

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6502479号
(P6502479)

(45) 発行日 平成31年4月17日 (2019. 4. 17)

(24) 登録日 平成31年3月29日 (2019. 3. 29)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 513/08 (2006. 01)

C O 7 D 513/08 C S P

A 6 1 K 31/553 (2006. 01)

A 6 1 K 31/553

A 6 1 P 35/02 (2006. 01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 27 (全 216 頁)

(21) 出願番号 特願2017-511734 (P2017-511734)
 (86) (22) 出願日 平成27年8月28日 (2015. 8. 28)
 (65) 公表番号 特表2017-525730 (P2017-525730A)
 (43) 公表日 平成29年9月7日 (2017. 9. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/047472
 (87) 国際公開番号 W02016/033486
 (87) 国際公開日 平成28年3月3日 (2016. 3. 3)
 審査請求日 平成30年6月29日 (2018. 6. 29)
 (31) 優先権主張番号 62/043, 929
 (32) 優先日 平成26年8月29日 (2014. 8. 29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500049716
 アムジェン・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 91
 320, サウザンド オークス, ワン ア
 ムジェン センター ドライブ
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (72) 発明者 ブラウン, ショーン・ピー
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・913
 03、アゴウラ・ヒルズ、ホローブルック
 ・アベニュー・28909
 (72) 発明者 リー, ユインシャオ
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・913
 62、サウザンド・オークス、プレザント
 ・ウェイ・2462、ユニット・ピー
 最終頁に続く

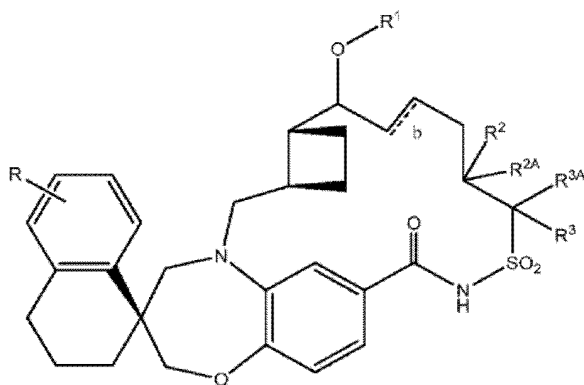
(54) 【発明の名称】 MC L-1 タンパク質を阻害する化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



(I) ;

またはその医薬的に許容可能な塩であって、

式中：

【化 2】

=====

という記号によって示される b が、一重またはシスもしくはトランスであり得る二重の化学結合であり；

R が、ハロであり；

R^1 が、 H 、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$ であり、ここで、 n が 1～4 の整数であり；

R^2 が、 H または C_{1-6} アルキルであり；

R^{2A} が、 H または C_{1-6} アルキルであり；

R^3 が、 H または C_{1-6} アルキルであり；及び

R^{3A} が、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_m-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、ここで、 m が 1～4 の整数である前記式 I の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

10

【請求項 2】

b

【化 3】

が、2 重結合を示す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R が、 Cl である、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が、 C_{1-6} アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 5】

R^1 が、 CH_3 である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 が、 H であり、 R^{2A} が C_{1-6} アルキルである、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

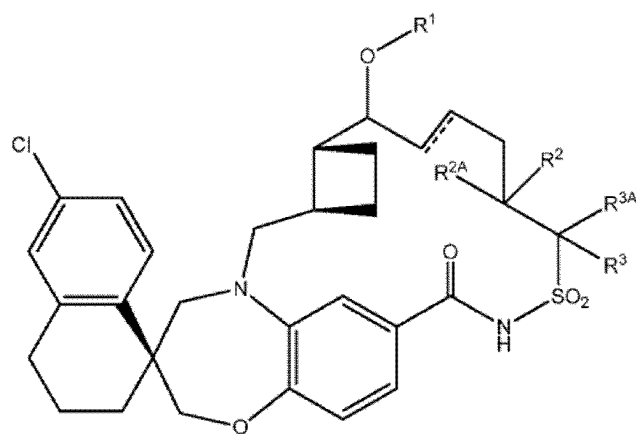
R^3 が、 H であり、 R^{3A} が、 C_{1-6} アルキルである、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

前記式 I の化合物が、式 II：

30

【化 4】



(II)

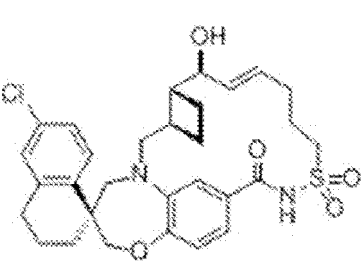
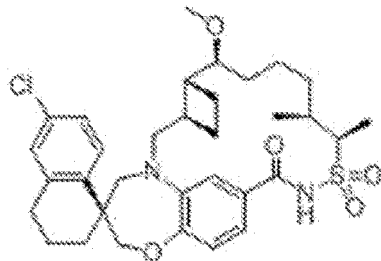
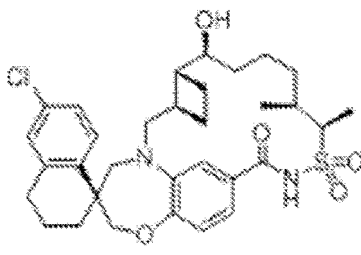
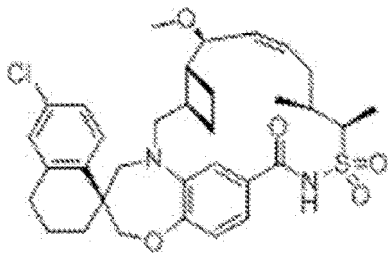
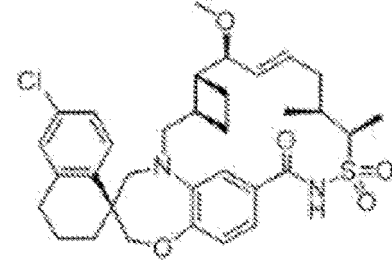
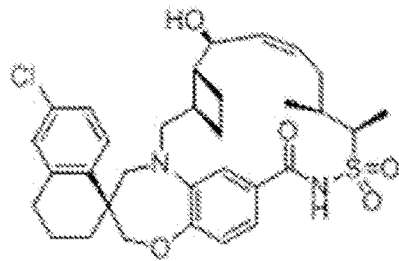
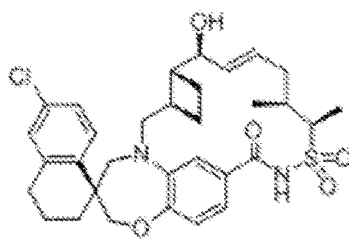
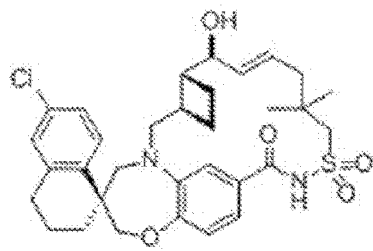
40

を有するか、またはその医薬的に許容可能な塩であり、
式中：

R^1 、 R^2 、 R^{2A} 、 R^3 、及び R^{3A} が、上に定義されるものである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

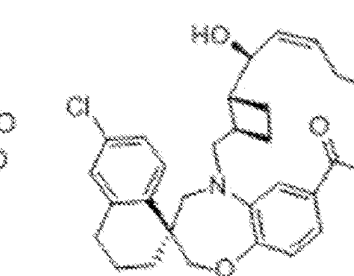
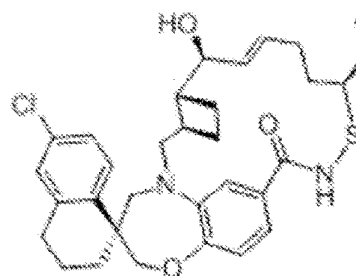
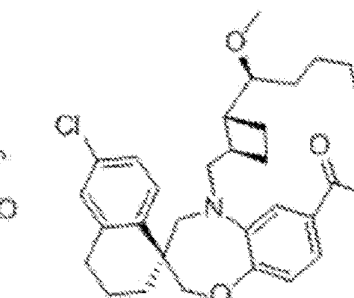
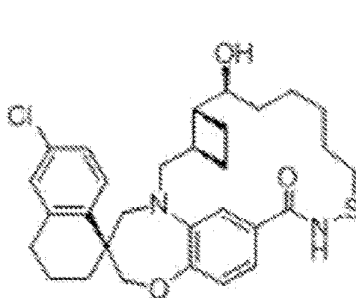
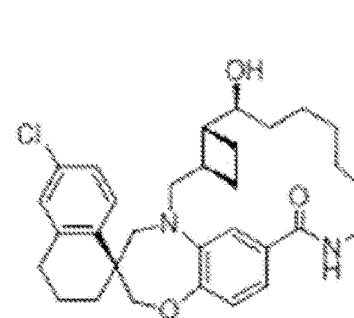
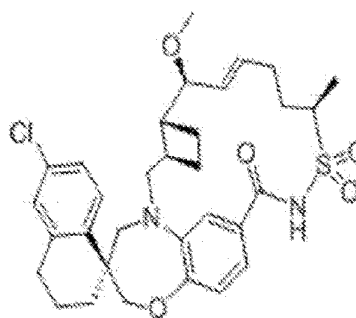
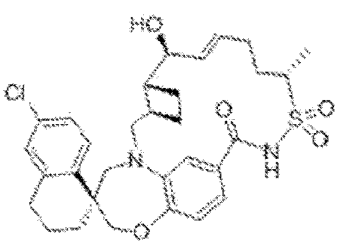
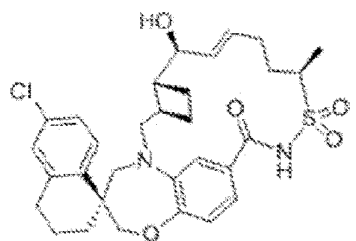
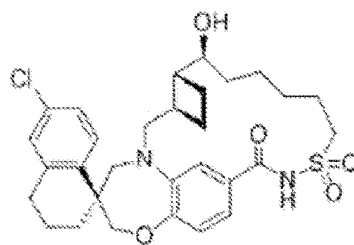
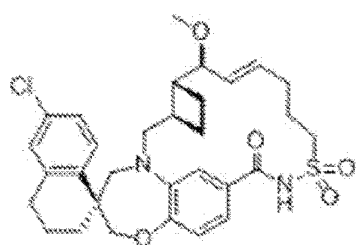
【化 5】



10

20

30

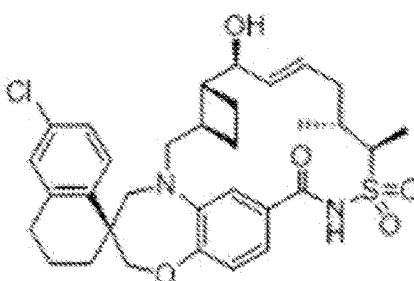
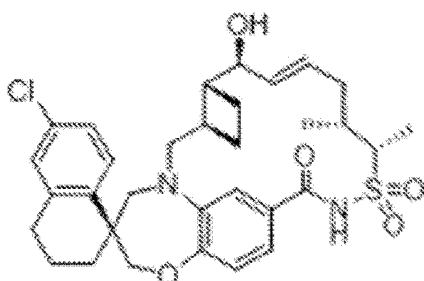
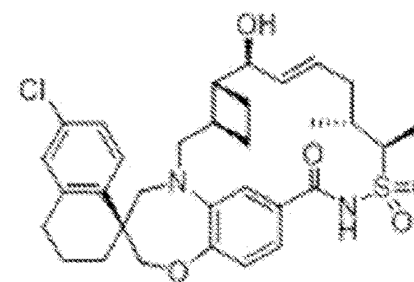
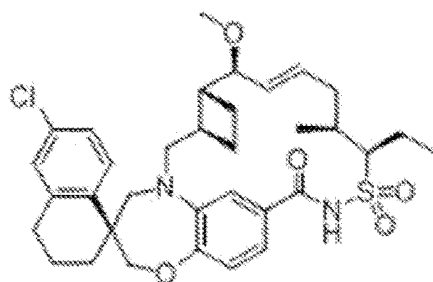
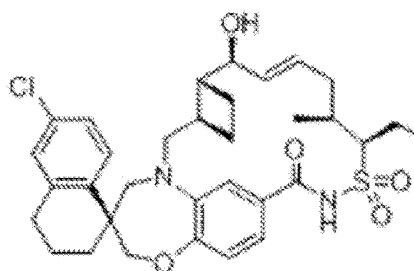
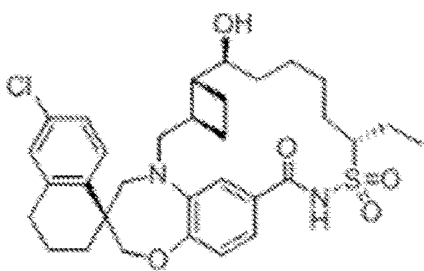
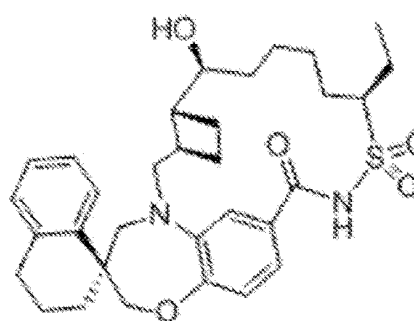
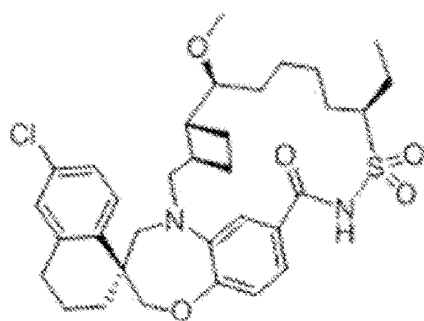
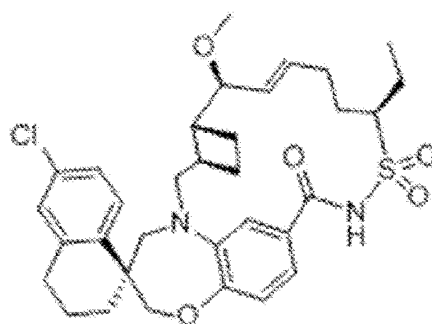
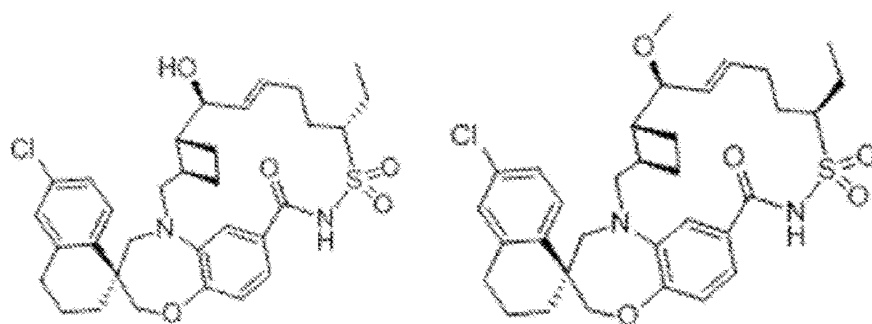


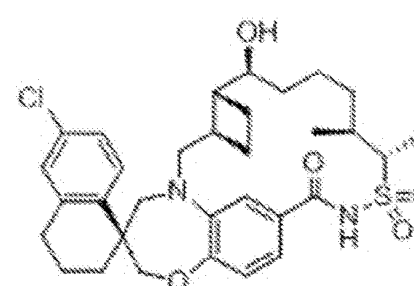
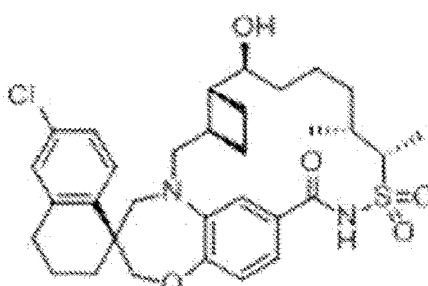
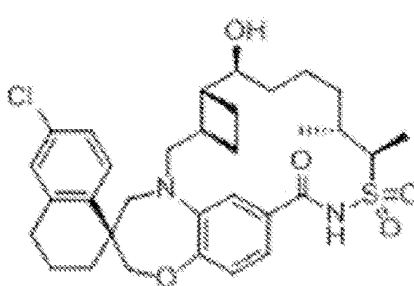
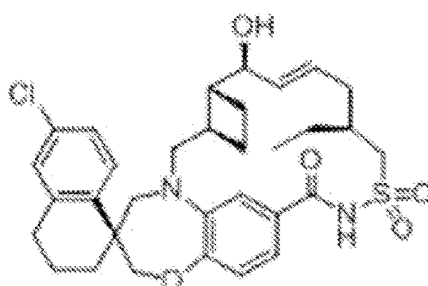
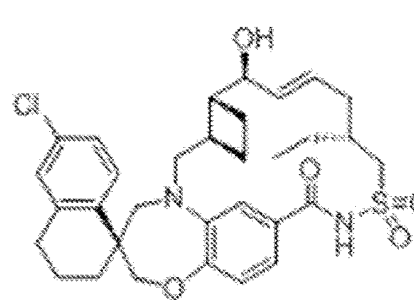
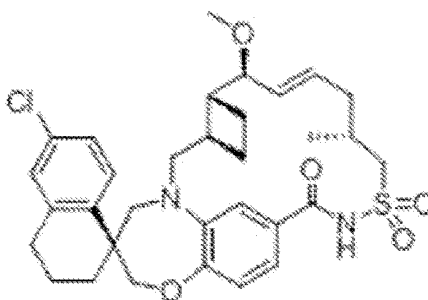
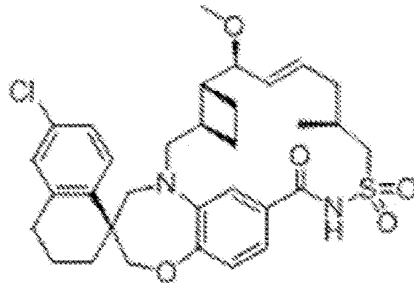
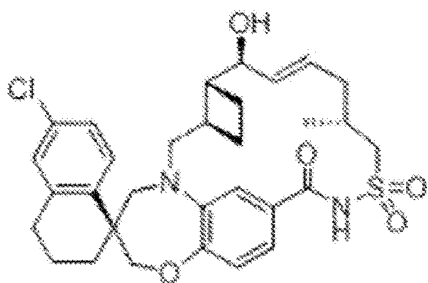
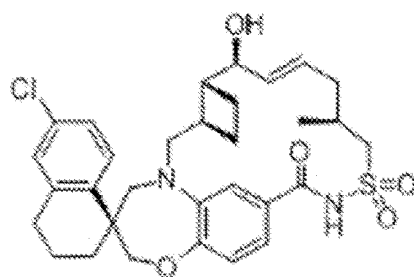
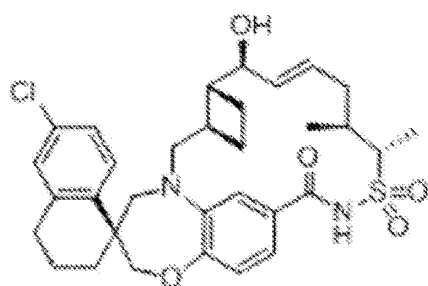
10

