} のN又はO原子の何れかに結合される様にする；そして R^{47} はH；チオール保護基又は、 R^{43} と一緒にする時、二官能性チオール保護基；又は R^{47} が削除された上記一般式(VIII)に記載の成分であり、上記化合物は対称的ジスルフィド二量体又は非対称的ジスルフィドである。

他の実施態様は式IXの化合物であり、ここで R^{51} はH、 NHR^{53} 、又は $NR^{53}R^{54}$ であり、ここで R^{53} はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル、又は任意の他のアミノ保護基、そして R^{54} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル又は、 R^{57} と一緒にする時、二官能性チオール保護基； R^{52} はH、 C_{1-8} アルキル、(C_{6-10} アリール)(C_{0-3} アルキル)、又は(C_{3-10} ヘテロアリール)(C_{0-3} アルキル)；ここで L^9 はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ、 C_{6-10} アリールスルホニルオキシ、 C_{1-7} アシルオキシ、 C_{1-7} カルバモイル、又は任意の他の活性化離脱基； A^9 は=O、=S、又は二つの単結合H； R^{56} はH、 NH_2 、 $NHOH$ 、 C_{3-8} ヘテロ環状基、 C_{3-8} ヘテロアリール、 NHR^{55} 、 $NR^{55}R^{58}$ 、 OR^{59} 、 $NR^{55}OR^{58}$ 、 $NHOR^{60}$ 、又は任意の他のカルボキシル保護基、ここで R^{55} 及び R^{58} の各々は、独立に C_{1-6} アルキル、(C_{6-10} アリール)(C_{0-3} アルキル)、(C_{3-10} ヘテロ環状基)(C_{0-3} アルキル)、又は(C_{3-10} ヘテロアリール)(C_{0-3} アルキル)、 R^{59} はH、 C_{1-6} アルキル、(C_{1-7} アシル)オキシ(C_{1-7} アルキル)、又は(C_{1-7} アルキル)オキシ(C_{1-7} アルキル)、そして R^{60} はH又は C_{1-6} アルキル；もし A^9 が二つの単結合Hの場合、 R^{56} は A^9 及び R^{56} の両者に結合された炭素原子が R^{56} の窒素又は酸素原子の何れかに結合される様に選ばれる；そして R^{61} はH、 C_{1-8} アルキル、(C_{6-10} アリール) - (C_{0-3} アルキル)、又は(C_{3-10} ヘテロアリール) - (C_{0-3} アルキル)； R^{57} はH、チオール保護基又は、 R^{54} と一緒にする時、二官能性チオール保護基；又は R^{57} が削除された上記一般式(IX)に記載の成分であり、上記化合物は対称的ジスルフィド二量体又は非対称的ジスルフィドである。

他の実施態様は式Xの化合物であり、 L^{10} はハロゲン、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{1-7} アルキルスルホニルオキシ、 C_{6-10} アリールスルホニルオキシ、 C_{1-7} アシルオキシ、 C_{1-7} カルバモイル、又は任意の他の活性化離脱基； R^{65} はH、 NH_2 、 NHR^{67} 、又は $NR^{67}R^{68}$ 、ここで R^{67} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル、又は任意の他のアミノ保護基

、そして R^{6^8} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル又は、 R^{6^4} と一緒にする時、二官能性チオール保護基； R^{6^4} はH；チオール保護基又は、 R^{6^8} と一緒にする時、二官能性チオール保護基；又は R^{6^4} が削除された上記一般式(X)に記載の成分であり、上記化合物は対称的ジスルフィド二量体又は非対称的ジスルフィドである； R^{6^6} はH、 C_{1-8} アルキル、(C_{6-20} アリール)(C_{0-3} アルキル)、又は(C_{3-10} ヘテロアリール)(C_{0-3} アルキル)； R^{6^3} はH、 NH_2 、 $NHOH$ 、 C_{3-10} ヘテロ環状基、 C_{3-10} ヘテロアリール、 NHR^{6^9} 、 $NR^{6^9}R^{7^0}$ 、 OR^{7^1} 、 $NR^{6^9}OR^{7^0}$ 、 $NHOR^{7^2}$ 、又は任意の他のカルボキシル保護基、ここで R^{6^9} 及び R^{7^0} の各々は、独立に C_{1-6} アルキル、(C_{3-10} ヘテロ環状基)(C_{0-3} アルキル)、又は(C_{3-10} ヘテロアリール)(C_{0-3} アルキル)、 R^{7^1} はH、 C_{1-6} アルキル、(C_{1-7} アシル)オキシ(C_{1-6} アルキル)、又は(C_{1-6} アルキル)オキシ(C_{1-6} アルキル)、そして R^{7^2} はH又は C_{1-6} アルキル；もし A^{1^0} が二つの単結合Hの場合、 R^{6^3} は A^{1^0} 及び R^{6^3} の両者に結合された炭素原子が R^{6^3} の窒素又は酸素原子の何れかに結合される様に選ばれる；そして R^{6^2} はH、 C_{1-8} アルキル、(C_{6-20} アリール)(C_{0-3} アルキル)、(C_{3-10} ヘテロ環状基)(C_{0-3} アルキル)、又は(C_{3-10} ヘテロアリール)(C_{0-3} アルキル)；そして Z^{1^0} はO、S、SO、 SO_2 、又は NR^{7^3} であり、ここで R^{7^3} はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、(C_{6-20} アリール)(C_{0-3} アルキル)、(C_{3-10} ヘテロアリール)(C_{0-3} アルキル)、又は C_{2-14} アルキルオキシカルボニルである。

他の実施態様は式XIの化合物であり、ここで R^{7^5} はH、 NH_2 、 $NHOH$ 、 C_{3-10} ヘテロ環状基、 C_{3-10} ヘテロアリール、 NHR^{8^1} 、 $NR^{8^1}R^{8^2}$ 、 OR^{8^3} 、 $NR^{8^1}OR^{8^2}$ 、 $NHOR^{8^4}$ 、又は任意の他のカルボキシル保護基、ここで R^{8^1} 及び R^{8^2} の各々は、独立に C_{1-6} アルキル、(C_{6-10} アリール)(C_{0-3} アルキル)、(C_{3-10} ヘテロ環状基)(C_{0-3} アルキル)、又は(C_{3-10} ヘテロアリール)(C_{0-3} アルキル)、 R^{8^3} はH、 C_{1-6} アルキル、(C_{1-7} アシル)オキシ(C_{1-6} アルキル)、又は(C_{1-6} アルキル)オキシ(C_{1-6} アルキル)、そして R^{8^4} はH、又は C_{1-6} アルキル； R^{7^6} はH、又は C_{1-8} アルキル、(C_{6-20} アリール)(C_{0-3} アルキル)、(C_{3-10} ヘテロアリール)(C_{0-3} アルキル)； R^{7^7} はH；チオール保護基、又は R^{8^0} と一緒にする時、二官能性チオール保護基；又は R^{7^7} が削除された上記一般式(XI)に記載の成分であり、上記化合物は対称的ジスルフィド二量体又は非対称的ジスルフィドである； R^{7^8} はH、 NH_2 、 NHR^{7^9} 又は $NR^{7^9}R^{8^0}$ であり、ここで R^{7^9} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル、又は任意の他のアミノ保護基、そして R^{8^0} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{2-14} アルキルオキシカルボニル又は、 R^{7^7} と一緒にする時、二官能性チオール保護基； L^{1^1} はハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ、 C_{6-10} アリールスルホニルオキシ、 C_{1-7} アシルオキシ、 C_{1-7} カルバモイル、又は任意の他の活性化離脱基；そして R^{8^5} はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{1-6} アシル、 C_{6-20} アリール、 C_{3-16} ヘテロ環状基、 C_{3-16} ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニルオキシ、 C_{6-20} アリールスルホニルオキシ、又は C_{6-20} アリールオキシである。

任意の他のアミノ保護基、任意の他のヒドロキシル保護基、任意の他のカルボキシル保護基、又は任意の他のチオール保護基という、任意の用語が用いられる場合、その用語は指定されたアミノ、ヒドロキシル、カルボキシル、又はチオール基が自明である場合にのみ適用する。例えば、式(I)において、 R^4 が R^5 (CH-)(C=O) R^6 で、 R^6 が OR^{1^2} である場合、 R^{1^2} は任意の他のカルボキシル保護基であり得る。 R^4 が R^5 (CH-)(C_2) R^6 である場合、カルボキシル基は可能ではない。但し、もし R^6 が $NR^{1^0}R^{1^1}$ であるならば、その時は R^{1^0} はアミノ保護基であり得るけれども。

本発明の一部は、ここに開示された構造・機能に基づく。それ故、本発明の他の観点は、本発明の阻害剤化合物の代謝前駆体を含んで、ここで開示された必須の認識成分(moiety)及び必須の阻害成分を含む凡ての化合物を包括する。これらの必須の成分(moieties)は又患者への投与後に代謝又は他のプロセスにより放出される所のマスクされた形であり得る。代謝されるか又はマスクがとられる時、これらの化合物はF Tase、G G Tase、又は両者によるラス蛋白の翻訳後プロセッシングを阻害する。

D．合成

10

20

30

40

50

本発明は又ここに開示された化合物をつくる方法に係わる。図式 (scheme) I - XIは夫々化合物PD331; PD331; P030D; PA041; PA091; PE021; PT011; PM061; R012M; PM031及びPM121; 及びR031Mを作るのに用いられた合成経路である。これらの合成経路は容易に通常の技能の有機化学者によりここに開示された他の関連化合物をつくるために修正され得る。本発明の一つの観点は、開示された中間体の任意のものを経て開示された化合物をつくる方法である。これらの中間体は合成中間体 (例えば、R007D、R011D、R019D、R020D、R023D、R029D、R003E、R005E、R004T、R003M-R006M、R017M、R025M、及びR027M); 部分的に保護された医薬化合物 (例えば、R006A、R004A、R003A、R012A、R014D、及びR023M); 及び完全に保護された医薬化合物 (例えば、R024D、R007E、R001A、R007T、R013D、及びR018M); 及び開示されたウィッティヒ (wittig) 試薬 (例えばR012M) を含む。本発明の中

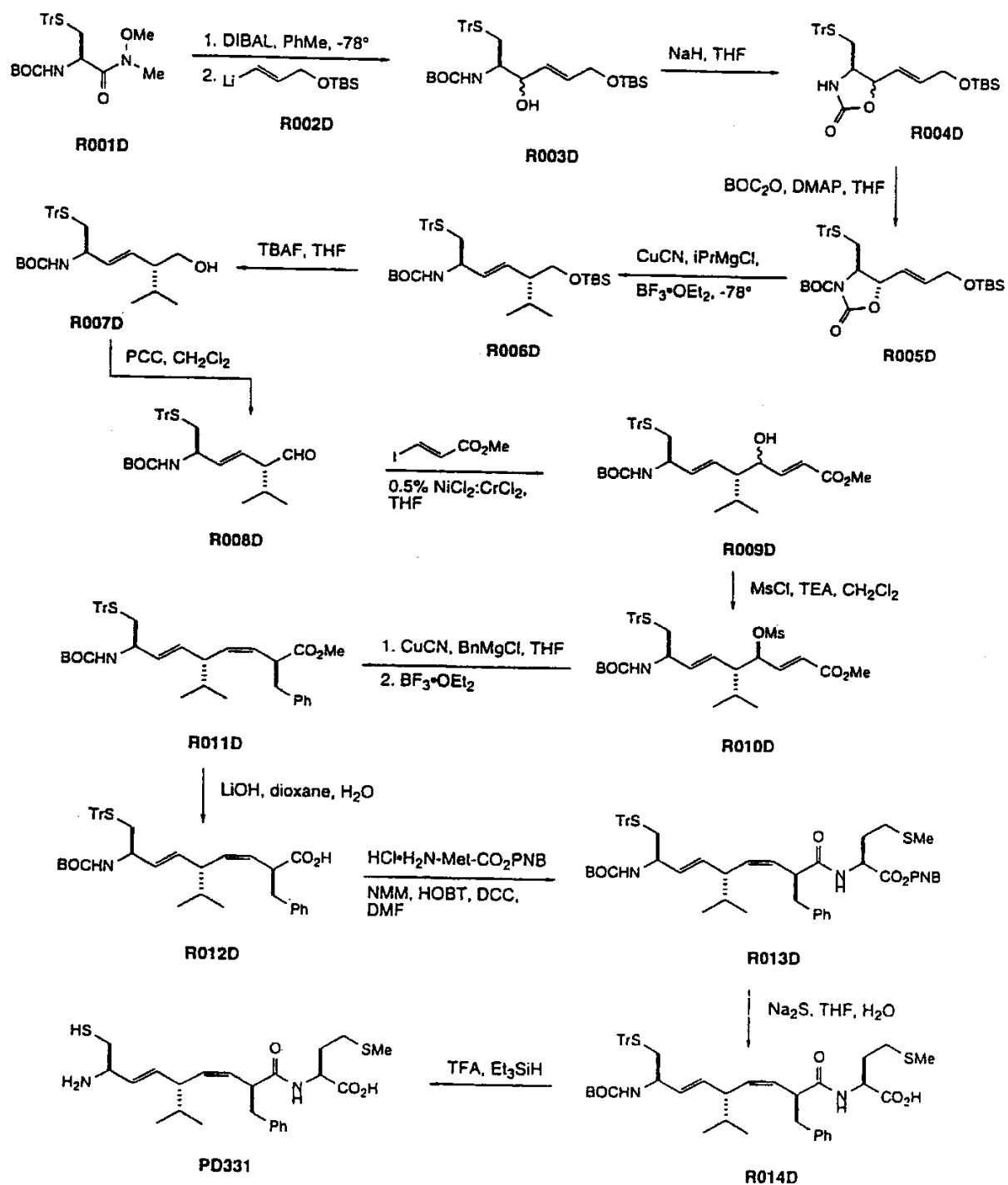
10

間体及び阻害剤化合物又は当業者に知られた又は容易に展開される他の方法により作られ得る。

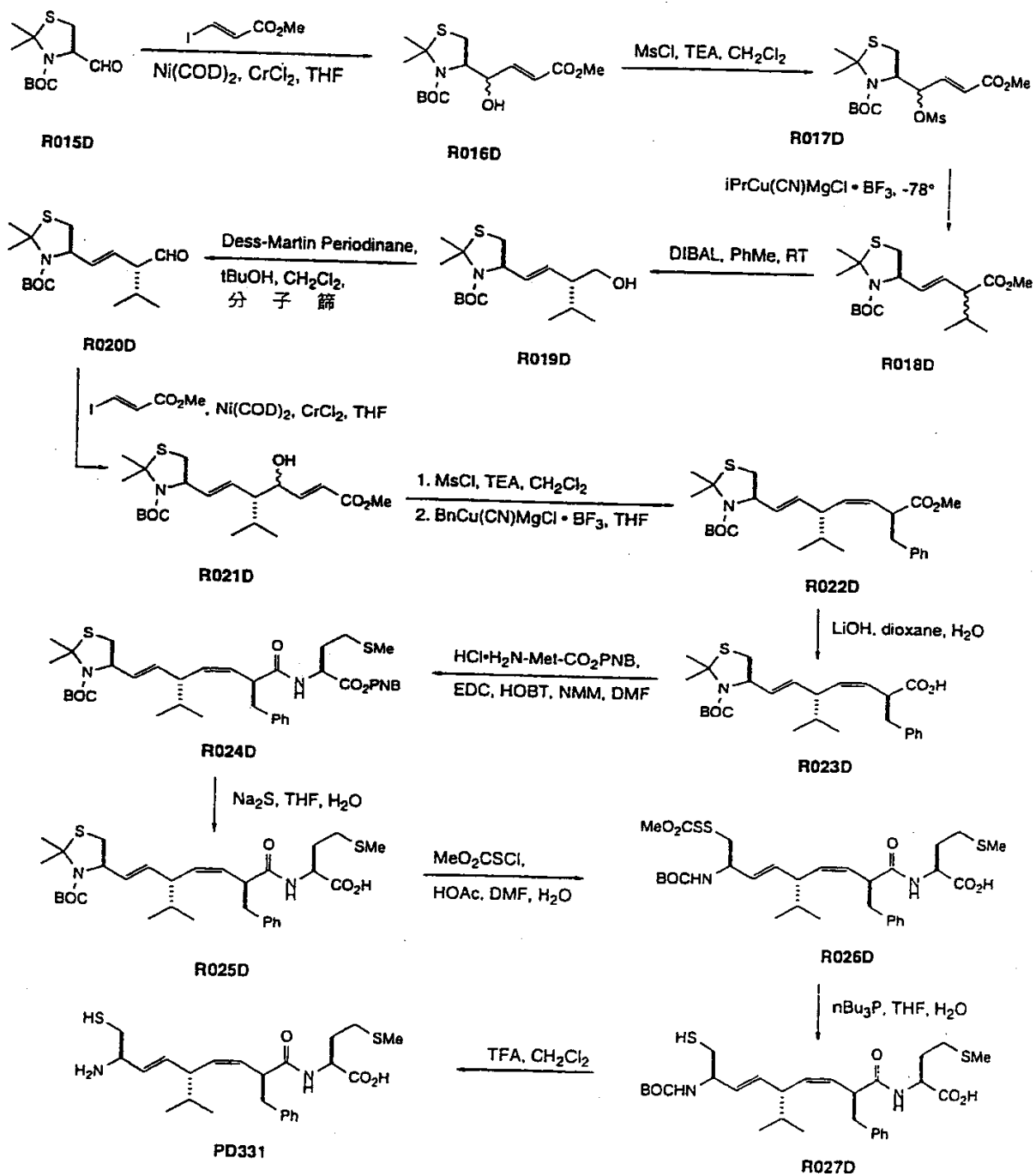
本発明の他の観点においては、ここに開示された中間体 (例えば、ウィッティヒ試薬R012M及び関連化合物) はここに開示されない化合物 (特にしかしイソプレニルトランスフェラーゼの阻害剤に限定されない) をつくる方法に使用される。

合成実験の詳細及び/又は400MHz ^1H NMRデータは下記に例 1 - 175において調製された95を超える阻害剤化合物に対し提供される。阻害剤化合物の数は本発明の多くの対応する部分的に及び完全に保護された中間体化合物を包含しない。

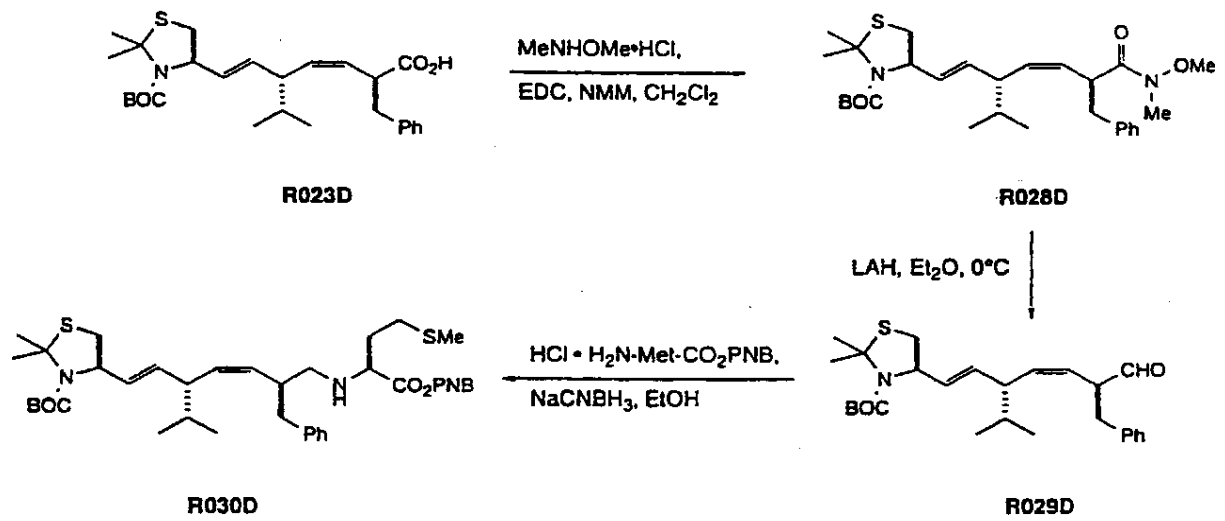
图式 I



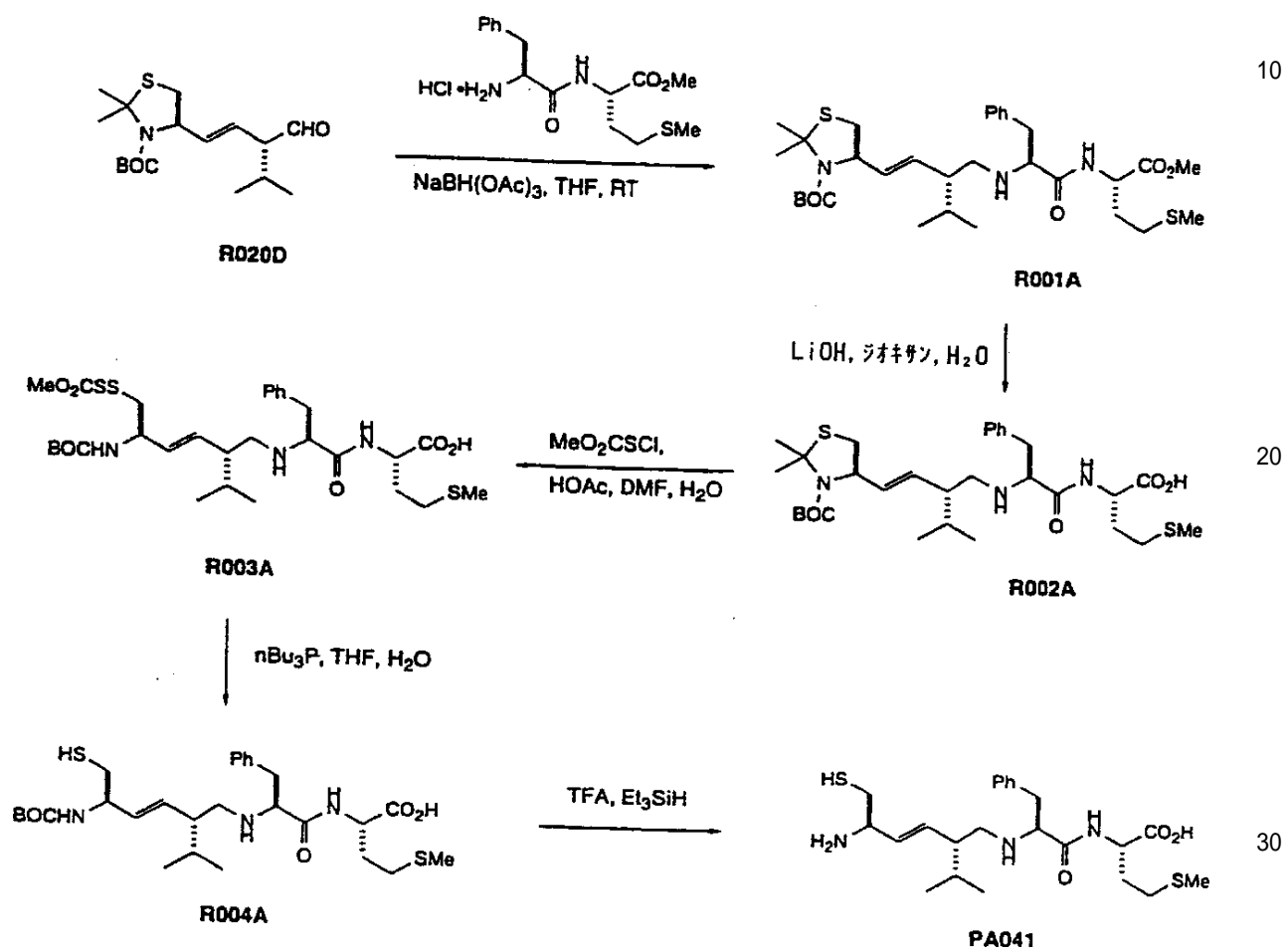
圖式 II



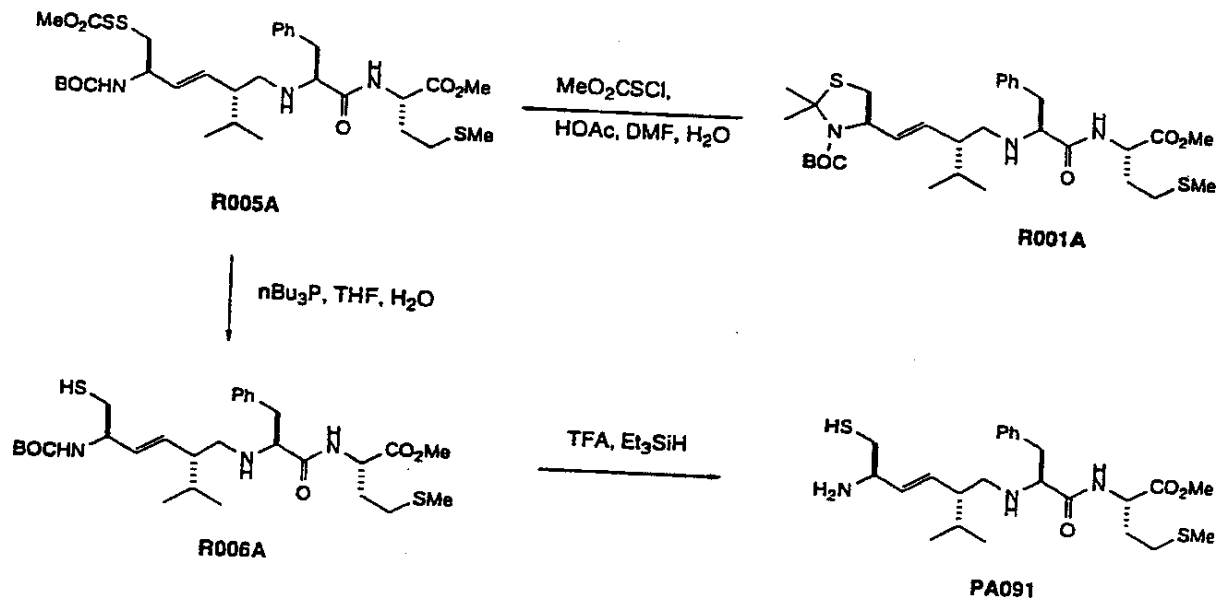
図式 III



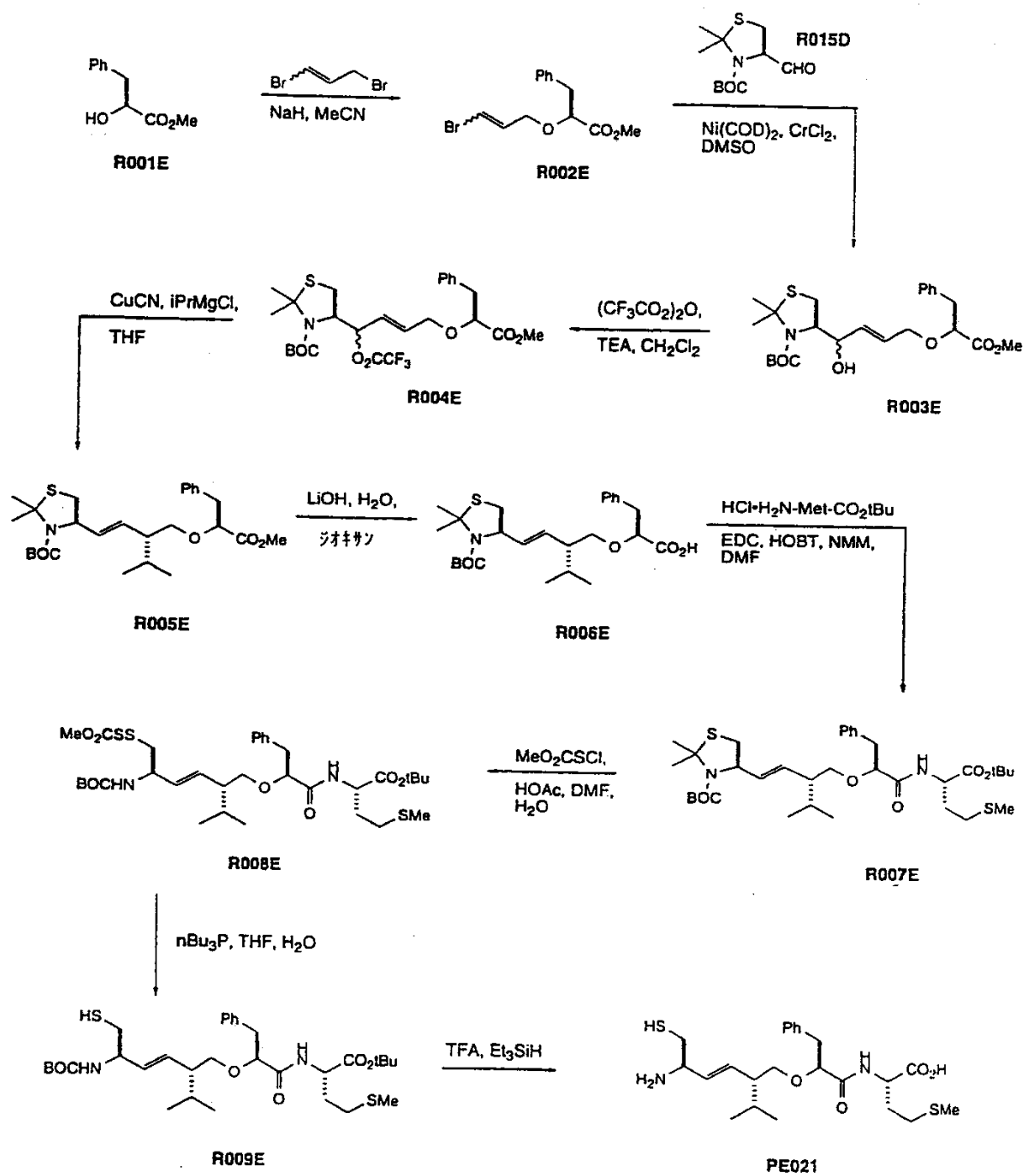
図式 IV



図式 V



図式 VI



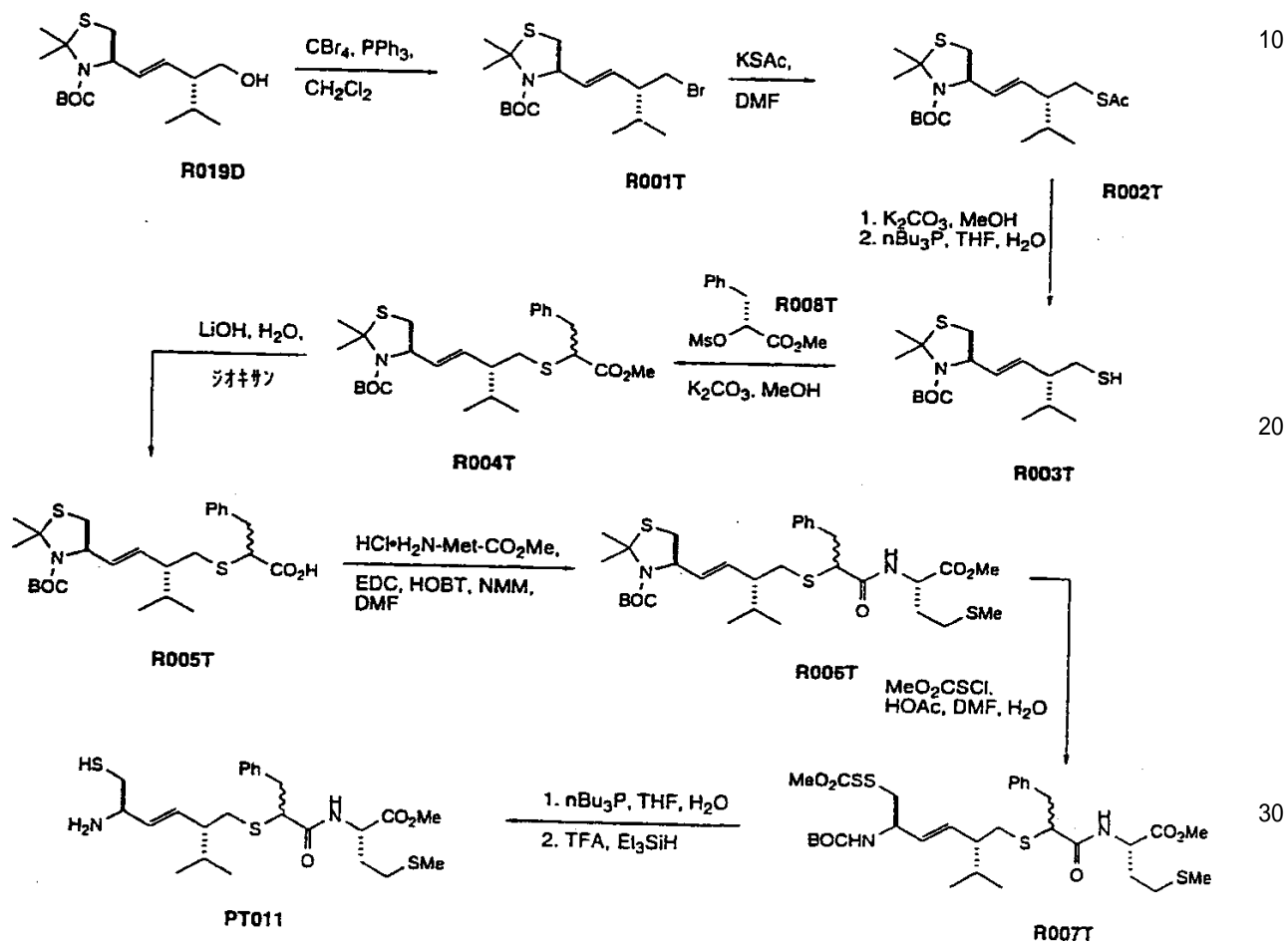
10

20

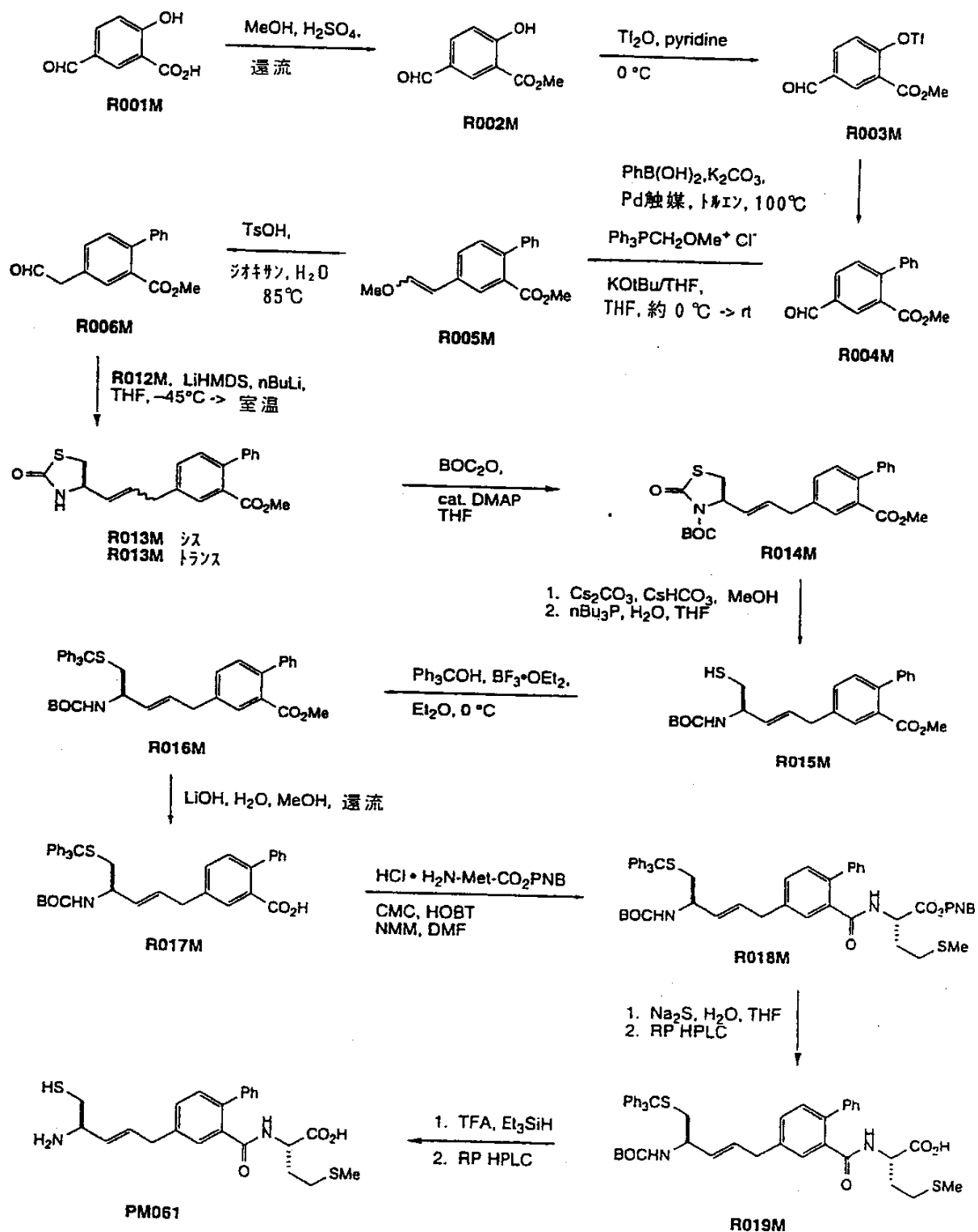
30

40

図式 VII



図式 VIII



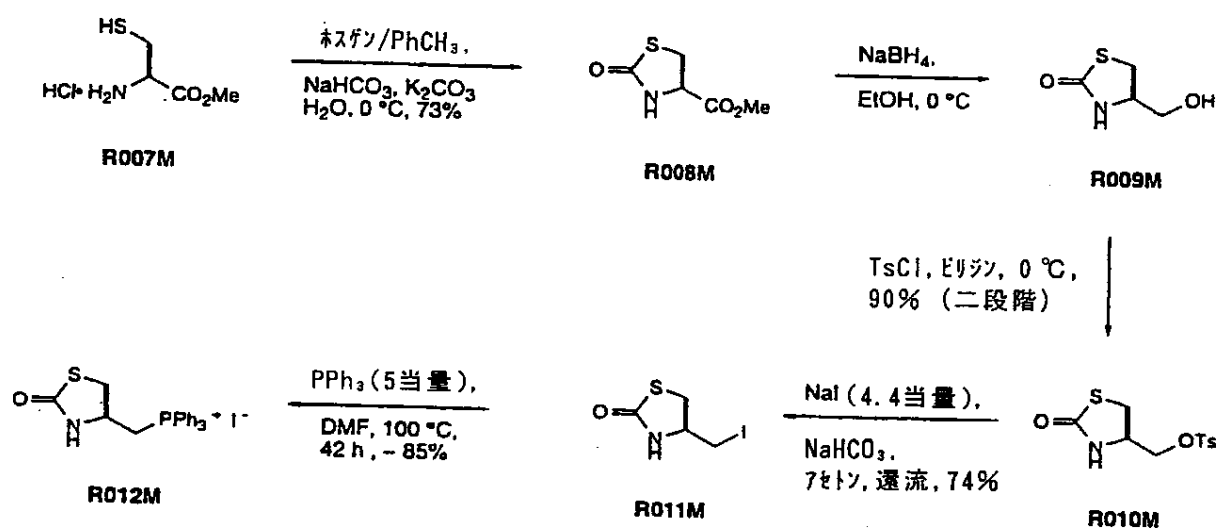
10

20

30

40

図式 IX



図式 X

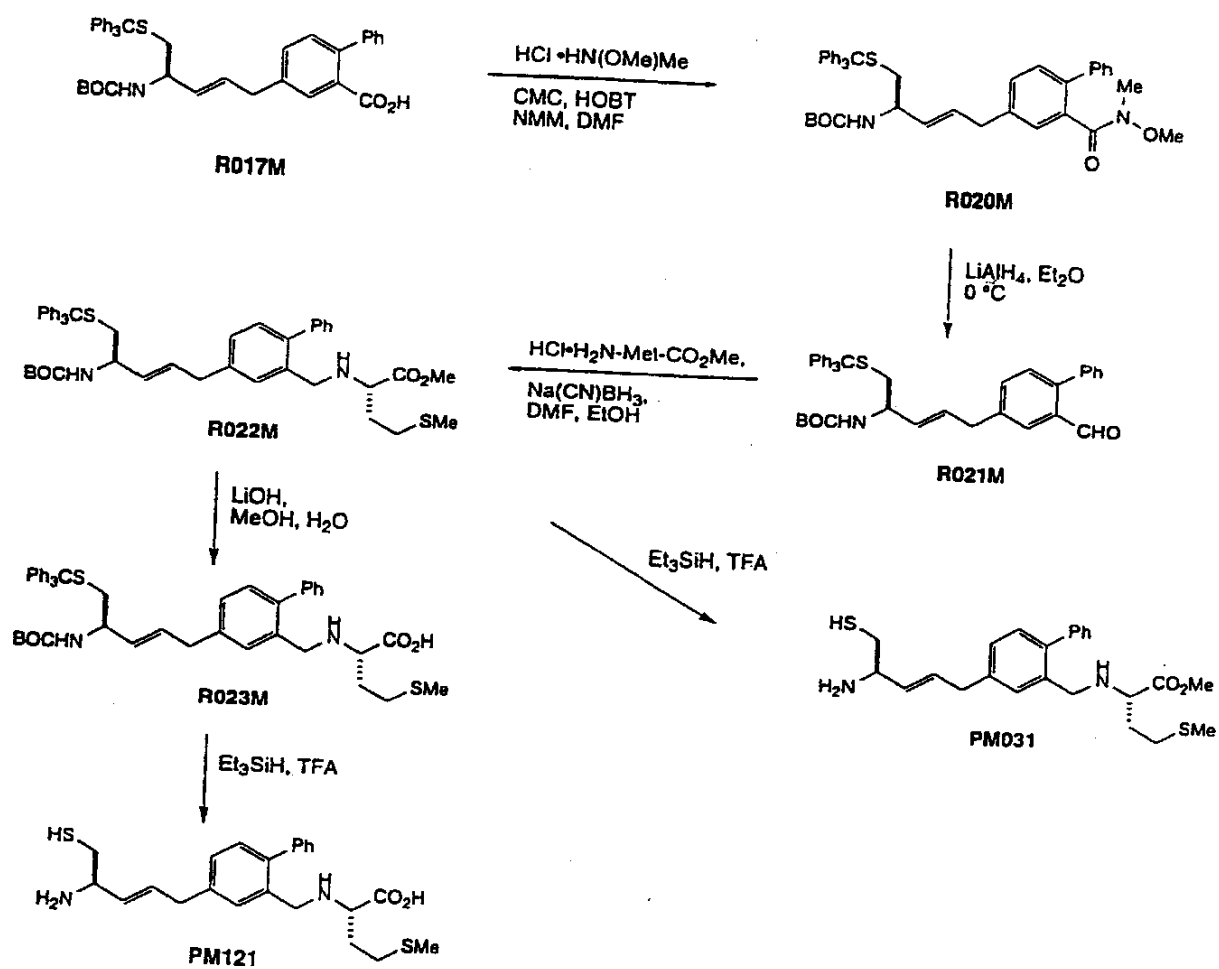
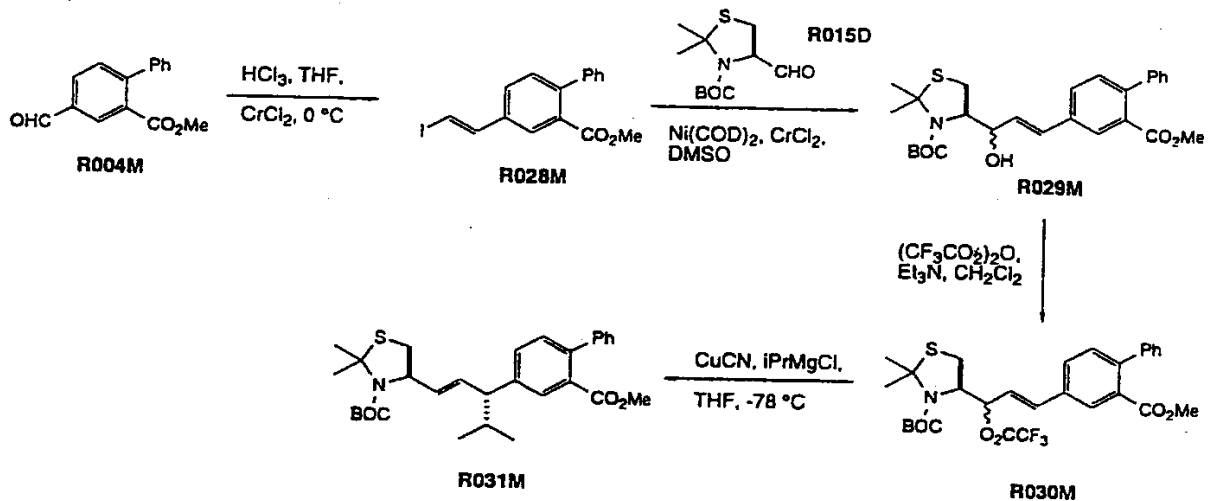


図 式 XI



E. 有用性を証明する生体外及び生体内データ

ラス蛋白は多くの人間の癌において正常細胞の癌細胞への形質転換 (transformation) を媒介する。膜が連合され且つ完全に機能的になる前に、ラス蛋白は翻訳後プロセッシングを必要とする。プレニル化 (prenylation) を阻害する化合物はそれ故ラス関連の癌の成長を阻害する。

本発明の化合物は4つの当該分野で受容された生体外アッセイでスクリーンされた。第1に、60以上のテストされた阻害剤化合物の各々はF Tase媒介のプレニル化を阻害することが示された (表1)。第2に、60以上のテストされた化合物がG G Tase媒介のプレニル化を阻害することが示された (表1)。第3に、60以上のテストされた化合物が全細胞中のラス蛋白プロセッシングを阻害することが示された (表2)。明らかに、本発明の化合物はF Tase、G G Tase、又は大抵の場合において両方の酵素のプレニル化活性を、異なる効力 (potency) を以て阻害する。

更に、本発明の化合物はラス関連の腫瘍細胞株 (line) の足場 - 非依存性 (anchorage-independent) の成長を阻害する。例えば、PD331は5つの腫瘍細胞株の成長を阻害することが示された (表3)。HT1080はN - ラス突然変異をもつ神経繊維肉腫である。MIApaca-2は膵臓癌腫であり、Sw620は結腸癌腫である；これらの夫々はK - ラス突然変異を有する。T 24はH - ラス突然変異をもつ膀胱癌腫であり；そしてzH1はH - ラス - 転換されたN I H / 3 T 3マウス繊維芽細胞である。追加の化合物がテストされ、これらの器官特異性又はラス蛋白特異性の足場非依存在の腫瘍細胞モデルにおいて積極的結果を獲得した。

より重要なことは、生体内実験は化合物PD331が有効にマウスにおけるラス関連腫瘍の成長を阻害したことを証明した (表4)。第2の生体内実験は他の化合物 (PM061) は有効にマウスにおいてラス関連の腫瘍の成長を阻害したことを証明した (表5)。

かくして本発明の化合物の蛋白プロセッシングを阻害する能力は3つの別個の生体外アッセイにおいて証明された。本発明の化合物のラス関連の癌成長を阻害する能力は一つの生体外アッセイ及び二つの別個の生体内実験において証明された。本発明の化合物はラス関連の癌の有効な阻害剤である。

A. F Tase及びG G Taseプレニル化の阻害

開示された阻害剤化合物の F Tase を阻害する能力は刊行されたブレニル化アッセイ (Moores et al., J. Biol. Chem. 266; 14603 (1991)) により測定された。3 μ M 組換え H - ラス及び 440 nM [3 H] F P P (F Tase) をもつ部分的に精製された F Tase が用いられた。阻害剤はアッセイの緩衝液で希釈され、各アッセイ混合物は 15 分 37 °C において培養された。G G Tase の阻害が測定された場合は、5 μ M 組換え H - ラス (61 L、C A I L) 及び μ M [3 H] ゲラニルゲラニルジホスフェートをもつ部分的に精製された G T T a s e が用いられた。

I C₅₀ (50% 阻害を惹起するに要した化合物の濃度) 値は表 1 に提示される。指示された化合物のナノモル (nanomolar) 濃度は生体外でラス蛋白のファルネシル (farnesylation) を阻害するのに十分であった。ラス関連腫瘍の治療のための候補化合物をスクリーニン
グするためには、F Tase アッセイが好ましい。本発明の一実施態様は選択的に F Tase を
阻害する。ここに教示された如き G G Tase 特異性を授ける置換は又 G G Tase の有効な阻
害剤を生成した。

表 1

化合物	I C ₅₀ μ M	
	F Tase	G G Tase
PA011	0.140	11.0
PA021	0.028	7.1
PA031	0.0036	0.215
PA041	0.0025	0.056
PA051	0.020	0.076
PA061	0.0021	0.048
PA071	0.022	0.5
PA081	0.102	2.66
PA091	0.170	2.38
PA101	0.170	1.30
PA111	0.013	0.27
PA121	0.015	0.38
PA131	0.028	1.8
PA141	0.095	0.880
PD012	0.038	0.62
PD022	0.0052	3.065
PD032	0.45	2.86
PD042	0.005	1.62
PD052	2.81	8.05
PD062	0.2	1.76
PD072	0.042	0.68
PD082	1.57	> 10
PD092	0.052	3.2
PD102	0.394	> 10
PD111	2.22	8.05
PD122	0.003	0.010

化合物	I C ₅₀ μ M	
	F Tase	G G Tase
PD421	0.57	3.4
PD431	0.996	1.08
PD441	0.026	0.17
PD451	0.146	1.11
PE011	0.043	1.030
PE021	0.009	0.092
PE031	0.020	0.14
PE041	0.027	0.160
PE051	0.29	2.30
PM061	0.060	6.30
PM011	1.13	1.6
PM012	0.002	0.520
PM021	0.017	0.075
PM022	0.018	0.130
PM031	0.115	1.40
PM032	0.093	6.59
PM041	0.18	1.4
PM042	3.1	0.32
PM051	0.00085	1.55
PM052	0.0003	0.19
PM061	0.007 (12)	0.144 (3)
PM062	0.009	0.42
PM071	0.71	0.95
PM072	0.16	3.96
PM081	0.17	1.68
PM082	0.03	0.148

10

20

30

40

化合物	I C ₅₀ μ M	
	F Tase	G G Tase
PD132	0.245	4.77
PD142	0.042	2.12
PD521	0.023 (12)	0.044(5)
PD162	0.26	4.57
PD172	0.007	0.75
PD182	<0.001	0.0633 (4)
PD192	0.296	2.99
PD202	0.017	1.12(3)
PD212	0.003	0.0045
PD222	0.71	3.04
PD301	0.002	0.0037
PD311	0.069(6)	0.57
PD321	0.025	0.014
PA331	0.011 (22)	0.013 (11)
PD341	0.0002	0.0076
PD351	0.32	2.49
PD361	0.0001	0.016
PD371	0.038	0.112
PD381	2.080	0.0710
PD391	0.0290	0.0550
PD401	0.028	1.40
PD402	1.56	8.4

化合物	I C ₅₀ μ M	
	F Tase	G G Tase
PM091	0.002	>1.0
PM092	0.215	3.50
PM101	0.024 (8)	0.793 (3)
PM102	0.29	4.85
PM111	0.024	0.246
PM112	0.0012	1.66
PM121	0.022	1.72
PM122	0.003	2.2
PM131	0.605	0.0034
PM132	0.119	1.63
PM141	0.0001	0.016
PM142	0.008	0.072
PM151	0.605	3.87
PM152	0.038	0.270
PM161	0.0009	2.14
PM162	0.0018	0.12
PM172	0.056	0.123
PM182	0.017	0.52
PM192	2.280	3.79
PM202	0.016(2)	7.42(2)
PM212	0.056	1.84
PT011	1.043	0.638

B. 全細胞 (whole cell) 中のブレニル化の阻害

本発明の化合物の全細胞中のH-ラスファルネシル化及びrapIゲラニルゲラニル化を阻害する能力が決定された。H-ラス(61L)転換NIH3T3繊維芽細胞はC. Der, Univ. N. Calorinalにより親切に提供された。これらの繊維芽細胞は24時間50 μ Mロバスタチン(lovastatin)(コントロール)又は阻害剤の指示された濃度で処理された。細胞は1%NP-40, 5mM Tris-HCl(pH8.0), 5mM EDTA, 0.1mM N-トシル-L-フェニルアラニンクロロメチルケトン, 0.1mM N-トシル-L-リジンクロロメチルケトン及び1mMフェニルメチルスルホニルフルオリド中に溶解された。溶解物は遠心分離され(15000xg, 5分), 上澄液が細胞抽出物として用いられた。合計蛋白は15%アクリルアミドゲル中でSDS-PAGEにより分離された。IMMOBILON PTM膜(Millipore)へ

10

20

30

40

50

の転移後、ブロット (blot) は L A 069 マウスモノクローナル抗体で H - ラス (Quality Biotech) ヘブローブ (probe) されるか、又はラビットポリクローナル抗体で rap1/Kerv (santa Cruz Biotechnology) ヘブローブされた。凡てのウェスタンブロット (Western blots) は E C L ケミルミネッセンス試薬 (Amersham) を用いて展開された。

H - ラスに対する IC_{50} 値は表 2 中に提示される。指示された化合物のサブ - ミクロモル濃度は全細胞中のラス蛋白のファルネシル化を阻害するに十分である。対照的に、rap1 のゲラニルゲラニル化の阻害は $100 \mu M$ より過剰の化合物濃度を要した (データ示さず)。かくして本発明の多くの化合物はゲラニルゲラニル化よりより特異的にファルネシル化を阻害する。

表 2

アナログ	H-ラス IC ₅₀ μM
PA011	0.1
PA021	0.08
PA031	1.0
PA041	3.5
PA051	1.9
PA061	0.58
PA071	3.1
PA081	0.025
PA091	0.1
PA101	0.24
PA111	0.13
PA121	0.58
PA131	0.039
PA141	0.017
PD012	72
PD022	0.4
PD032	1.95
PD042	1.95
PD062	21
PD072	7.4
PD092	0.78
PD102	75
PD112	193
PD122	0.4
PD132	2.6
PD142	7.3

アナログ	H-ラス IC ₅₀ μM
PD441	4.2
PD451	0.4
PE011	0.01
PE021	0.28
PE031	0.33
PE041	0.19
PE051	0.11
PM061	1.1
PM011	>100
PM012	2.7
PM021	2.1
PM022	13.1
PM031	25
PM032	19.5
PM041	2.3
PM042	>500
PM051	23.5
PM052	2.6
PM061	4.8
PM062	0.36
PM071	>100
PM072	2.4
PM081	23.4
PM082	21
PM091	472
PM092	2.7

10

20

30

40

アナログ	H-ラス IC ₅₀ μM
PD521	0.32
PD162	326
PD172	13.1
PD182	2.8
PD192	0.18
PD202	1.95
PD212	0.11
PD222	>50
PD301	4.5
PD311	0.1-1
PD321	0.1-1
PA331	0.4
PD341	0.29
PD351	3.3
PD361	3.5
PD371	0.09
PD381	-1
PD391	16.4
PD401	0.1-1
PD411	0.22
PD421	1.90

アナログ	H-ラス IC ₅₀ μM
PM101	14.6
PM102	26
PM111	>100
PM112	470
PM121	2374
PM122	2374
PM131	>250
PM132	1.6
PM141	9.7
PM142	1.1
PM151	2.9
PM152	40.3
PM161	18.9
PM162	13.1
PM172	>100
PM182	2.7
PM192	0.23
PM202	1.2
PM212	0.045
PT011	0.023

C. 足場 - 非依存性腫瘍細胞細表の阻害

5つの腫瘍細胞株が600細胞/井(well)(12-井プレート)において、底の寒天層上の培地中の0.3% Noble寒天の0.6ml中に接種された(培地中0.5% Noble寒天)。培地はDulbecco's modified Eagle's培地(Nissui Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan)であり、10% 熱不活性化子ウシ血清(GIBCO, Grand Island, NY)で補足された。阻害剤化合物PD331のDMSO中の10mM保存溶液が培地で最終濃度の3xに希釈され、希釈された阻害剤溶液の0.6mlが各井上に置かれた。コントロールはDMSOの同量を阻害剤サンプルとして含んだ。プレートは37℃で5%CO₂中で14日間培養された。コロニーは上置培地のPBS中2mg/mlMTTの0.6mlでの置換、30分間培養、及び走査写真の定量によりカウントされた。各細胞株に対するIC₅₀濃度は表3に下記に示される。

表 3

細胞株	IC ₅₀ (μM)
HT1080	1.8
MIAPaca-2	19
Sw620	22
T24	0.3
zH1	0.6

10

D. マウス中の人間腫瘍異種移植の阻害

H - ラス形質転換された NIH 3 T 3 繊維芽細胞が10%熱不活性化子ウシ血清で補足されたDulbecco's modified Eagle's培地中で生育された。100U/mlペニシリン、100μg/mlストレプトマイシン及び0.75mg/ml G 418 (G I B C O、そして37 で5%CO₂中で培養された。細胞は対数相維持培地 (exponential-phase maintenance cultures) (T-225 cm² 培地フラスコ、Corning Inc., Corning, NY) からトリプシン - E D T A (G I B C O) で

20

5週齢の雌の胸腺欠損マウスがS L S (3371-8, Kotoumachi, Hamamatsu-shi, Shizuoka 431-11, Japan) から得られ、病源フリーの条件下で維持された。マウスは1 × 10⁻⁵ H - ラス形質転換細胞 / マウスで横側腹部に皮下注射された。

阻害剤化合物PD331は2%Tween-80を含む塩水中に総注射容量0.2mlで懸濁された。二つの供与濃度が調製され、0.3mg / マウス又は1.0mg / マウスであった。化合物PD331は5連続日の間腫瘍細胞移植の場所に移植 (0日) 後約8時間で開始して毎日皮下注射された。コントロール群は溶剤のみで注射された。身体重量及び腫瘍寸法が7, 10及び14日で測定された。腫瘍容量は次の計算により推定された：腫瘍容量 = (0.5) (長さ × 巾 × 巾)。14日において各マウスはCO₂ (g) で安楽死させられ、各腫瘍は切開され、計量された。統計的意義 (significance) はStudent's T - テストにより推定された。最後の腫瘍の容量は表4に提示される。

30

表 4

サンプル	供与量	腫瘍容積 (μl)	T/C(%) 容積
コントロール	溶 剤	1634.40 ± 527.93	100
PD331	0.3mg/マウス	871.28 ± 526.90	53.3
PD331	1.0mg/マウス	269.55 ± 292.95	16.5

40

化合物PD331はマウス中のH - ラス腫瘍生長に著しい効果を有する。凡ての濃度において処理された群からの腫瘍の重量及び容積の両者はコントロール群からの腫瘍の重量及び容積より少なかった。これらのデータは明らかに本発明の化合物がラス腫瘍遺伝子により惹起された生体内腫瘍の生成及び生長を阻害することを証明する。

E. マウス中の人間腫瘍の異種移植の阻害

上記の例Dと同じ生体内実験が化合物PM061を用いて実行された。0.3mg / マウス及び1.0m

50

g/マウスの代わりに、三つの注射濃度が調製された（0.5mg/マウス、1.0mg/マウス及び2.0mg/マウス）、身体重量及び腫瘍寸法が7、10及び15日において測定された。腫瘍は15日に切開された。最終の腫瘍容積が表5に提示される。

化合物PM061はマウスの中のH-ラス腫瘍生長に著しい効果を有した。化合物PM061の2.0mgの注射はコントロールのマウスにおける腫瘍容積の52.3%へと腫瘍容積を減少した。これらのデータは明らかに本発明の化合物がラス腫瘍遺伝子により惹起された生体内腫瘍の生成及び生長を阻害することを証明する。

表 5

サンプル	供与量	腫瘍容積 (μ l)	T/C(%) 容積
コントロール	溶 剤	2613.6 \pm 462.8	100
PM061	0.5mg/マウス	2360.4 \pm 645.0	90.3
PM061	1.0mg/マウス	2660.3 \pm 756.4	101.8
PM061	2.0mg/マウス	1400.6 \pm 703.2	53.6

F. 用途

開示された化合物は哺乳動物、特に人間におけるラス関連の腫瘍を治療するために用いられる。開示された化合物は又(i)ラス(ras)、ラミン(lamin)B、又は - トランスジューシン(transducin)、(ii)ゲラニルゲラニル化蛋白、例えばRap、Rab又はRho、又は(iii)それらの組み合わせにより媒介される腫瘍又は他の状態を治療するために用いられる。

特許請求された製薬として受容可能な塩は、例えば塩化水素、臭化水素、トリフルオロ酢酸及びその他の薬処方の方の当業者にとって公知の他のものの1、2、3又はより多くの当量で形成され得る。本発明の化合物は製薬的に受容可能な無毒性の賦形剤及び担体との混合により製薬組成物へと処方され得る。本発明の製薬組成物は本発明の化合物の一つより多くを含むことができ、及び/又は又他の本発明により包括されない抗癌剤の如き他の治療化合物を包含し得る。本発明の他の観点は、個々の供与物(dosages)へと処方された製薬組成物と、自己投与のための印刷された指示書とを含む包装された薬である。

本発明の化合物は非経口的供与、特に溶液又は液体懸濁物の形での使用のため；特に錠剤又はカプセルの形での経口投与のため；又は粉末、ゲル、油性溶液、点鼻液、エアロゾル又はミストの形で鼻腔内での使用のため調製され得る。本発明の化合物は単位供与物形で投与され得るし、そして製薬技術においてよく知られた方法の任意のものにより、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences(Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980)に述べられた如き方法で調製され得る。

非経口投与のための処方法は共通の賦形剤として無菌水又は無菌塩水、ポリエチレングリコールの様なポリアルキレングリコール、植物起源の油、水素化ナフタレン類及び類似物を含み得る。本発明の化合物の制御された放出は、一部はラクチド生親和性(biocompatible)、生分解性のポリマー及びラクチド/グリコライド(glycolide)又はポリオキシエチレン/ポリオキシプロピレンの共重合物の使用により得られる。追加の非経口送出システムは、エチレン-酢酸ビニル共重合体粒子、浸透圧ポンプ、移植可能な注入(infusion)システム及びリポソームを含む。

吸入投与のための処方法はラクトーズ、ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル、グリココール酸塩、又はデオキシコール酸塩を含む。舌下錠(buccal)投与のための処方法はグリココール酸塩を含み得る；膣投与のための処方法はクエン酸を含み得る。

製薬的に受容可能な混合物中の開示化合物の濃度は、投与さるべき化合物の供与量、使用

される化合物の薬物動力学的特性及び投与経路を含む数個の因子に依存するであろう。一般に、本発明の化合物は、非経口投与のためには、約0.1乃至10% w/vの化合物を含む水性生理的緩衝溶液で提供され得る。典型的供与量範囲は一日当たり約0.1から約250mg / 身体重量kgであり、2 - 4の分割供与量で与えられる。各分割投与量は本発明の同一又は異なる化合物を含み得る。投与量は癌転移のタイプ及び程度、患者の全体の健康、及び選択された化合物の投与の処方及び経路を含む数個の因子に依存する有効量であるであろう。更に詳述することなく、当業者はこの中の説明に基づき、本発明をその完全な程度まで利用し得ると信ぜられる。以下に続く特定の例はそれ故、単に例示のためのものとして解釈すべきであり、どの様なやり方においても開示したものの残りを限定するものではない。ここに述べられた刊行物は参照によりここに組み入れられる。

10

例 1

アルコール類R003Dの合成

ヘキサン中D I B A Lの1.0M溶液(87ml, 87mmol)が、アミドR001D(17.7g, 34.9mmol)、N - B O C、S - トリチルシステイン及びN, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩のヒドロキシベンゾトリアゾールヒドレート〔H O B T〕、ジシクロヘキシルカルボジイミド〔D C C〕、及びN - メチルモルホリン〔N M M〕を用いてジメチルホルムアミド〔D M F〕中の縮合から調製の無水トルエン(230ml)中の溶液に滴下された。反応混合物は-78で30分間攪拌され、メタノール(80ml)でクエンチされ(quenched)、次いで室温まで暖まる様に放置された。飽和水性酒石酸ナトリウムカリウム(100ml)が添加され、得られた二相混合物は急速に室温で45時間攪拌された。CELITE^Rが添加され、混合物はCELITE^Rのパッドを通して濾過され、濾過パッドは次いで酢酸エチルで良く洗滌された。水性相は酢酸エチルで抽出された。結合された有機相は塩水で乾燥され、MgSO₄上で乾燥され、濾過され、濃縮され、無水トルエンと共に2回共沸されて、保護されたシステインアルデヒドを与えた。

20

E - 4 - ターシャリーブチルジメチルシリルオキシ - トリ - n - ブチルスタンニル(stannyl)プロパン(65.0g, 14.09mmol)の無水テトラヒドロフラン(T H F)中の溶液(230ml)へ-78でn - ブチルリチウムのヘキサン中の2.5M溶液(58.6ml, 146.5mmol)が滴下された。添加完了後、反応混合物は追加の1時間-78で攪拌され、リチウム化(lithiated)オレフィンR002Dへの金属交換反応を完了した。上述の保護されたシステインアルデヒドの無水T H F(50ml, -78へ予め冷却)中の溶液がオレフィンR002Dにカニユールで添加された。橙赤色の反応混合物は添加完了後、追加の15分間攪拌が許された。溶液は次いで飽和の水性NH₄Clの添加によりクエンチされ、室温まで暖まる様放置された。酢酸エチルでの抽出後、有機相は塩水で乾燥され、MgSO₄上で乾燥され、そして黄色液体へと濃縮された(~90g)。粗生成物はシリカ上のクロマトグラフィーにより一部が精製され、(10 - 30%)酢酸エチル - ヘキサン勾配(gradient)で溶出され、アルコールR003D(9.53g, 44%)を与えた。次の特性値は核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られる。

30

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.1 - 7.5 m, 5.72 m, 5.53 dd (一異性体, J = 6.1, 14.3 Hz), 5.45 dd (J = 6.1, 14.3 Hz), 4.11 dd (J = 6.4, 7.9 Hz), 1.43 s (一異性体), 1.40 s (一異性体), 0.89 s, 0.04 s.

40

例 2

オキサゾリジノンR004Dの合成

アルコールR003D(11.7g, 18.9mmol)がヘキサン洗滌NaH(1.03g, 42.8mmol)無水T H F中の懸濁液に対しカニユールで添加され、得られた混合物は一晩攪拌された。反応は飽和水性NH₄Clでクエンチされ、水及び酢酸エチルの両方で希釈された。相の分離後、有機相はリン酸塩緩衝液(pH 7.2)で洗滌された。結合された水相は酢酸エチルで抽出された。結合された有機相は塩水で一度乾燥され、Na₂SO₄上で乾燥され、濾過され、次いで暗色のフォーム(10.51g)へと濃縮された。暗色のフォームはシリカゲル(F C)上でフラッシュ

50

クロマトグラフィーにより精製され、25%酢酸エチル - ヘキサンで溶出した。オキサゾリジノンR004D (6.59g, 64%) が黄色のフォームとして得られた。次の特性値は核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.1-7.5 m, 5.85 dt (一異性体, $J = 4.7$, 14.8 Hz), 5.77 (一異性体, $J = 4.7$, 14.8 Hz), 5.55 m, 4.84 t (一異性体, $J = 7.3$ Hz), 4.43 t (一異性体, $J = 6.2$ Hz), 4.16 m, 3.08 q (一異性体, $J = 7.5$ Hz), 2.96 q (一異性体, $J = 4.7$ Hz), 0.91 s (一異性体), 0.89 s (一異性体), 0.07 s, 0.04 s.

10

例 3

オキサゾリジノンR005Dの合成

ジ - t - ブチルジカーボネート (3.95g, 18.1mmol) がオキサゾリジノンR004D (6.59g, 121.1mmol) 及びDMA P (300.4mg, 1.46mmol) の0 に維持された無水THF (100ml) 中の溶液に対し添加された。15分後、反応混合物は室温まで暖まる様放置され、追加の45分間攪拌された。酢酸エチル及び水で希釈後、相が分離され、水相は酢酸エチルで抽出された。結合された有機相は塩水で乾燥され、 Na_2SO_4 上で乾燥され、濾過され、そして黄色の油へと濃縮された。オキサゾリジノンの混合物は精製され、FCにより分離され、15%酢酸エチル - ヘキサンで溶出され、最初に アルコキシ異性体 (2.30g, 36%) を与え、次いで目的とするオキサゾリジノンR005D (3.71g, 47%) を与えた。次の特性値は核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る：

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.1-7.4 m, 5.91 dt ($J = 15.4$, 3.9 Hz), 5.81 ddt ($J = 6.8$, 15.5, 3.5 Hz), 4.29 m, 4.19 m, 2.53 dd ($J = 7.5$, 12.1 Hz), 2.22 dd ($J = 3.7$, 12.2), 1.48 s, 0.88 s, 0.44 s.

例 4

オレフィンR006Dの合成

- 40 の無水THF (75ml) 中のCuCN (2.06, 23.0mmol) のスラリーに対し、THF (11.50ml, 23.0mmol) 中 $i\text{-PrMgCl}$ の 2 M 溶液が添加された。反応混合物は - 40 において10分間攪拌され、次いで0 において20分間攪拌された。得られた黒い混合物は - 78 へ冷却され、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.80ml, 22.8mmol) が滴下された。5分間攪拌後、無水THF (25ml) 中のオキサゾリジノンR005D (3.71g, 5.74mmol) の溶液がカニューレにより添加され、得られた混合物は1時間 - 78 で攪拌された。 NH_4Cl の飽和水溶液 (70ml) 及び NH_4OH (35ml) の混合物がカニューレで添加され、反応混合物は室温まで暖まる様放置された。酢酸エチルが添加され、二相性混合物は15分間激しく攪拌され、次いで酢酸エチルで抽出された。有機相は水、リン酸塩緩衝液 (pH 7.2) で洗濯され、結合された水相は酢酸エチルで逆抽出された。結合された有機相は塩水で乾燥され、 Na_2O_4 上で乾燥され、濾過され、そして黄色の油へと濃縮された。粗生成物はFCで精製され、10%酢酸エチル - ヘキサンで溶出され、目的とするオレフィンR006Dを黄色のフォームとして得た (2.64g, 71%)。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る：

30

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42 d ($J = 8.0$ Hz), 7.29 t ($J = 7.3$ Hz), 7.22 t ($J = 7.2$ Hz), 5.39 dd ($J = 8.7$, 15.2 Hz), 5.27 dd ($J = 5.9$, 15.4 Hz), 4.57 bs, 4.18 bs, 3.54 ab q, 2.38 bm, 2.33 bm, 1.92 m. 1.79 octet ($J \sim 7$ Hz), 1.43 s, 0.87 s, 0.80 d ($J = 6.8$ Hz), 0.01 s.

例 5

50

アルコールR007Dの合成

シリル (silyl) エーテルR006D (2.64g, 4.09mmol) 及びテトラブチルアンモニウムフルオリド (T B A F) (2.69g, 10.28mmol) の無水T H F (40ml) 中の溶液が5時間室温で攪拌された。反応混合物は酢酸エチルで希釈され、pH 7.2のリン酸塩緩衝液で洗滌された。有機層は塩水で乾燥され、 Na_2SO_4 上で乾燥され、濾過され、そして濃縮されて暗色の油を得た。粗生成物はF Cにより精製され、25%酢酸エチル - ヘキサンで溶出され、目的とするアルコールR007Dを黄色の油として得た (2.24g, > 100%)。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る：

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.41 d ($J = 7.0$ Hz), 7.28 t ($J = 7.5$ Hz), 7.21 t ($J = 6.5$ Hz), 5.33 dd ($J = 5.5, 15.2$ Hz), 5.27 dd ($J = 8.2, 15.5$ Hz), 4.60 bs, 4.10 bs, 3.63 dd ($J = 4.6, 10.8$ Hz), 3.34 dd ($J = 9.10, 10.5$ Hz), 2.43 bm, 2.27 bm, 1.93 m, 1.60 octet ($J \sim 7$ Hz), 1.41 s, 0.87 d ($J = 6.8$ Hz), 0.85 d ($J = 6.8$ Hz).

10

例 6

アルデヒドR008Dの合成

アルコールR007D (2.24g, 4.09mmol) 及びP C C (1.754g, 8.14mmol) の溶液が CH_2Cl_2 (40ml) 中で室温で4時間攪拌された。溶剤は真空下で除去され、残渣物質は CH_2Cl_2 -メタノール中でスラリー化された。このスラリーはエーテル中のCELITE^Rの急速攪拌懸濁液中にピペットで加えられ、混合物は濾過された。濾液は濃縮され、残渣は上述の如く沈殿されたが、メタノールの使用はなかった。濾過及び濃縮後、黄緑色の油が得られ、これはF Cにより迅速に精製され15%酢酸エチル - ヘキサンで溶出した。アルデヒドR008D (2.38g, > 100%) が淡黄色の油として得られた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る：

20

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.41 d ($J = 7.0$ Hz), 7.28 t ($J = 7.5$ Hz), 7.21 t ($J = 6.5$ Hz), 5.33 dd ($J = 5.5, 15.2$ Hz), 5.27 dd ($J = 8.2, 15.5$ Hz), 4.60 bs, 4.10 bs, 3.63 dd ($J = 4.6, 10.8$ Hz), 3.34 dd ($J = 9.10, 10.5$ Hz), 2.43 bm, 2.27 bm, 1.93 m, 1.60 octet ($J \sim 7$ Hz), 1.41 s, 0.87 d ($J = 6.8$ Hz), 0.85 d ($J = 6.8\text{Hz}$).

30

例 7

アルコールR009Dの合成

アルデヒドR008D (2.39g, < 4.09mmol) 及びメチルE - 3 - ヨード (iodo) - アクリレートがフラスコ中に置かれ、アルゴンでフラッシュされ (flushed)、蓋をされそして乾燥ボックス中へ移された。無水の新しく蒸留されたT H F (20ml) が添加され、続いて0.5% $\text{NiCl}_2:\text{CrCl}_2$ (1.52g, 12.4mmol) のゆっくりした、一部分ずつの添加が行われた。4時間後、暗色の混合物が乾燥ボックスから除かれ、飽和の水性 NH_4Cl と CHCH_3 で希釈された。得られたスラリーは急速に一晩攪拌された。相の分離後、有機相は一度水で洗滌され、一度リン酸塩緩衝液 (pH7.2) で洗滌されて、エマルジョンを生じた。エマルジョンのCELITE^Rを通ずる濾過による除去と得られた二相の明らかな分離の後、有機相は一度塩水で乾燥され、 Na_2SO_4 上で乾燥され、濾過され、黄緑色の半固体へ濃縮された。F Cによる繰り返しの精製、15%酢酸エチル - ヘキサンでの溶出は、目的とするアルコールR009Dを無色の油として与えた (524mg, R006Dから全部で21%)。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る：

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 異性体 I: 7.40 d ($J = 7.5$ Hz), 7.29 t ($J = 7.5$ Hz), 7.21 t ($J = 7.3$ Hz), 6.98 dd ($J = 4.4$, 15.6 Hz), 6.02 dd ($J = 1.7$, 15.6 Hz), 5.32 dd ($J = 6.1$, 15.2 Hz), 5.16 dd ($J = 10.1$, 15.3 Hz), 4.58 bs, 4.34 bs, 4.02 bs, 3.70 s, 2.46 dd ($J = 5.5$, 11.5 Hz), 2.34 bd ($J = 9.7$ Hz), 2.20 bs, 1.98 dt ($J = 4.8$, 15.2 Hz), 1.68 bm, 1.40 s, 0.96 d ($J = 6.6$ Hz), 0.84 d ($J = 6.6$ Hz).