20

30

40



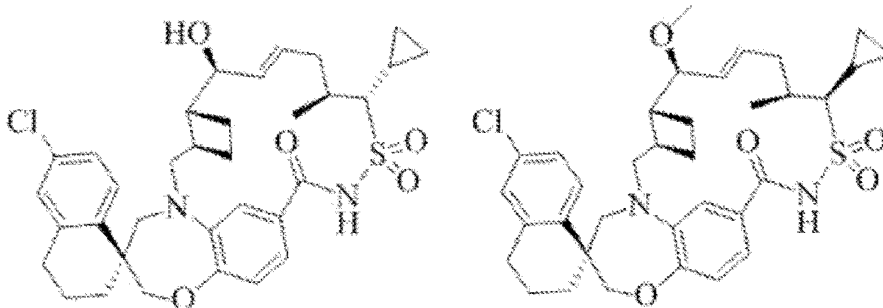
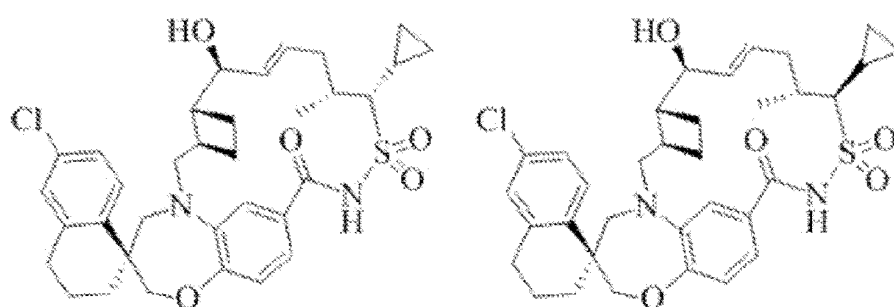
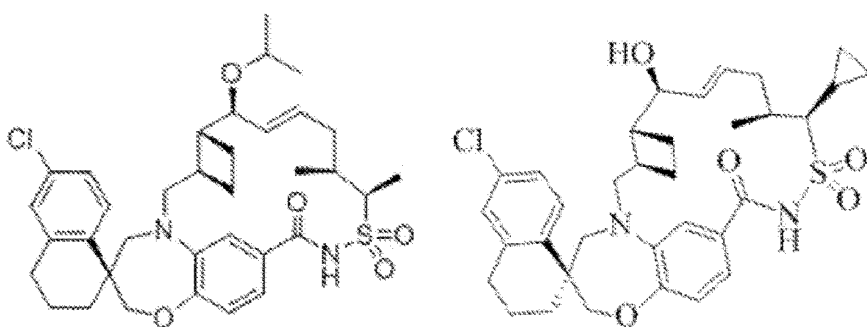
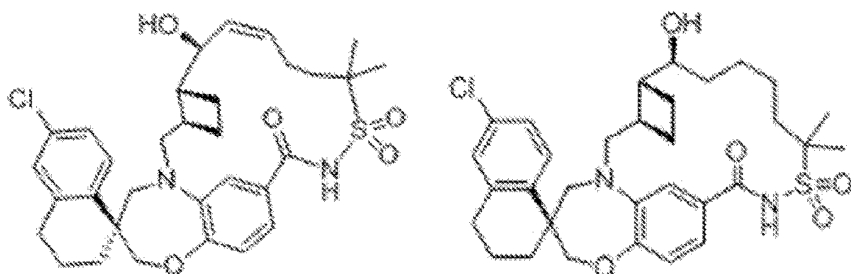
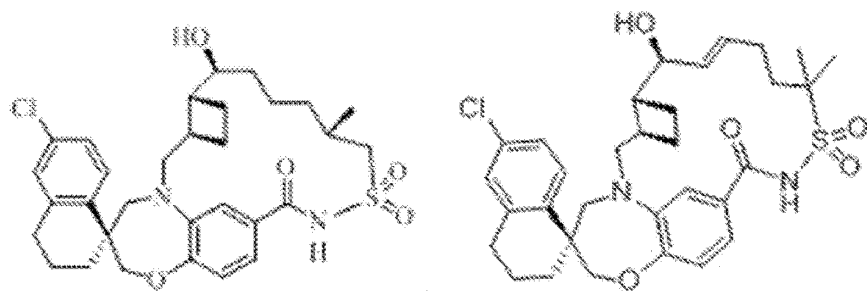


10

20

30

40

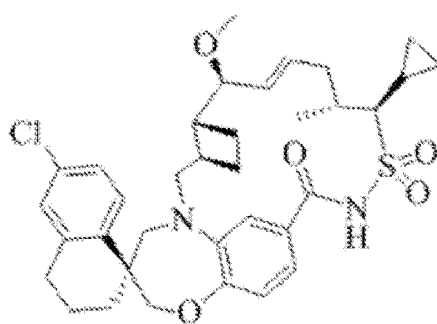
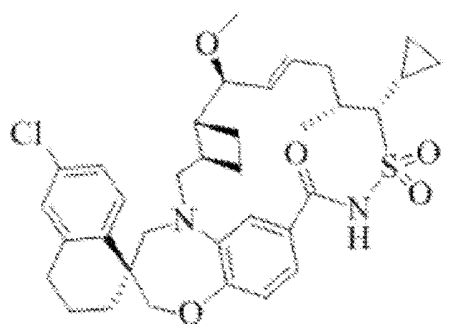


10

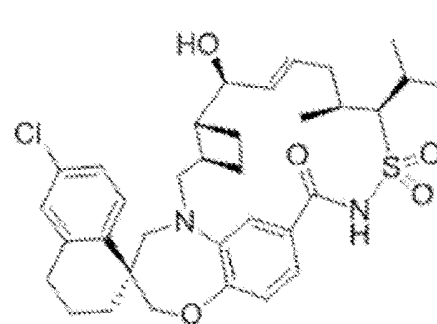
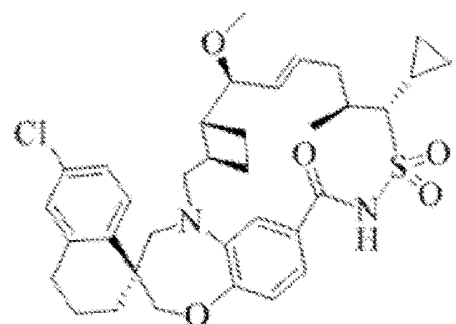
20

30

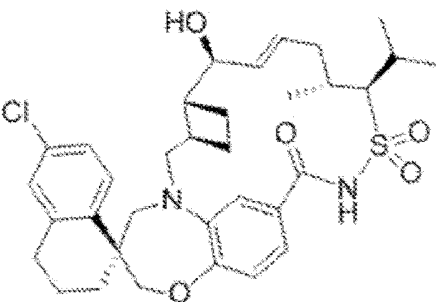
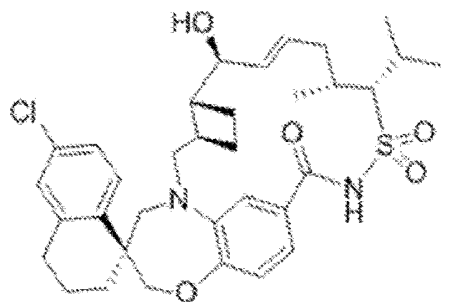
40



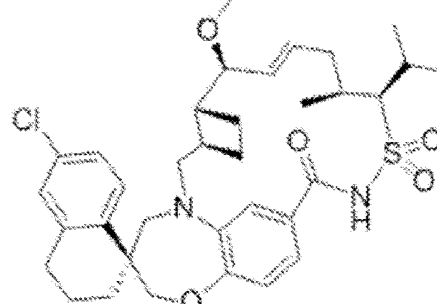
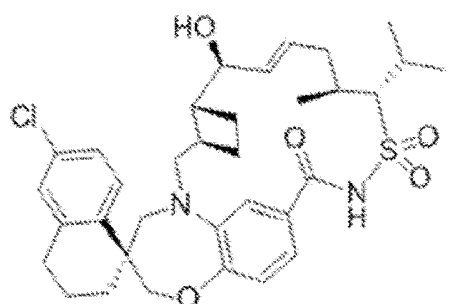
10



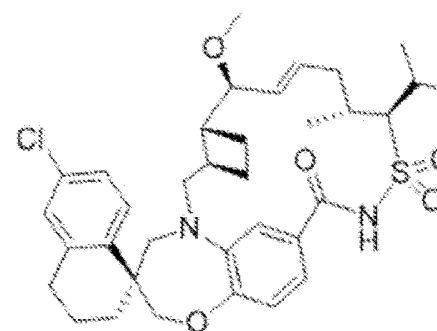
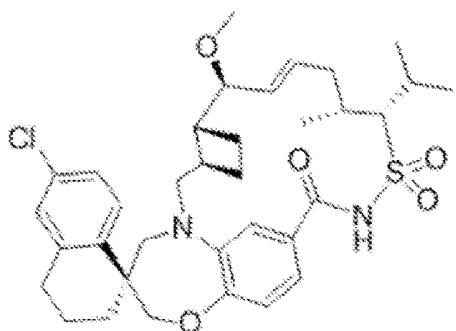
20

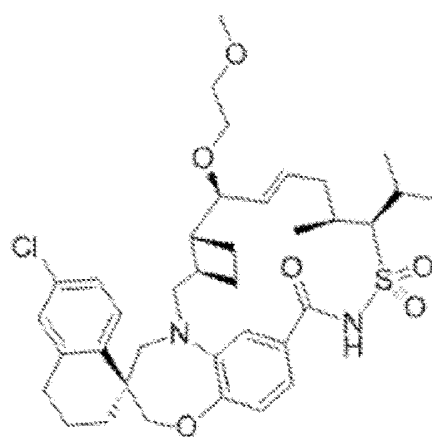
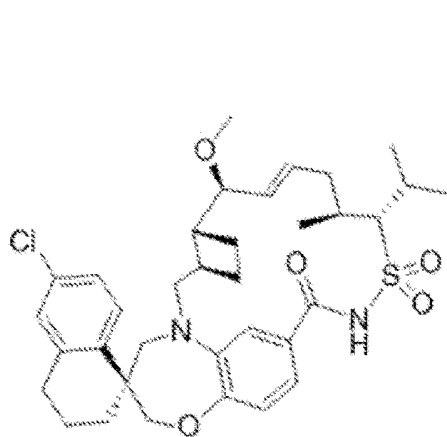


30

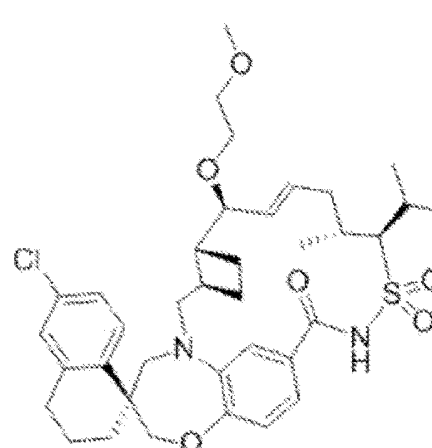
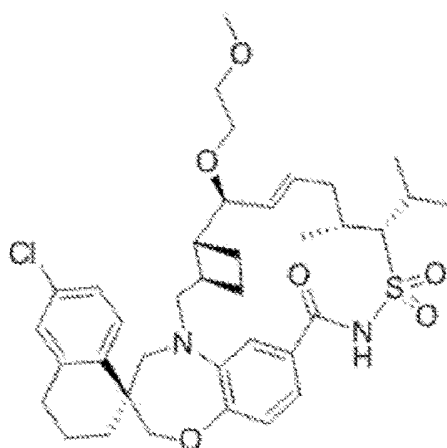


40

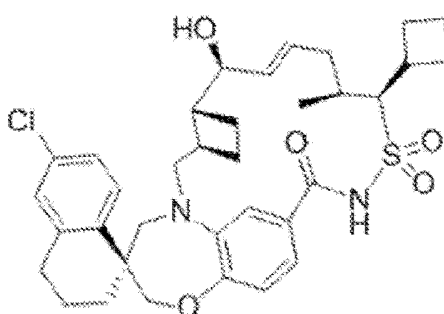
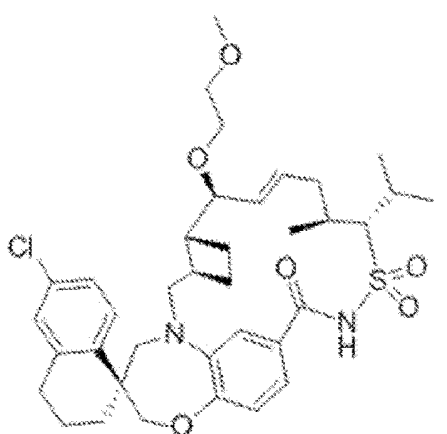




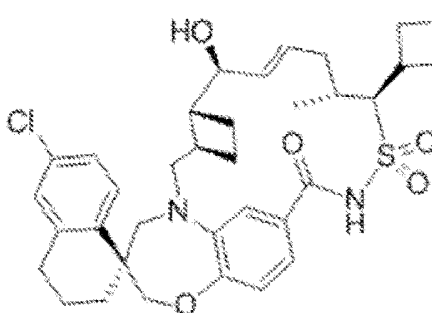
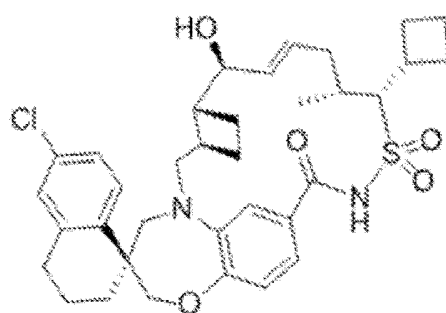
10



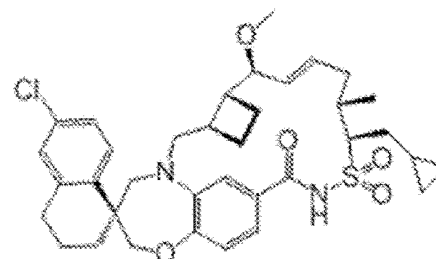
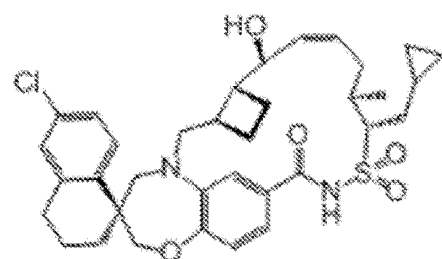
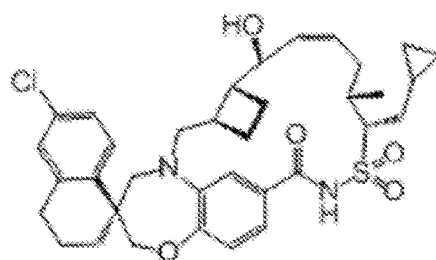
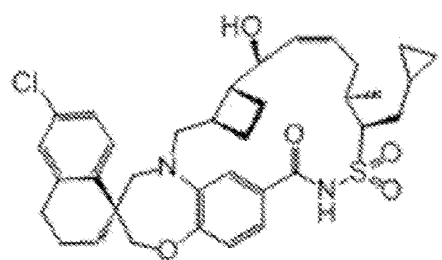
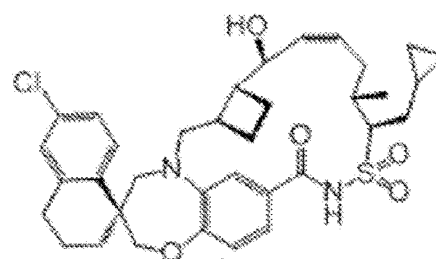
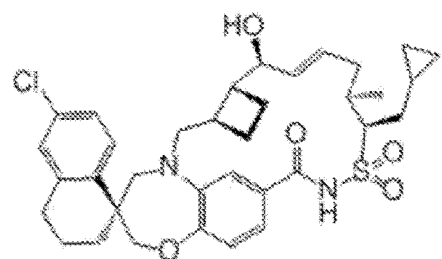
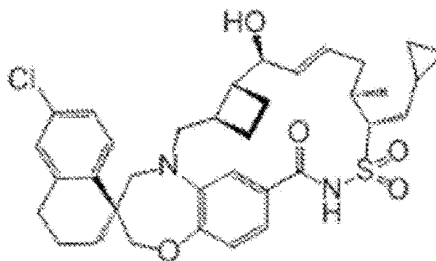
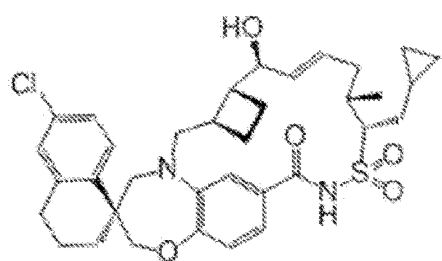
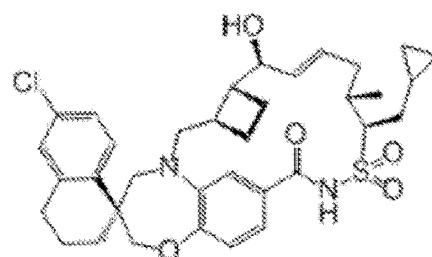
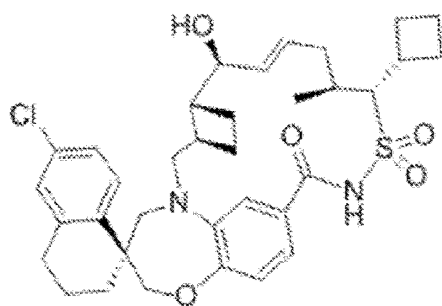
20