10

例 8

メシレートR010Dの合成

Et_3N (246 μl , 77mmol) の溶液がアルコールR009D (229.6mg, 0.37mmol) の無水 CH_2Cl_2 (7.5ml) 中の溶液に対し 0 で N_2 下で添加された。メタスルホニル塩化物 (129 μl , 1.68mmol) が次いで混合物に添加され、反応は室温まで暖まる様にされた。酢酸エチル (25ml) 及び飽和 NH_4Cl 水溶液による希釈後、有機相は分離され、塩水で乾燥され、 MgSO_4 上で乾燥され、濾過され、そして黄色の油へと濃縮された。この油はF Cにより精製され、15 - 25%酢酸エチル - ヘキサン勾配で溶出した。メシレートR010D (252mg, 98%) が無色の油として得られた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39 d ($J = 7.2$ Hz), 7.28 t ($J = 7.4$ Hz), 7.21 t ($J = 6.7$ Hz), 6.80 dd ($J = 6.4$, 15.7 Hz), 6.06 bd ($J = 15.6$ Hz), 5.31 dd ($J = 6.1$, 15.2 Hz), 5.21 b, 4.58 bs, 4.11 q ($J = 7.0$ Hz), 3.68 s, 2.90 s, 2.43 bs, 2.22 bm, 1.82 m, 1.40 s, 0.92 d ($J = 6.5$ Hz), 0.85 d ($J = 6.5$ Hz).

20

例 9

ジエンR011Dの合成

ベンジル塩化マグネシウム (335 μl , 2.72mmol) のTHF中の2 M溶液が CuCN (256.5mg, 2.86mmol) の無水THF (7.5ml) の懸濁液に対し - 40 に維持されてアルゴン下に滴下された。反応混合物は20分間 - 40 で攪拌され、次いで0 へ20分間で暖められた。得られた暗色の、半透明の混合物は - 78 へ冷却され、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (335 μl , 2.72mmol) が滴下された。5分後、メシレートR010D (186.1mg, 0.27mmol) の無水THF (2ml + 2ml リンス) 中の溶液が添加された。15分後反応は飽和の NH_4Cl 水溶液及び NH_4OH (1 : 1 v/v) でクエンチされ、室温まで暖まる様置かれた。それは次いで酢酸エチルで希釈され、激しく15分間攪拌され、更に酢酸エチル及び水の両者で希釈され、相は分離漏斗内で分離された。有機相はpH7.2のリン酸塩緩衝液で洗滌された。水相は酢酸エチルで逆抽出され、結合された有機相は塩水で乾燥され、 MgSO_4 上で乾燥され、濾過され、黄色の油へと濃縮された。F Cによる精製後、10%酢酸エチル - ヘキサンで溶出して、ジエンR011Dのベンジル異性体混合物 (157.7mg, 85%) が得られた。異性体はHPLCによりシリカ上の更なる精製後に分離され、5 %酢酸エチル - ヘキサンで溶出して、大部の 異性体R011D (~ 88mg, 43%) 並びに小部の 異性体 (43mg, 23%) を得た。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る:

30

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 大部の異性体: 7.09 - 7.40 m, 5.46 t ($J = 10.4$ Hz), 5.35 t ($J = 10.5$ Hz), 5.27 ddd ($J = 1.2$, 7.5, 15.4 Hz), 4.91 dd ($J = 5.0$, 15.2 Hz), 4.47 bs, 4.09 bs, 3.60 s, 3.55 q ($J = 8.3$ Hz), 3.00 dd ($J = 7.5$, 13.5 Hz), 2.75 dd

($J = 7.4, 13.5 \text{ Hz}$), 2.64 q ($J = 8.1 \text{ Hz}$), 2.29 bm, 2.25 bm, 1.52 o ($J = 7.5 \text{ Hz}$), 1.42 s, 0.81 d ($J = 6.7 \text{ Hz}$), 0.78 d ($J = 6.7 \text{ Hz}$).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 小部の異性体: 7.04 - 7.43 m, 5.34 m, 4.97 ddd ($J = 0.6, 6.3, 15.3 \text{ Hz}$), 4.51 bs, 4.12 bs, 3.61 s, 3.28 q ($J = 7.8 \text{ Hz}$), 3.07 dd ($J = 7.2, 13.6 \text{ Hz}$), 2.76 dd ($J = 8.0, 13.6 \text{ Hz}$), 2.39 q ($J = 6.9 \text{ Hz}$), 2.34 bm, 2.29 bm, 1.54 o ($J = 6.6 \text{ Hz}$), 1.44 s, 0.75 d ($J = 6.7 \text{ Hz}$).

10

例 10

酸R012Dの合成

LiOH (11.5mg, 480 μmol) の水 (5.0ml) 中の溶液がメチルエステルR011D (110mg, 160 μmol) のジオキサン (5.0ml) 中の溶液に添加され、反応は12時間室温で N_2 下で攪拌された。追加のLiOH (11.5mg, 480 μmol) が次いで添加され、反応は追加の3時間攪拌された。反応は1M KHSO_4 でpH2まで酸性化され、次いで酢酸エチルで抽出された。結合された有機相は塩水で洗滌され、 Na_2SO_4 上で乾燥され、濾過され、次いで酸R012D (85mg, 79%) へ濃縮され、これは透明な油として得られた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る:

20

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.97-7.37 m, 6.53 m, 5.45 t ($J = 10.4 \text{ Hz}$), 5.33 t ($J = 10.4 \text{ Hz}$), 5.24 dd ($J = 7.8, 15.7 \text{ Hz}$), 4.94 dd ($J = 6.9, 15.3 \text{ Hz}$), 3.86 bs, 3.48 bm, 2.91 dd ($J = 7.9, 13.4 \text{ Hz}$), 2.67 dd ($J = 6.8, 13.4 \text{ Hz}$), 2.64 m, 2.33 q ($J = 10.5 \text{ Hz}$), 2.10 dd ($J = 5.9, 12.1 \text{ Hz}$), 1.5 m, 1.41 s, 0.82 d ($J = 6.0 \text{ Hz}$), 0.80 d ($J = 6.5 \text{ Hz}$).

例 11

30

アミドR013Dの合成

酸R012D (127.3mg, 190 μmol)、p - ニトロベンジルメチオニン塩酸塩 (N - BOC p - ニトロベンジルメチオニン110mgのHCl脱保護化により得られた、290 μmol)、HOBt (31.3mg, 230 μmol)、DCC (83.5mg, 400 μmol)、及びNMM (25 μl , 230 μmmol) が無水DMF (2.0ml) 中に溶解され、次いで室温で一晩攪拌された。反応混合物は濾過され、固体残渣は酢酸エチルでよく洗滌された。結合された濾液は次いで水及びリン酸塩緩衝液 (pH7.2) で洗滌された。水相は酢酸エチルで抽出され、結合された有機相は一度塩水で乾燥され、 MgSO_4 上で乾燥され、黄色の油へと濃縮された。粗アミドのFCによる精製、20 - 25% 酢酸エチル - ヘキサン勾配による溶出はアミドR013D (165.8mg, 93%) を無色のフォームとして与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る:

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.22 d ($J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.48 d ($J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.08-7.39 m, 6.15 bd, 5.55 t ($J = 10.5 \text{ Hz}$), 5.41 t ($J = 10.3 \text{ Hz}$), 5.31 dd ($J = 7.0, 15.3 \text{ Hz}$), 5.22 ab quartet, 4.98 dd ($J = 5.8, 15.4 \text{ Hz}$), 4.83 d ($J = 5.7 \text{ Hz}$), 4.68 m, 4.52 bm, 4.09 bs, 3.33 q ($J = 8.1 \text{ Hz}$), 3.06 dd ($J = 7.9, 13.4 \text{ Hz}$), 2.70 dd ($J = 6.7, 13.4 \text{ Hz}$), 2.59 m, 1.98 s, 1.42 s, 0.81 d ($J = 6.7 \text{ Hz}$), 0.78 d ($J = 6.7 \text{ Hz}$).

50

例 1 2

酸R014Dの合成

p - ニトロベンジルエステルR103D (88.8mg, 98.9 μ mol) の T H F (1.5ml) 中の溶液に対し、 $\text{Na}^2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ の水中の溶液 (0.5ml) が添加された。反応混合物が室温で N_2 下に 2 時間攪拌され、そこで T F A (440 μ l, 5.71mmol) の添加によりクエンチされた。溶剤は減圧下に除去され、残渣はメタノール中に溶解された。未溶解の固体は濾過により除去され、濾液は H P L C により C_{18} 逆相コラム上で精製され、5 % アセトニトリル - 水中 0.15 % T F A 乃至アセトニトリル中 0.15 % T F A の勾配で溶出した。酸R014D (48.8mg, 69%) が無色の油として得られた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る

^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.09–7.39 m, 5.55 t, ($J = 10.4$ Hz), 5.34 t ($J = 10.5$ Hz), 5.20 dd ($J = 6.8, 15.3$ Hz), 4.93 m, 4.40 dd ($J = 3.9, 9.4$ Hz), 3.89 bs, 3.52 q ($J = 8.2$ Hz), 2.82 dd ($J = 10.1, 12.8$ Hz), 2.64 dd ($J = 5.4, 13.3$ Hz), 2.40 dd ($J = 7.6, 11.8$ Hz), 2.14 dd ($J = 6.0, 12.2$ Hz), 1.96 s, 1.66 m, 1.52 m, 0.85 d ($J = 7.2$ Hz), 0.83 d ($J = 7.0$ Hz).

10

例 1 3

PD331の合成

T F A (~3ml) が酸R014D (48.8mg, 88.2 μ mol) の Et_3SiH (1ml) 中のスラリーに対し室温で添加され、溶液は 5 分間攪拌された。PD331 (27mg, 68%) が、溶剤の除去、残渣の H P L C による C_{18} 逆相コラム上の精製 (溶出勾配は 5 % アセトニトリル - 水中 0.15 % T F A 乃至アセトニトリル中 0.15 % T F A であった) 及びアセトニトリル - 水からの凍結乾燥の後に白色固体として得られた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る:

^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.13 d ($J = 8.3$ Hz), 7.15–7.28 m, 5.79 dd ($J = 7.9, 15.7$ Hz), 5.64 t ($J = 10.4$ Hz), 5.42 t ($J = 10.5$ Hz), 5.37 dd ($J = 8.0, 15.2$ Hz), 4.45 m, 3.80 q ($J = 6.6$ Hz), 3.59 q ($J = 8.3$ Hz), 2.95 dd ($J = 9.4, 13.2$ Hz), 2.76 dd ($J = 6.2, 10.8$ Hz), 2.71 dd ($J = 6.3, 12.9$ Hz), 2.09 m, 1.99 s, 1.93 m, 1.65 m, 0.93 d ($J = 6.8$ Hz), 0.90 J = 6.8 Hz).

20

30

例 1 4

アクリレートエステルR016Dの合成

CrCl_2 (17g, 141mmol) 及び次いで $\text{Ni}(\text{COD})_2$ (193mg, 0.7mmol) の T H F 中の溶液は、アルデヒドR015D (21.1g, 86mmol) 及び E - 3 - ヨード (iodo) アクリレート (30g, 141mmol) の T H F (250ml) 中の溶液に対し不活性ガスで維持された乾燥ボックス中で添加された。添加に引き続き、温和な発熱が起こり、混合物の温度は約 50 - 60 に増加した。反応混合物は追加の 14 時間攪拌され、その時に追加の CrCl_2 (5.28g, 43mmol) 及び E - 3 - ヨードアクリレート (10g, 47mmol) が添加された。追加の 16 時間後、 CrCl_2 (5.28g, 43mmol) 及び $\text{Ni}(\text{COD})_2$ (63mg, 0.23mmol) が再び添加された。12 時間後、T L C モニタリング (20% 酢酸エチル - ヘキサン) は出発物質が消費されたことを指示した。反応は次いで飽和の NH_4Cl 水溶液 (300ml) 及び CHCl_3 (300ml) で希釈され、得られた二相混合物は急速に一晩攪拌された。層が分離され、有機相は飽和 NH_4Cl 水溶液 (300ml) と共に 2 時間攪拌された。結合された水相は CHCl_3 (2 \times 200ml) で抽出された。結合された有機相は一度塩水で乾燥され、更に Na_2SO_4 上で乾燥され、濾過され、粗油へと濃縮された。この油は更に数回シリカゲルの F C 's で精製された。当初のコラムに対しては、溶出は 10

40

50

- 30% 酢酸エチル - ヘキサン勾配で実行された；後のコラムに対しては10 - 20% エーテル : CH_2Cl_2 勾配が用いられた。アクリレートエステルR016D (17.4g, 61%) がC.4アルコール類の化合物として僅かに不純の黄色の油として得られた。 ^1H NMRスペクトルの検査から、 ^1H : 比は約 1 : 2 であることが判った。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る：

^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.99 bd ($J = 14.0$ Hz, β), 6.96 dd ($J = 5.6, 15.6$ Hz, α), 6.17 dd ($J = 1.7, 15.5$ Hz, β), 6.13 dd ($J = 1.0, 15.4$ Hz, α), 4.65 s (β), 4.61 t ($J = 6.6$ Hz, α), 4.50 bs (β), 4.48 t ($J = 6.7$ Hz, α), 3.75 s (β), 3.74 s (α), 3.15 dd ($J = 6.2, 12.4$ Hz), 2.91 d ($J = 12.3$ Hz, β), 2.71 d ($J = 12.5$ Hz α), 1.76 s, 1.74 s, 1.44 s.

10

例 15

メシレートR017Dの合成

トリエチルアミン (13.4ml, 96.3mmol) がアルコールR016D (19.1g, 57.6mmol) の CH_2Cl_2 (150ml, 於 0) 中の溶液に添加された。メタンスルホニル塩化物 (7ml, 90mmol) が引き続き滴下された。混合物は20分間 0 で攪拌され、次いで氷浴が除去され、混合物は追加の30分間室温で攪拌された。反応は飽和 NH_4Cl 水溶液 (400ml) の添加によりクエンチされ、酢酸エチルで希釈され、そして振盪された。層が次いで分離され、有機層は一度塩水で乾燥され、次いで Na_2SO_4 上で更に乾燥され、濾過され、次いで濃縮された。粗メシレートがF Cにより精製され、0 - 30% 酢酸エチル - ヘキサン勾配で溶出し、メシレートR017D (22.0g, 93%) を黄色の油として得た。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る：

20

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.08 dd ($J = 6.3, 15.6$ Hz, α), 6.93 bdd ($J = 8.2, 14.8$ Hz, β), 6.05 bd ($J = 14.4$ Hz, β), 5.59 bm (α), 5.43 t ($J = 7.8$ Hz), 3.75 s (α), 3.71 s (β), 3.20 dd ($J = 6.7, 12.9$ Hz, α), 3.16 dd ($J = 5.7, 12.7$ Hz, β), 3.07 bm (α), 2.99 s, 2.96 bd ($J = 12.7$ Hz, β), 1.73 bs, 1.70 bs, 1.41 s.

30

例 16

オレフィン性エステルR018Dの合成

T H F (111ml, 222mmol) 中のi-PrMgClの2 M溶液がCuCN (20g, 222mmol) のT H F (200ml, 於 - 40) 中の懸濁液に対し滴下された。反応混合物は黒色に変わり粘稠になった。添加完了後、混合物は0 へ暖められ、追加の30分間攪拌され、次いで - 78 へ再冷却された。次いで、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (31.5g, 222mmol) が添加され、反応混合物は5時間攪拌され、メシレートR018D (22g, 53.7mmol) のT H F (40ml) 中の溶液が次でカニューレで添加された。15分後、T L C (20% 酢酸エチル - ヘキサン) は出発物質が完全に消失したことを指示した。反応は1 : 1 飽和 NH_4Cl 水溶液 : NH_4OH 水溶液 (50ml) でクエンチされ、混合物は室温まで暖まる様置かれた。追加の飽和水性 NH_4Cl (400ml)、 NH_4OH (50ml) 及び酢酸エチル (1 l) が添加され、混合物は激しく1時間攪拌された。層はCELITE[®]を通して濾過、分離され、水相は酢酸エチル (300ml) で抽出された。結合された有機相は水 (400ml) で洗滌され、一度塩水 (1 l) で乾燥され、 Na_2SO_4 上で乾燥され、 MgSO_4 を通して濾過され、次いで濃縮された。粗生成物はF Cで精製され、5 - 10% 酢酸エチル - ヘキサン勾配で溶出された。エステルR018D (13.8g, 71%) が無色の油として、C.2異性体の混合物として得られた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る：

40

^1H NMR (CDCl_3) δ : 5.66 m, 4.78 bm, 3.66 s, 3.25 dd ($J = 5.6$, 11.6 Hz, β), 3.24 dd ($J = 5.9$, 11.7 Hz, α), 2.66 m, 2.57 d ($J = 11.7$ Hz, β), 2.55 d ($J = 11.8$ Hz, α), 1.96 b sept ($J = 6.7$ Hz), 1.77 s, 1.74 s, 1.42 s (α), 1.41 s (β), 0.89 d ($J = 6.5$ Hz, α), 0.87 d ($J = 8.0$ Hz), 0.85 d ($J = 6.5$ Hz, β).

例 17

アルコールR019Dの合成

D I B A L のシクロヘキサン (76ml, 76mmol) 中の 1 M 溶液がエステルR018D (13.6g, 38.0mmol) のトルエン (250ml) 中の溶液に室温で攪拌して添加された。反応は15分間攪拌され、次いで飽和酒石酸ナトリウムカリウム (250ml) の添加によりクエンチされた。得られた不均質混合物は激しく2時間室温で攪拌され、酢酸エチル (500ml) で希釈され、有機層は次いで分離され、塩水で乾燥され、 Na_2SO_4 上で乾燥され、 MgSO_4 を通して濾過され、濃縮された。得られたアルコールの粗混合物は分離され、F C で精製され、5 - 25% 酢酸エチル - ヘキサン勾配で溶出して、C.2アルコールR019D (8.5g, 68%) 及び C.2アルコール異性体 (3.6g, 29%) を得た。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る:

^1H NMR (CDCl_3) δ α -異性体: 5.67 dd ($J = 6.3$, 15.3 Hz), 5.39 dd ($J = 9.3$, 15.2 Hz), 4.83 bm, 3.65 m, 3.31 t ($J = 10.1$ Hz), 3.26 dd ($J = 6.1$, 11.7 Hz), 2.58 d ($J = 11.7$ Hz), 1.99 m, 1.77 bs, 1.74 s, 1.43 s, 0.89 d ($J = 6.7$ Hz), 0.85 d ($J = 6.7$ Hz).

^1H NMR (CDCl_3) δ β -異性体: 5.62 dd ($J = 7.1$, 15.2 Hz), 5.33 m, 4.73 bm, 3.64 dt ($J = 5.4$, 15.2 Hz), 3.32 t ($J = 10.4$ Hz), 3.36 dd ($J = 6.2$, 11.8 Hz), 1.98 m, 1.73 bs, 1.43 s, 0.88 d ($J = 6.7$), 0.84 d ($J = 6.7$ Hz).

例 18

アルデヒドR020Dの合成

デス - マルタンペリオジナン (Dess-Martin Periodinane), 1,1,1 - トリアセトキシ - 1,1 - ジヒドロ - 1,2 - ベンツヨードゾール (benziodoxol) - 3 - (1H) - オン (5.4g, 12.9mmol) がジエチルエーテル (25ml) 中にアルゴン下に懸濁され、5分間攪拌された。エーテルはデカントされ、試薬はアルゴン流下で10分間乾燥された。得られた固体は CH_2Cl_2 (25ml) 中に懸濁され、次いで4分子篩 (1g) 及びt - ブタノール (956mg, 12.9mmol) が添加された。混合物は30分間乾燥され、その後アルコールR019D (1.42g, 4.31mmol) が添加された。4時間後、TLCモニターリング (20% 酢酸エチル - ヘキサンで溶出) は反応が完了したことを指示した。ジエチルエーテル (50ml) が添加され、得られた懸濁液はCELITE^R を通して濾過された。濾液は10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30ml)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (30ml) 及び水で洗滌され、次いで塩水で乾燥され、 Na_2SO_4 上で乾燥され、濾過され、油へと濃縮された。粗アルデヒドはF C で精製され、10% 酢酸エチルヘキサンで溶出して、アルデヒドR020D (1.3g, 92%) を無色の油として与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 9.57 d ($J = 2.7$ Hz), 5.74 dd ($J = 7.0$, 15.3 Hz), 5.60 bm, 4.84 bm, 3.26 dd ($J = 6.0$, 11.8 Hz), 2.70 bm, 2.56 d ($J = 11.8$ Hz), 2.10 o ($J = 6.9$ Hz), 1.74 s, 1.42 s, 0.94 d ($J = 6.7$ Hz), 0.90 d ($J = 6.6$ Hz).

例 19

アクリレートエステルR021Dの合成

CrCl_2 (1.5g, 11.9mmol) 及び $\text{Ni}(\text{COD})_2$ (7.3mg, 0.026mmol) が引き続いてアルデヒドR020D (1.3g, 3.97mmol) 及び E - 3 - ヨードアクリレート (2.5g, 11.9mmol) の THF (250ml) 中の溶液に対して不活性雰囲気中で維持された乾燥ボックス中で添加された。反応混合物は14時間攪拌され、その時において TLC モニターリング (20% 酢酸エチル - ヘキサン) は出発物質が消費されていることを指示した。

反応は飽和 NH_4Cl 水溶液 (100ml) で希釈され、1時間室温で攪拌された。 CHCl_3 (100ml) での希釈と、続いての激しい混合の後、得られたエマルジョンは CELITE^R を通して濾過された。層が分離され、有機相は一度塩水で乾燥され、 Na_2SO_4 上で乾燥され、濾過され、粗油へと濃縮された。粗油は FC により精製され、20% 酢酸エチル - ヘキサンで溶出した。アクリレートエステルR021D (1.13g, 68%) が C.4 エピマー (epimeric) アルコールの混合物として得られた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る

^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.97 dd ($J = 4.7$, 15.6 Hz), 6.01 dd ($J = 1.4$, 15.6 Hz), 5.70 dd ($J = 6.5$, 15.3 Hz), 5.30 m, 4.81 bm, 4.38 m, 3.26 dd ($J = 6.2$, 11.8 Hz), 2.55 bd ($J = 11.9$ Hz), 2.02 m, 1.73 s, 1.43 s, 0.95 d ($J = 6.7$ Hz), 0.87 d ($J = 6.1$ Hz).

例 20

ジエンエステルR022Dの合成

トリエチルアミン (604 μl , 4.34mmol) がアルコールR021D (1.12g, 2.71mmol) の CH_2Cl_2 (15ml, 於 0) 中の溶液に対し添加された。メタンスルホニル塩化物 (314 μl , 4.06mmol) が次いで滴下された。混合物は20分間 0 で攪拌され、氷浴は次いで除去され、混合物は室温で約30分間攪拌された。その点において、TLC (20% ジエチルエーテル - CH_2Cl_2 で溶出) は出発物質の完全な消失を指示した。反応は飽和 NH_4Cl 水溶液の添加によりクエンチされ、次いで酢酸エチルで希釈され、振盪された。層が分離され、有機層は一度塩水で乾燥され、 Na_2SO_4 上で乾燥され、濾過され、次いで濃縮された。粗メシレートは直ちに次の $\text{S}_{\text{N}}2'$ 変位 (displacement) のため用いられた。

ベンジル塩化マグネシウムの THF (5.4ml, 10.8mmol) 中の 2.0M 溶液が CuCN の THF 中の懸濁液に対し - 40 で攪拌して滴下された。添加が完了後、淡黄色溶液が 0 に暖められ、追加の30分攪拌された。その点において溶液は灰色であった。次いでそれは - 78 へ冷却され、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.3ml, 10.8mmol) が添加され、溶液は追加の10分攪拌された。次に粗メシレート (上述、2.71mmol) の THF (5ml) 中に溶解された溶液が添加された。この添加に続いて THF (5ml) でのリンスを行い、得られた反応混合物は1時間 - 78

で攪拌された。反応は次いで NH_4OH (10ml) と飽和 NH_4Cl 水溶液 (10ml) の混合物の添加によりクエンチされた。混合物は室温まで暖められ、酢酸エチル及びより多くの NH_4Cl 溶液 (50ml) で希釈された。水相は分離され、酢酸エチルで抽出され、結合された有機層は水で洗滌され、塩水で乾燥され、 Na_2SO_4 上で乾燥され、濾過され、粗油へと濃縮された。FC による精製、3 - 10% 酢酸エチル - ヘキサンでの溶出は大部の ジエンエステルR022D (478mg, 36%, 異性体) 及びその C.2 小部異性体 (333mg, 25%) を与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る：

10

20

30

40

50

^1H NMR (CDCl_3) δ C.2 β isomer: 7.25 m, 7.12 m, 5.45 m, 4.72 bm, 3.62 q ($J = 8.7$ Hz), 3.60 s, 3.21 dd ($J = 6.1, 11.6$ Hz), 3.03 dd ($J = 8.0, 13.6$ Hz), 2.76 dd ($J = 6.7, 13.6$ Hz), 2.70 q ($J = 8.3$ Hz), 2.43 ($J = 11.7$ Hz), 1.78 s, 1.76 s, 1.55 oct ($J = 6.8$ Hz), 1.43 s, 0.87 d ($J = 6.6$ Hz), 0.82 d ($J = 6.7$ Hz).

^1H NMR (CDCl_3) δ C.2 α isomer: 7.25 m, 7.15 m, 5.45 m, 4.78 bm, 3.62 s, 3.31 m, 3.26 dd ($J = 6.5, 12.0$ Hz), 3.07 dd ($J = 7.8, 13.6$ Hz), 2.80 dd ($J = 7.5, 13.7$ Hz), 2.54 d ($J = 11.6$ Hz), 2.42 m, 1.835, 1.77 s, 1.56 oct ($J = 6.7$ Hz), 1.45 s, 0.79 d ($J = 6.8$ Hz).

10

例 2 1

酸R023Dの合成

エステルR022D (316mg, 0.651mmol) 及びLiOH (78mg, 3.25mmol) のジオキサン (2ml) 及び水の混合物中の懸濁液が室温で一晩攪拌された。混合物のpHはpH 2 へ0.1N HClで減少され、混合物は次いで数回酢酸エチルで抽出された。結合された有機層は Na_2SO_4 上で乾燥され、濾過され、そして酸R023D (301mg, 98%) へと濃縮され、それは透明な油として得られた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る:

20

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.26 m, 7.17 m, 5.45 m, 5.42 m, 4.70 bm, 3.62 q ($J = 7.7$ Hz), 3.21 dd ($J = 6.0, 11.6$ Hz), 3.06 dd ($J = 7.7, 13.7$ Hz), 2.78 dd ($J = 6.9, 13.6$ Hz), 2.69 m, 2.42 d ($J = 11.5$ Hz), 1.77 s, 1.75 s, 1.56 oct ($J = 6.8$ Hz), 1.43 s, 0.86 d ($J = 6.6$ Hz), 0.83 d ($J = 6.7$ Hz).

例 2 2

30

PNBエステルR024Dの合成

NMM (60 μ l, 0.54mmol) の溶液が酸R023D (245mg, 0.517mmol)、EDC (119mg, 0.62mmol)、HOBt (73mg, 0.54mmol) 及びメチオニン p - ニトロベンジルエステル塩酸塩 (199mg, 0.62mmol) のDMF (4ml) 中の溶液に添加された。得られた溶液は一晩室温で攪拌された。反応混合物は酢酸エチルで希釈され、水 (50ml) で洗滌され、二度塩水で乾燥され、 Na_2SO_4 上で乾燥され、濾過され、粗油へと濃縮された。FCによる精製、20 - 30% 酢酸エチル - ヘキサンでの溶出は純粋なPNBエステルR024D (340mg, 98%) を無色の油として与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.23 d ($J = 8.7$ Hz), 7.49 d ($J = 8.7$ Hz), 7.25 m, 7.18 m, 6.14 bs, 5.50 m, 4.75 bm, 4.70 dt ($J = 4.8, 7.5$ Hz), 3.41 dt ($J = 6.4, 8.9$ Hz), 3.23 dd ($J = 6.0, 11.6$ Hz), 3.08 ($J = 8.4, 13.4$ Hz), 2.73 dd ($J = 6.1, 13.4$ Hz), 2.67 q ($J = 7.9$ Hz), 2.46 d ($J = 11.7$ Hz), 2.20 m, 2.1 m, 1.98 s, 1.84 m, 1.79 s, 1.76 s, 1.57 oct ($J = 6.7$ Hz), 1.44 s, 0.87 d ($J = 6.2$ Hz), 0.83 d ($J = 6.6$ Hz).

40

例 2 3

酸R025Dの合成

$\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (1.67g, 6.95mmol) の水 (5ml) の溶液のPNBエステルR024D (1.03g, 1.39

50

mmol) の T H F (10ml) 中の溶液に対する得られた混合物は 1 時間 45 分室温で攪拌された。反応は 1.2ml T F A の添加によりクエンチされ、15 分間攪拌され、溶剤は真空下除去された。残渣はメタノール中に溶解され、逆相 H P L C により精製され、5 % アセトニトリル - 水中 0.15 % T F A 乃至アセトニトリル中 0.15 % T F A で溶出し、酸 R025D (797mg, 95 %) を産出した。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る：

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.18 m, 7.10 m, 5.59 dd ($J = 7.0$, 15.2 Hz), 5.51 t ($J = 10.4$ Hz), 5.41 bm, 5.34 t ($J = 10.4$ Hz), 4.90 bs, 4.71 bm, 4.36 dd ($J = 4.0$, 9.3 Hz), 3.55 q ($J = 4.7$ Hz), 3.21 dd ($J = 6.1$, 11.8 Hz), 2.85 dd ($J = 8.6$, 14.9 Hz), 2.62 dd ($J = 5.3$, 13.2 Hz), 2.44 d ($J = 11.8$ Hz), 1.99 s, 1.85 m, 1.71 s, 1.68 s, 1.66 m, 1.37 s, 1.50 oct ($J = 6.9$ Hz), 1.37 s, 0.86 d ($J = 6.3$ Hz), 0.82 d ($J = 6.7$ Hz).

10

例 2 4

ジスルフィド R026D の合成

チアゾリジン R025D (250mg, 0.411mmol) の酢酸 (0.6ml) 中の溶液、D M F (2.0ml) 及び水 (1.0ml) が 0 へ 15 分間で冷却され、 MeO_2CSCl (45 μl , 0.493mmol) がこの混合物に滴下された。更に 0 で 30 分間攪拌後、逆相 H P L C (5 % アセトニトリル - 水中 0.15 % T F A 乃至アセトニトリル中 0.15 % T F A で 30 分にわたり溶出) による分析は出発物質の完全な消費を指示した。溶剤が真空下除去され、残渣は逆相 H P L C により精製された。ジスルフィド R026D (244mg, 91 %) が無色の油として得られた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る：

20

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.24 m, 7.17 m, 5.58 t ($J = 10.3$ Hz), 5.54 dd ($J = 8.7$, 16.6 Hz), 5.39 t ($J = 10.4$ Hz), 5.33 dd ($J = 6.6$, 15.4 Hz), 4.42 m, 4.21 m, 2.87 s, 3.55 m, 2.89 m, 2.72 dd ($J = 5.9$, 13.2 Hz), 2.03 m, 1.98 s, 1.93 m, 1.71 m, 1.57 oct ($J = 6.7$ Hz), 1.42 s, 0.89 d ($J = 6.7$ Hz), 0.86 d ($J = 6.7$ Hz).

30

例 2 5

チオール R027D の合成

n-Bu₃P (0.97ml, 3.94mmol) の溶液がジスルフィド R026D (863mg, 1.32mmol) の水 (3ml, ~ 166mmol) を含む T H F (30ml) 中の溶液に対し 0 において滴下された。18 分後、分析逆相 H P L C (5 % アセトニトリル水中 0.15 % T F A 乃至アセトニトリル中の 0.15 % T F A で 30 分にわたり溶出) は出発物質の完全な消費を指示した。反応混合物は予備逆相 H P L C コラムへと直接負荷され、次いで精製された。チオール R027D (681mg, 92 %) が透明な油として得られた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る：

40

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.25 m, 7.17 m, 5.58 t ($J = 10.4$ Hz), 5.52 dd ($J = 9.1$, 16.8 Hz), 5.40 ($J = 10.4$ Hz), 5.29 dd ($J = 6.7$, 15.5 Hz), 4.43 m, 4.03 m, 3.58 q ($J = 8.3$ Hz), 2.90 m, 2.71 dd ($J = 5.9$, 13.2 Hz), 2.58 m, 2.03 m, 1.98 s, 1.91 m, 1.71 m, 1.58 oct ($J = 6.8$ Hz), 1.42 s, 0.89 d ($J = 6.7$ Hz), 0.86 d ($J = 6.8$ Hz).

例 2 6

50

化合物PD331の合成

N - B O C 保護のチオールR027D (681mg, 1.2mmol) の CH_2Cl_2 (10ml) 中の溶液及び T F A (10ml) が 0 で55分間攪拌された。混合物は上述の如く作業され精製され、純粋なアナログ (analog) PD331 (354mg, 80%) を与えた。

例 2 7

アミドR028Dの合成

酸R023D (80mg, 0.169mmol)、 $\text{HCl} \cdot \text{MeNHOMe}$ (20mg, 0.203mmol)、E D C (49mg, 0.254mmol) 及び N M M (19ml, 0.169mmol) の 3 ml CH_2Cl_2 中の混合物は室温で16時間攪拌された。得られた混合物は酢酸エチル (30ml) 及び水で希釈され、分離漏斗に移され、次いで振盪された。有機層は水で洗滌され、塩水で乾燥され、 Na_2SO_4 上で乾燥され、濾過され、そして濃縮された。粗油は F C で精製され、15% 酢酸エチル - ヘキサンで溶出して目的とするアミドR028D (68mg, 78%) を無色の油として与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る：

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.25 m, 7.17 m, 5.60 t ($J = 10.2$ Hz), 5.56 m, 5.47 m, 5.40 t ($J = 10.4$ Hz), 4.77 b m, 4.08 b m, 3.30 s, 3.25 ($J = 6.1, 11.6$ Hz), 3.10 dd ($J = 8.7, 12.1$ Hz), 3.08 s, 2.76 q ($J = 8.1$ Hz), 2.66 dd ($J = 5.2, 13.2$ Hz), 2.50 d ($J = 11.6$ Hz), 1.81 s, 1.77 s, 1.57 oct ($J = 6.9$ Hz), 1.45 s, 0.87 d ($J = 6.7$ Hz), 0.83 d ($J = 6.7$ Hz).

例 2 8

アルデヒドR029Dの合成

リチウムアルミニウムヒドライド (6mg, 0.16mmol) がアミドR028D (68mg, 0.13mmol) の 0 に保持されたジエチルエーテル中の溶液に添加された。30分間攪拌後、得られた反応混合物は飽和の酒石酸カリウム水溶液でクエンチされ、追加の30分攪拌された。層が分離され、水相は酢酸エチルで抽出された。結合された有機層は塩水で乾燥、 Na_2SO_4 上で乾燥、濾過され、粗アルデヒドR029Dへ濃縮され、直接次の反応に用いられた。

例 2 9

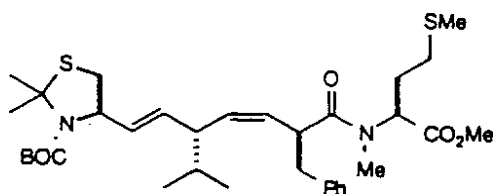
アミンR030Dの合成

シアノボロヒドライドナトリウム塩 (41mg, 0.195mmol) はメチオニン p - ニトロベンジルエステルの塩酸塩 (64mg, 0.195mmol) 及び粗アルデヒドR029D (0.13mmol) のエタノール (5ml) 中の溶液に添加された。得られた混合物は室温で一晩攪拌され、次いで酢酸エチル及び水で希釈された。有機層は塩水で乾燥、 Na_2SO_4 上で乾燥濾過され、粗油へと濃縮された。F C による精製後、20% 酢酸エチル - ヘキサンで溶出して、アミンR030D (45mg, 47%) が白色固体として得られた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る：

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.24 d ($J = 8.8$ Hz), 7.51 d ($J = 8.7$ Hz), 7.25 t ($J = 7.6$ Hz), 7.16 t ($J = 6.8$ Hz), 7.11 d ($J = 7.6$ Hz), 5.49 m, 5.42 t ($J = 10.4$ Hz), 5.25 d ($J = 13.3$ Hz), 5.23 ab q, 5.18 t ($J = 10.3$ Hz), 3.37 dd ($J = 5.6, 7.8$ Hz), 3.21 dd ($J = 5.9, 11.6$ Hz), 2.83 m, 2.73 q ($J = 8.1$ Hz), 2.54 m, 2.40 m, 2.04 s, 1.89 m, 1.75 s, 1.54 m, 1.44 s, 0.88 d ($J = 6.4$ Hz), 0.86 ($J = 6.6$ Hz).

例 3 0

エステルR031Dの合成

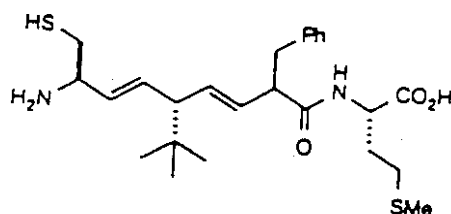


上記のPNBエステルR024Dの調製に用いたものと同様な手順で酸T023D (93mg, 0.203mmol) 及びN - メチルメチオニンメチルエステル塩酸塩 (36mg, 0.203mmol) が結合され、エステルR031Dが黄色の油として得られた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.26 m, 7.18 m, 5.61 m, 5.48 m, 5.15 dd ($J = 4.4, 10.4$ Hz), 4.64 dt ($J = 5.1, 7.3$ Hz), 3.64 s, 3.26 dd ($J = 6.1, 7.9$ Hz), 3.10 dd ($J = 10.0, 13.3$ Hz), 2.75 s, 2.2 m, 2.11 m, 2.02 s, 1.6 m, 1.44 s, 0.88 d ($J = 6.9$ Hz), 0.86 d ($J = 8.1$ Hz).

例 3 1

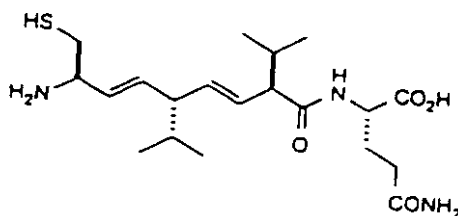
化合物PD012



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.22 d ($J = 8$ Hz), 7.13 - 7.26 m, 6.02 dd ($J = 7.3, 15.5$ Hz), 5.65 dd ($J = 8.7, 15.3$ Hz), 5.50 dd ($J = 7.9, 15.4$ Hz), 5.43 ddd ($J = 1.2, 8.0, 15.6$ Hz), 4.46 m, 3.82 q ($J = 7.3$ Hz), 2.98 dd ($J = 11.8, 13.3$ Hz), 2.81 dd ($J = 6.4, 15.3$ Hz), 2.75 m, 2.53 t ($J = 7.7$ Hz), 2.16 ddd ($J = 2.6, 8.7, 13.4$ Hz), 2.05 m, 1.98 s, 1.73 m, 0.85 s.

例 3 2

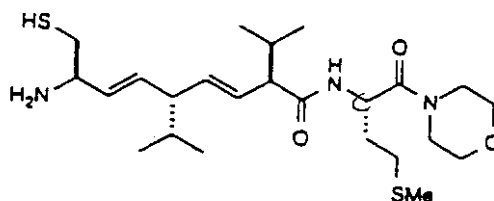
化合物PD022



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.35 d ($J = 8$ Hz), 5.91 dd ($J = 8.1, 15.5$ Hz), 5.57 dd ($J = 7.3, 15.5$ Hz), 5.48 dd ($J = 8.9, 15.4$ Hz), 5.42 dd ($J = 7.8, 15.4$ Hz), 4.35 dd ($J = 5.3, 8.7$ Hz), 3.84 q ($J = 7.1$ Hz), 2.80 dd ($J = 6.4, 14.3$ Hz), 2.76 dd ($J = 6.1, 14.1$ Hz), 2.6 m, 2.27 m, 2.1 m, 1.95 m, 1.7 m, 0.94 d ($J = 6.6$ Hz), 0.91 d ($J = 6.5$ Hz), 0.90 d ($J = 6.7$ Hz), 0.88 d ($J = 6.9$ Hz).

例 3 3

化合物PD032

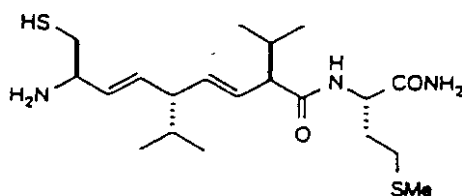


$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.29 d ($J = 8.0$ Hz), 5.92 dd ($J = 8.2$, 15.6 Hz), 5.57 dd ($J = 7.6$, 15.5 Hz), 5.46 dd ($J = 9.1$, 15.4 Hz), 5.43 dd ($J = 8.1$, 15.5 Hz), 4.99 dt ($J = 5.1$, 8.4 Hz), 3.84 q ($J = 7.5$ Hz), 3.6 - 3.75 m, 3.52 m, 2.81 dd ($J = 6.4$, 14.0 Hz), 2.74 ($J = 6.2$, 14.0 Hz), 2.4 - 2.65 m, 2.06 s, 1.90 m, 1.71 o ($J = 6.6$ Hz), 0.91 d ($J = 6.4$ Hz), 0.90 d ($J = 5.9$ Hz), 0.89 d ($J = 6.6$ Hz), 0.86 d ($J = 6.8$ Hz).

10

例 3 4

化合物PD042

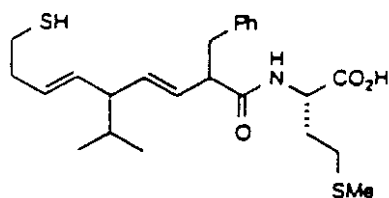


$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.12 d ($J = 7.9$ Hz), 5.92 dd ($J = 8.1$, 15.5 Hz), 5.57 dd ($J = 7.6$, 15.4 Hz), 5.46 dd ($J = 9.4$, 14.9 Hz), 5.43 dd ($J = 7.7$, 15.2 Hz), 4.48 m, 3.84 q ($J = 7.3$ Hz), 2.81 dd ($J = 6.4$, 14.5 Hz), 2.74 dd ($J = 6.1$, 14.5 Hz), 2.59 m, 2.48 m, 2.06 s, 2.05 m, 1.90 m, 1.71 o ($J = 6.7$ Hz), 0.91 d ($J = 6.0$ Hz), 0.91 ($J = 6.5$ Hz), 0.90 d ($J = 6.1$ Hz), 0.87 d ($J = 6.7$ Hz).

30

例 3 5

化合物PD052

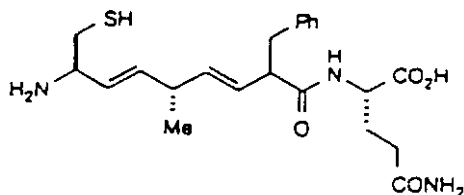


Isomer I

^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.12 d ($J = 8.2$ Hz), 7.13 - 7.25 m, 5.52 dd ($J = 6.5, 14.8$ Hz), 5.47 dd ($J = 7.1, 15.2$ Hz), 5.40 dd ($J = 7.7, 15.4$ Hz), 5.26 dt ($J = 7.2, 14.3$ Hz), 4.44 dt ($J = 3.7, 9.1$ Hz), -3.30 m, 2.98 dd ($J = 9.3, 13.3$ Hz), 2.73 dd ($J = 6.3, 13.3$ Hz), 2.50 ($J = 7.2$ Hz), 2.42 ($J = 6.9$ Hz), 2.28 ($J = 7.0$ Hz), -2.1 m, 1.98 s, -1.32 m, 1.57 o ($J = 6.7$ Hz), 0.83 d ($J = 6.8$ Hz), 0.83 d ($J = 6.7$ Hz).

例 3 6

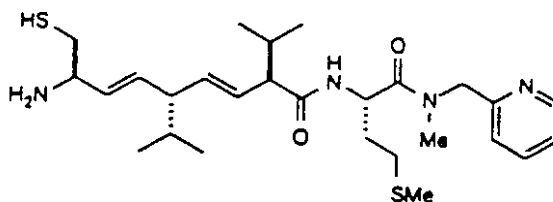
化合物PD062



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.26 d ($J = 8$ Hz), 7.05 - 7.3 m, 5.62 dd ($J = 8.0, 14.1$ Hz), 5.55 dd ($J = 10.0, 14.1$ Hz), 4.28 m, 3.71 m, 3.01 m, 2.78 m, 2.35 m, 2.23 m, 1.65 - 2.12 m, 0.99 d ($J = 7.2$ Hz).

例 3 7

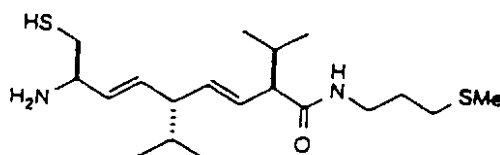
化合物PD072



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.63 d ($J = 5.0$ Hz), 8.16 t ($J = 7.2$ Hz), 7.62 d ($J = 7.7$ Hz), 7.50 m, 5.92 dd ($J = 7.9, 15.3$ Hz), 5.57 dd ($J = 7.6, 15.3$ Hz), 5.47 dd ($J = 9.9, 16.5$ Hz), 5.43 dd ($J = 8.1, 15.5$ Hz), 5.02 m, 4.99 d ($J = 14.5$ Hz), 4.64 d ($J = 16.1$ Hz), 3.84 m, 3.32 s, 2.8 - 3.0 m, 2.09 s, 1.05 m, 1.70 m, 0.91 d ($J = 6.7$ Hz), 0.90 d ($J = 6.6$ Hz), 0.86 d ($J = 6.9$ Hz), 0.83 d ($J = 6.7$ Hz).

例 3 8

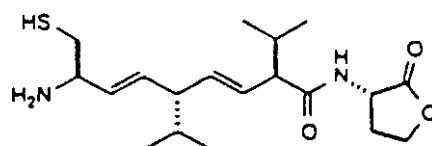
化合物PD082



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.07 t ($J = 5.2$ Hz), 5.50 dd ($J = 8.7$, 15.2 Hz), 5.41 dd ($J = 9.1$, 15.3 Hz), 3.63 m, 3.26 m, 3.06 dd ($J = 6.7$, 10.7 Hz), 2.73 dd ($J = 9.3$, 10.5 Hz), 2.47 m, 2.04 s, 2.00 m, 1.90 m, 1.6 - 1.8 m, 0.92 d ($J = 6.7$ Hz), 0.89 d ($J = 6.7$ Hz), 0.87 d ($J = 6.8$ Hz), 0.83 d ($J = 6.8$ Hz).

例 39

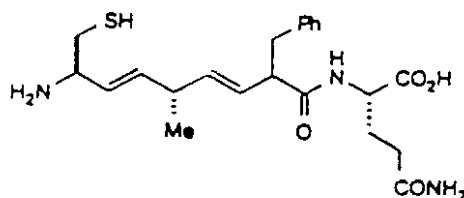
化合物PD092



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.54 d ($J = 7.7$ Hz), 5.92 dd ($J = 8.0$, 15.5 Hz), 5.56 dd ($J = 7.5$, 15.4 Hz), 5.46 dd ($J = 9.5$, 14.8 Hz), 5.42 dd ($J = 8.2$, 15.4 Hz), 4.54 m, 4.43 dt ($J = 1.9$, 9.0 Hz), 4.13 m, 3.84 q ($J = 7.2$ Hz), 2.82 dd ($J = 6.4$, 14.5 Hz), 2.74 dd ($J = 6.1$, 14.5 Hz), 2.60 q ($J = 7.0$ Hz), 2.52 m, 2.23 m, 1.93 m, 1.70 o ($J = 6.7$ Hz), 0.96 d ($J = 6.6$ Hz), 0.92 d ($J = 6.5$ Hz), 0.90 d ($J = 6.4$ Hz), 0.90 d ($J = 6.8$ Hz).

例 40

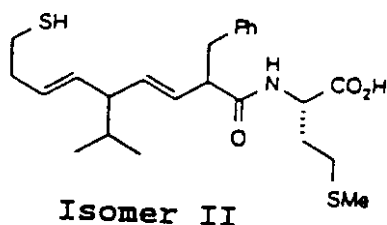
化合物PD102



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.23 d ($J = 7.9$ Hz), 7.12 - 7.24 m, 5.61 dd ($J = 7.8$, 15.5 Hz), 5.51 dd ($J = 7.8$, 15.5 Hz), 4.33 m, 3.73 m, 3.36 m, 3.05 m, 2.77 m, 2.40 m, 1.69 - 2.35 m, 1.59 q ($J = 11.2$ Hz), 1.04 d ($J = 6.8$ Hz).

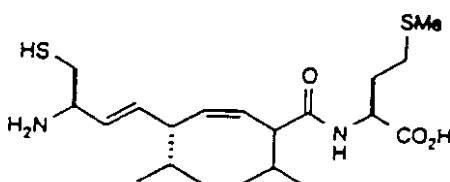
例 41

化合物PD112



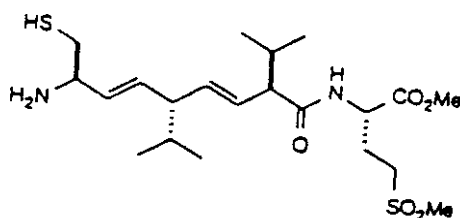
^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.11 d, ($J = 8.1$ Hz), 7.12 - 7.25 m, 5.54 dd ($J = 7.2, 15.4$ Hz), 5.48 dd ($J = 7.4, 15.4$ Hz), 5.43 dd ($J = 7.3, 15.5$ Hz), 5.35 dt ($J = 15.7, 6.3$ Hz), 4.43 m, 2.99 dd ($J = 9.4, 13.3$ Hz), 2.74 dd ($J = 6.3, 13.3$ Hz), 2.37 - 2.50 m, 2.28 q ($J = 6.6$ Hz), ~ 2.1 m, 1.98 s, ~ 1.73 m, 1.57 o ($J = 6.7$ Hz), 0.81 d ($J = 6.8$ Hz), 0.79 d ($J = 6.8$ Hz).

例 4 2
化合物 PD12



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.20 d ($J = 7.9$ Hz), 5.84 dd ($J = 7.8, 15.4$ Hz), 5.55 t ($J = 10.5$ Hz), 5.46 t ($J = 10.0$ Hz), 5.45 dd ($J = 7.1, 16.1$ Hz), 4.55 m, 3.83 q ($J = 6.9$ Hz), 2.94 m, 2.80 dd ($J = 6.1, 14.1$ Hz), 2.72 dd ($J = 6.1, 14.0$ Hz), 2.52 m, 2.12 m, 2.07 s, 1.93 m, 1.63 m, 0.95 d ($J = 6.3$ Hz), 0.94 d ($J = 6.4$ Hz), 0.89 d ($J = 6.8$ Hz), 0.87 d ($J = 6.8$ Hz).

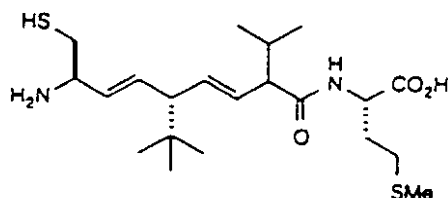
例 4 3
化合物 PD132



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.51 d ($J = 8$ Hz), 5.91 dd ($J = 8, 16$ Hz), 5.58 dd ($J = 8, 16$ Hz), 5.47 dd ($J = 8, 17$ Hz), 5.42 dd ($J = 8, 16$ Hz), 4.57 m, 3.84 q ($J = 7$ Hz), 3.73 s, 3.17 m, 3.04 m, 2.96 s, 2.82 dd ($J = 6.4, 14.0$ Hz), 2.74 dd ($J = 6.5, 14.1$ Hz), 2.59 m, 2.34 m, 2.12 m, 1.92 m, 0.93 d ($J = 6.4$ Hz), 0.92 d ($J = 6.6$ Hz), 0.91 d ($J = 6.9$ Hz), 0.89 d ($J = 7.0$ Hz).

例 4 4

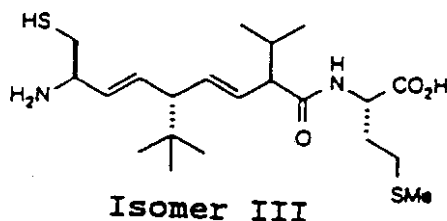
化合物PD142



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.34 d ($J = 8.1$ Hz), 6.05 dd ($J = 6.8, 15.6$ Hz), 5.64 ($J = 8.8, 15.3$ Hz), 5.46 ddd ($J = 1.2, 7.7, 16.1$ Hz), 5.42 dd ($J = 9.4, 15.4$ Hz), 4.58 m, 3.81 q ($J = 6.8$ Hz), 2.81 dd ($J = 6.5, 14.2$ Hz), 2.75 dd ($J = 6.3, 14.2$ Hz), 2.55 - 2.65 m, 2.50 dt ($J = 13.5, 7.9$ Hz), 2.14 m, 2.08 s, 1.94 m, 0.93 s, 0.91 d ($J = 6.4$ Hz), 0.90 d ($J = 6.5$ Hz).

例 4 5

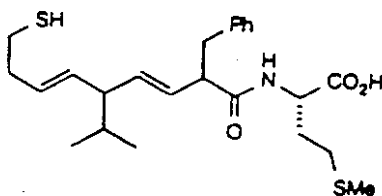
化合物PD152



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.31 d ($J = 8.0$ Hz), 6.01 dd ($J = 8.6, 15.5$ Hz), 5.65 dd ($J = 8.4, 15.3$ Hz), 5.46 dd ($J = 9.0, 15.5$ Hz), 5.42 dd ($J = 8.3, 15.2$ Hz), 4.53 m, 3.85 q ($J = 6.7$ Hz), 2.81 dd ($J = 6.5, 14.1$ Hz), 2.75 dd ($J = 6.1, 14.1$ Hz), 2.51 - 2.61 m, 2.45 dt ($J = 13.4, 7.9$ Hz), 2.1 m, 2.06 s, 0.93 d ($J = 6.6$ Hz), 0.90 s, 0.86 d ($J = 6.7$ Hz) (an epimer of PD142).

例 4 6

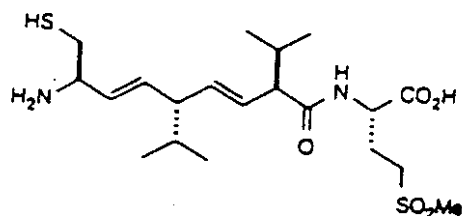
化合物PD162



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.23 d ($J = 8.0$ Hz), 7.11 - 7.24 m, 5.43 dd ($J = 7.9, 15.5$ Hz), 5.36 dd ($J = 7.3, 15.3$ Hz), 5.33 dd ($J = 7.6, 15.4$ Hz), 5.13 dt ($J = 14.5, 7.2$ Hz), 4.52 m, 3.27 q ($J = 7.5$ Hz), 3.04 dd ($J = 6.7, 13.6$ Hz), 2.73 dd ($J = 8.3, 13.6$ Hz), 2.36 - 2.52 m, 2.24 q ($J = 7.0$ Hz), 2.09 m, 2.04 s, - 1.9 m, 1.53 o ($J = 6.7$ Hz), 0.79 d ($J = 6.7$ Hz), 0.788 ($J = 6.8$ Hz).

例 4 7

化合物PD172

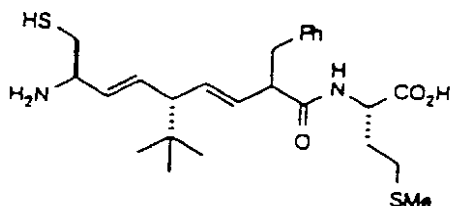


^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.38 d ($J = 7.6$ Hz), 5.87 dd ($J = 8.2$, 15.5 Hz), 5.55 dd ($J = 7.4$, 15.5 Hz), 5.45 dd ($J = 9.1$, 15.4 Hz), 5.39 dd ($J = 7.8$, 15.2 Hz), 4.51 m, 3.80 m, 3.60 m, 3.15 m, 3.00 m, 2.92 s, 2.78 dd ($J = 6.3$, 14.2 Hz), 2.70 dd ($J = 5.9$, 14.1 Hz), 2.56 m, 2.33 m, 2.09 m, 1.89 m, 1.68 o ($J = 6.7$ Hz), 0.89 d ($J = 5.8$ Hz), 0.88 d ($J = 6.7$ Hz), 0.85 d ($J = 5.5$ Hz), 0.85 d ($J = 6.8$ Hz).

10

例 4 8

化合物PD182



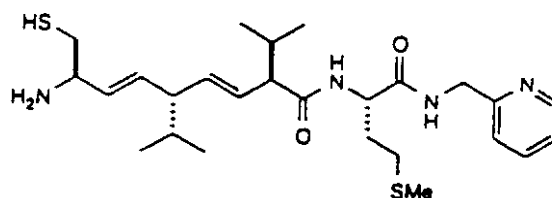
20

^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.27 d ($J = 8.0$ Hz), 7.12 - 7.25 m, 5.90 dd ($J = 8.7$, 15.5 Hz), 5.57 dd ($J = 7.7$, 15.4 Hz), 5.48 dd ($J = 8.0$, 15.4 Hz), 5.32 dd ($J = 7.8$, 15.4 Hz), 4.49 m, 3.81 q ($J = 6.6$ Hz), 3.32 dd ($J = 8.1$, 15.7 Hz), 2.68 - 2.82 m, 2.35 - 2.51 m, 2.1m, 2.04 s, 1.90 m, 0.83 s.

30

例 4 9

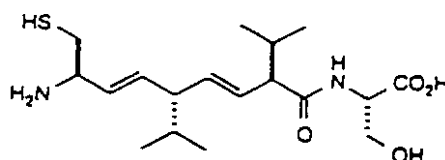
化合物PD192



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.70 d ($J = 5.3$ Hz), 8.39 dt ($J = 0.9, 7.7$ Hz), 7.89 d ($J = 8.1$ Hz), 7.81 t ($J = 6.2$ Hz), 5.92 dd ($J = 8.4, 15.6$ Hz), 5.56 dd ($J = 7.7, 16.1$ Hz), 5.47 dd ($J = 9.8, 16.2$ Hz), 5.42 dd ($J = 7.9, 15.7$ Hz), 4.76 d ($J = 16.8$ Hz), 4.60 d ($J = 16.8$ Hz), 4.47 dd ($J = 5.3, 9.1$ Hz), 3.84 q ($J = 7.4$ Hz), 2.80 dd ($J = 6.5, 12.9$ Hz), 2.74 dd ($J = 6.1, 12.9$ Hz), 2.42 - 2.66 m, 2.07 s, 1.94 m, 1.70 o ($J = 6.7$ Hz), 0.91 d ($J = 6.9$ Hz), 0.89 d ($J = 6.9$ Hz), 0.86 d ($J = 6.8$ Hz), 0.83 d ($J = 6.7$ Hz).

例 5 0

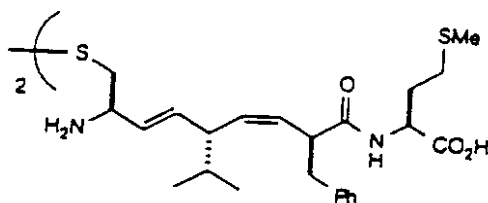
化合物PD202



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.08 d ($J = 8.3$ Hz), 5.92 dd ($J = 9.2, 15.6$ Hz), 5.57 dd ($J = 7.3, 15.5$ Hz), 5.49 dd ($J = 9.0, 15.4$ Hz), 5.43 dd ($J = 8.0, 15.2$ Hz), 4.46 dd ($J = 4.5, 9.2$ Hz), 3.89 dd ($J = 5.0, 11.1$ Hz), ~ 3.8 m, 3.76 dd ($J = 4.1, 11.1$ Hz), ~ 3.65 m, 2.55 - 2.90 m, 1.95 m, 1.70 m, 0.95 d ($J = 6.5$ Hz), 0.91 d ($J = 6.7$ Hz), 0.90 d ($J = 6.2$ Hz), 0.89 d ($J = 6.1$ Hz).

例 5 1

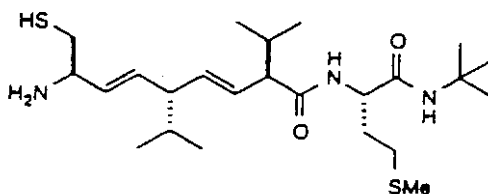
化合物PD212



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.10 d ($J = 8.6$ Hz), 7.13 - 7.30 m, 5.79 dd ($J = 7.8, 15.4$ Hz), 5.64 t ($J = 10.4$ Hz), 5.41 dd ($J = 8.1, 15.2$ Hz), 5.38 t ($J = 10.6$ Hz), 4.43 m, 4.00 q ($J = 6.6$ Hz), 3.58 dt ($J = 5.8, 9.2$ Hz), 3.10 dd ($J = 6.0, 13.9$ Hz), 2.94 m, 2.70 dd ($J = 5.6, 13.2$ Hz), 2.05 m, 1.98 s, 1.90 m, 1.70 m, 1.63 o ($J = 6.9$ Hz), 0.92 d ($J = 6.6$ Hz), 0.89 (6.7 Hz).

例 5 2

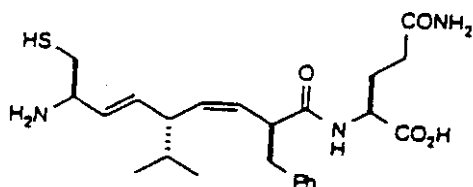
化合物PD222



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.07 d ($J = 8$ Hz), 5.92 dd ($J = 8.0, 15.1$ Hz), 5.56 dd ($J = 8.1, 15.1$ Hz), 5.46 m, 4.36 m, 3.84 q ($J = 6.5$ Hz), 2.81 dd ($J = 7.2, 14.4$ Hz), 2.74 dd ($J = 6.3, 14.4$ Hz), 2.05 s, 1.94 m, 1.82 m, 1.58 m, 1.31 s, 0.91 d ($J = 6.4$ Hz), 0.90 d ($J = 6.4$ Hz), 0.89 d ($J = 6.3$ Hz), 0.88 d ($J = 6.3$ Hz).

例 5 3

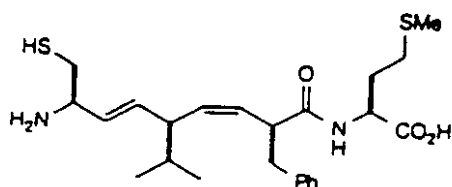
化合物PD301



^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.24 m, 7.19 m, 5.75 dd ($J = 7.9, 15.4$ Hz), 5.62 t ($J = 10.4$ Hz), 5.41 t ($J = 10.6$ Hz), 5.30 dd ($J = 7.6, 15.6$ Hz), 4.29 m, 3.77 q ($J = 6.5$ Hz), 3.59 q ($J = 8.2$ Hz), 2.94 m, 2.75 m, 1.5-2.0 m, 0.93 d ($J = 6.7$ Hz), 0.89 d ($J = 6.7$ Hz).

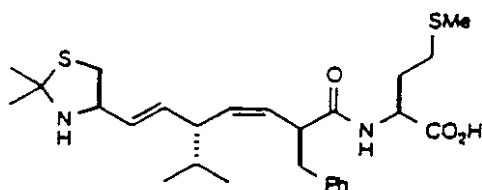
例 5 4

化合物PD311



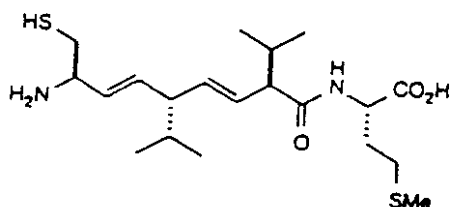
^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.22 d ($J = 9.9$ Hz), 7.24 m, 7.18 m, 5.70 dd ($J = 7.2, 16.6$ Hz), 5.67 t ($J = 11.1$ Hz), 5.36 t ($J = 11.1$ Hz), 5.08 dd ($J = 8.1, 17.0$ Hz), 4.48 m, 3.71 q ($J = 6.8$ Hz), 3.56 q ($J = 6.8$ Hz), 3.05 dd ($J = 6.8, 13.4$ Hz), 2.83 q ($J = 7.8$ Hz), 2.7 m, 2.47 m, 2.38 m, 2.07 m, 2.03 s, 1.90 m, 1.64 oct ($J = 4.4$ Hz), 0.90 d ($J = 6.6$ Hz), 0.86 ($J = 6.7$ Hz).

例 5 5
化合物PD321



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.11 d ($J = 8.2$ Hz), 7.26 m, 7.19 m, 5.99 dd ($J = 7.9, 15.3$ Hz), 5.67 t ($J = 10.4$ Hz), 5.49 dd ($J = 8.6, 15.6$ Hz), 5.42 t ($J = 10.6$ Hz), 4.64 q ($J = 8.4$ Hz), 4.45 dd ($J = 4.2, 9.3$ Hz), 3.58 dt ($J = 6.6, 9.4$ Hz), 3.39 dd ($J = 6.9, 11.6$ Hz), 3.13 dd ($J = 9.9, 11.6$ Hz), 2.96 m, 2.69 dd ($J = 6.2, 13.4$ Hz), 2.5 m, 1.99 s, 1.95 m, 1.80 s, 1.79 s, 1.73 m, 1.66 oct ($J = 6.9$ Hz), 0.94 d ($J = 6.7$ Hz), 0.90 d ($J = 6.7$ Hz).

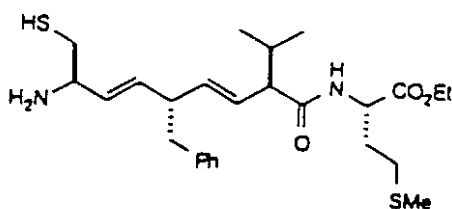
例 5 6
化合物PD341



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.23 d ($J = 7.7$ Hz), 5.89 dd ($J = 8.0$, 15.4 Hz), 5.54 dd ($J = 7.5$, 15.2 Hz), 5.45 dd ($J = 8.4$, 15.9 Hz), 5.41 dd ($J = 8.0$, 15.7 Hz), 4.52 m, 3.84 q ($J = 6.7$ Hz), 2.82 dd ($J = 6.4$, 13.9 Hz), 2.75 dd ($J = 6.1$, 14.0 Hz), 2.59 m, 2.53 m, 2.47 m, 2.12 m, 2.07 s, 1.94 m, 1.71 m, 1.48 m, 0.95 d ($J = 6.6$ Hz), 0.93 d ($J = 6.4$ Hz), 0.91 d ($J = 6.6$ Hz), 0.89 d ($J = 6.9$ Hz).

例 5 7

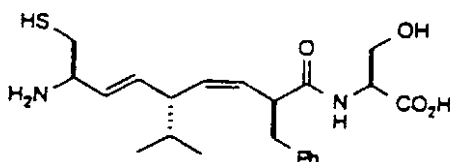
化合物 PD351



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.36 d ($J = 7.6$ Hz), 7.25 m, 7.16 m, 5.89 dd ($J = 7.4$, 15.7 Hz), 5.55 dd ($J = 6.8$, 15.5 Hz), 5.45 dd ($J = 9.0$, 15.5 Hz), 5.40 dd ($J = 7.4$, 15.5 Hz), 4.48 m, 4.16 q ($J = 7.1$ Hz), 3.81 q ($J = 6.9$ Hz), 3.17 pent. ($J = 7.1$ Hz), 2.77 d ($J = 7.3$ Hz), 2.75 dd ($J = 6.8$, 15.0 Hz), 2.68 dd ($J = 6.0$, 14.0 Hz), 2.53 m, 2.45 m, 2.06 s, 1.89 m, 1.25 t ($J = 7.1$ Hz), 0.92 ($J = 6.6$ Hz), 0.83 d ($J = 6.7$ Hz).

例 5 8

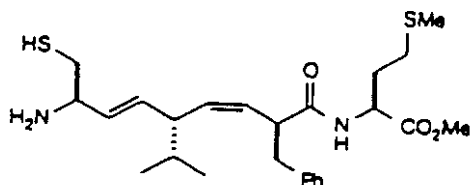
化合物 PD361



^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.96 d ($J = 7$ Hz), 7.25 m, 7.20 m, 5.67 dd ($J = 8.3$, 15.9 Hz), 5.61 t ($J = 10.6$ Hz), 5.40 t ($J = 10.6$ Hz), 5.19 dd ($J = 7.5$, 15.5 Hz), 4.43 m, 3.5-3.8 m, 3.03 m, 2.85 q ($J = 8.1$ Hz), 2.72 m, 1.6 m, 0.91 d ($J = 6.7$ Hz), 0.88 d ($J = 6.8$ Hz).

例 5 9

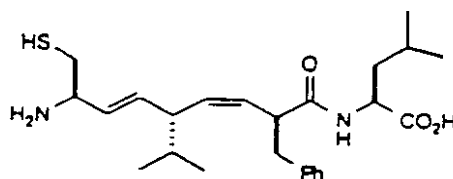
化合物 PD371



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.21 d ($J = 8.1$ Hz), 7.26 m, 7.18 m, 5.82 dd ($J = 7.7, 15.4$ Hz), 5.65 t ($J = 10.4$ Hz), 5.40 dd ($J = 8.1, 15.6$ Hz), 5.39 t ($J = 10.5$ Hz), 4.47 dt ($J = 3.3, 6.6$ Hz), 4.00 q ($J = 7.3$ Hz), 3.65 s, 3.57 dt ($J = 5.7, 9.6$ Hz), 3.07 dd ($J = 6.3, 14.1$ Hz), 2.95 m, 2.70 dd ($J = 5.6, 13.3$ Hz), 2.05 m, 1.97 s, 1.89 m, 1.69 m, 0.95 d ($J = 6.7$ Hz), 0.90 ($J = 6.8$ Hz).

例 60

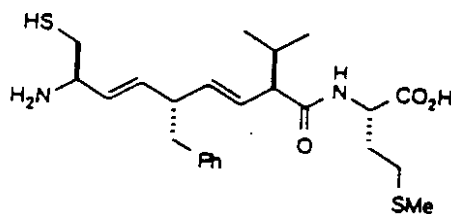
化合物 PD381



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.06 d ($J = 8.4$ Hz), 7.25 m, 7.18 m, 5.78 dd ($J = 7.8, 15.5$ Hz), 5.64 t ($J = 10.2$ Hz), 5.41 t ($J = 10.5$ Hz), 5.34 dd ($J = 7.7, 15.3$ Hz), 4.34 q ($J = 7.4$ Hz), 3.79 q ($J = 6.4$ Hz), 3.59 q ($J = 8.3$ Hz), 3.30 d ($J = 1.5$ Hz), 2.94 m, 2.78 dd ($J = 6.1, 14.2$ Hz), 2.71 dd ($J = 5.9, 13.6$ Hz), 1.65 m, 1.43 m, 1.12 m, 0.94 d ($J = 6.6$ Hz), 0.90 d ($J = 6.7$ Hz), 0.80 d ($J = 6.5$ Hz), 0.76 d ($J = 6.4$ Hz).

例 61

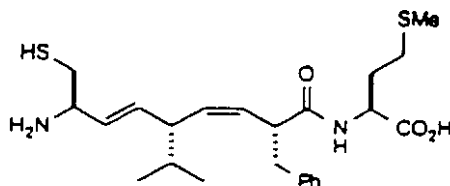
化合物 PD391



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.25 d ($J = 7.7$ Hz), 7.25 m, 7.16 m, 5.89 dd ($J = 7.4, 15.7$ Hz), 5.56 dd ($J = 6.8, 15.5$ Hz), 5.46 dd ($J = 9.6, 16.2$ Hz), 5.40 dd ($J = 8.0, 15.6$ Hz), 4.48 m, 3.81 q ($J = 6.6$ Hz), 3.17 pent, ($J = 7.1$ Hz), 2.77 d ($J = 7.4$ Hz), 2.75 dd ($J = 6.8, 16.0$ Hz), 2.68 dd ($J = 6.1, 14.2$ Hz), 2.54 m, 2.46 m, 2.10 m, 2.07 s, 1.89 m, 0.92 ($J = 6.6$ Hz), 0.83 d ($J = 6.7$ Hz).

例 6 2

化合物PD401

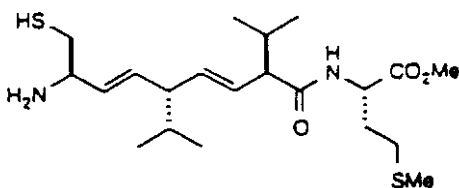


^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.26 d ($J = 7.9$ Hz), 7.23 m, 7.17 m, 5.81 dd ($J = 8.1, 15.6$ Hz), 5.48 m, 5.32 dd ($J = 7.8, 15.5$ Hz), 4.49 m, 3.80 q ($J = 6.9$ Hz), 3.06 dd ($J = 7.2, 13.9$ Hz), 2.80 ab m, 2.71 ab m, 2.53 m, 2.46 dd ($J = 5.1, 8.1$ Hz), 2.39 m, 2.37 m, 2.05 s, 1.89 m, 1.62 oct ($J = 6.5$ Hz), 0.83 d ($J = 6.2$ Hz).

10

例 6 3

化合物PD411



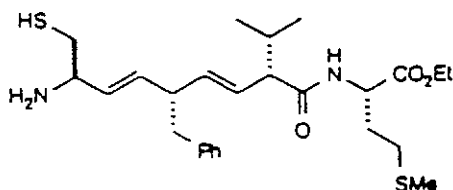
20

^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.38 d ($J = 7.7$ Hz), 5.89 dd ($J = 8.2, 15.3$ Hz), 5.53 dd ($J = 7.5, 15.3$ Hz), 5.44 dd ($J = 9.4, 14.8$ Hz), 5.40 ddd ($J = 0.8, 8.2, 15.1$ Hz), 4.54 ddd ($J = 3.1, 6.4, 12.2$ Hz), 3.83 q ($J = 6.7$ Hz), 3.70 s, 2.83 dd ($J = 7.6, 13.9$ Hz), 2.74 dd ($J = 6.0, 14.0$ Hz), 2.56 m, 2.45 m, 2.12 m, 2.06 s, 1.93 m, 1.71 oct ($J = 6.6$ Hz), 0.95 d ($J = 6.5$ Hz), 0.92 d ($J = 6.7$ Hz), 0.91 d ($J = 6.7$ Hz), 0.89 d ($J = 6.6$ Hz).

30

例 6 4

化合物PD421

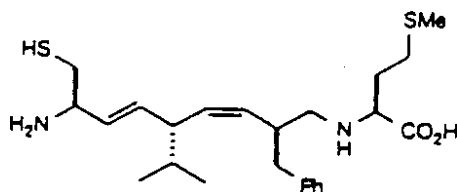


40

^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.36 d ($J = 7.0$ Hz), 7.25 m, 7.16 m, 5.93 dd ($J = 6.4, 15.7$ Hz), 5.4 m, 4.54 m, 4.16 q ($J = 7.2$ Hz), ~3.8 m 3.17 m, 2.80 m, 2.69 m, 2.54 m, 2.07 s, 0.83 ($J = 6.8$ Hz), 0.65 d ($J = 6.7$ Hz).

例 6 5

化合物PD431の合成

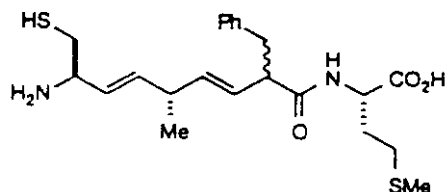


アミンR030DはアナログPD431へと、エステルR024DのアナログPD331への変換に対し上記に用いられた同じ方法を用いて変換された。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る：

^1H NMR (CD_3OD) δ : 5.60 dd ($J = 7.4, 15.5$ Hz), 5.54 t ($J = 10.0$ Hz), 5.36 t ($J = 10.2$ Hz), 5.14 dd ($J = 7.4, 15.4$ Hz), 3.79 t ($J = 6.1$ Hz), 3.11 m, 2.94 m, 2.86 dd ($J = 5.4, 13.2$ Hz), 2.78 q ($J = 8.4$ Hz), 2.71 dd ($J = 6.0, 14.2$ Hz), 2.63 m, 2.14 m ($J = 6.6$ Hz), 2.09 s, 1.66 oct ($J = 7.0$ Hz), 0.93 d ($J = 6.6$ Hz), 0.92 d ($J = 6.7$ Hz).