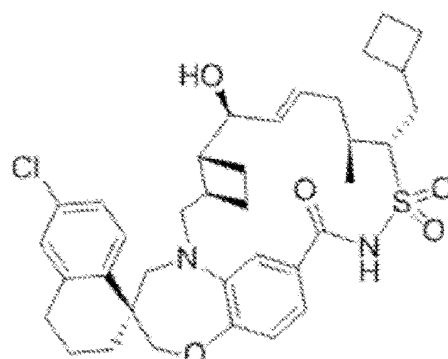
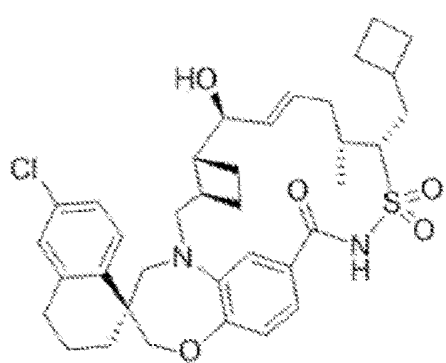


30

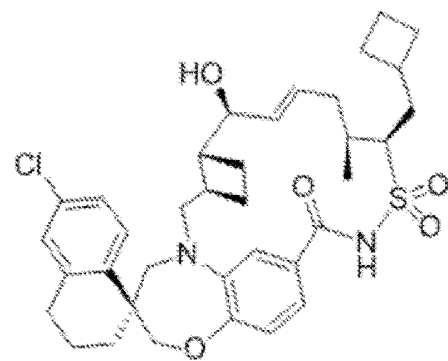
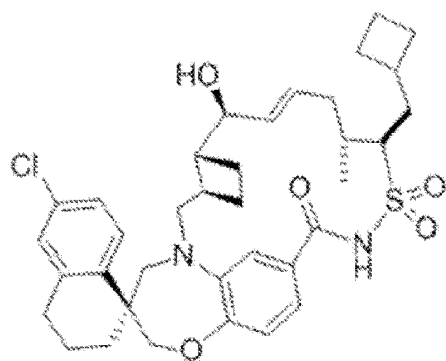


40

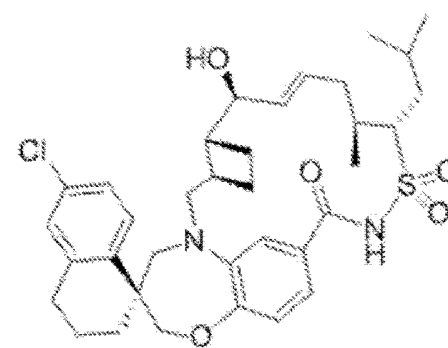
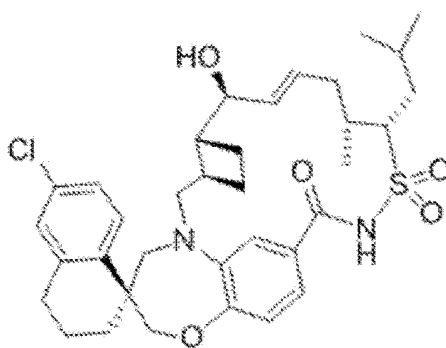




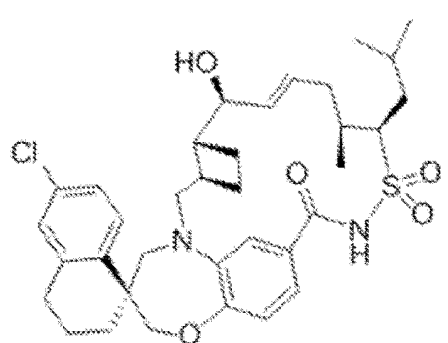
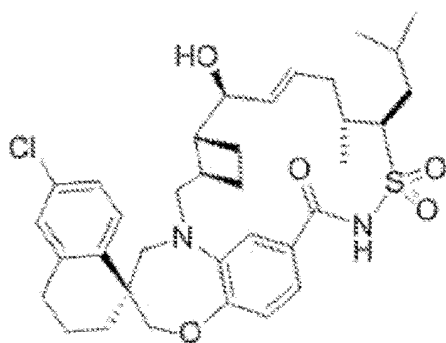
10



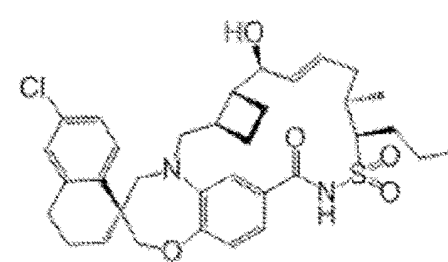
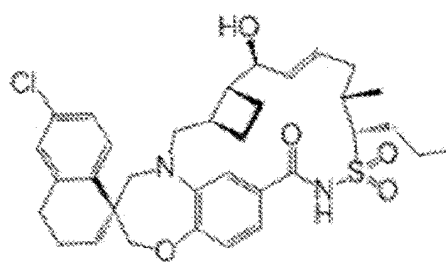
20

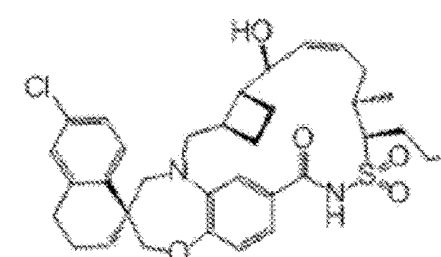
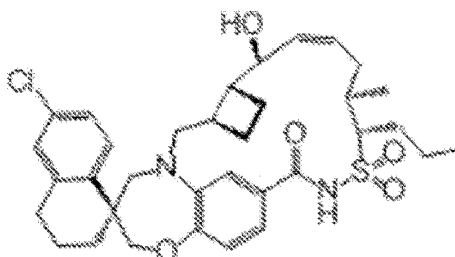
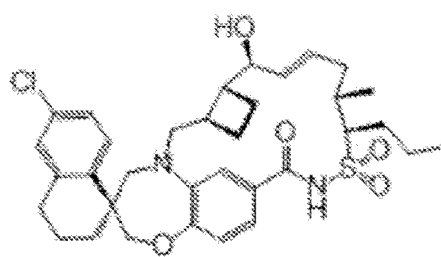
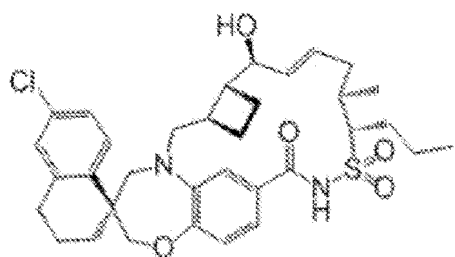


30

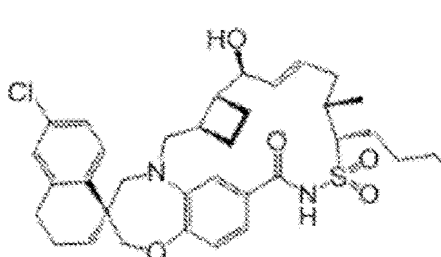
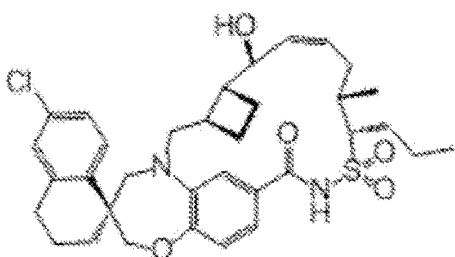


40

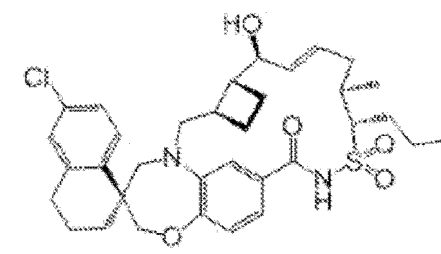
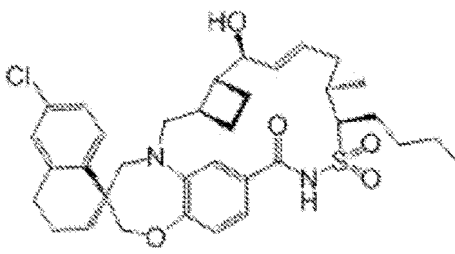




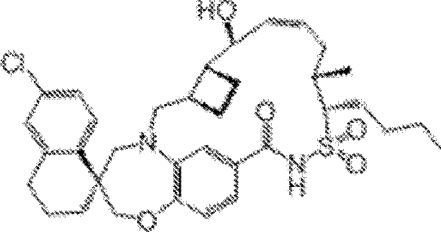
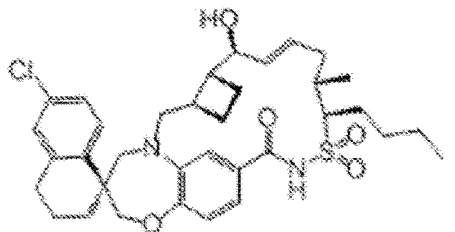
10



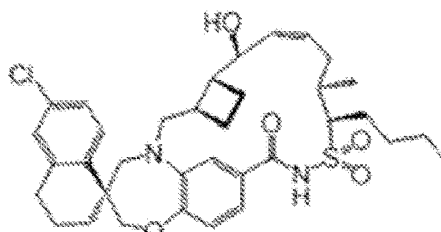
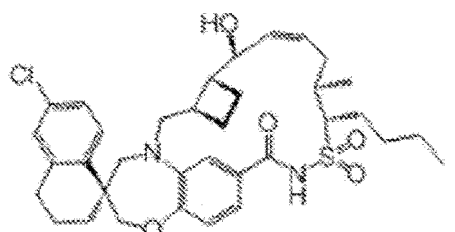
20

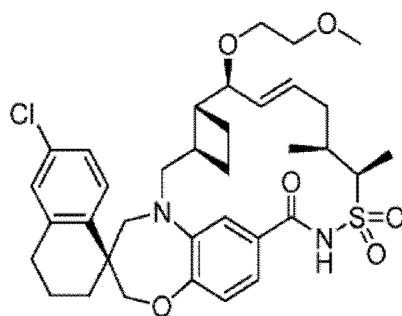
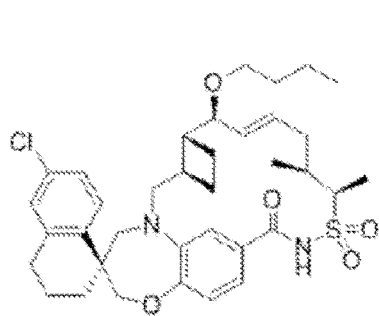


30

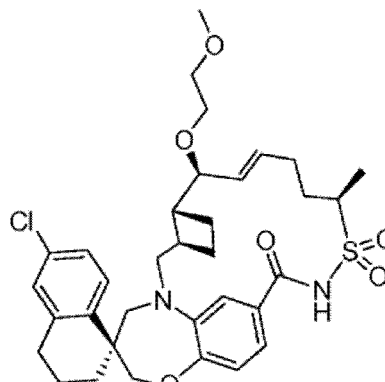
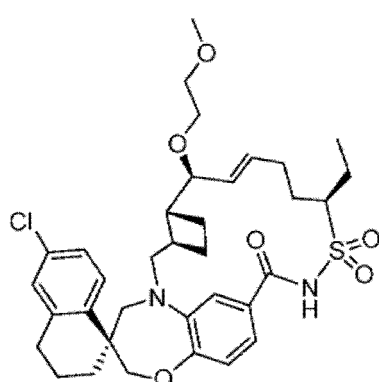


40

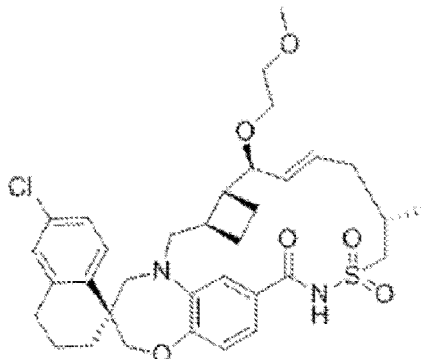
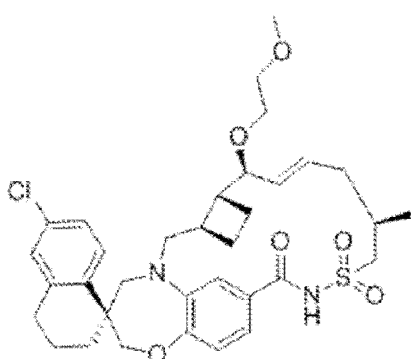




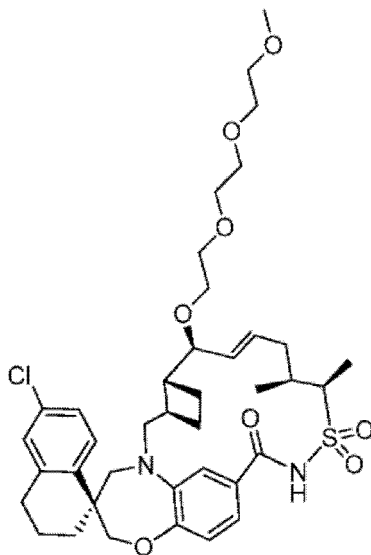
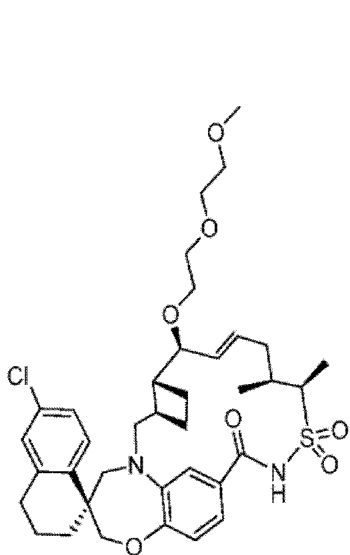
10



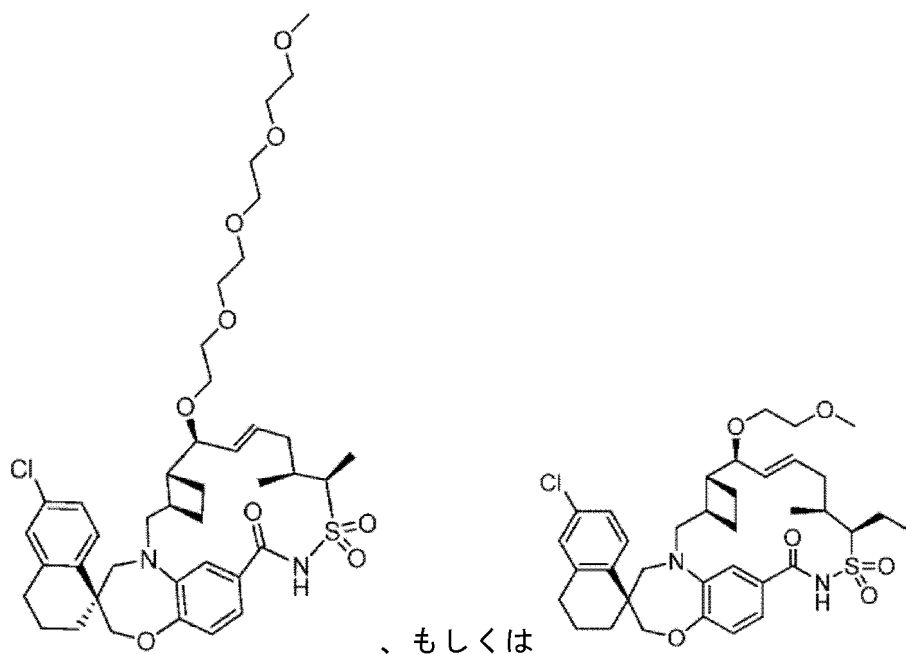
20



30



40



10

から選択される構造を有する化合物、またはその医薬的に許容可能な塩。

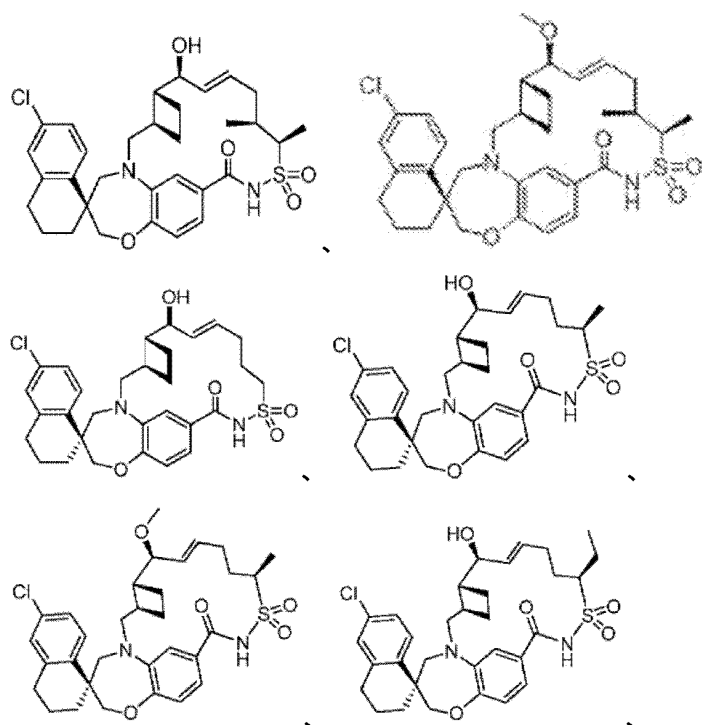
20

【請求項 10】

請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容可能な塩、及び医薬的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