10

例 6 6
化合物PD441



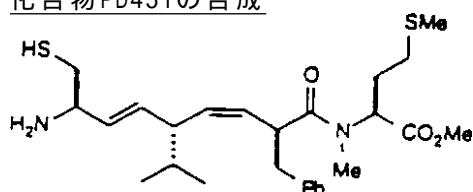
20

^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.24 d ($J = 8.2$ Hz), 8.17 d ($J = 8.2$ Hz), 7.21 m, 7.15 m, 5.87 dd ($J = 6.2, 15.6$ Hz), 5.79 dd ($J = 6.9, 15.6$), 5.55 m, 5.43 dd ($J = 6.5, 15.7$ Hz), 5.40 dd ($J = 7.3, 9.0$ Hz), 5.33 dd ($J = 7.8, 15.6$ Hz), 4.45 m, 3.78 q ($J = 6.6$ Hz), 3.76 q ($J = 6.6$ Hz), 3.28 m, 3.04 dd

30

($J = 7.2, 13.5$ Hz), 2.96 dd ($J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.87 m, 2.73 m, 2.46 m, 2.39 m, 2.11 m, 2.03 s, 1.96 s, 1.08 d ($J = 6.8$ Hz), 1.05 d ($J = 6.9$ Hz).

例 6 7
化合物PD451の合成



40

エステルR031DはエステルR025DのアナログPD331への変換のため上記に用いたと同じ方法を用いてアナログPD451へ変換された。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られ得る：

^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.27 m, 7.22 m, 5.84 dd ($J = 7.8$, 15.6 Hz), 5.62 t ($J = 10.4$ Hz), 5.47 t ($J = 10.1$ Hz), 5.42 dd ($J = 7.0$, 15.0 Hz), 5.03 dd ($J = 4.5$, 10.3 Hz), 4.07 dt ($J = 5.4$, 9.4 Hz), 3.83 q ($J = 6.9$ Hz), 3.63 s, 2.87 s, 2.00 s, 0.97 d ($J = 7.3$ Hz), 0.93 d ($J = 7.4$ Hz).

例 68

アミンR001A

フェニルアラニンメチオニンメチルエステルの固体の塩酸塩がアルデヒドR020D (488mg, 1.492mmol) のTHF (20ml) 中の溶液に対し添加された。混合物は室温で15分間均質になるまで攪拌された。トリアセトキシソジウムボロヒドライド (1.392g, 6.565mmol) が添加され、溶液は室温で16時間攪拌された。反応混合物は次いで酢酸エチル (100ml) 及び水 (50ml) で希釈され、二相はが分離された。水相二度酢酸エチル (20ml) で抽出された。酢酸エチル抽出液は結合され、飽和の重炭酸ナトリウム水溶液で洗滌され、次いで塩水で洗滌された。粗生成物はFC (20g SiO_2) (1 : 3 酢酸エチル : ヘキサンで溶出) 精製された。アミンR001Aが無色の油として得られた (677mg, 73%)。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.2 - 7.3 m, 5.6 br m, 4.67 m, 5.28 m, 4.67 br m, 4.58 dd ($J = 4.6$, 8.8 Hz), 3.69 s, 3.36 dd ($J = 5.5$, 7.9 Hz), 3.23 dd ($J = 5.9$, 11.8 Hz), 3.04 dd ($J = 5.4$, 13.7 Hz), 2.81 dd ($J = 8.2$, 13.6 Hz), 2.69 dd ($J = 4.6$, 10.9 Hz), 2.34 - 2.45 m, 2.28 m, 2.07 - 2.10 m, 2.05 s, 1.94 m, 1.74 (s x 2, 6H), 1.54 sept ($J = 6.8$), 1.44 s, 0.85 d ($J = 6.8$ Hz), 0.82 d ($J = 6.9$).

例 69

酸R002A

水酸化リチウム (95mg, 3.95mmol) の水 (3ml) 中の溶液がアミンR001A (245mg, 0.395mmol) のジオキサン (3ml) 中の溶液に添加された。得られた曇った混合物は室温で15分間攪拌され、その時間内に均質になった。反応は0.1N HCl (40ml) の滴下によりクエンチされ、5.7のpHが得られた。この水溶液は4回クロロホルム (40ml) で抽出された。有機抽出液は結合され、塩水で洗滌され、硫酸ナトリウム上で乾燥され、蒸発された。得られた残渣は逆相HPLCにより精製され、酸R002Aを白色固体 (332mg, >100%) として与えた。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.27 - 7.37 m, 5.30 br m, 5.37 br m, 4.85 br s, 4.38 dd ($J = 4.4$, 9.3 Hz), 4.08 t ($J = 7.3$ Hz), 3.35 dd ($J = 6.0$, 11.8 Hz), 3.22 d ($J = 7.8$ Hz), 3.08 dd ($J = 4.6$, 12.2 Hz), 2.83 br s, 2.66 d ($J = 12.0$ Hz), 2.41 m, 2.14 - 2.29 m, 2.09 - 2.14 m, 2.04 s, 1.96 m, 1.78 s, 1.76 s, 1.66 br m, 1.49 br s, 0.90 d ($J = 6.6$ Hz), 0.86 br m.

例 70

ジスルフィドR003A

メトキシカルボニルスルフェニルクロリド (63mg, 0.494mmol) が酸R002A (285mg, 0.395mmol) のHOAc (10ml)、DMF (1.25ml) 及び水 (0.625ml) 中の0 に維持された溶液に添加された。溶液は4時間攪拌され、その間に徐々に室温へ暖まる様にされた。凡ての揮発物は減圧下に蒸発され、残渣は逆相HPLCにより精製され、ジスルフィドR003A (237mg, 78%) を白色固体として与えた。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.24 - 7.37 m, 5.61 dd ($J = 6.4, 15.4$ Hz), 5.44 dd ($J = 9.8, 15.4$ Hz), 4.39 dd ($J = 4.4, 9.4$ Hz), 4.21 q, ($J = 7.0$ Hz), 4.09 dd ($J = 6.3, 8.4$ Hz), 3.92 s, 3.13 - 3.20 m, 2.85 - 3.02 m, 2.41 m, 2.21 - 2.27 m, 2.13 m, 2.04 s, 1.98 m, 1.66 sep ($J = 6.6$ Hz), 1.45 s, 0.90 d ($J = 6.7$ Hz), 0.86 d ($J = 6.8$ Hz).

例 7 1

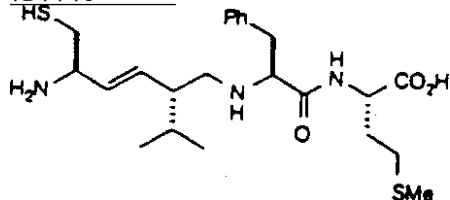
チオールR004A

トリ - n - ブチルホスフィン (310mg, 1.535mmol) がジスルフィドR003A (237mg, 0.307mmol) の THF (10ml) 及び H_2O (1ml) 中の溶液に対し添加された。溶液は室温で2時間攪拌された。揮発物は減圧下に除去され、残渣は逆相 HPLC により精製され、チオールR004Aを不純な黄色の油 (338mg, >100%; トリ - n - ブチルホスフィンにより汚染) として与えた。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.67 d ($J = 8.6$ Hz), 7.27 - 7.36 m, 5.62 dd ($J = 6.2, 15.2$ Hz), 5.39 dd ($J = 9.5, 15.2$ Hz), 4.38 br m, 4.06 m, 3.21 d ($J = 7.5$ Hz), 3.11 dd ($J = 4.8, 12.0$ Hz), 2.83 t ($J = 12.4$ Hz), 2.63 - 2.67 br m, 2.41 m, 2.19 - 2.31 m, 2.13 m, 2.04 s, 1.96 m, 1.66 m, 1.46 s, 0.90 d ($J = 6.7$ Hz), 0.85 d ($J = 6.8$ Hz).

例 7 2

化合物PA041



TFA (5ml) が粗 - BOC - 保護チオールR004A (338mg, 0.037mmol) の氷水浴中で冷却されたジクロロメタン (0.5ml) 及びトリエチルシラン (0.5ml) 中の溶液に添加された。添加完了後、冷却浴は除去され、溶液は室温で1時間攪拌された。凡ての揮発物は減圧下で除去され、残渣は逆相 HPLC により精製された。凍結乾燥後、アナログPA041が白色粉末 (109mg, 51%) として得られた。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.27 - 7.36 m, 5.73 dd ($J = 8.7, 15.5$ Hz), 5.67 dd ($J = 6.9, 15.4$ Hz), 4.36 dd ($J = 4.4, 9.4$ Hz), 4.13 dd ($J = 6.1, 8.6$ Hz), 3.89 q ($J = 6.6$ Hz), 3.23 dd ($J = 5.9, 13.6$ Hz), 3.19 dd ($J = 8.4, 13.4$ Hz), 3.13 dd ($J = 5.3, 12.4$ Hz), 3.00 dd ($J = 9.7, 12.3$ Hz), 2.89 dd ($J = 6.0, 14.0$ Hz), 2.83 dd ($J = 6.1, 14.5$ Hz), 2.37 m, 2.21 m, 2.12 m, 2.03 s, 1.96 m, 1.77 o ($J = 5.7$ Hz), 0.95 d ($J = 6.8$ Hz), 0.90 d ($J = 6.8$ Hz).

例 7 3

ジスルフィドR005A

メトキシカルボニルスルフェニルクロリド (77mg, 0.605mmol) がアミンR001A (250mg, 0

10

20

30

40

50

.403mmol) の H O A c (8ml)、D M F (1ml) 及び水 (0.5ml) の溶液に 0 において添加された。溶液は 2 時間攪拌され、その時間内に次第に室温へ暖まる様にされた。凡ての揮発物が減圧下に除去され、残渣は逆相 H P L C により精製された。ジスルフィド R005A は油 (244mg, 77%) として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.23 - 7.37 m, 5.61 dd ($J = 6.6, 15.7$ Hz), 5.44 dd ($J = 10.1, 15.7$ Hz), 4.47 dd ($J = 4.5, 9.0$ Hz), 4.21 q ($J = 6.7$ Hz), 4.08 t ($J = 7.2$ Hz), 3.92 s, 3.66 s, 3.09 - 3.20 m, 2.82 - 3.02 m, 2.41 m, 2.20 - 2.30 m, 2.09 m, 2.03 s, 1.93 m, 1.67 m, 1.45 s, 0.91 d ($J = 6.7$ Hz), 0.86 d ($J = 6.7$ Hz).

10

例 7 4

チオール R006A

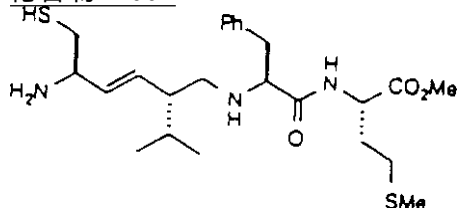
トリ - n - ブチルホスフィン (251mg, 1.243mmol) がジスルフィド R005A (244mg, 0.311mmol) の T H F (10ml) 及び水 (1ml) 中の溶液に添加された。溶液は室温で 2 時間攪拌された。揮発物は減圧下で除去され、残渣は逆相 H P L C により精製され、チオール R006A を不純な無色の油 (235mg, > 100%、トリ - n - ブチルホスフィンにより汚染) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.27 - 7.38 m, 5.62 dd ($J = 5.6, 15.4$ Hz), 5.39 dd ($J = 10.2, 15.4$ Hz), 4.46 dd ($J = 4.5, 9.7$ Hz), 4.05 - 4.11 m, 3.67 s, 3.18 - 3.22 m, 3.07 dd ($J = 4.7, 12.5$ Hz), 2.83 t ($J = 11.4$ Hz), 2.65 d ($J = 6.8$ Hz), 2.40 m, 2.20 - 2.30 m, 2.08 m, 2.03 s, 1.93 m, 1.67 m, 1.47 s, 0.90 d ($J = 6.7$ Hz), 0.86 d ($J = 6.8$ Hz).

20

例 7 5

化合物 PA091



30

T F A (10ml) が粗 B O C - 保護 R006A (235mg, 0.311mmol) のジクロロメタン (1ml) 及びトリエチルシラン (1ml) 中の溶液に氷水浴中で冷却して添加された。添加完了後冷却浴は除去され、溶液は室温で追加の 3 時間攪拌された。凡ての揮発物は減圧下に除去され、残渣は逆相 H P L C により精製された。凍結乾燥後、化合物 PA091 は白色粉末 (115mg, 52%) として得られた。

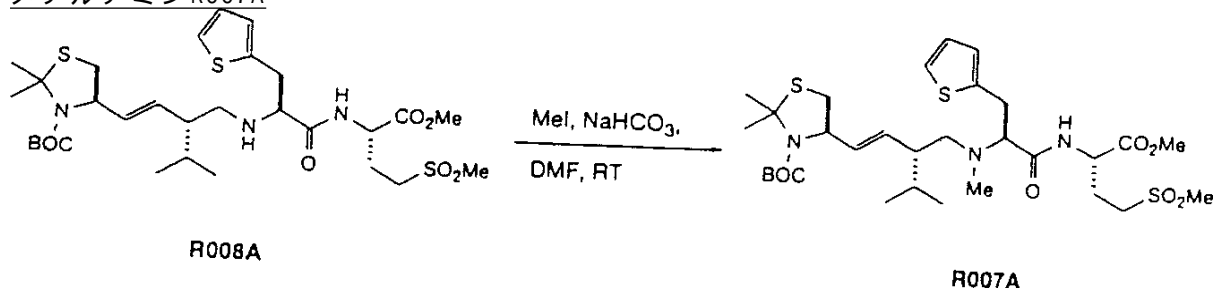
40

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.26 - 7.37 m, 5.74 dd ($J = 8.7, 15.5$ Hz), 5.67 dd ($J = 6.8, 15.5$ Hz), 4.44 dd ($J = 4.6, 9.3$ Hz), 4.13 dd ($J = 5.6, 9.2$ Hz), 3.90 q ($J = 6.3$ Hz), 3.66 s, 3.24 dd ($J = 5.6, 13.4$ Hz), 3.16 dd ($J = 9.3, 13.4$ Hz), 3.09 dd ($J = 5.5, 12.3$ Hz), 3.01 dd ($J = 9.5, 12.2$ Hz), 2.89 dd ($J = 5.9, 14.3$ Hz), 2.83 dd ($J = 6.2, 14.3$ Hz), 2.37 m, 2.24 m, 2.04 - 2.12 m, 2.03 s, 1.93 m, 1.78 o ($J = 5.6$ Hz), 0.96 d ($J = 6.7$ Hz), 0.91 d ($J = 6.8$ Hz).

50

例 76

メチルアミンR007A



10

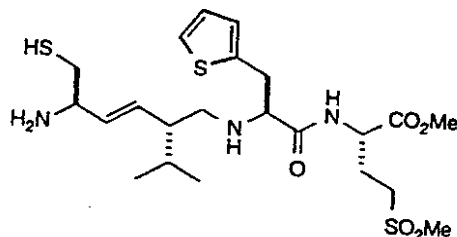
沃化メチル (54mg, 0.377mmol) はアミンR008A (226mg, 0.343mmol) のDMF (5ml) 中の溶液に対して添加された。得られた混合物は1時間室温で攪拌された。重炭酸ナトリウム (32mg, 0.377mmol) が添加され、得られた懸濁液は室温で24時間攪拌された。2%の重炭酸ナトリウム水溶液 (50ml) が添加され、混合物は4回酢酸エチル (20ml) で抽出された。酢酸エステル抽出液は結合され、塩水で洗滌され、硫酸ナトリウム上で乾燥された。揮発物は減圧下で除去され、黄色っぽい油残渣が得られた。それはFC (1:1 酢酸エチル:ヘキサンで溶出) により精製された。目的とするメチルアミンR007A (109mg, 47%) が無色の油として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.19 dd ($J = 0.7, 4.9$ Hz), 6.87 - 6.91 m, 5.30 - 5.72 br m, 4.84 br m, 4.47 br m, 3.71 s, 3.52 br m, 3.27 - 3.36 m, 2.90 - 3.12 br m, 3.09 dd ($J = 5.8, 14.8$ Hz), 2.94 s, 2.64 dd ($J = 5.4, 12.4$ Hz), 2.57 d ($J = 11.8$ Hz), 2.21 - 2.38 br m, 2.30 s, 2.11 m, 1.76 s, 1.75 s, 1.46 s, 0.87 d ($J = 5.9$ Hz), 0.83 d ($J = 6.5$ Hz).

20

例 77

化合物PA011



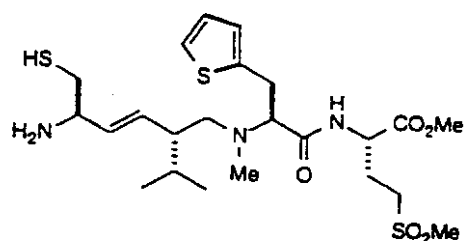
30

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ : 7.36 dd ($J = 1.2, 4.9$ Hz), 6.99 - 7.02 m, 5.75 dd ($J = 9.2, 15.5$ Hz), 5.65 dd ($J = 7.4, 15.6$ Hz), 4.48 dd ($J = 5.0, 8.8$ Hz), 4.11 br t ($J = 6.8$ Hz), 3.89 dd ($J = 6.1, 13.3$ Hz), 3.73 s, 3.44 d ($J = 7.1$ Hz), 3.15 dd ($J = 5.6, 12.4$ Hz), 2.91 - 3.05 m, 2.95 s, 2.87 dd ($J = 6.0, 14.3$ Hz), 2.82 dd ($J = 6.2, 14.3$ Hz), 2.33 - 2.43 m, 2.22 m, 1.79 m, 0.97 d ($J = 6.8$ Hz), 0.92 d ($J = 6.8$).

40

例 78

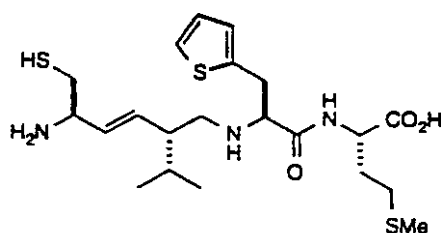
化合物PA021



^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.34 dd ($J = 2.1, 4.1$ Hz), 6.99 - 7.01 m, 5.81 dd ($J = 9.4, 15.6$ Hz), 5.67 br m, 4.43 dd ($J = 5.1, 8.7$ Hz), 4.07 br m, 3.89 dd ($J = 6.4, 13.4$ Hz), 3.71 s, 3.51 br m, 3.12 - 3.30 br m, 2.77 - 3.02 br m, 2.95 s, 2.49 br, 2.37 m, 2.21 m, 1.81 m, 0.97 d ($J = 6.8$ Hz), 0.92 d ($J = 6.8$ Hz).

例 7 9

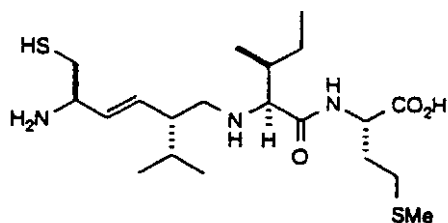
化合物 PA031



^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.30 dd ($J = 1.7, 4.0$ Hz), 6.96 m, 5.71 dd ($J = 9.5, 15.4$ Hz), 5.60 dd ($J = 7.6, 15.8$ Hz), 4.44 dd ($J = 4.4, 9.1$ Hz), 3.98 bm, 3.86 q ($J = 6.5$ Hz), 3.45 dd ($J = 7.4, 14.7$ Hz), 3.38 dd ($J = 6.4, 14.8$ Hz), 3.07 dd ($J = 4.9, 11.9$ Hz), 2.92 bt ($J = 10.7$ Hz), 2.85 dd ($J = 5.9, 13.9$ Hz), 2.80 dd ($J = 5.9, 13.9$ Hz), 2.47 ddd ($J = 5.1, 8.0, 13.1$ Hz), 2.34 m, 2.16 m, 2.07 s, 2.02 m, 1.76 o ($J = 6.4$ Hz), 0.96 d ($J = 6.7$ Hz), 0.92 d ($J = 6.8$ Hz).

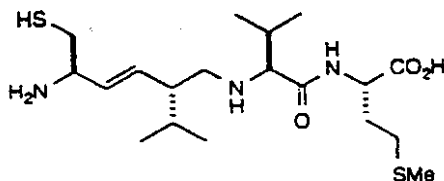
例 8 0

化合物 PA051



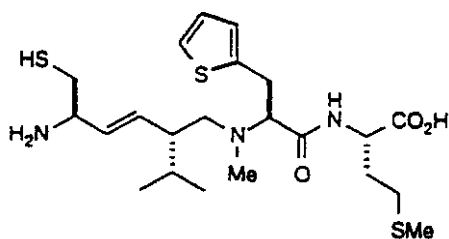
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 5.75 dd ($J = 9.2, 15.5$ Hz), 5.65 dd ($J = 7.5, 15.6$ Hz), 4.65 dd ($J = 4.4, 9.8$ Hz), 3.89 q ($J = 6.6$ Hz), 3.76 d ($J = 4.8$ Hz), 3.08 dd ($J = 5.9, 12.4$ Hz), 3.03 dd ($J = 8.5, 12.5$ Hz), 2.87 d ($J = 6.2$ Hz), 2.64 ddd ($J = 5.2, 7.9, 13.1$ Hz), 2.54 dt ($J = 13.5, 7.8$ Hz), 2.39 m, 2.24 m, 2.10 s, 2.03 s, 1.81 o ($J = 6.2$ Hz), 1.66 m, 1.39 m, 1.03 d ($J = 6.9$ Hz), 0.99 d ($J = 7.5$ Hz), 0.97 d ($J = 6.9$ Hz), 0.91 d ($J = 6.8$ Hz).

例 8 1
化合物 PA061



$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 5.73 dd ($J = 9.2, 15.6$ Hz), 5.64 (dd $J = 7.9, 16.0$ Hz), 4.65 dd ($J = 4.2, 9.8$ Hz), 3.89 q ($J = 6.5$ Hz), 3.73 d ($J = 5.4$ Hz), 3.07 m, 2.87 d ($J = 6.1$ Hz), 2.65 ddd ($J = 5.1, 7.6, 12.7$ Hz), 2.56 dt ($J = 13.3, 7.7$ Hz), 2.40 m, 2.28 m, 2.11 s, 2.05 m, 1.82 o ($J = 6.2$ Hz), 1.18 d ($J = 6.9$ Hz), 1.07 d ($J = 6.8$ Hz), 0.99 ($J = 6.7$ Hz), 0.93 d ($J = 6.8$ Hz).

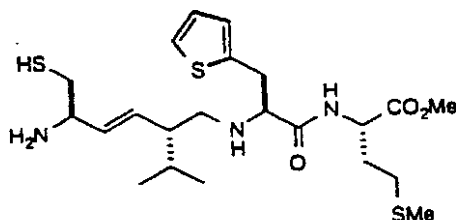
例 8 2
化合物 PA071



$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.31 m, 6.96 - 7.00 m, 5.80 dd ($J = 9.4, 15.5$ Hz), 5.65 dd ($J = 7.6, 15.4$ Hz), 4.40 dd ($J = 4.5, 9.1$ Hz), 4.06 br m, 3.88 dd ($J = 6.4, 13.5$ Hz), 3.45 - 3.57 m, 3.10 - 3.27 m, 2.72 - 2.89 m, 2.79 br s, 2.41 - 2.47 m, 2.33 m, 2.13 m, 2.05 s, 2.00 m, 1.77 m, 0.95 d ($J = 6.8$ Hz), 0.91 d ($J = 6.8$ Hz).

例 8 3

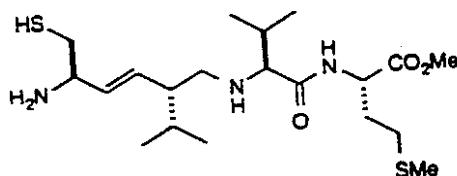
化合物PA081



^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.31 dd ($J = 2.6, 3.7$ Hz), 6.97 m, 5.71 dd ($J = 9.2, 15.4$ Hz), 5.63 dd ($J = 7.3, 15.4$ Hz), 4.51 dd ($J = 4.6, 9.2$ Hz), 4.06 bm, 3.87 q ($J = 6.4$ Hz), 3.70 s, 3.43 m, 3.09 dd ($J = 5.1, 11.9$ Hz), 2.98 bt ($J = 10.9$ Hz), 2.87 dd ($J = 6.2, 14.3$ Hz), 2.81 dd ($J = 6.6, 14.7$ Hz), 2.47 ddd ($J = 5.4, 7.7, 13.1$ Hz), 2.35 m, 2.13 m, 2.06 s, 2.00 m, 1.78 o ($J = 6.3$ Hz), 0.99 d ($J = 7.5$ Hz), 0.93 d ($J = 6.8$ Hz).

例 8 4

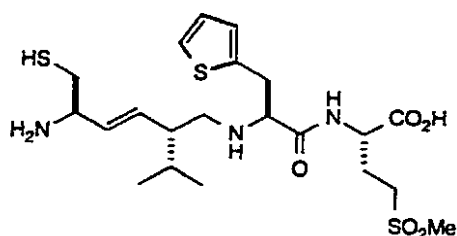
化合物PA101



^1H NMR (CD_3OD) δ : 5.73 dd ($J = 9.2, 15.5$ Hz), 5.63 dd ($J = 8.0, 15.5$ Hz), 4.70 dd ($J = 4.4, 9.7$ Hz), 3.89 q ($J = 6.5$ Hz), 3.73 s, 3.73 d ($J \sim 4$ Hz), 3.05 m, 2.87 d ($J = 6.1$ Hz), 2.64 ddd ($J = 5.3, 7.6, 12.9$ Hz), 2.55 dt ($J = 14.4, 7.2$ Hz), 2.40 m, 2.25 m, 2.10 s, 2.04 m, 1.82 o ($J = 6.2$ Hz), 1.17 d ($J = 6.9$ Hz), 1.07 d ($J = 6.8$ Hz), 0.99 d ($J = 6.7$ Hz), 0.93 d ($J = 6.8$ Hz).

例 8 5

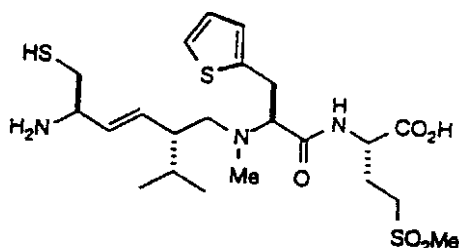
化合物PA111



^1H NMR (CD_3OD): δ : 7.34 dd ($J = 2.3, 4.0$ Hz), 6.97 – 7.01 m, 5.74 dd ($J = 9.3, 15.5$ Hz), 5.65 dd ($J = 7.5, 15.6$ Hz), 4.39 dd ($J = 4.9, 8.4$ Hz), 4.08 br t ($J = 7.0$ Hz), 3.88 dd ($J = 6.2, 13.3$ Hz), 3.41 – 3.49 m, 3.16 dd ($J = 5.4, 12.3$ Hz), 2.95 – 3.11 m, 2.95 s, 2.87 dd ($J = 5.9, 14.3$ Hz), 2.81 dd ($J = 6.2, 14.3$ Hz), 2.45 – 2.19 m, 1.78 m, 0.96 d ($J = 6.7$ Hz), 0.91 d ($J = 6.8$ Hz).

例 8 6

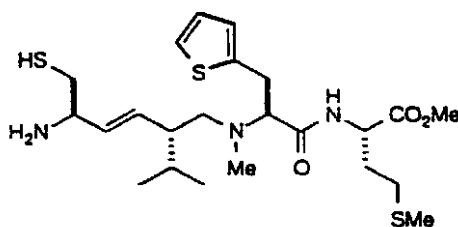
化合物 PA121



^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.32 dd ($J = 1.6, 4.6$ Hz), 6.97 – 7.01 m, 5.80 dd ($J = 9.4, 15.6$ Hz), 5.65 dd ($J = 7.7, 15.6$ Hz), 4.35 dd ($J = 5.0, 8.5$ Hz), 4.05 br m, 3.88 dd ($J = 6.3, 13.4$ Hz), 3.46 – 3.56 m, 3.11 – 3.30 br m, 2.78 – 3.03 m, 2.95 s, 2.35 – 2.48 m, 2.23 m, 1.78 m, 0.96 d ($J = 6.7$ Hz), 0.91 d ($J = 6.8$ Hz).

例 8 7

化合物 PA131



^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.34 dd ($J = 1.4, 4.9$ Hz), 6.97 – 7.00 m, 5.81 dd ($J = 9.4, 15.6$ Hz), 5.70 dd ($J = 7.3, 15.8$ Hz), 4.45 dd ($J = 4.7, 9.3$ Hz), 4.16 br m, 3.89 dd ($J = 6.3, 13.4$ Hz), 3.69 s, 3.54 br d ($J = 6.5$ Hz), 3.29 br, 2.88 br s, 2.80 – 2.89 m, 2.51 br, 2.42 m, 2.28 m, 2.10 m, 2.04 s, 1.97 m, 1.78 m, 0.97 d ($J = 6.8$ Hz), 0.92 d ($J = 6.8$ Hz).

例 8 8

10

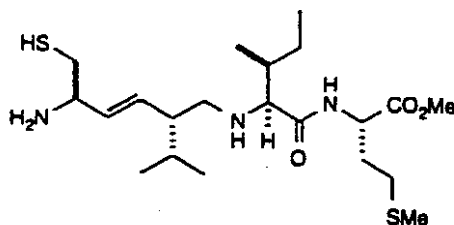
20

30

40

50

化合物PA141



^1H NMR (CD_3OD) δ : 5.75 dd ($J = 9.2, 15.6$ Hz), 5.66 dd ($J = 7.4, 15.5$ Hz), 4.71 dd ($J = 4.4, 9.8$ Hz), 3.89 q ($J = 6.5$ Hz), 3.80 d ($J = 4.7$ Hz), 3.73 s, 3.06 d ($J = 7.2$ Hz), 2.88 dd ($J = 6.1, 14.2$ Hz), 2.84 dd ($J = 6.2, 14.1$ Hz), 2.63 ddd ($J = 5.4, 7.6, 13.0$ Hz), 2.54 dt ($J = 13.6, 7.6$ Hz), 2.41 m, 2.20 m, 2.09 s, 2.02 m, 1.81 o ($J = 6.3$ Hz), 1.66 m, 1.36 m, 1.02 d ($J = 6.9$ Hz), 0.99 d ($J = 7.0$ Hz), 0.96 d ($J = 6.6$ Hz), 0.91 d ($J = 6.8$ Hz).

例 89

臭素化 (Bromo) オレフィン R002E

水素化ナトリウム (250mg, 10.4mmol) が L - (-) - メチル - ヒドロキシ - フェニルプロピオネート (3.6g, 20mmol) 及び 1,3 - ジブロモプロペン (8.24g, 41mmol) の CH_3CN (60ml) 中の溶液にアルゴン下室温において添加された。追加量の水素化ナトリウム (650mg, 27mmol) がバッチとして 2, 6 及び 20 時間に添加された。TLC (1 : 4 酢酸エチル : ヘキサン) は最終水素化ナトリウム添加後 5 時間で出発物質の完全な消費を示した。得られた褐色の混合物は塩水でクエンチされ、酢酸エチルで抽出された。抽出物は塩水で乾燥され、 MgSO_4 で乾燥され、蒸発されて粗生成物 5.7g を与えた。FC (1 : 9 酢酸エチル : ヘキサンで溶出) による精製は目的とする臭素化オレフィン R002E (3.68g, 62%) を約 1 : 1 の比におけるシス : トランスオレフィンの混合物として与えた。オレフィン異性体の分離はより徹底的なクロマトグラフィーにより達成され得た。目的とする臭素化オレフィン生成物の除去から引き出された少量のアルキン (alkyne) も又単離された (136mg, 3%)。

^1H NMR (CDCl_3) δ cis isomer: 7.31 - 7.22 m, 6.24 m, 6.13 m, 4.23 m, 4.13 ~ 4.09 m, 3.74 s, 3.1 ~ 2.9 m.

^1H NMR (CDCl_3) δ trans isomer: 7.33 ~ 7.21 m, 6.20 ~ 6.10 m, 4.1 ~ 4.0 m, 3.80 dd ($J = 5.6, 13.2$ Hz), 3.73 s, 3.09 - 2.95 m.

^1H NMR (CDCl_3) δ alkyne: 7.31 - 7.21 m, 4.38 dd ($J = 5.1, 7.6$ Hz), 4.26 dd ($J = 2.4, 16.1$ Hz), 4.15 dd ($J = 2.4, 16.1$ Hz), 3.72 s, 3.1 ~ 3.0 m, 2.39 t ($J = 2.4$ Hz).

例 90

アルコール R003E

トランス異性体が僅かに多い (シス : トランス比 = 2 : 3) 臭素化オレフィン R002E (2.53g, 4.7mmol)、アルデヒド R015D (3.9g, 15.9mmol) 及び攪拌棒の 250ml フラスコ中の混

合物が真空ライン上で2時間室温で乾燥され、次いでアルゴン雰囲気下に置かれた。新たにCaH₂から蒸留されたDMSO(130ml)がカニューレによりアルゴン圧力下に添加された。混合物は乾燥ボックス中におかれ、次いでCrCl₂(9g, 73mmol)及びNi(COD)₂(90mg, 0.32mmol)が攪拌添加された。得られた混合物は追加の3時間攪拌され、次いで塩化アンモニウム溶液でクエンチ(急冷)され、酢酸エチル(6×150ml)で抽出された。抽出物は塩化アンモニウム溶液で洗滌され、MgSO₄で乾燥され、蒸発されて粗生成物の5.95gを与えた。FCによる精製(1:3酢酸エチル:ヘキサンで溶出)は目的とするアルコールR003E(2.51g, 64%)をジアステレオマーの1:2.3混合物として与えた。両者のジアステレオマーはトランスオレフィン含有するらしい。更にトランス生成物の同様な混合物が原料臭素化オレフィンの構造如何に拘らず得られた。

10

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.3 ~ 7.2 m, 5.7 ~ 5.6 m, 4.45 br m, 4.34 br m, 4.15 ~ 4.0 m, 3.85 m, 3.72 s and 3.71 s (ratio 1:2.3), 3.07 ~ 2.99 m, 2.86 m, 1.78 s and 1.76 s, 1.50 s and 1.46 s.

例 9 1

トリフルオロアセテートR004E

トリフルオロ酢酸無水物(5.56g, 26.5mmol)及びトリエチルアミン(3.96g, 39.2mmol)が室温においてアルコールR003E(2.40g, 5.16mmol)のCH₂Cl₂(80ml)中に攪拌する溶液に対し添加された。混合物は3-4時間攪拌され、次いで塩水でクエンチされ、蒸発されてCH₂Cl₂を除き、酢酸エチル及び水の間に分割された。有機層は分離され、MgSO₄で乾燥され、濾過され、蒸発されて粗生成物(5.6g)を与えた。FCによる精製(1:3酢酸エチル:ヘキサンで溶出)はトリフルオロアセテート(2.53g, 87%)をアルコールジアステレオマーの混合物として与えた。

20

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.3 ~ 7.2 m, 5.83 m, 5.72 m, 5.65 m, 4.55 br m, 4.2 ~ 4.0 m, 3.85 br m, 3.73 s and 3.70 s (in the ratio of 1 / 2.3), 3.11 ~ 2.95 m, 2.75 m, 1.76 ~ 1.63 m, 1.47 s and 1.45 s.

例 9 2

30

エステルR005E

シアン化第1銅(1.84g, 20.5mmol)及び攪拌棒が加熱銃(heat gun)で真空下で10分間加熱された。新しく蒸留されたTHF(150ml)がシリンジにより添加され、得られた懸濁液は-60℃に冷却された。i-PrMgClのエーテル(18ml, 36mmol)中の2M溶液が注入され、混合物は10分間攪拌された。乾いた氷浴は次いで氷/水浴で置換された。攪拌は追加の1.5時間続けられ、その時に反応混合物は非常に暗色になった。

上記に調製された混合物は-78℃に冷却され、新しく蒸留されたTHF(20ml)中に溶解されたトリフルオロアセテートR004E(2.26g, 4.03mmol)は6分にわたって滴下され、後に反応混合物は飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチされ、酢酸エチルで抽出された。有機抽出物をMgSO₄で乾燥、濾過及び溶剤の蒸発の後に粗生成物が得られた(2.1g)。FCによる精製(8%酢酸エチル:ヘキサンで溶出)は、目的とするエステルR005E(1.638g, 50%)をHPLCで決定して93:7の比のジアステレオマーの混合物として与えた。

40

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.27 ~ 7.20 m, 5.6 dd (J = 7.3, 15.1 Hz), 5.42 m, 4.75 br s, 4.0 dd (J = 4.8, 8.2 Hz), 3.71 s, 3.58 dd (J = 6.2, 9.0 Hz), 3.25 ~ 3.15 m, 3.0 ~ 2.9 m, 2.51 m, 2.05 m, 1.77 s, 1.70 m, 1.45 s, 0.79 d (J = 7.2 Hz), 0.77 d (J = 6.9 Hz).

例 9 3

50

酸R006E

LiOHの0.78M溶液(19ml, 14.4mmol)がメチルエステルR005E(694mg, 1.41mmol)のジオキサン(20ml)中に攪拌した溶液に対し室温で添加された。混合物はTLCが出発物質の消失を確認するまで一晩攪拌された。溶液は0.5N HClで酸性化され、酢酸エチルで抽出された。有機層はMgSO₄で乾燥され、濾過され、粗生成物へと濃縮された。目的とする酸R006E(646mg, 96%)がFCによる精製(1:4メタノール:酢酸エチルで溶出)後に得られた。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.25 ~ 7.15 m, 5.55 m, 5.33 dd (J = 9.1, 15.0 Hz), 4.65 br m, 3.92 m, 3.66 m, 3.21 m, 3.19 ~ 3.03 m, 2.84 m, 2.40 m, 1.97 m, 1.72 s, 1.71 s, 1.51 m, 1.41 s, 0.74 d (J = 6.6 Hz), 0.71 d (J = 6.7 Hz).