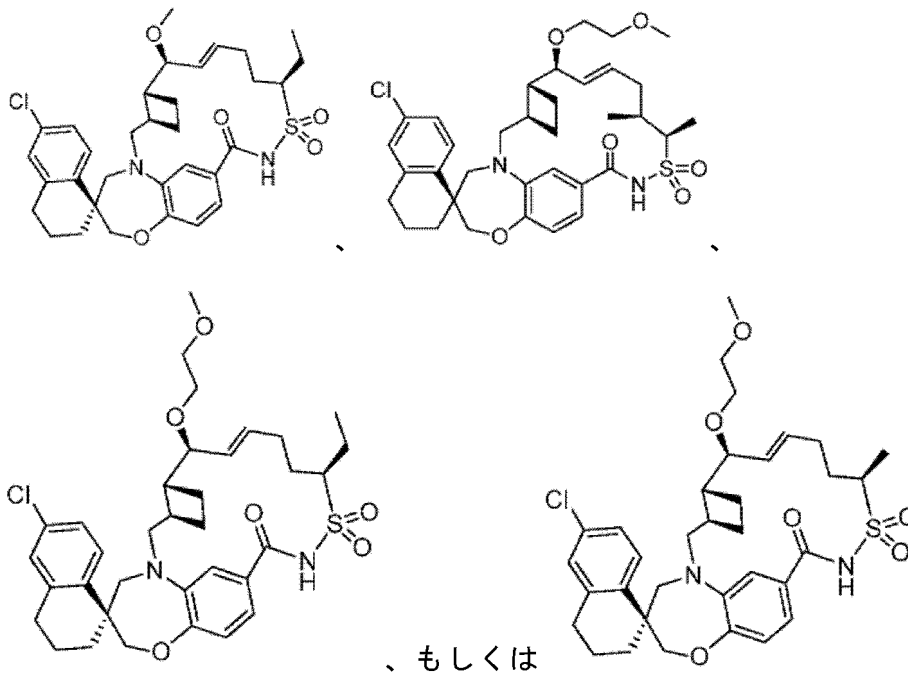
【請求項 11】

【化 6】



30

40



10

から選択される構造を有する化合物、またはその医薬的に許容可能な塩。

20

【請求項 1 2】

請求項 1 1 に記載の化合物、または前記その医薬的に許容可能な塩、及び医薬的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

骨髓細胞白血病 1 タンパク質 (M c l - 1) を阻害するための、細胞と接触させる、有効量の請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項または請求項 1 1 に記載の化合物を含む、細胞の (M c l - 1) の阻害をするための医薬組成物。

【請求項 1 4】

接触が、化合物を対象に投与することを含む、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

経口的、非経口的、注射を介して、吸入を介して、経皮的、または経粘膜的に投与される、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 1 6】

対象が、癌を患っている、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

治療上有効な量の、請求項 1 ～ 9 のいずれか、もしくは請求項 1 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容可能な塩を含む、癌の治療のための医薬組成物。

【請求項 1 8】

癌が、血液系腫瘍である、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

癌が、乳癌、結腸直腸癌、皮膚癌、メラノーマ、卵巣癌、腎癌、肺癌、非小細胞肺癌、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、白血病、及び急性骨髄性白血病からなる群から選択される、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 2 0】

癌が、多発性骨髄腫である、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

治療上有効な量の追加の医薬的に活性な化合物をさらに含む、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記追加の医薬的に活性な化合物が、カルフィルゾミブである、請求項 2 1 に記載の医

50

薬組成物。

【請求項 2 3】

対象における癌の治療のための薬剤の製造のための、請求項 1～9 のいずれか 1 項または請求項 1 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 2 4】

癌を治療するための薬剤の調製における、請求項 1～9 のいずれか 1 項または請求項 1 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 2 5】

癌が、血液系腫瘍である、請求項 2 4 に記載の化合物の使用。

【請求項 2 6】

癌が、乳癌、結腸直腸癌、皮膚癌、メラノーマ、卵巣癌、腎癌、肺癌、非小細胞肺癌、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、白血病、及び急性骨髄性白血病からなる群から選択される、請求項 2 4 に記載の化合物の使用。

【請求項 2 7】

癌が、多発性骨髄腫である、請求項 2 4 に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2014年8月29日に出願の米国仮出願第62/043,929号の利益を主張し、当該文献は、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、骨髄細胞白血病1タンパク質(myeloid cell leukemia 1 protein)(Mcl-1、MCL-1またはMCL1とも略される)を阻害する化合物、当該化合物を使用した、癌などの疾患または状態の治療方法、及び当該化合物を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0003】

ヒトの癌に共通する特徴の1つは、Mcl-1を過剰発現することである。Mcl-1が過剰発現することで、癌細胞のプログラム細胞死(アポトーシス)の進行が妨げられ、広範な遺伝子の損傷が生じているにもかかわらず、癌細胞が生き延びることが可能となる。

【0004】

Mcl-1は、タンパク質のBcl-2ファミリーのメンバーである。Bcl-2ファミリーは、アポトーシス促進性のメンバー(BAX及びBAKなど)を含み、当該メンバーは、活性化に際して、ミトコンドリア外膜においてホモオリゴマーを形成し、当該ホモオリゴマーは、アポトーシス誘発段階であるポア形成及びミトコンドリア内容物の漏出を引き起こす。Bcl-2ファミリーの抗アポトーシス性であるメンバー(Bcl-2、Bcl-XL、及びMcl-1など)は、BAX及びBAKの活性を遮断する。他のタンパク質(BID、BIM、BIK、及びBADなど)は、さらなる制御機能を示す。

【0005】

Mcl-1の阻害剤が、癌の治療に有用であり得ることが研究によって示された。MCL-1は、多数の癌において過剰発現される。Beroukhi et al. (2010) Nature 463, 899-90を参照のこと。Mcl-1抗アポトーシス性遺伝子及びBcl-2-1-1抗アポトーシス性遺伝子を取り巻く増幅環境を有する癌細胞は、生存のためにこうした遺伝子の発現に依存している。Beroukhi et al. MCL-1は、多数の癌細胞におけるアポトーシスを再開させるための関連標的である。G. Lessene, P. Czabotar and P. Colman, Nat. Rev. Drug. Discov., 2008, 7, 989-1000、C. Akgul Cell. Mol. Life Sci. Vol. 66, 2009、及びArthur M. Mandelini II, Richard M. Pope, Expert Opi

10

20

30

40

50

n. Ther. Targets (2007) 11 (3) : 363-373を参照のこと。
【0006】

Mc1-1阻害剤の調製及び製剤化するための新たな組成物及び方法があれば有用であろう。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Beroukhim et al. (2010) Nature 463, 899-90

【非特許文献2】G. Lessene, P. Czabotar and P. Colman, Nat. Rev. Drug. Discov., 2008, 7, 989-1000 10

【非特許文献3】C. Akgul Cell. Mol. Life Sci. Vol. 66, 2009

【非特許文献4】Arthur M. Mandelin II, Richard M. Pope, Expert Opin. Ther. Targets (2007) 11 (3) : 363-373

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】実施例4の化合物の、Mc1-1阻害剤としてのインビボでの効力を示す。

【図2】実施例17の化合物の、Mc1-1阻害剤としてのインビボでの効力を示す。 20

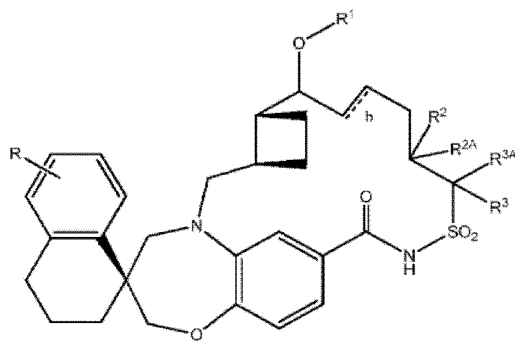
【図3】実施例20の化合物の、Mc1-1阻害剤としてのインビボでの効力を示す。

【発明の概要】

【0009】

1つの実施形態では、本発明は、式Iの化合物、

【化1】



を提供し、式中、

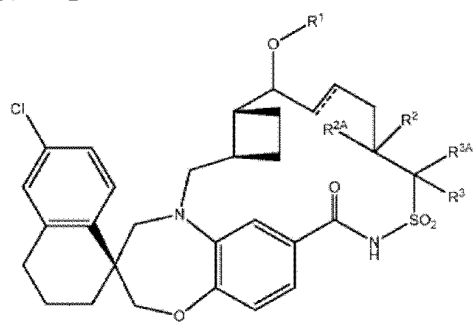
【化2】

という記号によって示されるbは、一重またはシスもしくはトランスであり得る二重の化学結合であり；Rは、ハロであり；R¹は、H、C₁₋₆アルキル、及び(CH₂CH₂O)_nCH₃であり、ここで、nは1~4の整数であり；R²は、HまたはC₁₋₆アルキルであり；R^{2A}は、HまたはC₁₋₆アルキルであり；R³は、HまたはC₁₋₆アルキルであり；ならびにR^{3A}は、H、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、または(CH₂)_m-C₃₋₆シクロアルキルであり、ここで、mは1~4の整数である。1つの実施形態では、Rは、Clである。1つの実施形態では、R¹は、C₁₋₆アルキルである。別の実施形態では、R¹は、CH₃である。1つの実施形態では、R²は、Hであり、R^{2A}は、C₁₋₆アルキルである。1つの実施形態では、R³は、Hであり、R^{3A}は、C₁₋₆アルキルである。別の実施形態では、bは、2重結合を示す。 40

【0010】

本発明のいくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式IIの化合物、 50

【化 3】



(I I)

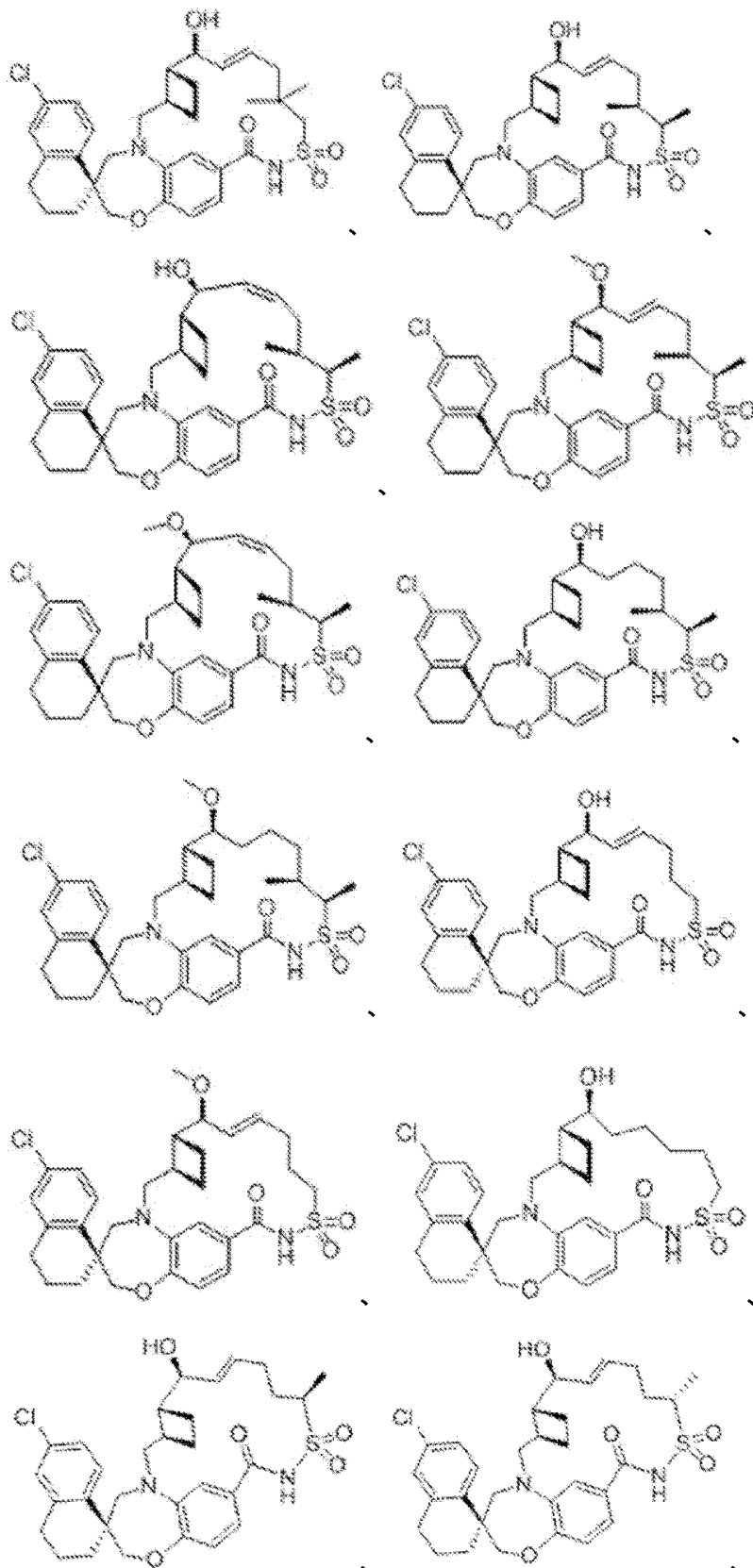
10

であり、式中、 R^1 、 R^2 、 R^{2A} 、 R^3 、及び R^{3A} は、上に定義されるものである。

【0011】

本発明のいくつかの実施形態では、本発明は、上または下に記載の実施形態のいずれかと関連して、下記の構造を有する化合物：

【化 4】

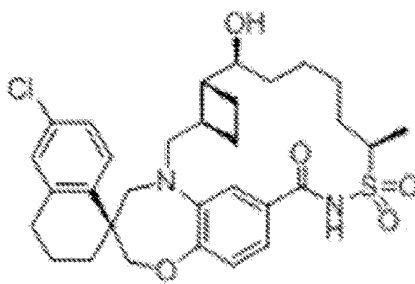
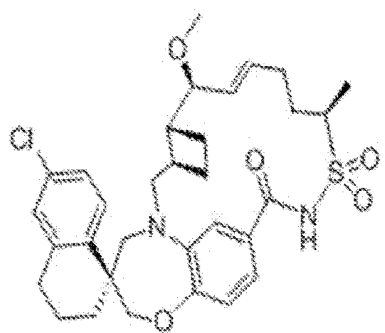


10

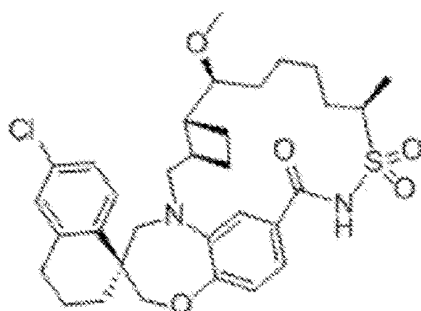
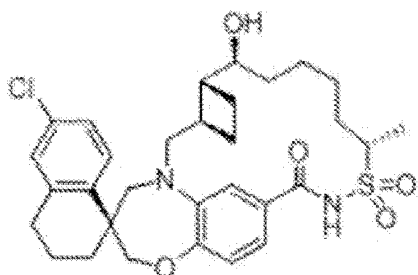
20

30

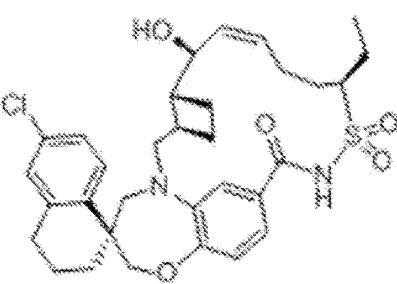
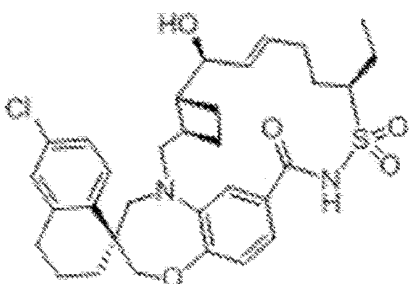
40