10

例 9 4

ターシャリーブチルエステルR007E

酸R006E(66mg, 0.14mmol)、ターシャリーブチルメチオニン塩酸塩(40.6mg, 0.17mmol)、EDC(45mg, 0.23mmol)、HOBt(21.7mg, 0.16mmol)及び攪拌棒がフラスコ中に置かれ、真空下に15分間乾燥され、次いでDMF(4.5ml)及びN-メチルモルホリン(19.2mg, 0.19mmol)がシリンジにより添加された。得られた混合物は18時間攪拌され、次いで酢酸エチルと塩水間に分割された。有機層は塩水、pH2リン酸塩緩衝液、次いで水で順次洗滌された。有機抽出物はMgSO₄で乾燥され、濾過され、そして濃縮されて、淡黄色の油(110mg)を与えた。FCによる精製(3:7酢酸エチル:ヘキサンで溶出)は目的とするターシャリーブチルエステルR007Eを定量的に与えた。

20

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.23 ~ 7.13 m, 6.95 d (J = 7.8 Hz), 5.65 dd (J = 7.1, 14.7 Hz), 5.45 br m, 4.78 br m, 4.48 m, 3.93 dd (J = 3.4, 6.3 Hz), 3.54 dd (J = 5.4, 8.6 Hz), 3.34 dd (J = 6.9, 8.9 Hz), 3.22 dd (J = 5.9, 11.4 Hz), 3.10 dd (J = 3.4, 13.9 Hz), 2.89 dd (J = 6.7, 13.9 Hz), 2.55 d (J = 11.5 Hz), 2.03 s, 1.9 ~ 1.6 m, 1.85 ~ 1.50 m, 1.75 s, 1.45 s and 1.43 s, 0.86 ~ 0.71 m.

30

例 9 5

ジスルフィドR008E

メトキシカルボニルスルフェニル塩化物(11.7mg, 0.093mmol)がターシャリーブチルエステルR007E(47.2mg, 0.071mmol)の20:2:1 HOAc:DMF:水(1.2ml)中の溶液に対し0で添加された。混合物は室温に暖められ、次いで1時間攪拌された。凡ての溶剤の真空下での除去後、粗残渣は予備(preparative)逆相HPLCにより精製され、目的とするジスルフィドR008E(41.5mg, 81%)を与えた。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.3 ~ 7.2 m, 7.06 d (J = 7.8 Hz), 5.58 ~ 5.41 m, 5.18 br m, 4.54 m, 4.51 br m, 3.99 dd (J = 3.5, 7.0 Hz), 3.89 s, 3.54 dd (J = 5.0, 9.2 Hz), 3.40 m, 3.14 dd (J = 3.4, 14.1 Hz), 3.01 br m, 2.91 dd (J = 7.1, 14.1 Hz), 2.20 ~ 1.90 m, 2.04 s, 1.90 ~ 1.65 m, 1.46 s, 0.82 d (J = 6.8 Hz), 0.79 d (J = 6.7 Hz).

40

例 9 6

チオールR009E

トリ-n-ブチルホスフィン(81.2mg, 0.040mmol)がジスルフィドR008E(33mg, 0.046mmol)と

50

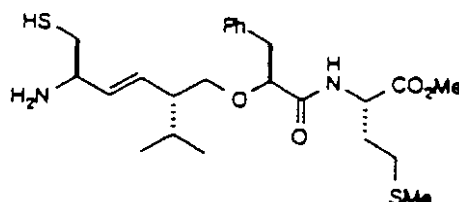
mol) の T H F (0.8ml) 及び水 (27mg, 1.48mmol) 中に溶解された溶液に添加された。 2 時間室温で攪拌後、混合物は乾燥状態まで蒸発され、CH₃CN (2.5ml) 中に溶解され、予備逆相 H P L C により精製され、目的とするチオール R009E (25.7mg, 89%) を与えた。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.34 ~ 7.14 m, 6.99 d (J = 8.3 Hz), 5.47 dd (J = 8.6, 15.4 Hz), 5.34 dd (J = 5.5, 15.4 Hz), 4.93 d (J = 8.6 Hz), 4.51 m, 4.31 br m, 3.95 dd (J = 3.5, 6.7 Hz), 3.52 dd (J = 4.9, 9.2 Hz), 3.38 m, 3.12 dd (J = 3.4, 13.9 Hz), 2.89 dd (J = 6.8, 14.0 Hz), 2.69 - 2.67 m, 2.20 - 1.90 m, 2.12 s, 1.81 m, 1.66 m, 1.45 br s, 0.82 d

10

例 9 7

化合物 PE011

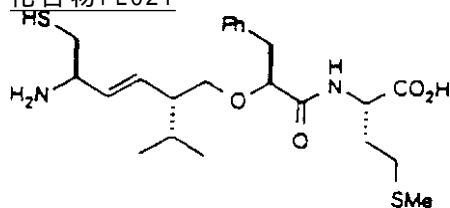


¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.98 d (J = 8.1 Hz), 7.18 - 7.28 m, 5.84 dd (J = 9.5, 15.9 Hz), 5.47 dd (J = 7.9, 15.5 Hz), 4.61 m, 4.02 dd (J = 4.4, 7.0 Hz), 3.82 q (J = 6.7 Hz), 3.72 s, 3.61 dd (J = 4.7, 9.3 Hz), 3.45 dd (J = 6.9, 9.2 Hz), 3.06 dd (J = 4.2, 14.0 Hz), 2.79 dd (J = 6.0, 14.1 Hz), 2.70 dd (J = 6.3, 14.1 Hz), 2.26 m, 2.14 m, 2.03 s, 1.91 m, 1.73 o (J = 6.7 Hz), 0.87 d (J = 6.9 Hz), 0.84 d (J = 6.7 Hz).

20

例 9 8

化合物 PE021



30

チオール R009E (13mg, 0.0208mmol) は真空下で乾燥され、次いで T F A (0.76ml) 及び E t₃SiH (0.24ml) は 0 でアルゴン下で添加された。混合物は 3 時間攪拌され、次いで蒸発乾燥され、CH₃CN (2ml) 中に溶解され、そして予備逆相 H P L C により精製されて純粋なアナログ PE021 (10.6mg, 84%) を得た。

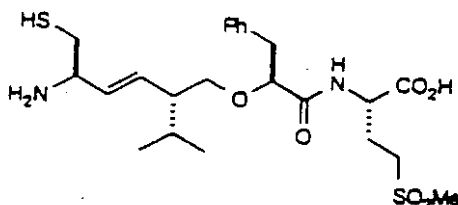
40

^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.85 d ($J = 8.1$ Hz), 7.15 - 7.28 m, 5.85 dd ($J = 9.1, 15.4$ Hz), 5.47 dd ($J = 7.7, 15.5$ Hz), 4.56 dd ($J = 4.6, 8.2$ Hz), 4.02 dd ($J = 4.1, 7.1$ Hz), 3.81 q ($J = 3.81$ Hz), 3.61 dd ($J = 4.6, 9.3$ Hz), 3.47 dd ($J = 6.8, 9.3$ Hz), 3.08 dd ($J = 4.0, 14.0$ Hz), 2.92 dd ($J = 7.2, 14.1$ Hz), 2.78 dd ($J = 6.0, 14.2$ Hz), 2.69 dd ($J = 6.4, 14.2$ Hz), 2.27 m, 2.03 s, 1.90 m, 1.73 o ($J = 6.8$ Hz), 0.87 d ($J = 6.8$ Hz), 0.84 d ($J = 6.7$ Hz).

10

例 9 9

化合物PE031

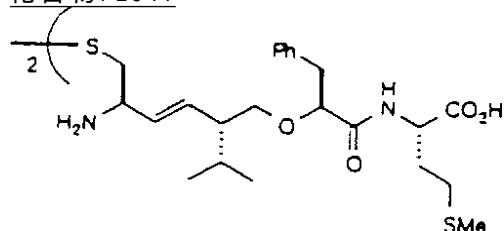


^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.95 d ($J = 8.0$ Hz), 7.20 - 7.30 m, 5.85 dd ($J = 9.2, 15.6$ Hz), 5.47 dd ($J = 7.8, 15.4$ Hz), 4.56 m, 4.04 dd ($J = 4.2, 7.0$ Hz), 3.82 q ($J = 6.6$ Hz), 3.63 dd ($J = 4.7, 9.3$ Hz), 3.47 dd ($J = 7.0, 9.3$ Hz), 3.09 dd ($J = 4.1, 14.1$ Hz), 2.96 m, 2.93 s, 2.76 - 2.84 m, 2.70 dd ($J = 6.3, 14.1$ Hz), 2.32 m, 2.11 m, 1.73 o ($J = 5.8$ Hz), 0.87 d ($J = 6.9$ Hz), 0.84 d ($J = 6.7$ Hz).

20

例 1 0 0

化合物PE041



30

PE201 (3.0mg, 0.0051mmol) の CD_3OD 中の小さなサンプルが室温でベンチ上に放置され、周囲の酸素で酸化された。溶液は蒸発され、そして予備逆相HPLCにより精製されてアナログPE041 (1.18mg, 40%) を得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.18 - 7.28 m, 5.94 dd ($J = 9.1, 15.5$ Hz), 5.53 dd ($J = 7.6, 15.6$ Hz), 4.51 dd ($J = 4.6, 8.0$ Hz), 4.05 q ($J = 7.1$ Hz), 3.98 dd ($J = 4.0, 7.2$ Hz), 3.56 dd ($J = 4.4, 9.4$ Hz), 3.50 dd ($J = 5.8, 9.3$ Hz), 3.06 m, 2.91 dd ($J = 7.2, 14.0$ Hz), 2.30 ddd ($J = 5.3, 8.6, 13.9$ Hz), 2.22 dd ($J = 8.0, 13.2$ Hz), 2.06 m, 2.03 s, 1.91 m, 1.76 o ($J = 6.8$ Hz), 0.86 d ($J = 6.8$ Hz), 0.81 d ($J = 6.7$ Hz).

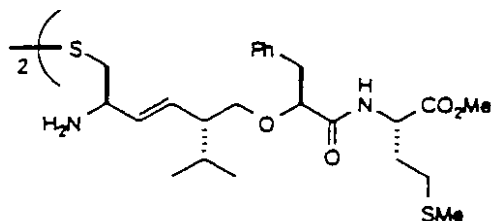
40

MS (FAB; M/Z , 相対強度) : 937 ($P+1$, 100)

例 1 0 1

50

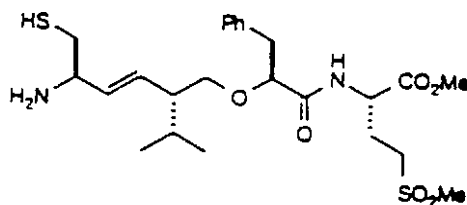
化合物PE051



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.12 d ($J = 8.1$ Hz), 7.19 - 7.29 m, 5.71 dd ($J = 9.2, 15.6$ Hz), 5.45 dd ($J = 7.7, 15.6$ Hz), 4.61 m, 4.00 dd ($J = 4.7, 7.3$ Hz), 3.81 q ($J = 6.7$ Hz), 3.71 s, 3.52 dd ($J = 7.7, 15.6$ Hz), 3.44 dd ($J = 5.5, 9.1$ Hz), 3.04 dd ($J = 4.5, 13.9$ Hz), 2.91 dd ($J = 7.4, 13.9$ Hz), 2.81 dd ($J = 7.0, 14.2$ Hz), 2.76 dd ($J = 7.2, 13.2$ Hz), 2.29 m, 2.04 s, 1.92 m, 1.77 o ($J = 6.5$ Hz), 0.91 d ($J = 6.8$ Hz), 0.81 d ($J = 6.8$ Hz).

例 102

化合物PE061



^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.07 d ($J = 8.1$ Hz), 7.20 - 7.30 m, 5.84 dd ($J = 9.2, 15.5$ Hz), 5.47 dd ($J = 7.8, 15.5$ Hz), 4.59 m, 4.04 dd ($J = 4.4, 7.0$ Hz), 3.82 q ($J = 6.6$ Hz), 3.74 s, 3.63 dd ($J = 4.8, 9.3$ Hz), 3.46 dd ($J = 6.9, 9.2$ Hz), 3.08 dd ($J = 4.3, 14.1$ Hz), 2.93 s, 2.77 - 2.84 m, 2.71 dd ($J = 6.1, 14.0$ Hz), 2.30 m, -2.1 m, 1.74 o ($J = 6.7$ Hz), 0.87 d ($J = 6.9$ Hz), 0.84 d ($J = 6.8$ Hz).

例 103

臭化物R001T

トリフェニルホスフィン (2.30g, 8.78mmol) が四臭化炭素 (2.96g, 8.92mmol) の CHCl_3 (25ml) 中の溶液に対し 5 で添加された。反応は10分間攪拌され、その間に暗黄色になった。アルコールR019D (1.281g, 3.89mmol) の CH_2Cl_2 (15ml) 中の溶液が次いで滴下され、反応混合物は色がずっとより明るくなった。反応は室温で追加の30分間攪拌され、その時に T L C (30% 酢酸エチル : ヘキサンで溶出) は生成物への不完全な変換を指示した。追加量のトリフェニルホスフィン (1.08mg, 4.12mmol) 及び四臭化炭素 (1.41g, 4.25mmol) が完全な変換を保証するため添加され、混合物の色は暗黄色に戻った。一晩攪拌後、反応混合物は水で洗滌され、 MgSO_4 上で乾燥され、濾過され、真空濃縮され、F C により精製 (5% 酢酸エチル : ヘキサンで溶出) されて、臭化物R001T (1.438mg, 92%) を無色の油として与えた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.69 dd ($J = 7.2, 15.2$ Hz), 5.48 bs, 4.84 bs, 3.47 dd ($J = 5.3, 9.9$ Hz), 3.40 dd ($J = 7.1, 9.9$ Hz), 3.29 dd ($J = 6.0, 11.7$ Hz), 2.60 d ($J = 11.7$ Hz), 2.14 m, 1.82 m, 1.46 s, 0.92 d ($J = 6.7$ Hz), 0.88 d ($J = 6.7$ Hz).

例 104

チオアセテートR002T

チオ酢酸カリウム (146mg, 1.28mmol) が臭化物R001T (251mg, 0.64mmol) のDMF (1ml) 中の溶液に添加された。室温で1時間攪拌後、生成物への完全な変換がTLC (30% 酢酸エチル:ヘキサンで溶出) により観察された。反応は真空中で濃縮され、FC (5% 酢酸エチル:ヘキサンで溶出) により精製され、チオアセテートR002T (272mg, 100%) を黄色の油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.62 dd ($J = 6.8, 14.0$ Hz), 5.38 bs, 4.8 bs, 3.26 dd ($J = 5.7, 12.0$ Hz), 3.09 dd ($J = 5.3, 13.4$ Hz), 2.78 dd ($J = 9.6, 13.9$ Hz), 2.56 d ($J = 13.4$ Hz), 2.30 s, 1.98 m, 1.76 s, 1.44 s, 0.91 d ($J = 6.7$ Hz), 0.87 d ($J = 6.7$ Hz).

例 105

チオールR003T

火炎乾燥した炭酸カリウム (170mg, 0.6mmol) がチオアセテートR002T (124mg, 0.3mmol) のアルゴンで脱ガスしたメタノール (2ml) 中の溶液に添加され、反応は室温で10分攪拌された。反応はpH2.0へ0.1N HClで酸性化され、酢酸エチルで抽出された。TLC (20% 酢酸エチル:ヘキサンで溶出) はジスルフィド生成を示さなかった。結合された有機抽出物は塩水で洗滌され、 Na_2SO_4 上で乾燥され、真空中で乾燥された。粗生成物はFC (2% 酢酸エチル:ヘキサンで溶出) により精製され、フリーのチオールR003T (79mg, 72%) を無色の油として与えた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.66 dd ($J = 6.8, 15.3$ Hz), 5.37 bm, 4.86 bs, 3.29 dd ($J = 6.1, 11.7$ Hz), 2.60 d ($J = 11.4$ Hz), 2.51 m, 1.95 m, 1.76 s, 1.45 s, 0.90 d ($J = 6.7$ Hz), 0.86 d ($J = 6.7$ Hz).

例 106

メシレートR008T

トリエチルアミン (0.616ml, 4.42mmol) がメチル 2-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオネート (0.5g, 2.76mmol) の CH_2Cl_2 (10ml) 中の溶液に0 で添加され、続いて塩化メシル (0.32ml, 4.14mmol) が滴下された。10分後、反応は室温に暖められた。TLC (10% ジエチルエーテル: CH_2Cl_2 で溶出) は生成物への完全な転換を指示した。反応は飽和 NH_4Cl 水溶液 (100ml) と CH_2Cl_2 (100ml) の間に分配され、次いで CH_2Cl_2 で抽出された。結合された有機抽出物は塩水で洗滌され、 Na_2SO_4 上で乾燥され、真空中で濃縮された。粗生成物はFC (10% 酢酸エチル:ヘキサンで溶出) により精製され、目的とするメシレートR008T (614mg, 86%) を無色の油として与えた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.2 ~ 7.4 m, 5.17 dd ($J = 4.2, 8.9$ Hz), 3.80 s, 3.30 dd ($J = 4.1, 14.4$ Hz), 3.13 dd ($J = 8.9, 14.4$ Hz), 2.77 s.

例 107

メチルエステルR004T

10

20

30

40

50

火炎乾燥した炭酸カリウム (138mg, 1.0mmol) がチオールR003T (168mg, 0.502mmol) とメシレートR008T (260mg, 1.0mmol) のアルゴン脱ガス化メタノール (5ml) 中の溶液に対し添加され、反応は室温で0.5時間攪拌された。TLC (30% 酢酸エチル:ヘキサンで溶出) は原料チオールR003Tの完全な消失を示した。反応は0.1N HCl溶液の添加によりクエンチされ、酢酸エチルで抽出された。結合された有機抽出物は塩水で洗滌され、Na₂SO₄上で乾燥され、真空乾燥された。得られた粗生成物はFC (5% 酢酸エチル:ヘキサンで溶出) により精製され、メチルエステルR004T (96mg, 39%) を無色の油として与えた。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.18 - 7.30 m, 5.63 dd (J = 6.8, 15.2 Hz), 5.38 bs, 4.79 bs, 3.67 s, 3.66 s, 3.48 m, 3.25 m, 3.18 m, 2.94 m, 2.71 m, 2.57 m, 2.0 m, 1.58 s, 1.44 s, 0.85 m.

10

例 108

酸R005T

水酸化リチウム (45mg, 1.89mmol) の水 (1ml) 中の溶液がメチルエステルR004T (96mg, 0.189mmol) のジオキサン (1ml) 中の溶液に対し添加され、反応は激しく一晩攪拌された。TLC (30% 酢酸エチル:ヘキサンで溶出) は原料メチルエステルR004Tの完全な消失を指示した。反応はpH2.0へ0.1N HClで酸性化され、酢酸エチルで抽出された。結合された有機抽出物はNa₂SO₄上で乾燥され、真空濃縮されて、酸R005T (98mg, 100%) を透明な油として与えた。粗生成物は次の反応に直接更に精製することなく用いられた。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.20 - 7.30 m, 5.55 dd (J = 6.3, 15.2 Hz), 5.35 bm, 4.87 bm, 3.45 m, 3.23 m, 3.18 m, 2.92 m, 2.68 m, 2.56 m, 1.97 bm, 1.76 s, 1.65 m, 1.45 s, 0.86 d (J = 6.7Hz), 0.83 d (J = 6.8 Hz).

20

例 109

メチルエステルR006T

酸R005T (98mg, 198 μmol)、メチオニンメチルエステル塩酸塩 (48mg, 238 μmol)、EDC (57mg, 297 μmol)、HOBt (28mg, 208 μmol) 及びNMM (23 μl, 208 μmol) のDMF (2ml) 中の溶液が室温で一晩攪拌された。反応混合物は酢酸エチル (50ml) で希釈され、2回水 (50ml)、pH7.2リン酸塩緩衝液 (50ml) 及び塩水 (50ml) で洗滌された。結合された有機抽出物はNa₂SO₄上で乾燥され、真空中で濃縮されて、メチルエステルR006T (106g, 78%) を無色の油として与えた。粗生成物は次の反応に直接更に精製することなく用いられた。

30

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.18 - 7.30 m, 7.20 m, 5.6 m, 5.34 bm, 4.8 bs, 4.66 m, 3.73 s, 3.72 s, 3.55 m, 3.43 t (J = 7 Hz), 3.23 m, 3.02 dd (J = 7.5 Hz), 2.92 m, 2.66 td (J = 13.5, 5 Hz), 2.54 m, 2.46 m, 2.32 m, 2.05 s, 2.03 s, 1.76 s, 1.44 s, 0.83 m.

40

例 110

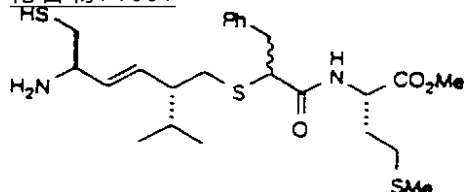
ジスルフィドR007T

メトキシカルボニルスルフェニル塩化物 (8.4 μl, 93.56 μmol) がチアゾリジンR006T (61mg, 95.47 μmol) の酢酸 (1ml)、DMF (0.1ml) 及び水 (0.05ml) 中の溶液に0 で滴下された。0 で25分間、そして室温で5分間攪拌後、逆相HPLC (5% アセトニトリル - 水中0.15% TFA乃至アセトニトリル中0.15% TFAで30分にわたり溶出) は原料R006Tの完全な消失を指示した。反応は真空中で濃縮され、予備逆相HPLCにより精製された。ジスルフィドR007T (59mg, 90%) が無色の油として得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.20 - 7.28 m, 5.44 m, 5.38 bm, 5.17 bm, 4.66 m, 4.39 bm, 3.90 s, 3.73 s, 3.55 q ($J = 6.5$ Hz), 3.42 t ($J = 10$ Hz), 3.26 m, 3.02 m, 2.91 q ($J = 8$ Hz), 2.67 m, 2.49 m, 2.33 m, 2.05 s, 2.03 s, 1.93 m, 1.67 m, 1.45 s, 0.854 d ($J = 6.7$ Hz), 0.847 d ($J = 6.7$ Hz), 0.812 d ($J = 6.7$ Hz), 0.802 d ($J = 6.8$ Hz).

例 1 1 1

化合物PT001



10

トリ - n - ブチルホスフィン (0.107ml, 0.428mmol) がジスルフィドR007T (59mg, 85.63 μmol) の THF (2ml) 及び水 (0.1ml) 中の溶液に添加され、反応は室温で0.5時間撹拌された。逆相 HPLC (5% アセトニトリル - 水中0.15% TFA 乃至アセトニトリル中0.15% TFA で30分にわたり溶出) は生成物への完全な変換を指示した。反応は真空で濃縮され、粗生成物は Et_3SiH (1ml) 中に溶解された。TFA (3ml) が添加され、反応は室温で0.5時間撹拌された。逆相 HPLC (5% アセトニトリル - 水中0.15% TFA 乃至アセトニトリル中0.15% TFA で30分にわたり溶出) は生成物への完全な変換を指示した。反応は真空で濃縮され、予備逆相 HPLC により精製された。一つのクロマトグラフィーの後、最終生成物は尚トリ - N - ブチルホスフィンの残留量を含み、第2の精製が必要であった。化合物PT011 (8.1mg, 15%) がアセトニトリル : H_2O (2 : 1) からの凍結乾燥後、白色固体のジアステレオマーとして得られた。

20

^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.17 - 7.28 m, 5.71 dd ($J = 9.2, 15.4$ Hz), 5.43 dd ($J = 7.8, 15.7$ Hz), 4.50 m, 3.83 q ($J = 6.8$ Hz), 3.70 s, 3.64 s, 3.6 m, 3.16 dd ($J = 8.5, 13.8$ Hz), 3.02 dd ($J = 10.6, 13.2$ Hz), 2.65 - 2.95 m, 2.61 dd ($J = 9.4, 11.9$ Hz), 2.47 m, 2.39 m, 2.1 m, 2.05 s, 1.97 s, 1.95 m, 1.75 m, 0.96 d ($J = 6.8$ Hz), 0.94 d ($J = 6.9$ Hz), 0.92 d ($J = 6.9$ Hz), 0.89 d ($J = 6.8$ Hz).

30

例 1 1 2

メチルエステルR002M

5 - ホルミルサリチル酸 (50.67g, 305.0mmol) が MeOH (1.0 l) 中に室温で溶解され、濃 H_2SO_4 (10ml) が添加され、反応溶液は窒素下24時間還流加熱された。溶液は室温に放冷され、次いで濃縮され、湿った固体を与えた。この固体に H_2O (200ml)、MeOH (10ml) 及び EtOAc (600ml) が添加された。相が分離され、EtOAc相は H_2O (200ml)、飽和 NaHCO_3 (3 \times 200ml)、 H_2O (200ml) 及び飽和 NaCl (2 \times 200ml) で順次洗滌された。EtOAcは次いで Na_2SO_4 上で乾燥され、 K_2CO_3 を通して濾過され、濃縮されて固体を与えた。この固体は熱 MeOH/ H_2O (1 : 1 容量 : 容量, 各1.0 l) は明るい褐色の針状物を与え、これは濾過により集められ、真空下で乾燥され、冬緑油の強い臭いをもつ黄褐色の針状物としてエステルR002Mの35.31g (64%) を与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた :

40

^1H NMR (CDCl_3) δ : 11.38 s, 9.88 s, 8.38 d ($J = 2.2$ Hz), 8.00 dd ($J = 2.1, 8.7$ Hz), 7.10 d ($J = 8.6$ Hz), and 4.10 s.

50

例 113

トリフレート (Triflate) R003M

エステルR002M (35.31g, 196.0mmol) が乾燥ピリジン (150ml) 中に室温で窒素下に溶解され、溶液は0℃へ氷水浴中で冷却された。トリフリック (Triflic) 無水物 (39.0ml, 232mmol) は次いで15 - 20分にわたり添加された。反応溶液は0℃で3時間攪拌され、浴は除去され、溶液は追加の3時間攪拌された。反応溶液はEt₂O (1000ml) で希釈され、H₂O (2×200ml)、10% HCl (3×150ml)、H₂O (150ml) 及び飽和NaCl (2×150ml) で順次洗滌された。結合された水相はEt₂O (2×200ml) で逆抽出され、これらのEt₂O抽出物は10% HCl (200ml)、H₂O (100ml) 及び飽和NaCl (100ml) で順次洗滌された。結合されたEt₂O相はMgSO₄ / K₂CO₃上で乾燥され、濾過され、濃縮されて褐色の液体を与え、これはF C (EtOAc / ヘキサンで溶出) により精製されて、45.49g (74%) のトリフレートR003Mを僅かに黄色の液体として与え、これは放置で固化した。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた:

¹H NMR (CDCl₃) δ: 10.09 s, 8.61 d (J = 2.2 Hz), 8.17 dd (J = 2.3, 8.4 Hz), 7.50 d (J = 8.5 Hz), and 4.02 s.

¹⁹F{¹H}NMR (CDCl₃, CFCl₃ = 0.0 ppm) δ: -73.8 s.

例 114

アルデヒドR004M

トリフレートR003M (46.90g, 150.2mmol)、ベンゼンスルホン酸 (40.42g, 331.5mmol)、K₂CO₃ (31.34g, 226.8mmol) 及びPd (CH₂Ph) (Cl) (PPh₃)₂ (3.4753g, 4.5874mmol) が乾燥トルエン (1000ml) 中にアルゴン下に室温で溶解された。得られた溶液は100℃へ4時間で加熱され、次いで室温へ放冷された。反応混合物はCELITE[®]を通して濾過され、CELITE[®]はEtOAcでリンスされた。濾液は約100 - 200mlへ濃縮され、EtOAcの600mlが添加された。この溶液はH₂O (200ml)、飽和NaHCO₃ (200ml)、0.01N HCl (200ml)、pH7.2リン酸塩緩衝液及び飽和NaCl (200ml) で順次洗滌され; MgSO₄上で脱色炭素と共に乾燥; そして蒸発されて黄橙色のスラッジを与えた。F Cによる精製 (EtOAc / ヘキサンで溶出) は34.80g (96%) のエステルR004Mを無色の粘稠な液体として与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた:

¹H NMR (CDCl₃) δ: 10.09 s, 8.33 d (J = 1.8 Hz), 8.05 dd (J = 1.9, 7.9 Hz), 7.57 d (J = 7.9 Hz), 7.39 - 7.47 (m, 3H), 7.32 - 7.36 (m, 2H), and 3.70 (s, 3H).

例 115

化合物R005M

1.0M KO^tBu / THF (20.0ml, 20.0mmol) がシリンジにより (メトキシメチル) - トリフェニルホスホニウム塩化物 (5.8071g, 6.940mmol) のTHF (80ml) 中の溶液に0℃に冷却されて添加された。得られた橙色の溶液は0℃で5分間攪拌され、室温で1時間攪拌され、次いで0℃に冷却された。アルデヒドR004M (3.2413g, 13.491mmol) のTHF (10.0ml) 中の溶液は一晩室温で攪拌された。溶液はEtOAc (100ml) で希釈された; pH7.2リン酸塩緩衝液 (2×50ml)、H₂O (50ml) 及び飽和NaCl (2×50ml) で順次洗滌された; Na₂SO₄上で乾燥; 濾過; 濃縮されて液体を与えた。F Cによる精製は2.6216g (72%) の中間体R005Mを無色の液体 (1.4:1 トランス/シス比) として与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた:

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.96 d (J = 1.9 Hz), 7.76 dd (J = 1.9, 9.0 Hz), 7.67 d (J = 1.9 Hz), 7.26 - 7.41 (m, 5H), 7.15 d (J = 13.0 Hz), 6.22 d (J = 7.0 Hz), 5.85 d (J = 13.0 Hz), 5.27 d (J = 7.0 Hz), 3.82 s (*cis* isomer), 3.72 s (*trans* isomer), 3.63 s, and 3.63 s.

例 1 1 6

化合物R006M

中間体R005M (0.582g, 2.168mmol) が1,4 - オキサン (28ml) 及び水 (6ml) 中に溶解され、p - トルエンスルホン酸 (0.081g, 0.4258mmol) が添加された。溶液は65℃に12時間加熱され、次いで75℃へ5時間、そして最後に85℃へ8時間加熱された。反応溶液は室温まで冷却する様にされた; EtOAc (150ml) で希釈され; そしてpH7.2リン酸塩緩衝液 (50ml)、水 (50ml) 及び飽和NaCl (50ml) で順次洗滌された。溶液は次いでNa₂SO₄上で乾燥され、濾過され、濃縮されて粘稠な液体を与え、これはFC (EtOAc / ヘキサンで溶出) により精製されて、0.376g (68%) の中間体R006Mを無色の粘稠液体として与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコーピーにより得られた:

¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.82 t (J = 2.1 Hz), 7.70 s, 7.26 - 7.43 (m, 7H), 3.80 d (J = 2.0 Hz), and 3.64 (s, 3H).

例 1 1 7

化合物R008M

R007M (L - システインメチルエステル塩酸塩) (25.7009g, 149.7372mmol) の水 (200ml) 中の溶液が0℃に冷却され、NaHCO₃ (13.01g, 154.9mmol) 及びK₂CO₃ (21.85g, 158.1mmol) が添加された。ホスゲン (トルエン中20重量%、105ml, 203mmol) が次いで滴下された。得られた溶液は激しく0℃において約2時間攪拌された。相は分離され、水相は蒸発されて白色の、粒状固体を生じた。この固体はCH₂Cl₂ (4×100ml) で抽出された。結合されたCH₂Cl₂抽出物はMgSO₄上で乾燥され、濾過され、そして蒸発されて17.6776g (73%) の中間体R008Mを無色の液体として与え、これは-20℃で放置して固化した。代替の合成については、E. Falb等のSynth. Commun., 23 (20) 2839-44 (1993) 参照。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコーピーにより得られた:

¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.35 br s, 4.45 ddd (J = 0.7, 5.2, 8.2 Hz), 3.83 s, 3.72 dd (J = 8.2, 11.4 Hz), and 3.64 dd (J = 5.0, 11.4 Hz).

例 1 1 8

化合物R009M

中間体R008M (17.6776g, 109.68mmol) が乾燥EtOH (200ml) 中に0℃で溶解された。NaBH₄ (6.0938g, 161.08mmol) がN₂下で一部分ずつ添加された。得られた溶液は0℃で1.5時間攪拌され、次いで室温まで暖まる様放置された。反応は飽和NH₄Cl水溶液 (30ml) の添加によりクエンチされ、次いで30分間激しく攪拌された。混合物は濾過され、濾液は濃縮されて17.6188g (121%) の中間体R009Mをシロップとして与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコーピーにより得られた:

¹H NMR (CD₃OD) δ: 3.89 - 3.95 m, 3.49 - 3.63 m, and 3.28 dd (J = 5.6, 11.1 Hz).

例 1 1 9

化合物R010M

中間体R009M (17.62g, 132.31mmol) が乾燥ピリジン (55ml) と0℃において結合され、TSCl (35.4g, 185.7mmol) が一部分ずつN₂下で添加された。得られた溶液は0℃で4時間攪拌され、次いで室温で2.5時間攪拌された。ピリジンは真空下除去され、濃厚なスラッ

10

20

30

40

50

ジを残し、これは CH_2Cl_2 (250ml) で希釈され、2N HCl (4×50ml, 1×100ml) で洗滌された。結合された水性洗滌物は CH_2Cl_2 (2×50ml) で逆抽出された。結合された CH_2Cl_2 相は H_2O (100ml) 及び飽和NaCl (100ml) で洗滌され、 MgSO_4 上で乾燥され、濾過され、そして蒸発されて淡褐色の固体を与えた。この固体は CH_2Cl_2 (約100ml) 中に溶解され、そしてヘキサン (約300ml) が添加された。この溶液は約100mlまで濃縮され、固体は沈殿した。固体は濾過により集められ、ヘキサンの洗滌され、真空下で乾燥されて、28.1163g (74%、中間体R008Mから90%) の中間体R010Mを褐色 (tan) 固体として与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.80 d ($J = 8.2$ Hz), 7.39 d ($J = 8.2$ Hz), 6.20 br s, 4.09 – 4.15 m, 3.98 – 4.03 m, 3.52 – 3.56 m, 3.13 dd ($J = 4.3, 11.5$ Hz), and 2.47 s.

10

例 1 2 0

化合物R011M

中間体R010M (27.8043g, 96.761mmol)、沃化ナトリウム (64.0g, 427mmol) 及び NaHCO_3 (0.420g, 4.99mmol) がアセトン (400ml) 中で結合された。得られた溶液は還流下 N_2 で12時間加熱された。溶液は室温へ冷却され濾過された。濾液は蒸発され、残渣はEtOAc (300ml) 及び H_2O (100ml) 中に溶解された。相が分離され、EtOAc相は飽和 Na_2SO_3 (2×75ml) 及び飽和NaCl (100ml) で洗滌された。結合された水相はEtOAc (2×100ml) で逆抽出され、これらのEtOAc抽出物は結合され、飽和NaCl (50ml) で洗滌された。結合されたEtOAc相は MgSO_4 (脱色カーボン添加) 上で乾燥され、濾過され、そして蒸発されて褐色の固体 (22.8106g, 97%) を与え、これはFC (EtOAc/ヘキサンで溶出) で精製され、17.2634g (74%) の中間体R011Mを白色の結晶性固体として与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた:

20

^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.51 br s, 4.05 – 4.10 m, 3.61 dd ($J = 7.5, 11.4$ Hz), and 3.24 – 3.37 m.

例 1 2 1

化合物R012M

中間体R011M (16.2294g, 66.7712mmol)、トリフェニルホスフィン (88.27g, 336.5mmol) 及びDMF (30ml) が結合され、100℃へ42時間加熱された。室温へ冷却後、DMFが真空下除去され、半固体の残渣を残した。この残渣は繰り返し Et_2O で洗滌され、次いでFC (MeOH/ CHCl_3 で溶出) により精製されて灰色がかった白色の固体を与え、これは80℃で真空下乾燥されて28.55g (85%) の中間体R012Mを褐色の固体として与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた

30

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$) δ : 7.74 – 7.95 m, 4.81 br s, 4.39 – 4.46 m, 3.83 – 4.02 m, 3.49 – 3.54 m, and 2.98 dd ($J = 3.6, 8.1$ Hz).

40

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$) δ : 178.3, 137.5, 135.4 d ($J = 10.2$ Hz), 132.5 d ($J = 12.7$ Hz), 119.4 d ($J = 86.9$ Hz), 52.0, 37.9 d ($J = 7.3$ Hz), and 28.7 d ($J = 52.1$ Hz).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$) δ : 24.0(s).

$[\alpha]_{589}^{24} = +18.39$ ($c=0.0255$, MeOH).

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{INOPS}$

分析, 計算 :

C, 52.29; H, 4.19; I, 25.11; N, 2.77; S, 6.34.

測定 :

C, 52.30; H, 4.20; I, 25.81; N, 2.81; S, 6.26.

10

例 1 2 2

化合物R013M

中間体R012M (0.7720g, 1.5277mmol) は乾燥THF (7ml) 中に懸濁され、約 - 42 °C へ冷却された。この溶液にヘキサン中のn-BuLi (0.600ml, 1.52mmol) がシリンジにより添加され、次いでTHF中のLiHMDS (1.52ml, 1.52mmol) が添加された。得られた赤橙色の溶液が - 42 °C で1時間攪拌された。中間体R006M (0.3755g, 1.4767mmol) のTHF (2ml) 中の溶液がシリンジにより添加され、シリンジはTHF (2×0.5ml) でリンスされた。反応混合物は - 42 °C で1時間攪拌され、次いで室温で1.75時間攪拌された。反応は5mlの飽和 NH_4Cl でクエンチされ、EtOAc (150ml) 及び水 (50ml) で希釈された。相は分離され、EtOAc相はpH7.2リン酸塩緩衝液 (50ml) 及び飽和NaCl (2×50ml) で順次洗滌され、 MgSO_4 上で乾燥、濾過され、そして濃縮されて橙色の油を与えた。FCによる精製 (EtOAc/ヘキサンで溶出) は0.1589gの中間体R013Mシス及び0.2341gの中間体R013Mトランスを無色の油として与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた:

20

化合物R013Mシス

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.60 s, 7.26 - 7.42 m, 5.92 br s, 5.87 dt ($J = 7.8, 10.5$ Hz), 5.70 app t ($J = 9.9$ Hz), 4.86 app q ($J = 8.2$ Hz, 1H), 3.63 s, 3.50 - 3.60 m, 3.46 dd ($J = 7.0, 10.8$ Hz), and 3.24 dd ($J = 8.5, 10.8$ Hz).