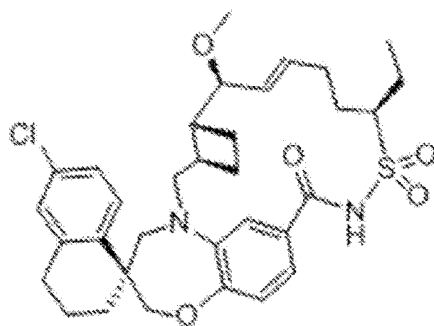
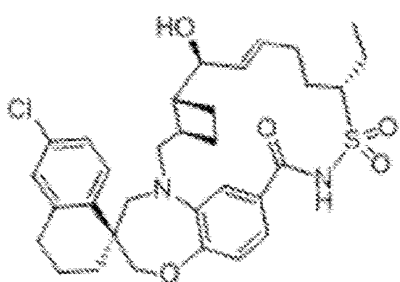
10



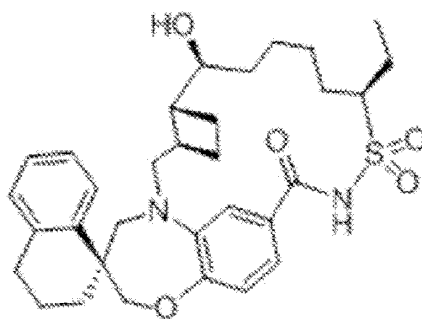
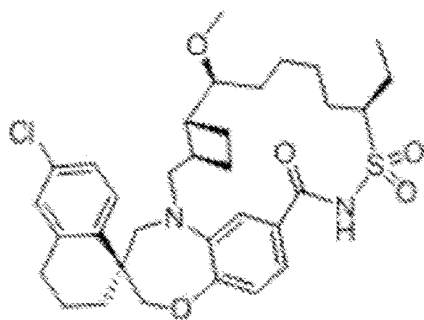
20

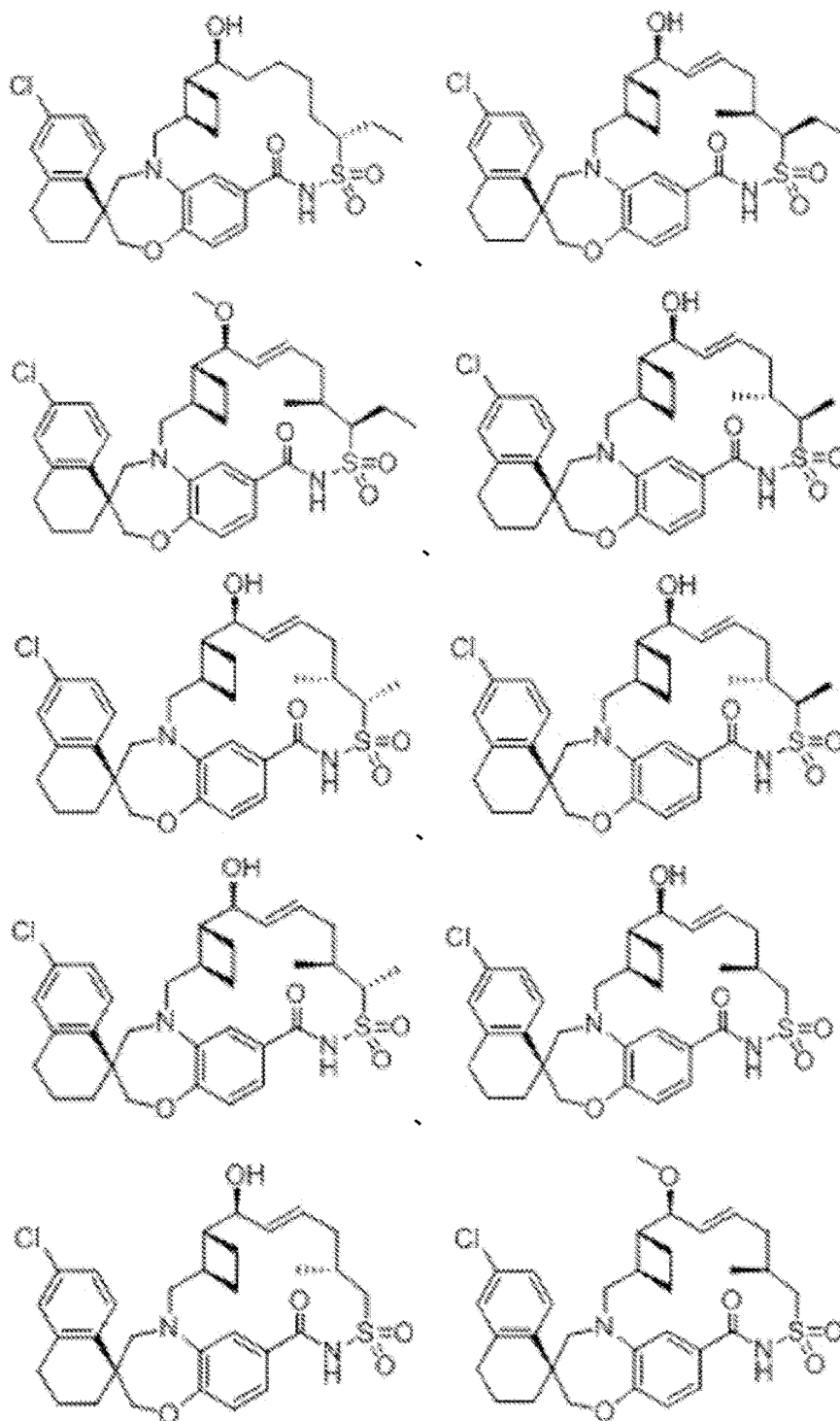


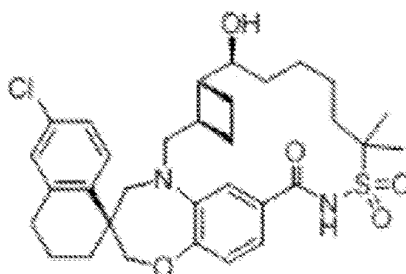
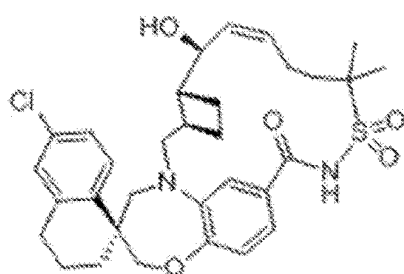
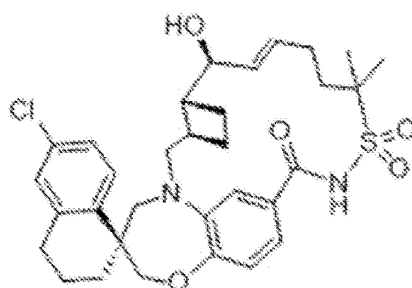
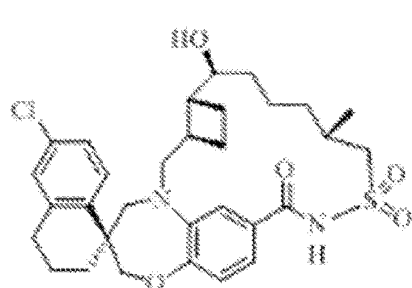
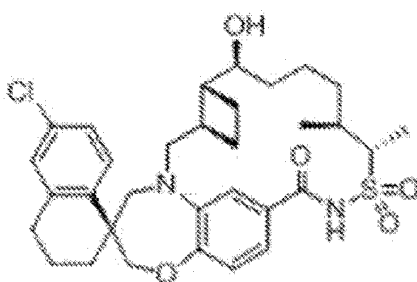
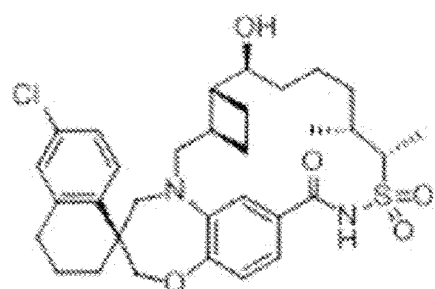
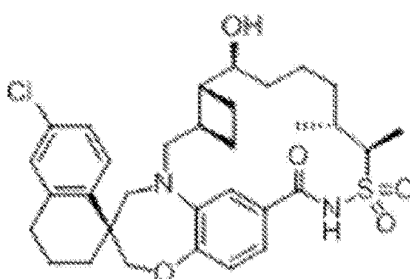
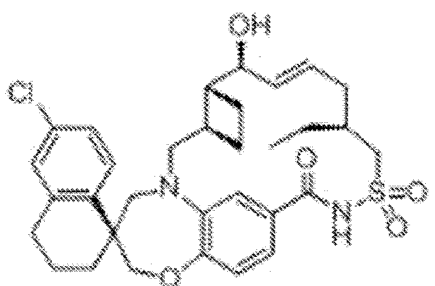
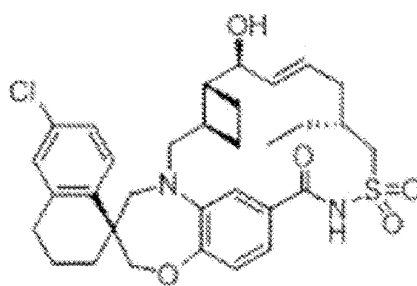
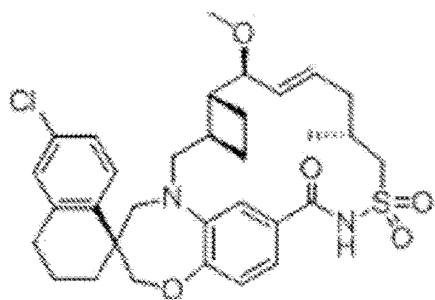
30



40





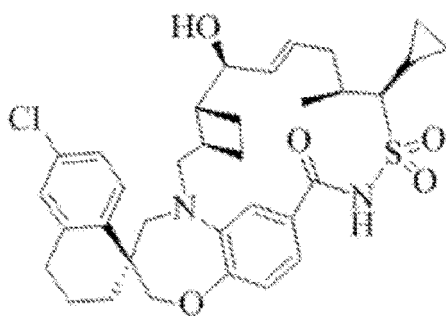
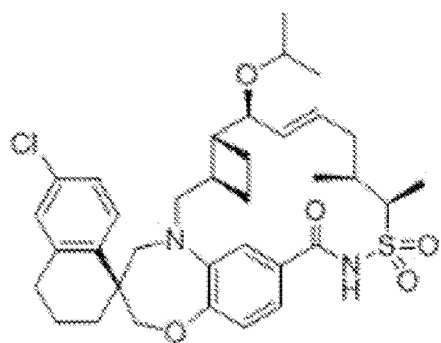


10

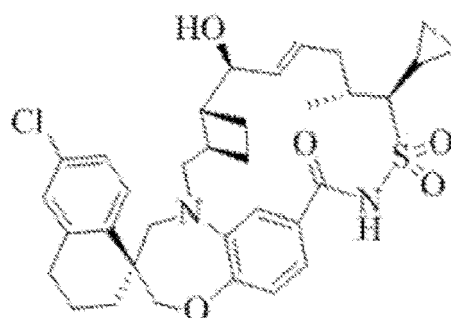
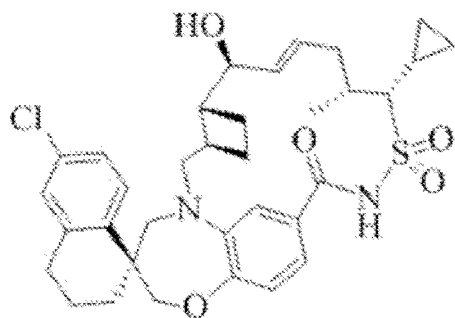
20

30

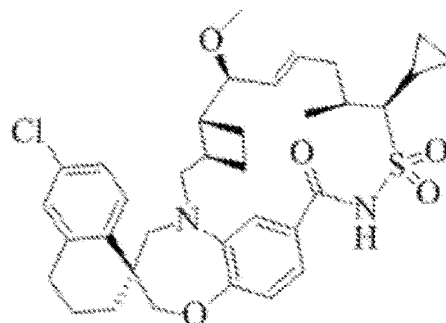
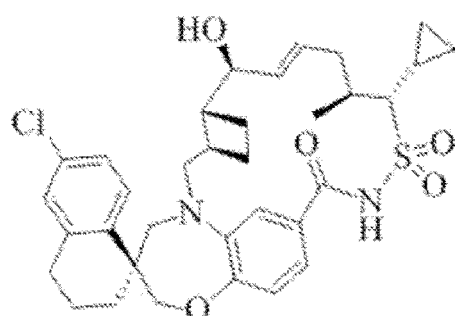
40



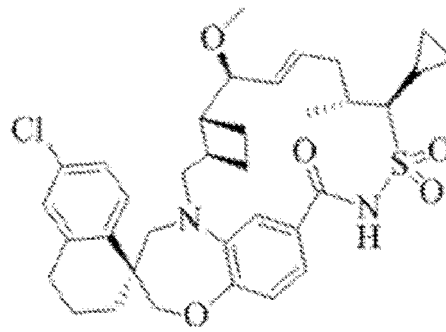
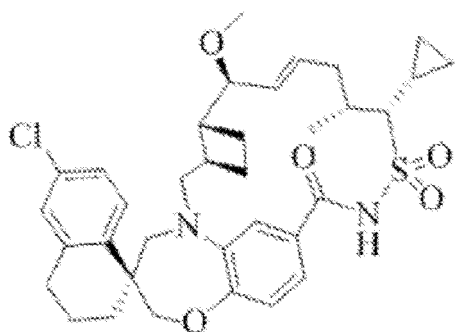
10



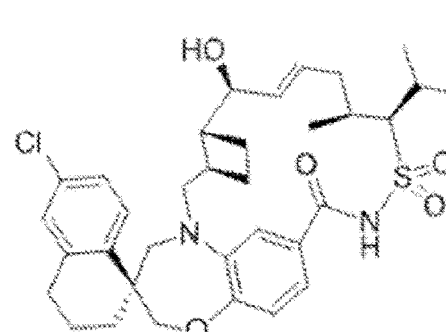
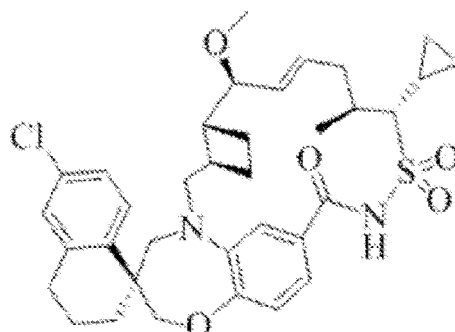
20

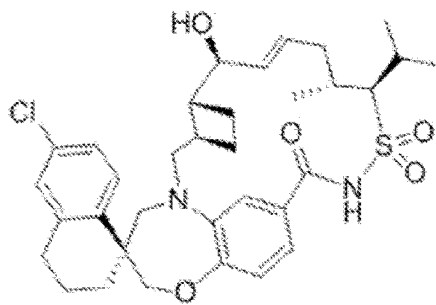
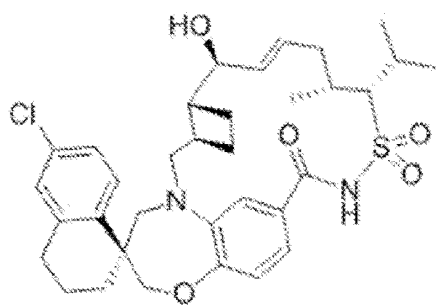


30

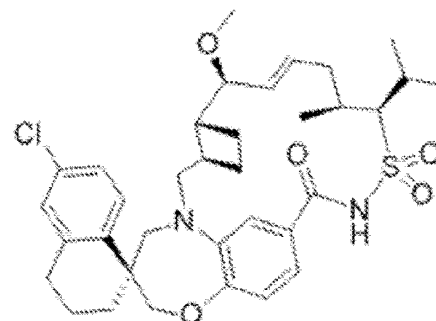
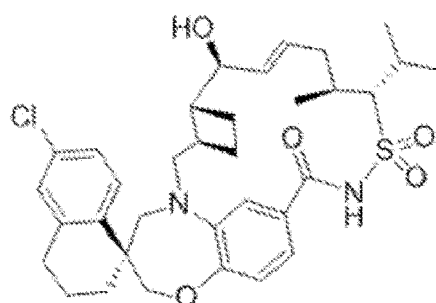


40

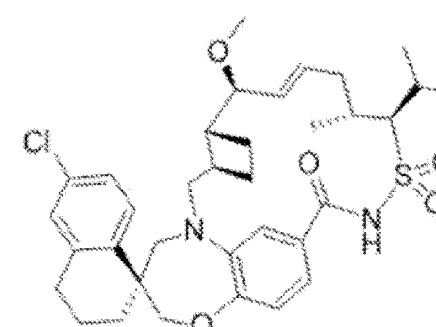
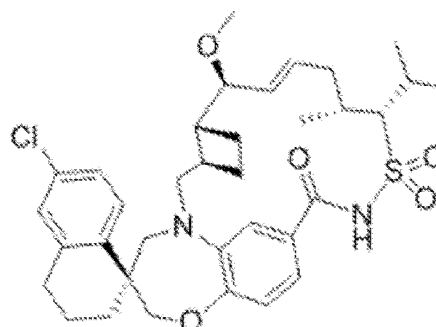




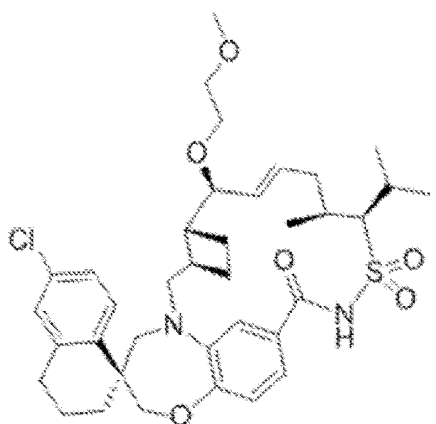
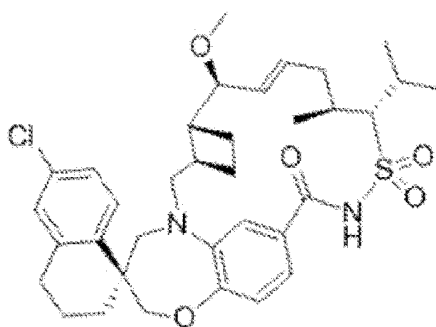
10



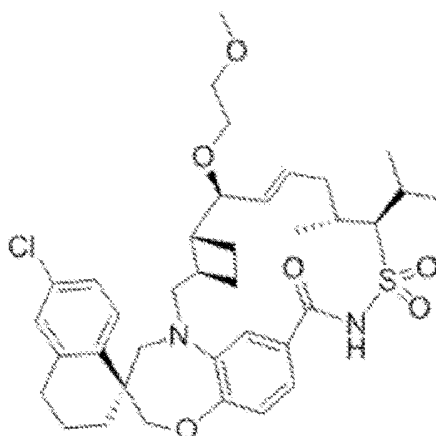
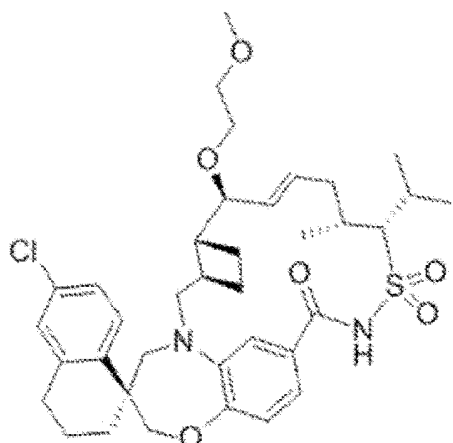
20



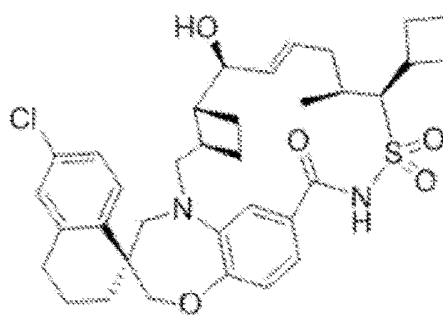
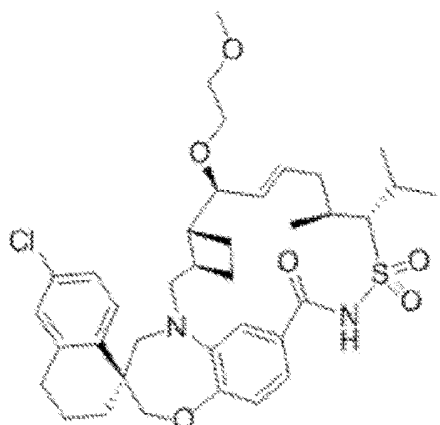
30



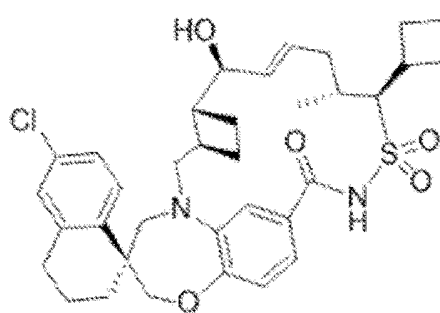
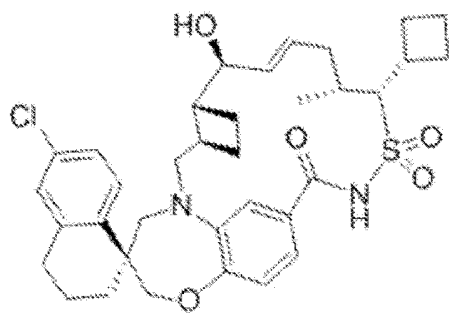
40



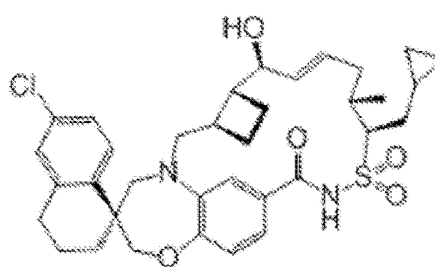
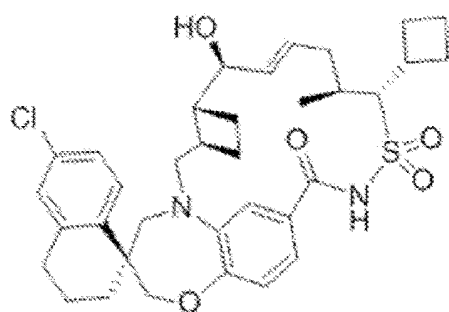
10



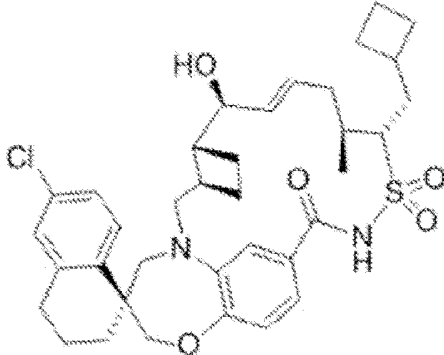
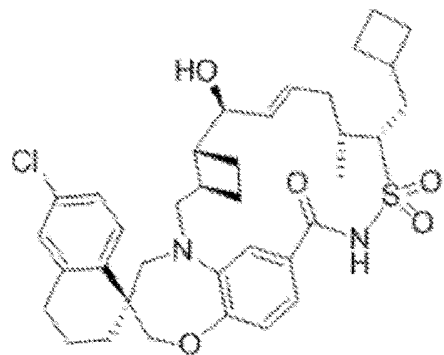
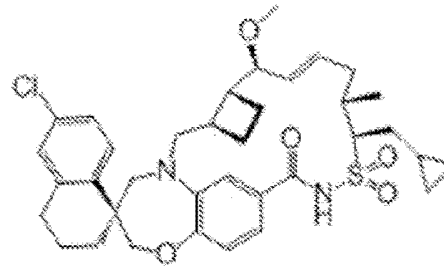
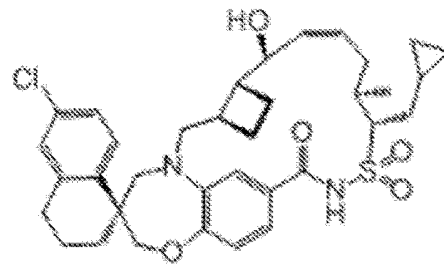
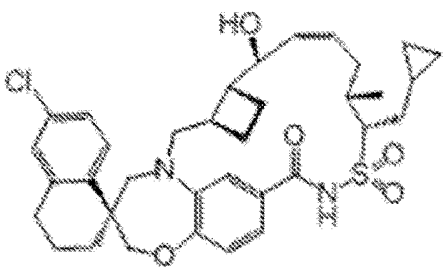
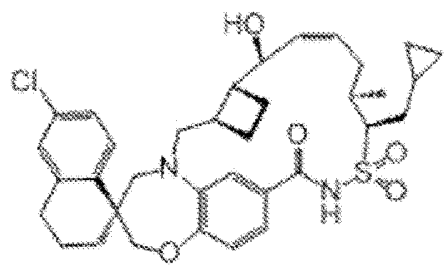
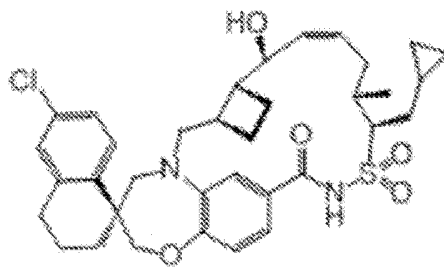
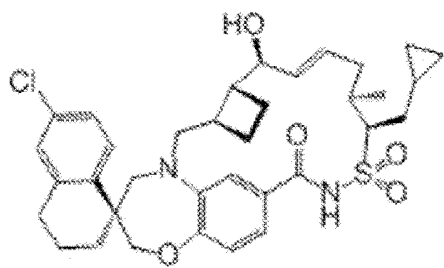
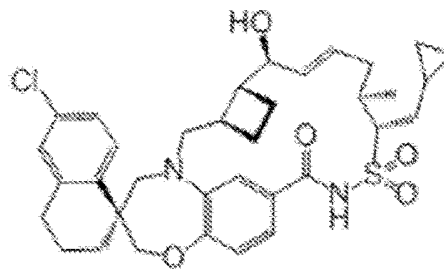
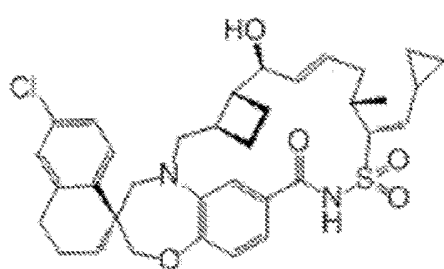
20



30



40

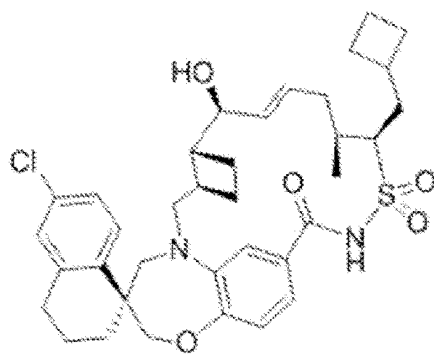
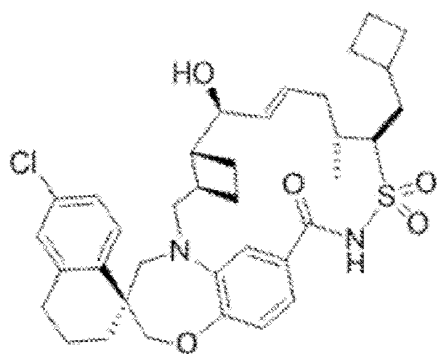


10

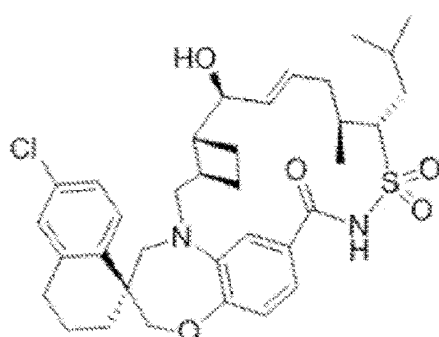
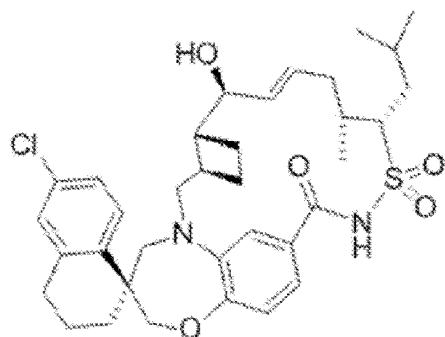
20

30

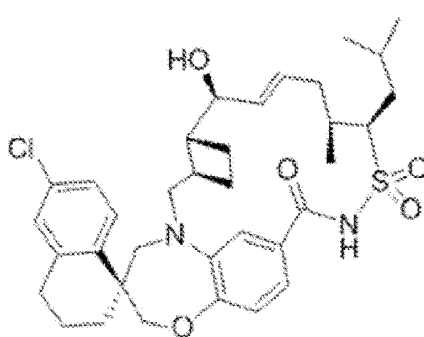
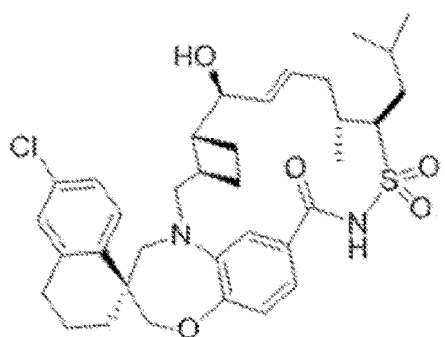
40



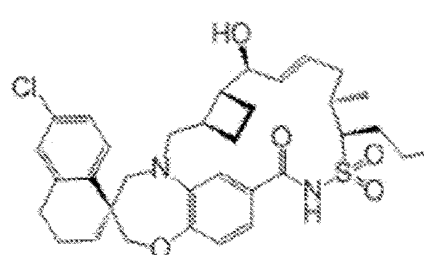
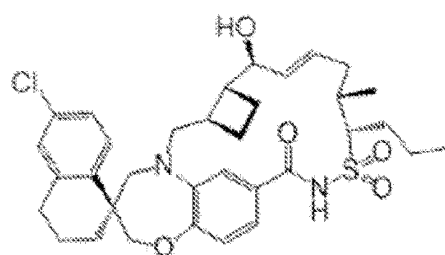
10



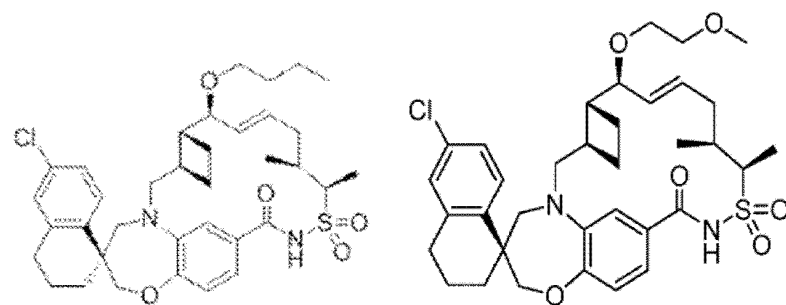
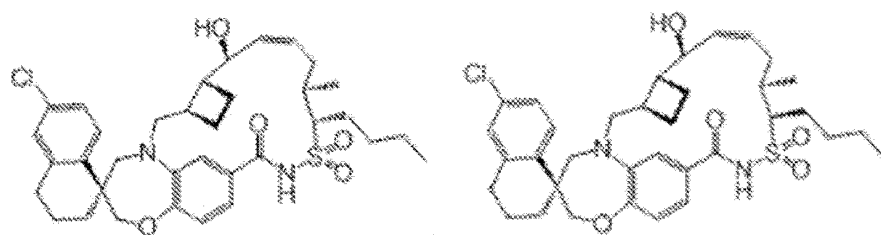
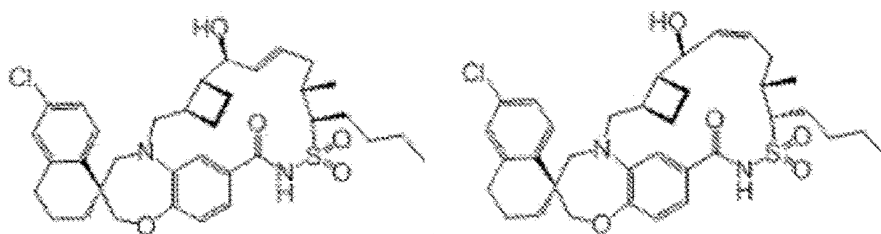
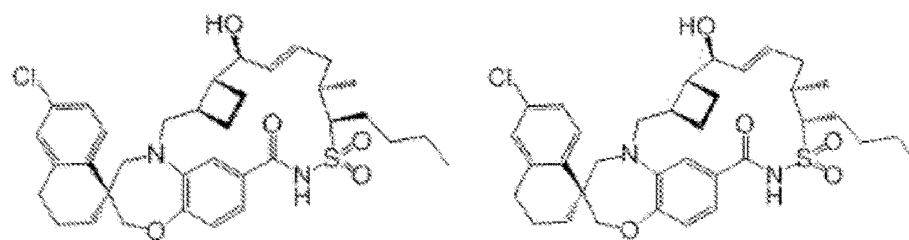
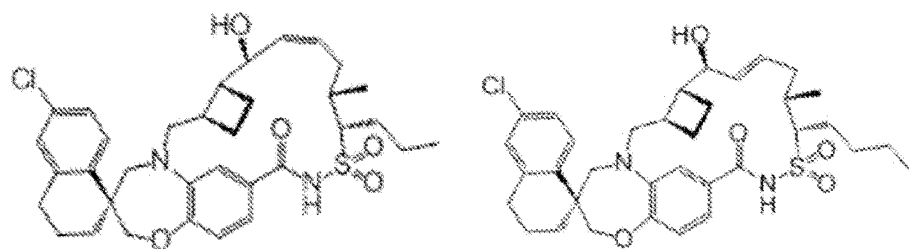
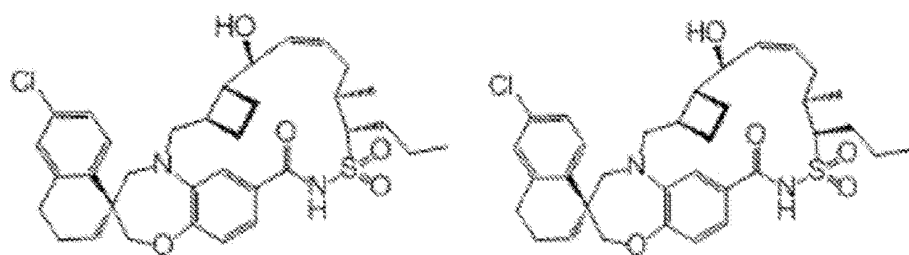
20