30

化合物R013Mトランス

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.82 s, 7.18 - 7.41 m, 6.30 br s, 5.92 dt ($J = 7.2, 14.3$ Hz), 5.59 dd ($J = 7.5, 15.2$ Hz), 4.37 q ($J = 7.4$ Hz), 3.61 s, 3.47 dd ($J = 7.3, 11.0$ Hz), 3.44 br d ($J = 6.4$ Hz), and 3.17 dd ($J = 7.5, 10.9$ Hz).

例 1 2 3

化合物R014M

中間体R013Mトランス (0.2341g, 0.6623mmol)、 BOC_2O (0.1765g, 0.8087mmol) 及びDMAP (0.0088g, 0.072mmol) がTHF (4.0ml) 中で結合され、3時間室温で攪拌された。反応溶液はEtOAc (70ml) で希釈され、 H_2O (2×25ml) 及び飽和NaCl (2×25ml) で順次洗滌され、 MgSO_4 上で乾燥され、濾過され、そして蒸発されて油を与えた。FCによる精製 (EtOAc/ヘキサンで溶出) は0.2352gの中間体R014Mを無色の油として与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた:

40

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.62 d ($J = 1.6$ Hz), 7.21-7.57 m, 5.94 dt ($J = 7.3, 14.6$ Hz), 5.79 dd ($J = 6.9, 15.3$ Hz), 4.97 t ($J = 7.2$ Hz), 3.60-3.68 m, 3.63 s, 3.48 d ($J = 6.7$ Hz), 2.92 dd ($J = 1.4, 11.0$ Hz), and 1.43 s.

例 1 2 4

50

化合物R015M

中間体R014M (1.8280g, 4.030mmol) がMeOH中に溶解され、CsHCO₃ (0.797g, 4.110mmol) 及びCsCO₃ (0.2638g, 0.810mmol) が添加された。得られた溶液は室温で18時間攪拌された。追加のCsCO₃ (0.3787g, 1.162mmol) が添加され、攪拌が27時間続けられた。反応溶液はEtOAc (350ml) で希釈；0.01N HCl (150ml)、H₂O (100ml)、pH7.2リン酸緩衝液 (100ml) 及び飽和NaCl (2×100ml) で順次洗滌；濾過；そして濃縮されて粘稠液体を与えた。この液体はTHF (15ml) 及び水 (5ml) で希釈され、次いでnBu₃P (2.0ml, 8.027mmol) が添加された。得られた溶液は室温で約2時間攪拌された。揮発物が真空下で除去され、残渣はFC (EtOAc/ヘキサンで溶出) により精製され、0.8216g (48%) の中間体R015Mを油性の泡として与えた。

10

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.64 d (J = 1.5 Hz), 7.26–7.41 m, 5.85 ddt (J = 1.4, 6.8, 15.5 Hz), 5.47 dd (J = 5.6, 15.4 Hz), 4.91 br s, 4.40 br s, 3.63 s, 3.47 d (J = 6.7 Hz), 2.66 – 2.81 m, 1.44 s, and 1.35 dd (J = 7.6, 9.4 Hz).

例 1 2 5

化合物R016M

中間体R015M (0.3710g, 0.8677mmol) 及びトリフェニルメタノール (0.5655g, 2.1722mmol) は結合され、そして乾燥Et₂O中に0 で溶解された。BF₃·OEt₂ (0.215ml, 1.748mmol) が添加され、溶液は0 で1時間攪拌された。溶液はEt₂O (70ml) で希釈；飽和NaHCO₃ (25ml)、H₂O (25ml) 及び飽和NaCl (2×25ml) で順次洗滌；Na₂SO₄上で乾燥；濾過；そして蒸発されて固体を与えた。FC (EtOAc/ヘキサンで溶出) による精製は0.4687g (81%) の中間体R016Mを固体/フォームとして与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた：

20

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.60 d (J = 1.6 Hz), 7.18 – 7.42 m, 5.67 ddt (J = 0.8, 7.2, 15.3 Hz), 5.37 dd (J = 5.5, 15.3 Hz), 4.61 br s, 4.19 br s, 3.60 s, 3.39 d (J = 6.7 Hz), 2.32 – 2.48 m, and 1.41 s.

30

例 1 2 6

化合物R017M

中間体R016M (0.4687g, 0.7007mmol) がMeOH (15.0ml) 中に溶解された。LiOH (0.3985g, 16.6388mmol) 及び水 (3.0ml) が添加され乳状溶液を与えた。この溶液が60 へ12時間加熱され、次いで室温へ冷却する様にされた。反応溶液は約pH2へ1N KHSO₄ (25ml) で酸性化され、EtOAc (70ml) 及び水 (25ml) で希釈された。相が分離され、EtOAc相は飽和NaCl (2×30ml) で洗滌され、MgSO₄上で乾燥され、濾過され、蒸発されて油を与えた。CH₂Cl₂/ヘキサンからの蒸発は中間体R017Mの0.4300g (93%) を与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた：

¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.56 s, 7.08 – 7.38 m, 5.58 – 5.66 m, 5.33 dd (J = 6.6, 15.3 Hz, 4.80 br s, 3.94 br s, 3.37 d (J = 6.7 Hz), 2.40 dd (J = 7.7, 12.1 Hz), 2.17 dd (J = 6.2, 12.2 Hz) and 1.41 s.

40

例 1 2 7

化合物R018M

中間体R018M (0.0740g, 0.1128mmol)、L - メチオニンPNBエステル塩酸塩 (0.0436g, 0.1359mmol)、CMC (0.0823g, 0.1943mmol)、HOBt (0.0156g, 0.1154mmol)、NMM (0.013ml, 0.1182mmol)、及びDMF (1.0ml) が結合され、得られた溶液は室温で72時間攪拌された。反応溶液はEtOAc (75ml) で希釈；H₂O (2×25ml)、pH7.2リン酸塩

50

緩衝液 (25ml)、H₂O (25ml) 及び飽和NaCl (2×25ml) で順次洗滌; MgSO₄ 上で乾燥; 濾過; そして蒸発され油を与えた。CH₂Cl₂ / ヘキサンからの蒸発は0.104g (100%) の中間体R018Mを固体として与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた:

¹H NMR (CD₃OD) δ: 8.22 d (J = 8.7 Hz), 7.18 - 7.48 m, 5.87 d (J = 7.6 Hz), 5.65 ddt (J = 0.7, 7.2, 15.3 Hz), 5.38 dd (J = 5.5, 15.2 Hz), 5.17 q (J = 12.6 Hz), 4.63 - 4.73 m, 4.61 br s, 4.18 br s, 3.38 d (J = 6.8 Hz), 2.30 - 2.48 m, 1.88 - 2.05 m, 1.96 s, 1.68 - 1.78 m, and 1.41 s.

10

例 1 2 8

化合物R019M

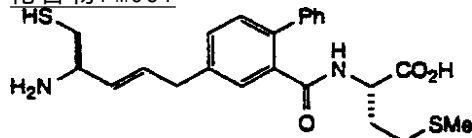
中間体R018M (0.0140g, 0.1128mmol) がT H F (6.0ml) 中に室温で溶解され、Na₂S · 9H₂O (0.5898g, 2.4557mmol) の水 (2.0ml) 中の溶液が添加された。得られた溶液は激しく室温で2.5時間攪拌され、反応はT F A (0.400ml) でクエンチされ、蒸発された。残渣はメタノール中に溶解され、濾過され、R P H P L Cにより精製されて、0.0633g (71%) の中間体R019Mを無色の固体として与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた:

¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.17 - 7.44 m, 5.87 d (J = 7.6 Hz), 5.61 dt (J = 7.2, 14.3 Hz), 5.33 dd (J = 6.5, 15.3 Hz), 4.46 - 4.50 m, 3.94 br s, 3.37 d (J = 6.6 Hz), 2.40 dd (J = 7.6, 12.22 Hz), 2.10 - 2.22 m, 1.92-2.06 m, 1.99 s, 1.72 - 1.82 m, and 1.40 s.

20

例 1 2 9

化合物PM061



30

中間体R019M (0.0633g, 0.08043mmol) 及びトリイソプロピルシラン (0.400ml, 1.9525mmol) (又はトリエチルシラン) が結合され、T F A (1.5ml) が添加された。2時間後、反応混合物は蒸発されて固体残渣を残し、これは次いでMeOH中に溶解され、濾過され、R P H P L Cにより精製されて0.371gの化合物PM061 (T F A 塩) を与えた。化合物PM061はMeOH (又はCH₃CN) (10ml) 中に溶解され、1N HCl (0.400ml) が添加された。H₂O / CH₃CNからの蒸発及び凍結乾燥は0.0273g (71%) のPM061 (HCl塩) を無色の固体として与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた:

¹H NMR (CD₃OD) δ: 3.87 q (J = 6.8 Hz), 3.55 d (J = 6.5 Hz), 2.86 dd (J = 6.2, 14.2 Hz), 2.77 dd (J = 6.4, 14.2 Hz), 2.04 - 2.12 m, 1.92 - 2.00 m, 1.99 s, and 1.70 - 1.80 m.

40

¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.30 - 7.44 m, 6.14 dt (J = 7.2, 14.4 Hz), 5.57 dd (J = 8.0, 15.4 Hz), 4.46 br dd (J = 3.5, 9.6 Hz),

例 1 3 0

化合物R020M

中間体R017M (0.0570g, 0.0869mmol)、N - O - ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩 (0.0178g, 0.1825mmol)、C M C (0.0588g, 0.1388mmol)、H O B T (0.0136g, 0.1006mmol)

50

)、NMM (0.011ml, 0.10000mmol) 及びDMF (1.0ml) が結合され、得られた溶液は室温で一晩(約16時間)攪拌された。反応溶液はEtOAc (70ml) で希釈; H₂O (2×30ml)、pH7.2リン酸塩緩衝液 (30ml)、H₂O (30ml)、及び飽和NaCl (30ml) で順次洗滌; MgSO₄ 上で乾燥; 濾過; そして蒸発されて油を与えた。FCによるEtOAc/ヘキサンで溶出する精製は中間体R020Mを白い固体として与えた。(注: この化合物は室温における¹H NMRにおいて回転異性を示した。) 次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた:

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.18 - 7.45 m, 5.64-5.72 m, 5.37 dd (J = 5.4, 15.6 Hz), 4.60 br s, 4.18 br s, 3.49 br s, 3.38 d (J = 6.7 Hz), 3.20 br s, 3.08 br s, 2.63 br s, 2.30 - 2.48 m, and 1.42 s.

10

例 1 3 1

化合物R021M

中間体R020M (0.0504g, 0.07211mmol) はEt₂O (4ml) 中に0 でアルゴン下に溶解され、そしてLiAlH₄ (0.0062g, 0.163mmol) が溶液に対し全部一度に添加された。30分後、反応はMeOH (0.5ml) の添加によりクエンチされた。この溶液に対し、飽和酒石酸ナトリウムカリウム塩溶液 (1ml) が添加され、得られた混合物は激しく室温で1時間攪拌された。混合物はCELITE[®] を通して濾過され、濾液はEtOAc (70ml) で希釈され、H₂O (2×25ml) 及び飽和NaCl水溶液で順次洗滌され、Na₂SO₄ 上で乾燥され、濾過され、そして濃縮されて0.0420g (91%) の中間体R021Mを油として与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた:

20

¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.96 s, 7.81 d (J = 1.7 Hz), 7.19 - 7.50 m, 5.67 dt (J = 7.6, 15.2 Hz), 5.39 dd (J = 5.6, 15.3 Hz), 4.61 br s, 4.18 br s, 3.42 d (J = 6.8 Hz), 2.32 - 2.48 m, and 1.41 s.

例 1 3 2

化合物R022M

中間体R021M (0.0420g, 0.06564mmol)、L - メチオニンメチルエステル塩酸塩 (0.0436g, 0.1359mmol)、EtOH (0.5ml) 及びDMF (0.5ml) が結合された。この溶液に対してNa (CN) BH₃ (0.0160g, 0.2546mmol) が添加され、得られた混合物は室温でアルゴン下に6時間攪拌された。反応溶液はEtOAc (70ml) で希釈; H₂O (2×30ml)、pH 7.2リン酸塩緩衝液 (30ml)、H₂O (30ml) 及び飽和NaCl (2×30ml) で順次洗滌; MgSO₄ 上で乾燥; 濾過; そして蒸発されて油を与えた。FCによる精製 (EtOAc/ヘキサンで溶出) は0.0400g (77%) の中間体R022Mを無色の油として与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた:

30

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.09 - 7.43 m, 5.69 ddt (J = 1.2, 7.0, 14.0 Hz), 5.39 dd (J = 5.5, 15.3 Hz), 4.67 br s, 4.22 br s, 3.68 d (J = 12.4 Hz), 3.60 s, 3.56 d (J = 12.4 Hz), 3.37 d (J = 6.9 Hz), 3.27 - 3.30 m, 2.45 - 2.58 m, 2.32 - 2.48 m, 2.04 s, 1.70 - 1.91 m, and 1.41 s.

40

例 1 3 3

化合物R023M

中間体R022M (0.0221g, 0.0281mmol) がMeOH (6.0ml)、1,4 - ジオキサン (1.5ml) 及びH₂O (2.0ml) 中に溶解され、LiOH (0.0212g, 0.8852mmol) が溶液に添加され、これは次いで室温で24時間攪拌された。反応溶液はTFA (0.070ml) で酸性化され、揮発物は蒸発されて、約0.0249g (100%) の中間体R023Mを固体フォームとして与えた。次の特性値が

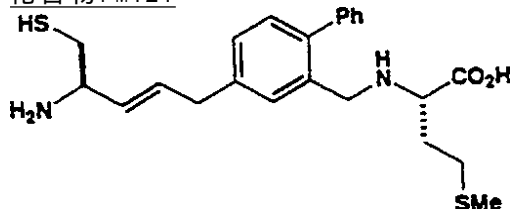
50

核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた：

^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.13 - 7.47 m, 5.58 - 5.62 m, 5.30 dd ($J = 6.4, 15.3$ Hz), 4.15 - 4.26 m, 3.90 - 3.95 br m, 3.72 - 3.75 m, 2.35 - 2.47 m, 2.14 - 2.19 m, 1.92 - 2.05 m, 1.92 s, and 1.36 s.

例 1 3 4

化合物PM121



10

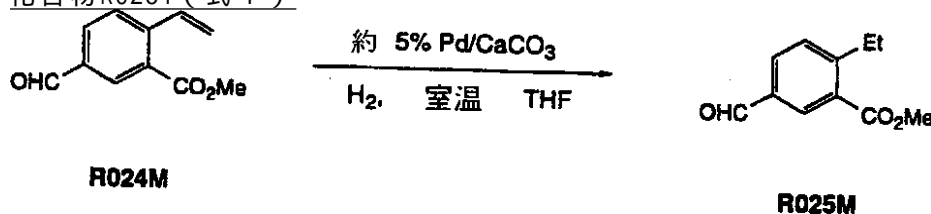
中間体R023M (約0.0249g, 0.02808mmol) 及びトリエチルシラン (0.140ml, 0.8765mmol) が結合され、TFA (1.5ml) 添加された。40分後、反応混合物は CH_3CN で希釈され、RPHPLCにより精製され、0.0174gの化合物PM121 (2TFA塩) を与え、これは次いで CH_3CN (10ml) 中に溶解され、これに対して1N HCl (0.150ml) が添加された。 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ からの蒸発及び凍結乾燥は0.0110g (79%) の化合物PM121 (2HCl塩) を無色の固体として与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた：

20

^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.59 s, 7.33 - 7.52 m, 6.17 dt ($J = 7.2, 14.4$ Hz), 5.63 dd ($J = 8.0, 15.4$ Hz), 4.34 br s, 3.87 - 3.92 m, 3.59 d ($J = 6.0$ Hz), 2.89 dd ($J = 6.3, 14.2$ Hz), 2.81 dd ($J = 6.4, 14.1$ Hz), 2.46 - 2.56 m, 2.01 - 2.15 m, and 2.03 s.

例 1 3 5

化合物R0251 (式1)



30

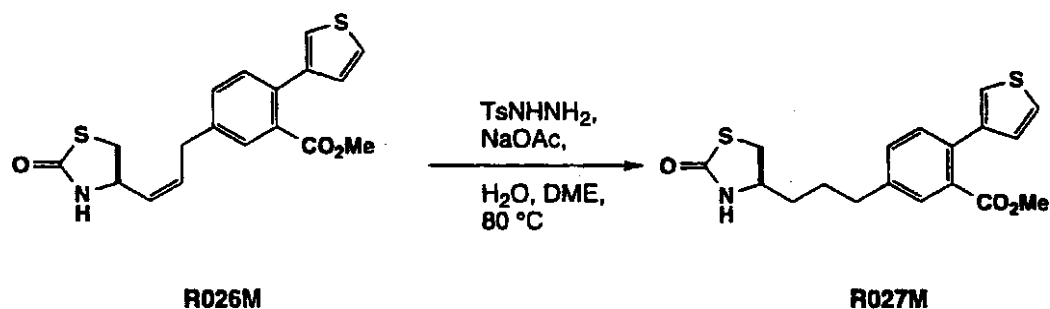
中間体R024M (0.465g, 2.43mmol) がTHF (28ml) 中にアルゴン下に溶解され、5% Pd / CaCO_3 (0.094g, 0.94mmol, 約0.05mmol Pd) が添加された。溶液は H_2 下に室温で30分攪拌された。反応溶液はEtOAcで希釈され、CELITE^Rを通して濾過された。蒸発は0.427gの中間体R025M (91%) を無色の油として与えた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 10.01 s, 8.37 d ($J = 1.8$ Hz), 7.95 d ($J = 1.7, 8.0$ Hz), 7.46 d ($J = 7.9$ Hz), 3.94 s, 3.07 q ($J = 7.5$ Hz), and 3.64 t ($J = 7.6$ Hz).

40

例 1 3 6

化合物R027M (式2)



中間体R026M (0.827g, 2.300mmol) 及びTsNHNH₂ (6.521g, 35.018mmol) がDME (60ml) 中にN₂下に溶解された。得られた溶液は80 に加熱され、NaOAc・3H₂O (6.293g, 46.24 10
6mmol) のH₂O (30ml) 中の溶液が6.5時間にわたり滴下された。混合物は室温まで冷却され、H₂O (70ml) で希釈され、CH₂Cl₂ (3×60ml) で抽出された。結合されたCH₂Cl₂層は飽和NaCl (50ml) で洗滌され、Na₂SO₄上で乾燥され、濾過され、そして濃縮されて油を与えた。FC (酢酸エチル/ヘキサンで溶出) による精製は0.538 (65%) のR027Mを無色の油として与えた。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.56 - 7.58 m, 7.22 - 7.37 m, 7.07 dd

(J = 1.4, 4.9 Hz), 5.74 br s 1H, 3.85 - 3.91 m, 3.72 s, 3.47 dd (J = 7.1, 10.9 Hz), 3.11 dd (J = 7.2, 10.9 Hz), 2.72 br t (J = 6.8 Hz), and 1.66 - 1.73 m. 20

例 137

ヨードオレフィンR028M

新しく蒸留されたTHF (10ml) がCrCl₂ (300mg, 2.43mmol) にアルゴン下で0 において添加された。アルデヒドR004M (97.3mg, 0.405mmol) 及びヨードホルム (322.5mg, 0.8 19mmol) の新しく蒸留されたTHF (5ml) 中の溶液がCrCl₂溶液に対し滴下され、得られた混合物は3.5時間0 において攪拌された。TLCは出発物質の完全なロスと、新しい極性のより少ない生成物への変換を指示した。pH 7.0のリン酸塩緩衝液濃縮物 (10ml) が添加され、混合物は室温まで暖まる様にされた。飽和NH₄Cl水溶液 (10ml) が添加され、混合物は10分間攪拌された。得られた懸濁液はCELITE[®] を通して濾過され、濾過ケーキはよく数回の酢酸エチルのリンスで洗滌された。得られた混合物は更に酢酸エチルで希 30
釈され、振盪され、そして水相がデカントされた。有機相は更に水で洗滌され、塩水で乾燥され、MgSO₄で乾燥され、濾過され、そして濃縮されて褐色の残渣 (200.3g) となった。FCによる精製 (15%酢酸エチル - ヘキサンで溶出) の後、純粋なヨードオレフィンR028Mが薄黄色の固体 (145.8mg, 99%) として得られた。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.75 d (J = 1.7 Hz), 7.48 d (J = 15.1 Hz), 7.3 - 7.4 m, 6.98 d (J = 15.0 Hz), 3.54 s.

例 138

アルコールR029M

CrCl₂ (240mg, 1.953mmol) がアルデヒドR015D (252.7mg, 1.03mmol) 及びヨードオレフ 40
インR028M (119.1mg, 0.327mmol) のDMSO (3ml) 中に攪拌している溶液に対し乾燥ボックス中で凡て一度に添加された。次にNi(COD)₂ (3mg, 0.011mmol) が上記混合物に添加され、得られた懸濁液は6時間室温で攪拌された。反応は乾燥ボックスから取り出され、飽和NH₄Cl水溶液 (30ml) の添加によりクエンチされ、CH₂Cl₂ (50ml) が添加され、二相混合物は高速度で15分間攪拌された。得られた二つの均質な相は分離漏斗に移され、分離された。水層は二度CH₂Cl₂で抽出され、結合された有機抽出物は二度水で洗滌され、MgSO₄で乾燥され、濾過され、そして黄色の油 (345.5mg) へと濃縮された。予備TLC (20%酢酸エチル:ヘキサンで溶出) による精製後、アルコールR029Mの目的とするジアステレオマー混合物が透明な油 (67.2mg, 47%) として得られた。アルコールR029Mに対するNMRデータはNMRタイムスケール上の広汎な回転異性により錯綜している。 50

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.83 d ($J = 9.3$ Hz), 7.82 d ($J = 8.7$ Hz), 7.54 d ($J = 8.0$ Hz), 7.54 d ($J = 7.9$ Hz), 7.26 - 7.39 m, 6.70 d ($J = 15.8$ Hz), 6.67 ($J = 15.5$ Hz), 6.40 b dd ($J = 2.3, 13.7$ Hz), 6.33 dd ($J = 7.4, 15.9$ Hz), 3.63 s, 3.18 m, 3.03 d ($J = 12.1$ Hz), 2.81 d ($J = 12.2$ Hz), 1.84 m, 1.80 s, 1.78 s, 1.52 s, 1.42 s.

例 139

トリフルオロアセテートR030M

10

過剰のトリエチルアミン (0.189ml, 1.356mmol) 及びトリフルオロ酢酸無水物 (0.096ml, 0.680mmol) がアルコールR029M (65.5mg, 0.135mmol) の新しく蒸留された CH_2Cl_2 (5.0ml) 中の溶液に対し添加された。20分後、反応混合物はエーテルで希釈され、二度pH 7.0のリン酸塩緩衝液濃縮物で、一度0.1N HClで洗滌され、 MgSO_4 上で乾燥され、濾過され、そして粗油 (65.1mg) へと濃縮された。予備TLC (20%酢酸エチル:ヘキサンで溶出) は不純なトリフルオロアセテートR030M ($R_f = 0.54$, 39.6mg, 50%) を回収されたR029M ($R_f = 0.12$, 18.1mg, 27%) と共に与えた。

例 140

エステルR031M

iPrMgClのTHF中の2M溶液 (0.332ml, 0.663mmol) がゆっくりとCuCN (29.7mg, 0.332mmol) の新たに蒸留されたTHF (3.0ml) 中に懸濁液中に -40 で急速に攪拌して滴下された。添加が終了した後、混合物は0 に暖まる様にされ、40分攪拌する。得られた暗色の溶液は次いで -78 に再冷却された。トリフルオロアセテートR030Mのいくらかの加水分解されたアルコール (39mg, ~0.067mmol) を含むTHF (1ml) 中の不純な溶液は -78 で上記で調製された暗色溶液に対し滴下された。得られた溶液は室温に暖められた飽和 NH_4Cl 水溶液 (2ml)、 NH_4OH (1ml) 及びエーテル (20ml) の添加によりクエンチされた。15分間攪拌後、二つの改質な層が発生した。有機層はデカントされ、水で洗滌され、pH 7.0のリン酸塩緩衝液濃縮物で洗滌され、 MgSO_4 で乾燥され、濾過され、そして透明な油 (32.5mg) へと濃縮された。予備TLC (10%酢酸エチル:ヘキサンで溶出) による精製後、純粋なエステルR031M (9.9mg, 29%) が得られた。

20

アルコールR029Mに対するNMRデータはNMRタイムスケール上の広汎な回転異性により錯綜している。回転異性体 (i, ii) が明らかに -60 で区別可能である。

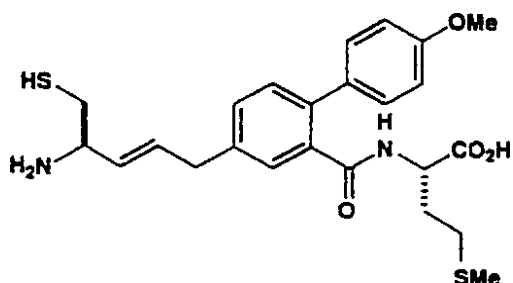
^1H NMR (CDCl_3), -60 °C δ : 7.63 s & 7.57 s, 7.26 - 7.43 m, 5.87 dd (i, $J = 10.2, 14.7$ Hz), 5.74 dd (i, $J = 8.9, 14.9$ Hz), 5.68 dd (ii, $J = 7.2, 15.0$ Hz), 5.61 dd (ii, $J = 9.6, 14.5$ Hz), 4.83 (i, m), 4.67 (ii, m), 3.69 s, 3.66, 3.24 t (ii, $J = 6.0$ Hz), 3.19 t (i, $J = 5.9$ Hz), 2.85 t (ii, $J = 9.6$ Hz), 2.79 t (i, $J = 10.1$ Hz), 2.52 d ($J = 11.7$ Hz), 1.92 br m, 1.82 s, 1.73 s, 1.70 s, 1.46 s, 1.35 s, 0.99 d ($J = 5.8$ Hz), 0.90 d ($J = 5.9$ Hz), 0.72 d ($J = 6.0$ Hz), 0.68 d ($J = 6.0$ Hz).

30

40

例 141

化合物PM011

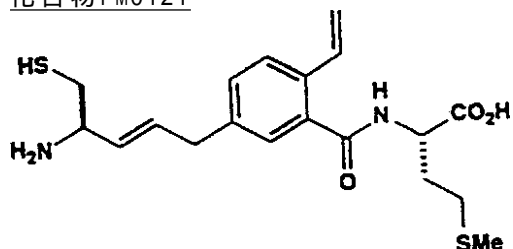


化合物PM011は図式VIIIに述べられたものと同じやり方で製造されたが、しかし4 - メトキシベンゼン硼酸及びDMFがベンゼン硼酸及びトルエンの代わりにステップ3において用いられ、そしてL - メチオニンメチルエステル塩酸塩がL - メチオニンPNBエステル塩酸塩の代わりにステップ11において用いられ、次のNa₂S · 9H₂OステップがLiOH / MeOH / H₂O加水分解で置換された。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた

¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.34 - 7.41 m, 6.98 d (J = 8.7 Hz), 6.16 dt (J = 7.1, 14.2 Hz), 5.59 dd (J = 8.0, 15.4 Hz), 4.49 - 4.52 m, 3.89 q (J = 7.0 Hz), 3.85 s, 3.56 d (J = 6.9 Hz), 2.88 dd (J = 6.2, 14.1 Hz), 2.79 dd (J = 6.4, 14.2 Hz), 2.06 - 2.19 m, 1.94 - 2.01 m, 2.01 s, and 1.72 - 1.84 m.

例 142

化合物PM0121

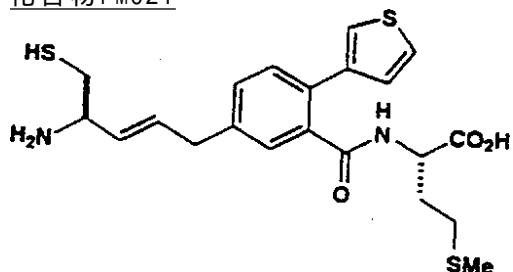


化合物PM012は図式VIIIで述べられたものと同じやり方で製造されたが、しかしテトラビニル錫 (DMF中LiClと共に) がステップ3においてベンゼン硼酸の代わりに用いられ、そしてL - メチオニン t - ブチルエステル塩酸塩がステップ11においてL - メチオニンPNBエステル塩酸塩の代わりに用いられ、そして次のNa₂S · 9H₂Oステップが除外された。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 8.66 d (J = 7.6 Hz), 7.61 - 7.64 m, 7.14 - 7.36 m, 7.01 dd (J = 11.0, 17.5 Hz), 6.07 - 6.12 m, 5.77 d (J = 17.4 Hz), 5.49 - 5.55 m, 5.29 d (J = 11.7 Hz), 4.71 - 4.75 m, 3.85 q (J = 7.3 Hz), 3.49 - 3.59 m, 2.51 - 2.90 m, 2.13 - 2.24 m, 2.11 s, and 1.98 - 2.11 m.

例 143

化合物PM021



10

20

30

40

50

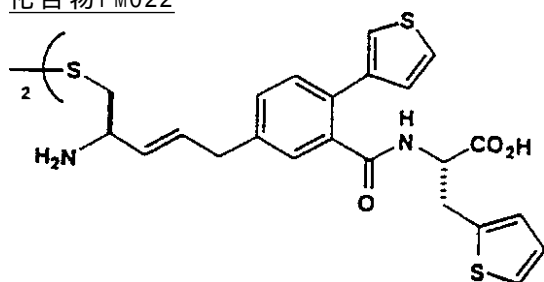
化合物PM021は図式VIIIにおいて述べられたものと同じやり方で製造されたが、しかし3-チオフェン硼酸がベンゼン硼酸の代わりにステップ3において用いられ、そしてL-メチオニン-t-ブチルエステル塩酸塩がステップ11においてL-メチオニンPNBエステル塩酸塩の代わりに用いられ、そして次の $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ステップが除外された。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた：

$^1\text{H NMR}$ (CD_3D) δ : 7.45 - 7.53 m, 7.37 - 7.39 m, 7.24 d ($J = 4.8$ Hz), 6.15 dt ($J = 7.2, 14.4$ Hz), 5.58 dd ($J = 8.0, 15.4$ Hz), 4.59 br dd ($J = 4.0, 9.5$ Hz), 3.88 q ($J = 6.8$ J Hz), 3.56 d ($J = 6.5$ Hz), 2.87 dd ($J = 6.0, 13.8$ Hz), 2.79 dd ($J = 6.2, 14.1$ Hz), 2.29 - 2.35 m, 2.18 - 2.25 m, 2.03 - 2.12 m, 2.06 s, and 1.82 - 1.91 m.

10

例 144

化合物PM022



20

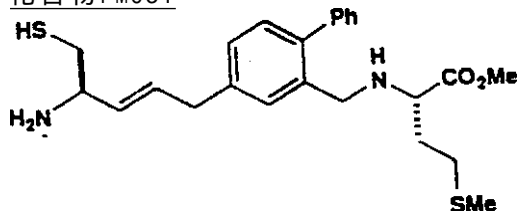
化合物PM022は化合物PM152から空気への曝露により製造され、RP HPLCにより精製された。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.21 - 7.43 m, 7.11 dd ($J = 1.3, 4.0$ Hz), 6.94 dd ($J = 3.4, 5.1$ Hz), 6.82 d ($J = 2.9$ Hz), 5.99 dt ($J = 7.2, 14.4$ Hz), 5.48 dd ($J = 8.3, 15.4$ Hz), 4.75 dd ($J = 4.7, 9.1$ Hz), 3.99 q ($J = 7.3$ Hz), 3.44 d ($J = 5.7$ Hz), 3.39 - 3.50 m, 3.22 dd ($J = 9.2, 14.9$ Hz), and 3.01 d ($J = 6.5$ Hz).

30

例 145

化合物PM031



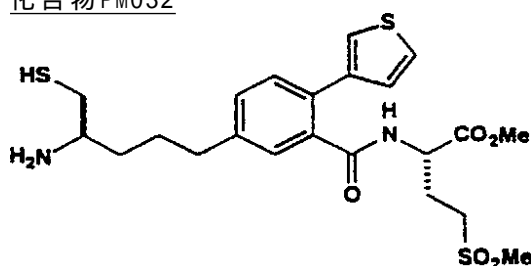
40

中間体R022M (約0.0176g, 0.02236mmol) 及びトリエチルシラン (0.050ml, 0.3130mmol) が結合され、TFA (1.0ml) が0 で添加された。約2時間後、反応混合物は CH_3CN で希釈され、RP HPLCにより精製されて0.0156gの化合物PM031 (2TFA塩) を与えた。化合物PM031は CH_3CN (10ml) 中に溶解され、1N HCl (0.150ml) が溶液に添加された。 $\text{H}_2\text{O} / \text{CH}_3\text{CN}$ からの蒸発及び凍結乾燥は0.0114g (98%) の化合物PM031 (2HCl塩) を無色の固体として与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた：

^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.69 s, 7.34 - 7.65 m, 6.20 dt, ($J = 7.3$, 14.6 Hz), 5.66 dd ($J = 8.0$, 15.4 Hz), 4.33 m, 3.96 t ($J = 6.3$ Hz), 3.87 q ($J = 6.9$ Hz), 3.64 s, 3.57 d ($J = 6.7$ Hz), 2.86 dd ($J = 6.3$, 14.1 Hz), 2.78 dd ($J = 6.4$, 14.1 Hz), 2.41 - 2.51 m, 2.05 q ($J = 6.9$ Hz), and 1.99 s.

例 146
化合物PM032

10



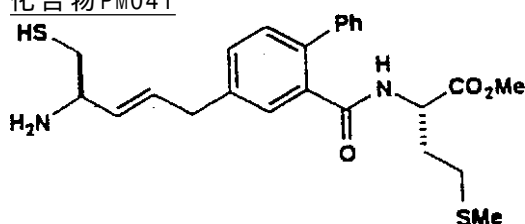
化合物PM032は図式VIIIに述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかし3 - チオフェン硼酸がベンゼン硼酸の代わりにステップ3において用いられ、そしてL - メチオニンスルホンメチルエステル塩酸塩がステップ11においてL - メチオニンPNBエステル塩酸塩の代わりに用いられ、又次の $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ステップは除外された。更に図式VIIIにおいてステップ6及び7の間に、ジイミド水素化ステップが挿入された(式2参照)。

20

^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.34 - 7.48 m, 7.20 dd ($J = 1.4$, 4.9 Hz), 4.58 dd ($J = 4.8$, 9.4, 1H), 3.74 s, 2.93 s, 2.86 - 2.99 m, 2.68 - 2.81 m, 2.25 - 2.34 m, 1.98 - 2.14 m, and 1.68 - 1.76 m.

例 147
化合物PM041

30

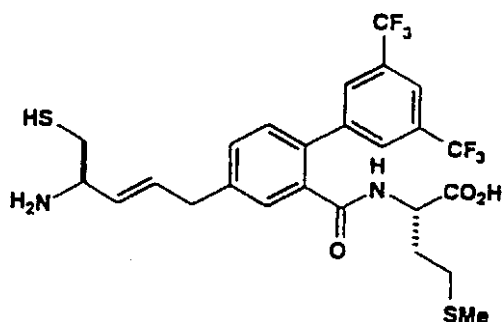


化合物PM041は図式VIIIに述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかしR017MがL - メチオニンPNBエステル塩酸塩の代わりにL - メチオニンメチルエステル塩酸塩と結合され、そして次の $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ステップが除外された。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた:

^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.40 d, ($J = 7.7$ Hz), 7.32 - 7.42 m, 6.14 dt ($J = 7.2$, 14.5 Hz), 5.57 dd ($J = 8.1$, 15.4 Hz), 4.47 - 4.53 m, 3.87 app q ($J = 6.9$ Hz), 3.69 s, 3.56 d ($J = 6.6$ Hz), 2.86 dd ($J = 6.2$, 14.2 Hz), 2.77 dd ($J = 6.4$, 14.2 Hz), 2.05 - 2.15 m, 1.88 - 2.00 m, 1.98 s, and 1.68 - 1.80 m.

40

例 148
化合物PM042

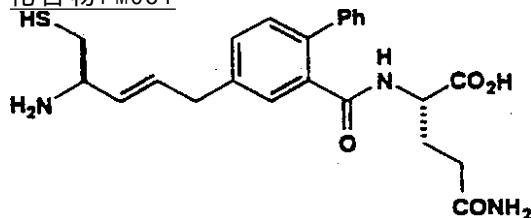


化合物PM042は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかし3,5-ビス(トリフルオロメチル)-ベンゼン硼酸がベンゼン硼酸の代わりにステップ3において用いられ、L-メチオオン t-ブチルエステル塩酸塩がステップ11においてL-メチオニンPNBエステル塩酸塩の代わりに用いられ、又次の $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ステップは除外された。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 8.59 d (J = 7.5 Hz), 7.93 s, 7.42 - 7.48 m, 6.14 dt (J = 7.2, 14.4 Hz), 5.58 dd (J = 8.0, 15.4 Hz), 4.47 - 4.51 m, 3.87 q (J = 6.9 Hz), 3.59 d (J = 6.6 Hz), 2.85 dd (J = 6.1, 14.0 Hz), 2.77 dd (J = 6.3, 14.2 Hz), 2.06 - 2.24 m, 1.99 s, 1.95 - 2.05 m, and 1.76 - 1.86 m.

例 1 4 9

化合物PM051

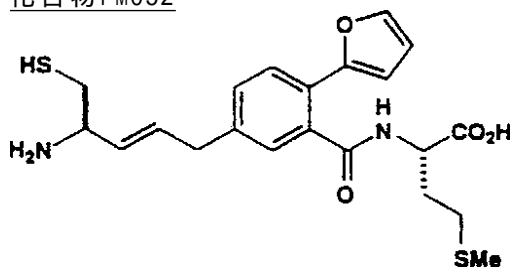


化合物PM051は式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかしP017MがL - メチオニンPNBエステル塩酸塩の代わりにL - グルタミン t - ブチルエステル塩酸塩と結合され、次の $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ステップは除外された。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた：

¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.30-7.43 m, 6.13 dt (J = 7.2, 14.4 Hz), 5.57 dd (J = 8.1, 15.4 Hz), 4.32 - 4.35 m, 3.86 app q (J = 6.8 Hz), 3.55 d (J = 6.6 Hz), 2.85 dd (J = 6.3, 14.1 Hz), 2.77 dd (J = 6.3, 14.2 Hz), and 1.77 - 2.06 m.