30



40

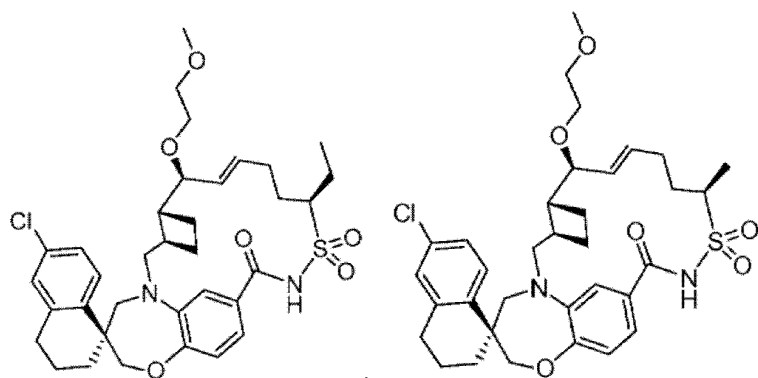


10

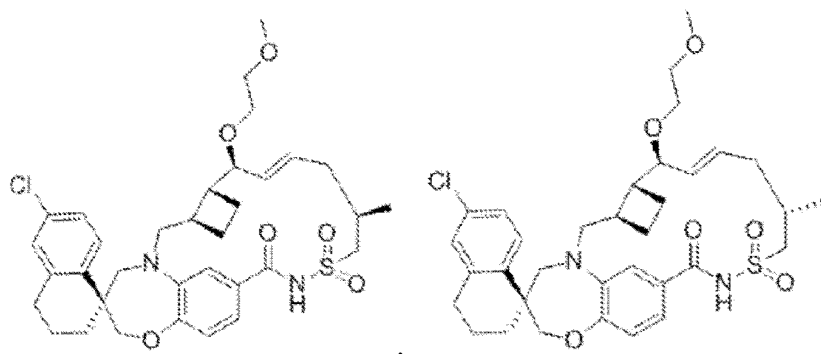
20

30

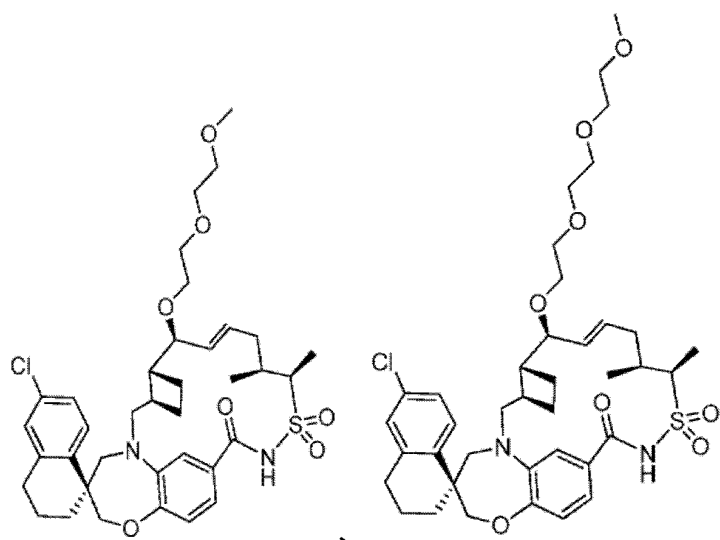
40



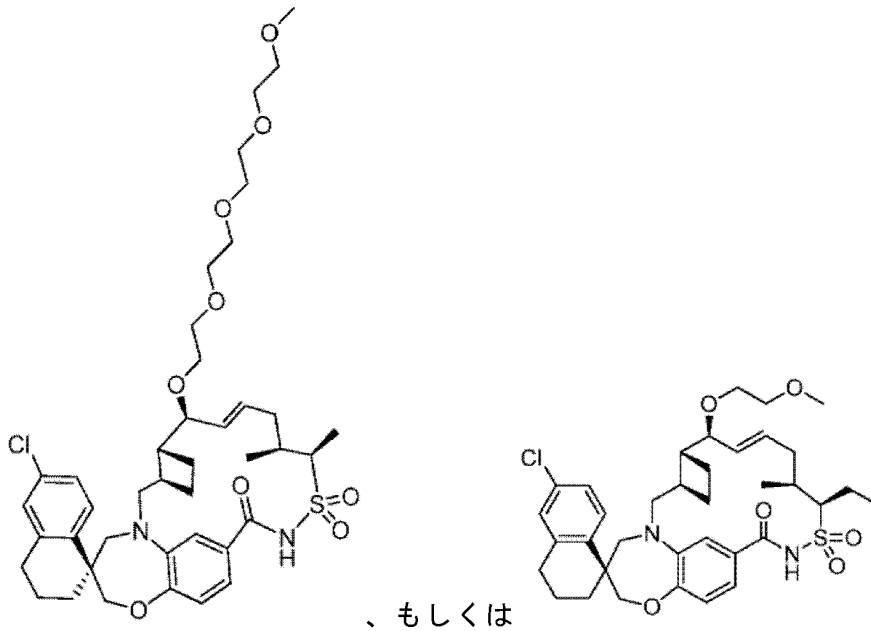
10



20



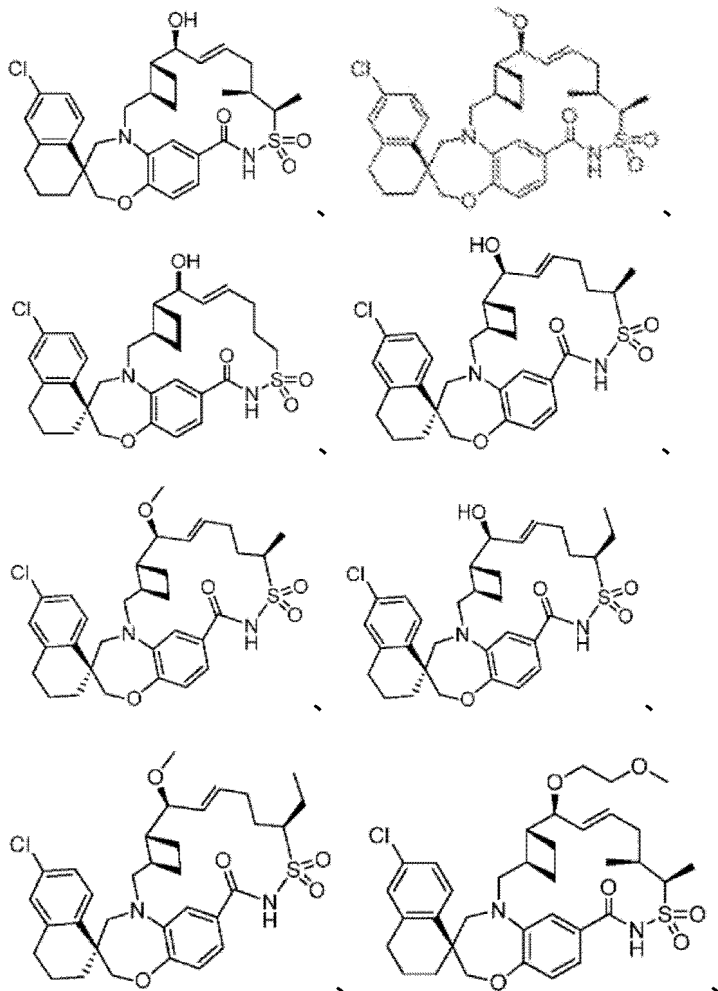
30



またはその医薬的に許容可能な塩、及び医薬的に許容可能な賦形剤を提供する。

【0012】

本発明の1つの実施形態は、上または下に記載の実施形態のいずれかと関連して、
【化5】

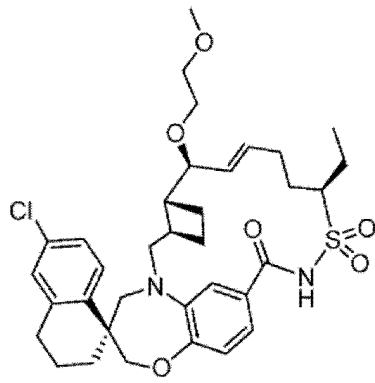


10

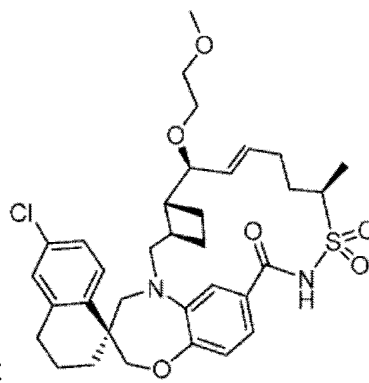
20

30

40



、もしくは



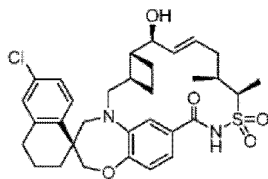
10

から選択される構造を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩、及び医薬的に許容可能な賦活剤を対象とする。

【0013】

本発明の1つの実施形態は、上または下に記載の実施形態のいずれかと関連して、

【化6】



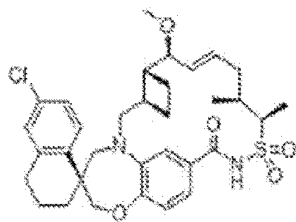
20

の構造を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩、及び医薬的に許容可能な賦活剤を対象とする。

【0014】

本発明の別の実施形態は、上または下に記載の実施形態のいずれかと関連して、

【化7】



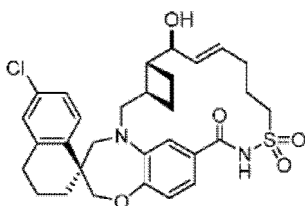
30

の構造を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩、及び医薬的に許容可能な賦活剤を対象とする。

【0015】

本発明の別の実施形態は、上または下に記載の実施形態のいずれかと関連して、

【化8】



40

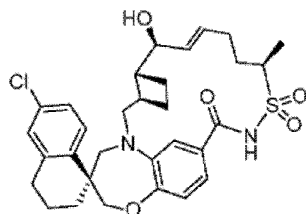
の構造を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩、及び医薬的に許容可能な賦活剤を対象とする。

【0016】

本発明の別の実施形態は、上または下に記載の実施形態のいずれかと関連して、

50

【化 9】



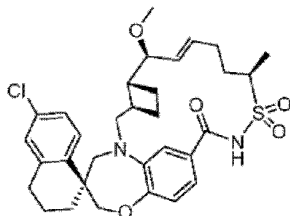
の構造を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩、及び医薬的に許容可能な賦活剤を対象とする。

10

【0017】

本発明の別の実施形態は、上または下に記載の実施形態のいずれかと関連して、

【化 10】



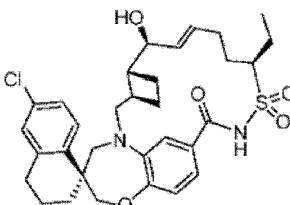
20

の構造を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩、及び医薬的に許容可能な賦活剤を対象とする。

【0018】

本発明の別の実施形態は、上または下に記載の実施形態のいずれかと関連して、

【化 11】



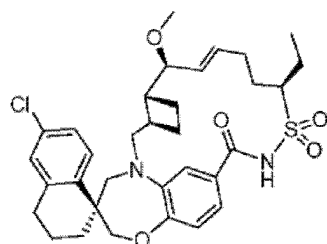
30

の構造を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩、及び医薬的に許容可能な賦活剤を対象とする。

【0019】

本発明の別の実施形態は、上または下に記載の実施形態のいずれかと関連して、

【化 12】



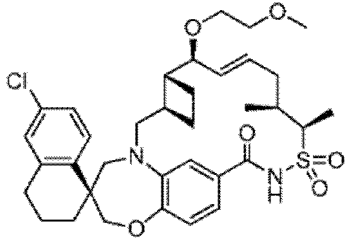
40

の構造を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩、及び医薬的に許容可能な賦活剤を対象とする。

【0020】

本発明の別の実施形態は、上または下に記載の実施形態のいずれかと関連して、

【化 1 3】



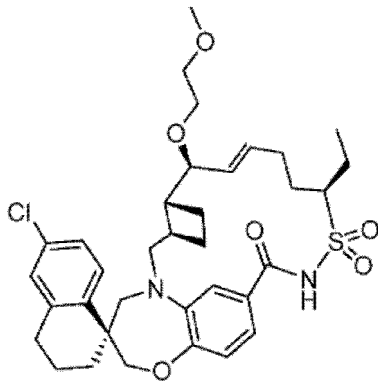
の構造を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩、及び医薬的に許容可能な賦活剤を対象とする。

10

【 0 0 2 1】

本発明の別の実施形態は、上または下に記載の実施形態のいずれかと関連して、

【化 1 4】



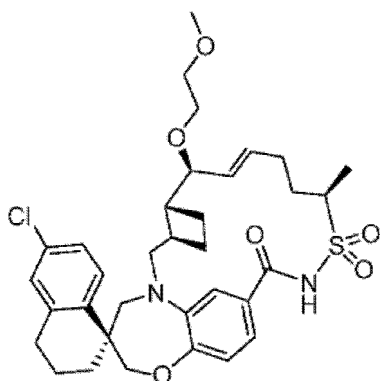
20

の構造を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩、及び医薬的に許容可能な賦活剤を対象とする。

【 0 0 2 2】

本発明の別の実施形態は、上または下に記載の実施形態のいずれかと関連して、

【化 1 5】



30

の構造を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩、及び医薬的に許容可能な賦活剤を対象とする。

40

【 0 0 2 3】

本発明の 1 つの実施形態は、式 I の化合物、またはその医薬的に許容可能な塩、及び医薬的に許容可能な賦活剤を含む医薬組成物対象とする。

【 0 0 2 4】

本発明の別の実施形態は、上または下に記載の実施形態のいずれかと関連して、細胞の骨髓細胞白血病 1 タンパク質 (M c l - 1) の阻害方法を対象とし、当該方法は、M c l - 1 を阻害するための、有効量の式 I の化合物と細胞との接触を含む。1 つの実施形態では、接触は、インビトロで実施される。別の実施形態では、接触はインビボで実施される

50

。1つの実施形態では、接触は、対象に対する化合物の投与を含む。1つの実施形態では、投与は、経口的、非経口的、注射を介して、吸入を介して、経皮的、または経粘膜的に実施される。1つの実施形態では、対象は、癌を患っている。

【0025】

本発明の1つの実施形態は、上または下に記載の実施形態のいずれかと関連して、癌の治療方法を対象とし、当該方法は、それを必要とする患者に対する、治療上有効な量の式Iの化合物、または式Iの化合物もしくはその医薬的に許容可能な塩を含む医薬組成物、及び医薬的に許容可能な賦活剤の投与を含む。1つの実施形態では、癌は、血液系腫瘍である。1つの実施形態では、癌は、乳癌、結腸直腸癌、皮膚癌、メラノーマ、卵巣癌、腎癌、肺癌、非小細胞肺癌、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、白血病、及び急性骨髄性白血病からなる群から選択される。1つの実施形態では、癌は、多発性骨髄腫である。別の実施形態では、方法は、それを必要とする患者に対する、治療上有効な量である少なくとも1つの追加の医薬的に活性な化合物の投与段階をさらに含む。1つの実施形態では、追加の医薬的に活性な化合物は、カルフィルゾミブであり、上に記載の実施形態のいずれかと関連する。

10

【0026】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される専門用語及び科学用語はすべて、本開示が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同一の意味を有する。方法及び材料は、本開示における使用を対象として記載されるが、当該技術分野において知られる他の適した方法及び材料を使用することもできる。材料、方法、及び実施例は、例示にすぎず、限定を意図するものではない。出版物、特許出願、特許、配列、データベース項目、及び本明細書で言及される他の参照はすべて、参照によってそれらの全体が組み込まれる。矛盾が生じる場合は、定義を含めて、本明細書が優先するものとする。

20

【0027】

本開示の他の特徴及び利点は、下記の詳細な説明及び図、ならびに特許請求の範囲から明らかとなるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0028】

「—」という記号は、共有結合を示し、別の基に対する結合点を示すために、ラジカル基においても使用することができる。化学構造では、「—」という記号は、一般に、分子におけるメチル基を示すために使用される。

30

【0029】

本明細書では、破線及び太線の結合（すなわち、

【化16】

……及び—

）で示される1つ以上の立体中心を含む化学構造は、化学構造に存在する立体中心の絶対立体化学を示すことを意図する。本明細書では、単純線によって記号化された結合は、立体にはこだわらないことを示す。別段の反対記載がないかぎり、絶対的または相対的な立体化学を示さずに本明細書に例示される1つ以上の立体中心を含む化学構造は、化合物の可能な立体異性形態（例えば、ジアステレオマー、鏡像異性体）及びそれらの混合物のすべてを包含する。単一の太線または破線、及び少なくとも1つの追加の単純線を有する構造は、単一鏡像異性体系列の可能なジアステレオマーをすべて包含する。

40

【0030】

本明細書では、「約（about）」という用語は、実験誤差に起因する変動の説明を意味する。別段の明示的な記載がないかぎり、当該用語の明示的使用の有無を問わず、本明細書で報告される測定値はすべて、「約」という用語によって修飾されると理解される。文脈で明確に示されない限り、本明細書では、「a」、「an」、及び「the」という単数形は、複数の参照対象を含む。

【0031】

「アルキル」という用語は、直鎖または分岐鎖の炭化水素を意味する。アルキル基の代

50

表的な例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、及びヘキシルが含まれる。典型的なアルキル基は1～8個の炭素原子を有するアルキル基であり、当該基は、一般に、C₁ - ₈アルキルと示される。

【0032】

本明細書では、「化合物」という用語は、示される構造の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体をすべて含むことを意味する。別段の記載がないかぎり、名称または構造によって、1つの特定の互変異性形態として同定される、本明細書に記載の化合物は、他の互変異性形態を含むことを意図する。