例 1 5 0

化合物PM052



化合物PM052は図式VIIIにおいて述べたものと同様なやり方で調製されたが、しかし2-フラン硼酸がベンゼン硼酸の代わりにステップ3において用いられ、そしてL-メチオニンt-ブチルエステル塩酸塩がステップ11においてL-メチオニンPNBエステル塩酸塩

10

20

30

40

50

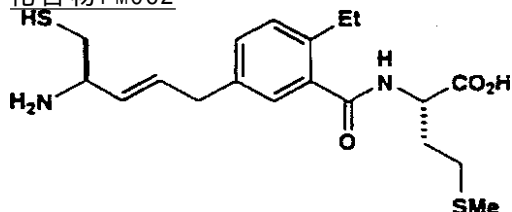
の代わりに用いられ、そして次の $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ステップが省略された。2 - フラン硼酸は Thompson et al., J. Org. Chem., 49 : 5237-5243 (1984) により得られた。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.72 d ($J = 7.7$ Hz), 7.68 d ($J = 8.0$ Hz), 7.55 d ($J = 1.5$ Hz), 7.29 - 7.37 m, 6.73 d ($J = 3.3$ Hz), 6.48 dd ($J = 1.8, 3.3$ Hz), 6.11 dt ($J = 7.1, 14.2$ Hz), 5.54 dd ($J = 8.2, 15.4$ Hz), 4.72 - 4.75 m, 3.85 q ($J = 6.8$ Hz), 3.52 d ($J = 6.5$ Hz), 2.85 dd ($J = 6.2, 14.2$ Hz), 2.75 dd ($J = 6.5, 14.3$ Hz), 2.41 - 2.63 m, 2.16 - 2.21 m, 2.09 s, and 1.94 - 2.08 m.

10

例 151

化合物PM062



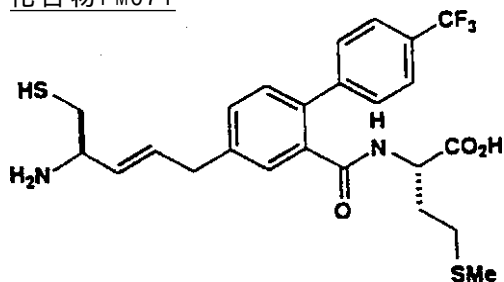
化合物PM062は例175において化合物PM212に対し述べたものと同様なやり方で製造されたが、しかしステップ12、図式VIII ($\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 、PM212の製造において除外された) は $\text{LiOH} / \text{MeOH} / \text{H}_2\text{O}$ が水分解により置換えられた。

20

^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.26 - 7.33 m, 6.12 dt ($J = 7.1, 14.2$ Hz), 5.53 dd ($J = 8.1, 15.4$ Hz), 4.74 - 4.76 m, 3.86 q ($J = 6.7$ Hz), 3.50 d ($J = 6.5$ Hz), 2.57 - 2.98 m, 2.21 - 2.30 m, 2.14 s, 2.01 - 2.14 m, and 1.22 t ($J = 7.6$ Hz).

例 152

化合物PM071



30

化合物PM071は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかし4 - トリフルオロメチルベンゼン硼酸がベンゼン硼酸の代わりにステップ3において用いられ、そしてL - メチオニン t - ブチルエステル塩酸塩がステップ11においてL - メチオニン PNB エステル塩酸塩の代わりに用いられ、次の $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ステップは省略された。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた：

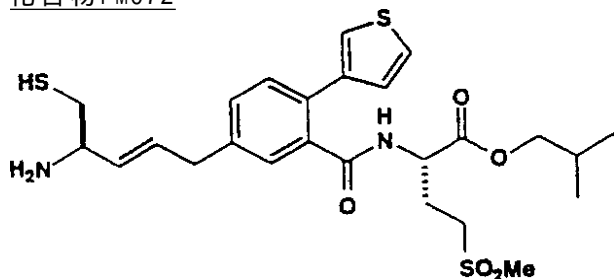
40

^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.58 – 7.68 m, 7.38 – 7.45 m, 6.14 dt ($J = 7.1, 14.2$ Hz), 5.57 dd ($J = 7.7, 15.0$ Hz), 4.50 – 4.52 m, 3.82 – 3.90 m, 3.57 d ($J = 6.4$ Hz), 2.85 dd ($J = 5.9, 13.9$ Hz), 2.76 dd ($J = 6.1, 14.1$ Hz), 2.18 – 2.30 m, 1.94 – 2.12 m, 2.00 s, and 1.78 – 1.86 m.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , $\text{CFCl}_3 = 0.0$ ppm) δ : -62.3 s.

例 153

化合物PM072

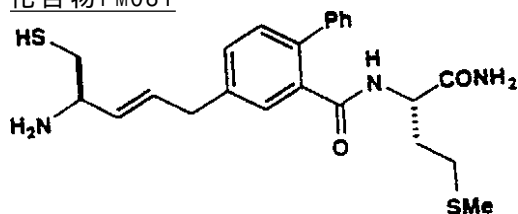


化合物PM072は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかし 3 - チオフェン硼酸がベンゼン硼酸の代わりにステップ3において用いられ、そして L - メチオニンスルホンイソブチルエステル塩酸塩がステップ11において L - メチオニン PNB エステル塩酸塩の代わりに用いられ、又は次の $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ステップは省略された。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.65 d ($J = 7.8$ Hz), 7.36 – 7.56 m, 7.24 d ($J = 1.3, 4.9$ Hz), 6.15 dt ($J = 7.2, 14.5$ Hz), 5.59 dd ($J = 8.0, 15.4$ Hz), 4.58 – 4.63 m, 3.98 d ($J = 6.6$ Hz), 3.89 q ($J = 6.9$ Hz), 3.57 d ($J = 6.5$ Hz), 2.95 s, 2.70 – 3.00 m, 2.29 – 2.37 m, 1.96 – 2.10 m, and 0.99 d ($J = 6.7$ Hz).

例 154

化合物PM081



医薬化合物PM081は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかし L - メチオニンアミド塩酸塩がステップ11において L - メチオニン PNB エステル塩酸塩の代わりに用いられ、そして次の $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ステップは省略された。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた：

^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.34 – 7.44 m, 6.16 dt ($J = 7.2, 14.3$ Hz), 5.60 dd ($J = 8.0, 15.4$ Hz), 4.40 – 4.44 m, 3.89 q ($J = 6.8$ Hz), 3.58 d ($J = 7.0$ Hz), 2.88 dd ($J = 6.3, 14.2$ Hz), 2.79 dd ($J = 6.4, 14.2$ Hz), 2.00 – 2.14 m, 2.03 s, 1.85 – 1.94 m, and 1.66 – 1.75 m.

例 155

化合物PM082

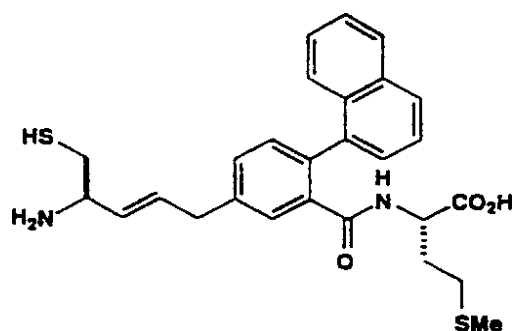
10

20

30

40

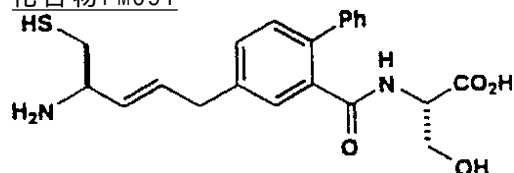
50



化合物PM082は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかし 1 - ナフタレン硼酸がベンゼン硼酸の代わりにステップ3において用いられ、そしてL - メチオニン t - ブチルエステル塩酸塩がステップ11においてL - メチオニン PNB エステル塩酸塩の代わりに用いられ、そして次のNa₂S · 9H₂Oステップが省略された。(注：この化合物は室温において¹H NMRにおいて回転異性を示す。)

¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.85 - 7.92 m, 7.19 - 7.64 m, 6.19 dt (J = 7.2, 14.5 Hz), 5.60 - 5.67 m, 4.24 dd (J = 3.6, 8.9 Hz), 4.18 dd (J = 4.1, 8.7 Hz), 3.87 - 3.91 m, 3.62 d (J = 6.6 Hz), 2.88 dd (J = 6.3, 13.8 Hz), 2.79 dd (J = 6.3, 14.1 Hz), 1.81 s, 1.76 s, and 1.19 - 1.81 m.

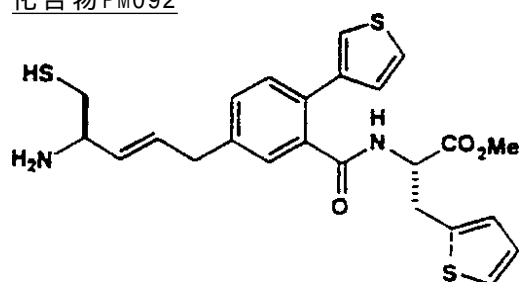
例 156
化合物PM091



化合物PM091は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかしR 017MがL - セリン t - ブチルエステル塩酸塩とL - メチオニン PNB エステル塩酸塩の代わりに結合され、次のNa₂S · 9H₂Oステップが省略された。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた：

¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.33 - 7.60 m, 6.18 dt (J = 7.2, 14.5 Hz), 5.56 dd (J = 8.0, 15.4 Hz), 4.49 - 4.51 m, 3.90 app q (J = 6.9 Hz), 3.84 dd (J = 4.8, 11.1 Hz), 3.67 dd (J = 4.1, 11.1 Hz), 3.59 d (J = 6.5 Hz), 2.89 dd (J = 6.1, 14.2 Hz), and 2.79 dd (J = 6.4, 14.2 Hz).

例 157
化合物PM092



化合物PM092は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかし

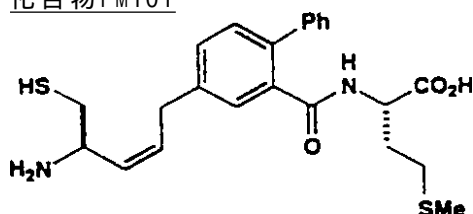
3 - チオフェン硼酸がベンゼン硼酸の代わりにステップ3において用いられ、L - 3 - (2 - チエニル) - アラニンメチルエステル塩酸塩がステップ11においてL - メチオニン PNB エステル塩酸塩の代わりに用いられ、次のNa₂S · 9H₂Oステップが省略された。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.30 - 7.47 m, 7.24 m, 7.13 dd (J = 1.2, 4.9 Hz), 6.97 dd (J = 3.5, 5.1 Hz), 6.83 m, 6.14 dt (J = 7.2, 14.5 Hz), 5.56 dd (J = 7.7, 15.4 Hz), 4.79-4.82 m, 3.88 q (J = 6.7 Hz), 3.76 s, 3.54 d (J = 6.2 Hz), 3.19-3.42 m, 2.88 dd (J = 6.1, 14.1 Hz), and 2.78 dd (J = 6.3, 14.2 Hz).

10

例 158

化合物PM101



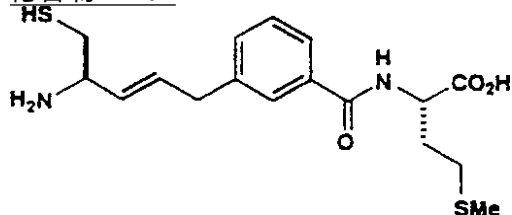
化合物PM101は図式VIIIによりR013Mトランスに対しR013Mシスの置換を以て調製された。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた：

20

¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.30 - 7.44 m, 6.08 dt (J = 5.3, 15.3 Hz), 5.50 app tt (J = 1.3, 10.3 Hz), 4.45 - 4.49 m, 4.35 dt (J = 4.5, 13.0 Hz), 3.64 app d (J = 7.5 Hz), 2.74 - 2.86 m, 2.04 - 2.12 m, 1.92 - 2.00 m, 1.99 s, and 1.68 - 1.80 m.

例 159

化合物PM102



30

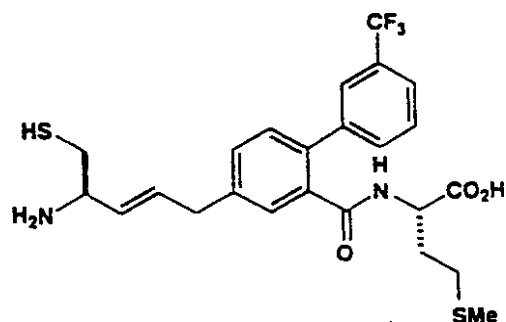
化合物PM102は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかし3 - カルボキシベンズアルデヒドが5 - ホルミルサリチル酸の代わりにステップ1において用いられ、ステップ2及び3が省略され、L - メチオニン t - プチルエステル塩酸塩がステップ11においてL - メチオニン PNB エステル塩酸塩の代わりに用いられ、次のNa₂S · 9H₂Oステップが省略された。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.73 - 7.76 m, 7.44 - 7.47 m, 6.15 dt (J = 7.3, 14.6 Hz), 5.57 dd (J = 8.0, 15.4 Hz), 4.80 br dd (J = 4.6, 9.5 Hz), 3.89 q (J = 6.8 Hz, 1H), 3.57 d (J = 6.7 Hz), 2.88 dd (J = 6.1, 14.2 Hz), 2.79 dd (J = 6.3, 14.1 Hz), 2.53 - 2.74 m, 2.22 - 2.33 m, 2.13 s, and 2.03 - 2.20 m.

40

例 160

化合物PM111

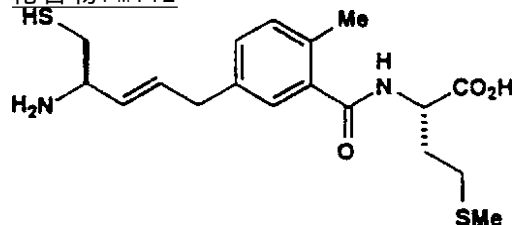


化合物PM111は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかし 3 - トリフルオロベンゼン硼酸がベンゼン硼酸の代わりにステップ 3 において用いられ、
そして L - メチオニンメチルエステル塩酸塩がステップ 11 において L - メチオニン PNB
エステル塩酸塩の代わりに用いられ、次の Na₂S · 9H₂O ステップが LiOH / MeOH / H₂O 加水分解
で置換された。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた：

¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.57 - 7.68 m, 7.39 - 7.45 m, 6.14 dt
(J = 7.7, 15.3 Hz), 5.58 dd (J = 8.0, 15.4 Hz), 4.46 - 4.48 m,
3.87 q (J = 7.4 Hz), 3.58 d (J = 6.5 Hz), 2.86 dd (J = 6.2,
14.2 Hz), 2.77 dd (J = 6.4, 14.2 Hz), 1.92 - 2.18 m, 1.99 s,
and 1.72 - 1.82 m.

例 161

化合物 PM112

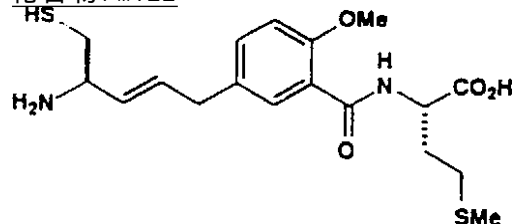


化合物PM112は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかし
テトラメチル錫 (DMF 中 LiCl と共に) がベンゼン硼酸の代わりにステップ 3 において用
いられ、L - メチオニン t - ブチルエステル塩酸塩がステップ 11 において L - メチオニン
PNB エステル塩酸塩の代わりに用いられ、次の Na₂S · 9H₂O ステップは省略された。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 8.58 d (J = 7.7 Hz), 7.18 - 7.28 m, 6.09 dt
(J = 7.2, 14.4 Hz), 5.50 dd (J = 8.0, 15.4 Hz), 4.73 br dd
(J = 4.5, 9.6 Hz), 3.84 q (J = 6.8 Hz), 3.47 d, (J = 6.4 Hz),
2.83 dd (J = 6.2, 14.2 Hz), 2.74 dd (J = 6.4, 14.1 Hz), 2.48 -
2.69 m, 2.38 s, 2.18 - 2.28 m, 2.11 s, and 1.99 - 2.10 m.

例 162

化合物 PM122



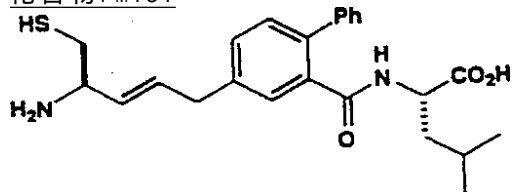
化合物PM122は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかし
ステップ 2 はジメチルサルフェートアルキレーションステップで置換され、ステップ 3 は
省略され、L - メチオニン t - ブチルエステル塩酸塩がステップ 11 において L - メチオニ

ンPNBエステル塩酸塩の代わりに用いられ、次の $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ステップは省略された。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.80 d ($J = 2.2$ Hz), 7.41 dd ($J = 2.1$, 8.4 Hz), 7.15 d ($J = 8.4$ Hz), 6.12 dt ($J = 7.2$, 14.4 Hz), 5.53 dd ($J = 8.0$, 15.4 Hz), 4.81 dd ($J = 4.9$, 7.6 Hz), 4.01 s, 3.85 - 3.96 m, 3.48 d ($J = 6.6$ Hz), 2.87 dd ($J = 6.1$, 14.1 Hz), 2.77 dd ($J = 6.4$, 14.1 Hz), 2.58 - 2.63 m, 2.25 - 2.32 m, 2.12 s, and 2.10 - 2.20 m.

例 163

化合物PM131

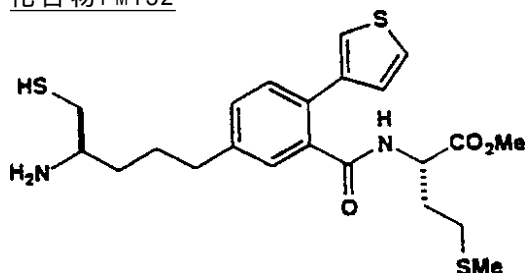


化合物PM131は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかしR017MはL-ロイシンPNB塩酸塩とL-メチオニンPNB塩酸塩の代わりに結合され、残りのステップは図式VIIIにおいて述べられた如くであった。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた：

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.25 d ($J = 7.7$ Hz), 7.31 - 7.41 m, 6.14 dt ($J = 7.0$, 15.2 Hz), 5.57 dd ($J = 8.0$, 15.4 Hz), 4.31 - 4.35 m, 4.15 q ($J = 7.1$ Hz), 3.85 app q ($J = 5.3$ Hz), 3.55 d ($J = 6.6$ Hz), 2.86 dd ($J = 6.2$, 14.2 Hz), 2.76 dd ($J = 6.4$, 14.2 Hz), 1.28 - 1.46 m, 1.05 - 1.12 m, 0.79 d ($J = 6.6$ Hz), and 0.76 d ($J = 6.5$ Hz).

例 164

化合物PM132

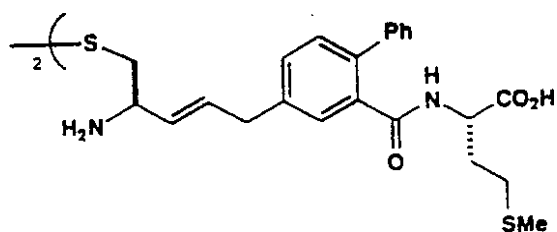


化合物PM132は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、3-チオフェン硼酸がベンゼン硼酸の代わりにステップ3において用いられ、L-メチオニンメチルエステル塩がステップ11においてL-メチオニンPNBエステル塩酸塩の代わりに用いられ、次の $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ステップは省略された。更に図式VIIIにおいてステップ6及び7の間に、ジイミド水素化ステップが挿入された(式2参照)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.25 - 7.45 m, 7.19 dd ($J = 1.6$, 4.8 Hz), 4.59 dd ($J = 4.4$, 9.6, 1H), 2.89 dd ($J = 4.6$, 14.7 Hz), 2.72 - 2.75 m, 2.71 dd ($J = 6.4$, 14.7 Hz), 2.25 - 2.32 m, 2.14 - 2.22 m, 2.03 s, 1.97 - 2.06 m, and 1.69 - 1.87 m.

例 165

化合物PM141

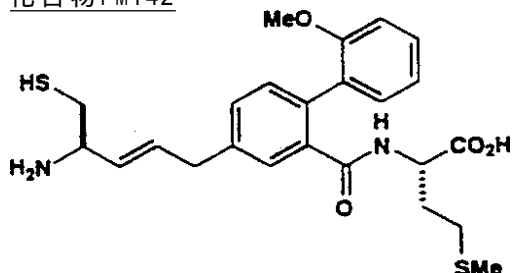


化合物PM041塩酸塩 (0.0320g, 0.06464mmol) が MeOH (16ml) 及び H₂O (6ml) 中に溶解され、そして LiOH (0.0312g, 1.3027mmol) が添加された。得られた溶液は24時間室温で攪拌され、TFA (0.110ml) でクエンチされ、そして蒸発された。残渣は RP HPLC に

より精製され、0.0276g (78%) の医薬化合物PM141 (2TFA塩) を与えた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた：

¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.31 – 7.41 m, 6.09 dt (J = 7.2, 14.4 Hz), 5.55 dd (J = 8.3, 15.4 Hz), 4.46 – 4.49 m, 4.06 q (J = 7.3 Hz), 3.50 d (J = 6.7 Hz), 3.06 d (J = 7.2 Hz), 2.07 – 2.15 m, 1.92 – 2.00 m, 1.98 s, and 1.71 – 1.79 m.

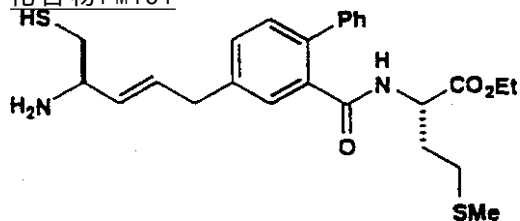
例 166
化合物PM142



化合物PM142は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかし 2 - メチレンベンゼン硼酸がベンゼン硼酸の代わりにステップ3において用いられ、L - メチオニン t - ブチルエステル塩酸塩がステップ11においてL - メチオニン PNB エステル塩酸塩の代わりに用いられ、そして次のNa₂S · 9H₂Oステップが省略された。2 - メトキシベンゼン硼酸はThompson et al.のJ. Org. Chem., 49 : 5237-5243 (1984) 及びEggers et al.のInorg. Chem., 6 : 160-161 (1967) により得られた。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.44 – 7.48 m, 7.32 – 7.39 m, 7.20 – 7.24 m, 6.08 – 7.03 m, 6.14 dt (J = 7.2, 14.4 Hz), 5.58 dd (J = 8.1, 15.4 Hz), 4.43 – 4.47 m, 3.87 q (J = 6.6 Hz), 3.74 s, 3.55 d (J = 6.4 Hz), 2.86 dd (J = 6.1, 14.2 Hz), 2.76 dd (J = 6.4, 14.0 Hz), 1.99 s, 1.98 – 2.16 m, 1.89 – 1.94 m, and 1.65 – 1.70 m.

例 167
化合物PM151



化合物PM041は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかし R017Mが L - メチオニンエチルエステル塩酸塩と L - メチオニン PNB エステル塩酸塩の代

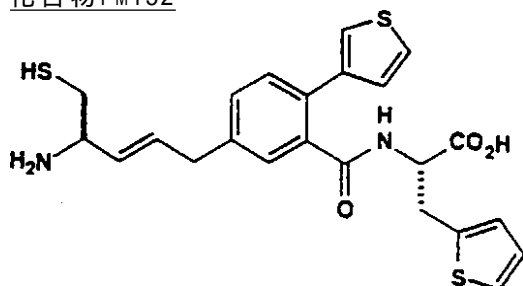
わりに結合され、次の $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ステップが省略された。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた：

^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.39 d ($J = 7.7$ Hz), 7.31 - 7.41 m, 6.13 dt ($J = 7.2, 15.2$ Hz), 5.57 dd ($J = 8.0, 15.4$ Hz), 4.45 - 4.50 m, 4.15 q, ($J = 7.1$ Hz), 3.86 app q, ($J = 6.8$ Hz), 3.55 d ($J = 6.7$ Hz), 2.85 dd ($J = 6.3, 14.1$ Hz), 2.77 dd ($J = 6.3, 14.1$ Hz), 2.05 - 2.15 m, 1.88 - 2.00 m, 1.98 s, 1.69 - 1.81 m, and 1.25 t ($J = 7.1$ Hz).

10

例 168

化合物PM152



20

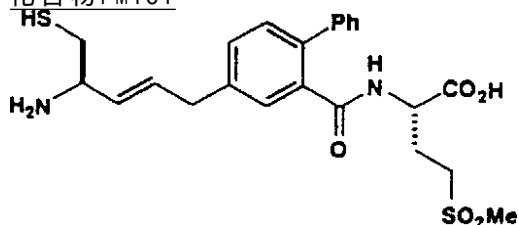
化合物PM152は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかし3 - チオフェン硼酸がベンゼン硼酸の代わりにステップ3において用いられ、L - 3 - (2 - チエニル) - アラニンメチルエステル塩酸塩がステップ11においてL - メチオニン PNBエステル塩酸塩の代わりに用いられ、そして次の $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ステップが $\text{LiOH} / \text{MeOH} / \text{H}_2\text{O}$ 加水分解により置換えられた。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.25 - 7.46 m, 7.12 dd ($J = 1.8, 4.5$ Hz), 6.97 dd, ($J = 3.5, 5.1$ Hz), 6.86 d ($J = 2.7$ Hz), 6.15 dt ($J = 7.2, 14.4$ Hz), 5.56 dd ($J = 7.9, 15.4$ Hz), 4.79 dd ($J = 4.6, 9.2$ Hz), 3.89 q ($J = 6.8$ Hz), 3.53 d ($J = 6.5$ Hz), 3.45 dd ($J = 4.7, 15.0$ Hz), 3.25 dd ($J = 9.2, 14.9$ Hz), 2.88 dd ($J = 6.1, 14.2$ Hz), and 2.79 dd ($J = 6.4, 14.1$ Hz).

30

例 169

化合物PM161



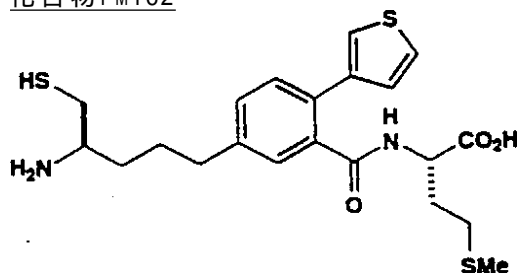
40

化合物PM161は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、R017MがL - メチオニンスルホンメチルエステル塩酸塩とステップ11においてL - メチオニン PNBエステル塩酸塩の代わりに用いられ、そして次の $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ステップが $\text{LiOH} / \text{MeOH} / \text{H}_2\text{O}$ 加水分解により置換えられた。次の特性値が核磁気共鳴スペクトロスコピーにより得られた：

^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.37 - 7.46 m, 6.16 dt ($J = 7.2, 14.4$ Hz), 5.61 dd ($J = 8.1, 15.4$ Hz), 4.49 br dd ($J = 4.5, 9.5$ Hz), 3.89 q ($J = 6.8$ Hz), 3.58 d ($J = 6.7$ Hz), 2.90 s, 2.74 - 2.90 m, 2.52 - 2.59 m, 2.23 - 2.32 m, and 1.95 - 2.03 m.

例 170

化合物PM162

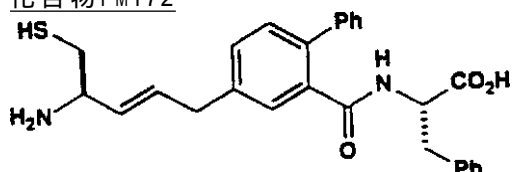


化合物PM162は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかし3 - チオフェン硼酸がベンゼン硼酸の代わりにステップ3において用いられ、そしてL - メチオニン t - ブチルエステル塩酸塩がステップ11においてL - メチオニン PNB エステル塩酸塩の代わりに用いられ、そして次の $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ステップが省略された。更に図式VIIにおいてステップ6及び7の間に、ジイミド水素化ステップが挿入された(式2参照)

^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.47 d ($J = 7.7$ Hz), 7.37 - 7.47 m, 7.23 dd ($J = 1.9, 4.3$ Hz), 4.57 - 4.62 m, 2.91 dd ($J = 4.5, 14.7$ Hz), 2.71 - 2.86 m, 2.28 - 2.35 m, 2.17 - 2.25 m, 2.06 s, 2.04 - 2.12 m, and 1.70 - 1.91 m.

例 171

化合物PM172

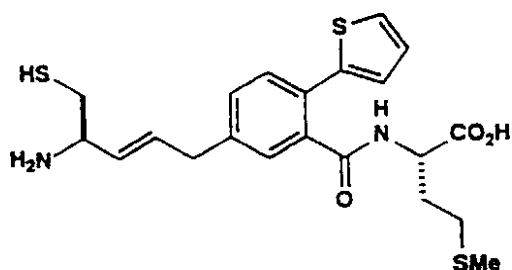


化合物PM172は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかしL - フェニルアラニン t - ブチルエステル塩酸塩がステップ11においてL - メチオニン PNB エステル塩酸塩の代わりに用いられ、そして次の $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ステップが省略された。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.41 d ($J = 7.9$ Hz), 7.17 - 7.48 m, 6.14 dt ($J = 7.1, 14.2$ Hz), 5.58 dd ($J = 8.0, 15.4$ Hz), 4.72 br dd ($J = 5.1, 9.4$ Hz), 3.88 q ($J = 6.8$ Hz, 1H), 3.54 d ($J = 6.5$ Hz), 3.17 dd ($J = 5.0, 13.9$ Hz), 2.86 - 2.95 m, and 2.79 dd ($J = 6.4, 14.2$ Hz).

例 172

化合物PM182

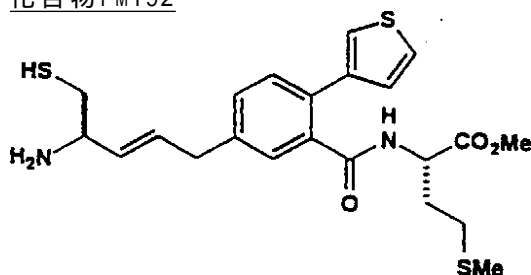


化合物PM182は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかし2 - チオフェン硼酸がベンゼン硼酸の代わりにステップ3において用いられ、そしてL - メチオニン t - ブチルエステル塩酸塩がステップ11においてL - メチオニン PNB エステル塩酸塩の代わりに用いられ、そして次のNa₂S · 9H₂Oステップが省略された。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.30 - 7.50 m, 7.21 d (J = 2.6 Hz), 7.08 d (J = 3.6, 5.0 Hz), 6.15 dt (J = 7.2, 14.3 Hz), 5.58 dd (J = 8.0, 15.4 Hz), 4.61 br m, 3.89 q (J = 6.9 Hz), 3.56 d (J = 6.4 Hz), 2.88 dd (J = 6.2, 14.2 Hz), 2.79 dd (J = 6.4, 14.2 Hz), 2.29 - 2.36 m, 2.17 - 2.25 m, 2.06 s, 2.05 - 2.14 m, and 1.79 - 1.90 m.

例 173

化合物PM192

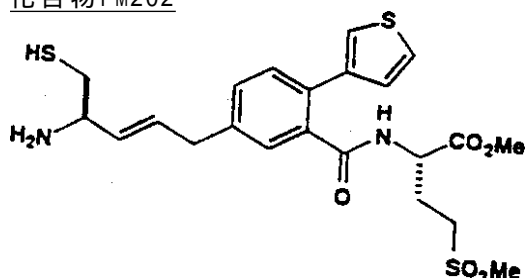


化合物PM192は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかし3 - チオフェン硼酸がベンゼン硼酸の代わりにステップ3において用いられ、そしてL - メチオニンメチルエステル塩酸塩がステップ11においてL - メチオニン PNB エステル塩酸塩の代わりに用いられ、そして次のNa₂S · 9H₂Oステップが省略された。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.33 - 7.48 m, 7.22 dd (J = 2.0, 4.4 Hz), 6.16 dt (J = 7.2, 15.4 Hz), 5.59 dd (J = 8.1, 15.4 Hz), 4.59 - 4.65 m, 3.89 q (J = 6.9 Hz), 3.75 s, 3.57 d, (J = 6.3 Hz), 2.88 dd (J = 6.7, 13.8 Hz), 2.80 dd (J = 6.3, 14.1 Hz), 2.28 - 2.35 m, 2.18 - 2.25 m, 2.06 s, 2.00 - 2.11 m, and 1.81 - 1.90 m.

例 174

化合物PM202



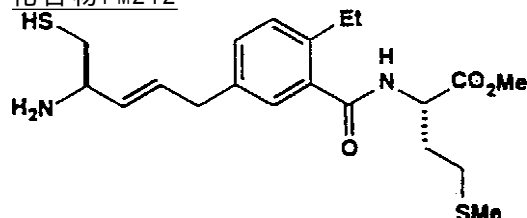
化合物PM202は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかし

3 - チオフェン硼酸がベンゼン硼酸の代わりにステップ3において用いられ、そしてL - メチオニンスルホンメチルエステル塩酸塩がステップ11においてL - メチオニンPNBエステル塩酸塩の代わりに用いられ、そして次の $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ステップが省略された。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 7.35 - 7.50 m, 7.23 dd ($J = 1.1, 4.8$ Hz), 6.15 dt ($J = 7.2, 14.3$ Hz), 5.59 dd ($J = 8.0, 15.4$ Hz), 4.61 br dd ($J = 4.7, 9.4$ Hz), 3.89 br q ($J = 6.6, 13.6$ Hz), 3.77 s, 3.56 d ($J = 6.5$ Hz) 2.95 s, 2.76 - 3.01 m, 2.28 - 2.37 m, and 2.01 - 2.11 m.

例 175

化合物PM212



化合物PM212は図式VIIIにおいて述べられたものと同様なやり方で調製されたが、しかしテトラビニル錫 (DMF中のLiClと共に) がベンゼン硼酸の代わりにステップ3において用いられ、続いて触媒的水素化ステップが行われ (式1参照)、そしてL - メチオニンメチルエステル塩酸塩がステップ11においてL - メチオニンPNBエステル塩酸塩の代わりに用いられ、そして次の $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ステップが省略された。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.76 d ($J = 7.5$ Hz), 7.24 - 7.36 m, 6.13 dt ($J = 7.1, 14.3$ Hz), 5.54 dd ($J = 8.1, 15.4$ Hz), 4.76 - 4.81 m, 3.87 q ($J = 6.8$ Hz), 3.79 s, 3.50 d ($J = 6.3$ Hz), 2.56 - 2.89 m, 2.18 - 2.26 m, 2.13 s, 2.01 - 2.13 m, and 1.22 t ($J = 7.6$ Hz).

他の実施態様

上記の記載から、当業者は容易に本発明の本質的特徴を容易に確認でき、そしてその精神及び範囲から離れることなく、本発明を種々の用途及び条件に適応させて各種の変化及び修正をなすことができる。かくして他の実施態様も又請求項の範囲内である。

次のものが特許請求される：

10

20

30

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/38 (2006.01)	A 6 1 K 31/38
A 6 1 K 31/425 (2006.01)	A 6 1 K 31/425
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/535 (2006.01)	A 6 1 K 31/535
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
C 0 7 C 323/52 (2006.01)	C 0 7 C 323/52
C 0 7 C 323/54 (2006.01)	C 0 7 C 323/54
C 0 7 C 323/58 (2006.01)	C 0 7 C 323/58
C 0 7 D 213/40 (2006.01)	C 0 7 D 213/40
C 0 7 D 277/04 (2006.01)	C 0 7 D 277/04
C 0 7 D 277/14 (2006.01)	C 0 7 D 277/14
C 0 7 D 277/16 (2006.01)	C 0 7 D 277/16
C 0 7 D 295/18 (2006.01)	C 0 7 D 295/18
C 0 7 D 307/54 (2006.01)	C 0 7 D 307/54
C 0 7 D 333/22 (2006.01)	C 0 7 D 333/22
C 0 7 D 333/24 (2006.01)	C 0 7 D 333/24
C 0 7 D 417/10 (2006.01)	C 0 7 D 417/10
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12

Z

(72)発明者 ガルシア, アナ, マリア

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02178, ベルモント, ウィンター・ストリート・45

(72)発明者 シェン, キシャオニン, シー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01810, アンドオーバー, シルバー・ロード・282

(72)発明者 ハーリントン, エドモンド, エム

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02155, メドフォード, ナンバー8, ワシントン・ストリート・74

(72)発明者 菱沼 宇泰

茨城県北相馬郡守谷町久保ヶ丘3 4 8

(72)発明者 長洲 毅志

茨城県土浦市永国852 13

(72)発明者 吉松 賢太郎

茨城県土浦市乙戸南2-9-44

(72)発明者 コワルシク, ジェイムス, ジェイ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01810 アンドオーバー, アpartment・613, パルフィンチ・ドライブ・800

(72)発明者 クリスタック, エイミィ, イー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01951 ニューバーリー, サンセット・ドライブ・63

(72)発明者 ファン, ルリン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01810 アンドオーバー, アpartment・505, パルフィンチ・ドライブ・600

(72)発明者 ヤン, フ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01844 メスエン, アpartment・13, ミスティック・ストリート・61

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第94/000419 (WO, A1)

特開平05 - 213992 (JP, A)
特開平05 - 271273 (JP, A)
特開平04 - 243893 (JP, A)
特開平05 - 239092 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C323/00
A61K 31/00
C07D213/00
C07D277/00
C07D295/00
C07D307/00
C07D333/00
C07D417/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)