【0033】

化合物、及びその医薬的に許容可能な塩はすべて、水及び溶媒などの他の物質と共に見出され得るものである（例えば、水和物及び溶媒和物）。

【0034】

「シクロアルキル」という用語は、環式の非芳香族炭化水素を意味する。シクロアルキル基の代表的な例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルが含まれる。シクロアルキル基は、1つ以上の2重結合を含み得る。2重結合を含むシクロアルキル基の代表的な例には、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、及びシクロブタジエニルが含まれる。一般的なシクロアルキル基は、C₃ - ₈シクロアルキル基である。

【0035】

本明細書では、「賦活剤」という用語は、活性医薬成分（API）以外の、任意の医薬的に許容可能な添加物、担体、希釈剤、補助剤、または他の成分を意味し、賦活剤は、典型的には、製剤及び／または患者に対する投与を目的として含まれる。Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, R. C. Rowe, P. J. Sheskey, and S. C. Owen, editors, Pharmaceutical Press, 2005, Hardback, 928, 0853696187。

【0036】

別段の明示的記載がないかぎり、「例えば（for example）」及び「など（such as）」という用語、ならびにそれらの文法的同等形態については、「及び限定はされないが（and without limitation）」という語句が後に続くとして理解される。

【0037】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【0038】

「患者」という用語は、イヌ、ネコ、雌ウシ、ウマ、ヒツジ、及びヒトなどの動物を含む対象を意味する。特定の患者は、哺乳動物である。患者という用語は、雄性及び雌性を含む。

【0039】

「必要とする患者（patient in need）」という用語は、癌などの、Mcl-1タンパク質が関与する1つ以上の疾患または状態を有する患者、またはそれらを有する危険のある患者を意味する。必要とする患者の特定は、対象の判断または医療専門家の判断によるものであり得、主観的（例えば、見解）または客観的（例えば、試験もしくは診断方法によって測定可能）であり得る。

【0040】

本明細書では、「非経口投与」及び「非経口的に投与される」という語句は、腸内投与及び局所投与以外の、通常、注射によって実施される投与様式を意味し、限定はされないが、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、関節内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、及び胸骨下への注射及び注入が含まれる。

10

20

30

40

50

【0041】

非経口的な注射に適した組成物は、生理学的に許容可能な無菌の水性または非水性の溶液、分散液、懸濁液、またはエマルジョン、及び無菌の注射用の溶液または分散液への再構成のための無菌粉末を含み得る。適した水性及び非水性の担体、希釈剤、溶媒、または媒体の例には、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、及び同様のもの）、それらの適した混合物、植物油（オリーブ油など）、ならびにオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルが含まれる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散液の場合は、必要な粒子サイズの維持によって、及び界面活性剤の使用によって、維持することができる。

【0042】

本明細書で用いられる「医薬的に許容可能な」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、患者に対する投与に適しており、合理的な利点／危険比に見合うようなリガンド（*ligand*）、材料、組成物、及び／または投与形態を指す。

【0043】

本明細書では、「医薬的に許容可能な担体」という語句は、液体または固体のフィラー、希釈剤、賦活剤、溶媒、またはカプセル化材料などの医薬的に許容可能な材料、組成物、または媒体を意味する。本明細書では、「医薬的に許容可能な担体」という言葉には、医薬的投与に相溶性の緩衝剤、注射用無菌水、溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤、ならびに同様のものが含まれる。それぞれの担体は、他の製剤成分に対する相溶性を有しており、患者に対して有害ではないという意味において、「許容可能」でなくてはならない。医薬的に許容可能な担体として働くことができる材料のいくつかの例には、（１）ラクトース、グルコース、及びスクロースなどの糖、（２）コーンスターチ、ジャガイモデンプン、及び置換または非置換のβ-シクロデキストリンなどのデンプン、（３）カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロースなどのセルロース及びその誘導体、（４）粉末化トラガカント、（５）麦芽、（６）ゼラチン、（７）タルク、（８）ココアバター及び坐薬ワックスなどの賦活剤、（９）ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、及びダイズ油などの油、（１０）プロピレングリコールなどのグリコール、（１１）グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコールなどのポリオール、（１２）オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル、（１３）寒天、（１４）水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤、（１５）アルギン酸、（１６）発熱物質非含有水、（１７）等張生理食塩水、（１８）リンゲル液、（１９）エチルアルコール、（２０）リン酸緩衝液、ならびに（２１）医薬製剤において用いられる他の非毒性の相溶性物質が含まれる。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、非発熱性であり、すなわち、患者に対して投与されるとき、顕著な体温上昇を誘導しない。

【0044】

「医薬的に許容可能な塩」という用語は、本明細書で提供される化合物の、相対的に非毒性である、無機酸及び有機酸の付加塩を指す。こうした塩は、本明細書で提供される化合物の最終的な単離及び精製の間に原位置（*in situ*）で調製するか、または化合物を、その遊離塩基の形態で、適した有機酸もしくは無機酸と個別に反応させることで形成される塩を単離することによって調製できる。代表的な塩には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸、ラクトビオン酸塩、ラウリルスルホン酸塩、及びアミノ酸塩、ならびに同様のものが含まれる。（例えば、*Berge et al.*（１９７７）“*Pharmaceutical Salts*”，*J. Pharm. Sci.* ６６：１－１９を参照のこと。）

【0045】

本明細書では、「全身性投与」、「全身性に投与される」、「末梢性投与」、及び「末梢性に投与される」という語句は、中枢神経系への直接的なもの以外の経路を介した、リガンド、薬剤、または他の材料の投与であり、その結果、それが患者の系に入り、したがって、代謝及び他の同様の過程に供される投与を意味し、当該投与は、例えば、皮下投与である。

【0046】

「治療上有効な量」という用語は、特定の疾患もしくは状態の1つ以上の症状を寛解、減弱、もしくは排除する化合物量、または特定の疾患もしくは状態の1つ以上の症状の発症を予防もしくは遅延させる化合物量を意味する。

【0047】

“治療(treating)”、“治療する(treat)”、または“治療(treatment)”という用語及び同様のものは、予防的(preventative)(例えば、予防的(prophylactic))、及び対症的な治療を含む。

【0048】

本明細書で提供される方法は、1つ以上、本明細書で提供される化合物を含む医薬組成物の製造及び使用を含む。医薬組成物自体も含まれる。

【0049】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、1つ以上の酸性官能基を含んでよく、したがって、医薬的に許容可能な塩基と医薬的に許容可能な塩を形成することが可能である。こうした実例における「医薬的に許容可能な塩」という用語は、本明細書で提供される化合物の、相対的に非毒性である無機塩基及び有機塩基の付加塩を指す。こうした塩は、化合物の最終的な単離及び精製の間に、原位置(in situ)で同様に調製するか、あるいは精製された化合物を、その遊離酸の形態で、医薬的に許容可能な金属陽イオンの水酸化物、炭酸塩、もしくは炭酸水素塩などの適した塩基と、アンモニアと、または医薬的に許容可能な有機1級アミン、有機2級アミン、もしくは有機3級アミンと、個別に反応させることによって、同様に調製することができる。代表的なアルカリ塩またはアルカリ土類塩には、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、及びアルミニウム塩、ならびに同様のものが含まれる。塩基付加塩の形成に有用である代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、及び同様のものが含まれる(前出のBerge et al. を参照のこと)。

【0050】

ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなどの湿潤剤、乳化剤、及び潤滑剤、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香料添加剤、及び芳香剤、保存剤及び抗酸化剤

【0051】

医薬的に許容可能な抗酸化剤の例には、(1)アスコルビン酸、システイン塩酸塩、硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、及び同様のものなどの、水に可溶性な抗酸化剤、(2)パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、アルファートコフェロール、及び同様のものなどの、油に可溶性な抗酸化剤、ならびに(3)クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸、及び同様のものなどの金属キレート剤が含まれる。

【0052】

医薬組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤などの補助剤を含んでもよい。例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸、及び同様のものといったさまざまな抗菌剤及び抗真菌剤を含めることによって、微生物の活動予防を確実なものとしてよい。糖及び同様のものなどの浸透圧調整剤を組成物に含めることも望ましくあり得る。さらに、注射用医薬形態の吸収延長は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの、吸収を遅延させる薬剤を含めることによってもたらしてよい。

【0053】

場合によっては、1つ以上、本明細書で提供される化合物の作用を延長するために、皮下注射または筋肉内注射に由来する化合物の吸収を遅延させることが望ましい。例えば、非経口的に投与される化合物の吸収遅延は、化合物を油媒体に溶解または懸濁することによって達成することができる。

【0054】

本発明の化合物は、患者に対して、治療上有効な量で投与される。化合物は、単独、または医薬的に許容可能な組成物もしくは製剤の一部として投与することができる。さらに、化合物または組成物は、例えば、ボーラス注射による、一度ですべての投与、一連の錠剤などによる複数回投与、または例えば、経皮送達を使用する、一定期間にわたる実質的に均一な送達、を実施することができる。化合物または組成物の用量は、期間と共に変化し得る。すべての組み合わせ、送達方法、及び投与順序を企図する。

10

【0055】

本発明の化合物、及びいくつかの実施形態では、他の追加の医薬的に活性な化合物は、患者に対して、経口的に、直腸内に、非経口的に（例えば、静脈内に、筋肉内に、もしくは皮下に）、大槽内に、腔内に、腹腔内に、膀胱内に、局所的に（例えば、粉末、軟膏、もしくは滴下剤（drop））、またはバツカルスプレーもしくは鼻腔用スプレーとして、投与することができる。医薬的に活性な薬剤を投与するために当業者が使用する方法はすべて企図する。

【0056】

20

本明細書に記載されるように調製される組成物は、当該技術分野において知られるように、治療されることになる疾患、ならびに患者の年齢、状態、及び体重に応じて、さまざまな形態で投与することができる。例えば、組成物が、経口的に投与されることになる場合、組成物は、錠剤、カプセル、顆粒、粉末、またはシロップとして投与されてよい。あるいは、非経口投与に向けては、組成物は、注射物（静脈内、筋肉内、もしくは皮下）、滴下注入製剤、または坐薬として製剤化されてよい。眼粘膜経路による適用に向けては、組成物は、点眼剤または眼軟膏として製剤化されてよい。こうした製剤は、本明細書に記載の方法と併せて、従来手段によって調製することができ、必要であるならば、活性成分は、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、矯正剤、可溶化剤、懸濁助剤、乳化剤、またはコーティング剤などの、任意の従来添加物または賦活剤と混合されてよい。

30

【0057】

経口投与に適した製剤は、カプセル（例えば、ゼラチンカプセル）、カシェー、丸剤、錠剤、薬用キャンディー（風味付けされた基礎原料、通常は、スクロース及びアカシアもしくはトラガカントを使用）、粉末、トローチ（troche）、顆粒の形態として、または水性もしくは非水性の液体である溶液もしくは懸濁液として、または水中油型エマルジョンもしくは油中水型エマルジョンとして、またはエリキシル剤もしくはシロップとして、トローチ（pastille）（ゼラチン及びグリセリン、もしくはスクロース及びアカシアなどの不活性マトリックスを使用）、ならびに／または口腔洗浄剤として、ならびに同様のものとして存在してよく、それぞれが、所定量の、本明細書で提供される化合物を活性成分として含む。組成物は、ボーラス、舐剤、またはペーストとして投与されてもよい。経口組成物は、一般に、不活性な希釈剤または食用担体を含む。

40

【0058】

医薬的に適合性である結合剤及び／または補助剤材料を、経口組成物の一部として含むことができる。経口投与のための固体投与形態（カプセル、錠剤、丸剤、糖衣錠、粉末、顆粒、及び同様のもの）では、活性成分は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの1つ以上の医薬的に許容可能な担体、及び／または下記のいずれかと共に混合することができる：1）デンプン、シクロデキストリン、ラクトース、スクロース、サッカリン、グルコース、マンニトール、及び／またはケイ酸などのフィラーまたは増量剤、（2）例えば、カルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、トラガカントガム、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及び／またはアカシアなど

50

の結合剤、(3) グリセロールなどの保湿剤、(4) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプン、コーンスターチ、またはタピオカデンプン、アルギン酸、プリモゲル、ある特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、(5) パラフィンなどの溶液遅延剤、(6) 4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、(7) 例えば、アセチルアルコール (acetyl alcohol) 及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、(8) カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、(9) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステロテス (Sterotes)、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物などの潤滑剤、(10) コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤、(11) 着色剤、ならびに(12) ペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジ香料などの香料添加剤。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合は、医薬組成物は緩衝剤を含んでもよい。ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコール及び同様のもののような賦活剤を使用して、ソフト充填及びハード充填のゼラチンカプセルにおけるフィラーとして、同様の型の固体組成物を用いることもできる。

10

【0059】

錠剤は、任意選択で、1つ以上の副成分と共に、圧縮または成形によって作成されてよい。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性な希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムもしくは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤、または分散剤を使用して調製されてよい。成形錠剤は、適した機械において、不活性な液体希釈剤で湿潤化された粉末化合物の混合物を成形することによって作製されてよい。

20

【0060】

錠剤、ならびに糖衣錠、カプセル、丸剤、及び顆粒などの他の固体投与形態は、任意選択で、腸溶コーティング及び医薬的な製剤化技術分野においてよく知られる他のコーティングなどのコーティング及びシェルを使用して作成または調製されてよい。固体投与形態は、例えば、所望の放出特性を提供するためにさまざまな割合で含まれるヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソーム、マイクロスフェア、及び／またはナノ粒子を使用して、その場での活性成分の放出が遅延または制御されるように製剤化されてよい。固体投与形態は、例えば、細菌保持フィルターに通す濾過によって無菌化されるか、または使用直前に、無菌水または何らかの他の無菌の注射用媒体に溶解することができる無菌の固体組成物形態にある無菌化剤を組み込むことによって無菌化されてよい。こうした組成物は、任意選択で乳白剤を含んでもよく、任意選択で遅延様式において、ある特定の腸管部分のみで、またはそこで優先的に、活性成分をそれが放出する組成物でもあってもよい。使用することができる包埋組成物の例には、重合体物質及びワックスが含まれる。活性成分は、適切であるならば、1つ以上の上に記載した賦活剤を含むマイクロカプセル化形態においても存在し得る。

30

【0061】

経口投与のための液体投与形態には、医薬的に許容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル剤が含まれる。活性成分に加えて、液体投与形態は、例えば、水または他の溶媒などの当該技術分野において一般に使用される不活性な希釈剤と、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、油（具体的には、綿実油、落花生油、コーン油、麦芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ならびにソルビタンの脂肪酸エステルなどの可溶化剤及び乳化剤と、それらの混合物と、を含んでよい。

40

【0062】

不活性な希釈剤に加えて、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香料添加剤、着色剤、芳香剤、ならびに保存剤などの補助剤を含むこともできる。

【0063】

50

懸濁液は、活性化化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天一、ならびにトラガカント、ならびにそれらの混合物などの懸濁剤を含んでよい。

【0064】

非経口投与に適した医薬組成物は、1つ以上の医薬的に許容可能な、無菌である水性もしくは非水性の溶液、分散液、懸濁液、もしくはエマルジョン、または使用直前に無菌である注射用の溶液もしくは分散液へと再構成し得る無菌粉末と組み合わせて、本明細書で提供される1つ以上の化合物を含むことができ、当該医薬組成物は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、製剤を意図するレシピエントの血液に対して等張性とする溶質、または懸濁剤もしくは増粘剤を含んでよい。

10

【0065】

1つの実施形態では、静脈内投与製剤（IV formulation）は、pHが8～10の範囲内である緩衝溶液または非緩衝溶液として、ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリンを含む組成物からなる。静脈内投与製剤は、注射可能な状態にある無菌溶液、静脈内投与混合物（IV admixture）への希釈が可能な状態にある無菌溶液、または再構成のための無菌固体として製剤化することができる。静脈内投与製剤におけるAPIは、遊離の酸／塩基または原位置塩（in situ salt）として存在してよい。

【0066】

20

本明細書で提供される医薬組成物において用いて適した水性及び非水性の担体の例には、注射用の水（例えば、注射用の滅菌水）、静菌性の水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなどのポリエチレングリコール、及び同様のものなど）、無菌緩衝液（クエン酸緩衝液など）、ならびにそれらの適した混合物、オリーブ油などの植物油、オレイン酸エチルなどの注射用有機エステル、ならびにCremophor EL（商標）（BASF, Parsippany, NJ）が含まれる。すべての場合において、組成物は、無菌でなくてはならず、容易に注射針を通過可能な程度に流動性を有しているべきである。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用によって、分散液の場合は、必要な粒子サイズの維持によって、及び界面活性剤の使用によって、維持することができる。

30

【0067】

組成物は、製造及び貯蔵の条件下で安定であるべきであり、細菌及び真菌などの微生物による汚染活動から保護されなくてはならない。微生物活動の予防は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサル、及び同様のものといった、さまざまな抗菌剤及び抗真菌剤によって達成することができる。多くの場合、組成物中に、例えば糖、マンニトール、ソルビトールなどのポリアルコール、及び塩化ナトリウムといった、等張剤を含めることが好ましいであろう。注射用組成物の吸収延長は、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンといった、吸収を遅延させる薬剤を組成物中に含めることによってもたらしすることができる。

【0068】

40

無菌の注射用溶液は、必要量の活性化化合物を、上に列挙した成分の1つまたは組み合わせと共に、適した溶媒に取り込んだ後、必要に応じて、濾過滅菌することによって調製できる。一般に、分散液は、活性化化合物を無菌媒体へと取り込むことによって調製され、無菌媒体は、基礎的な分散媒体、及び上に列挙したものから必要となる他の成分を含む。無菌の注射用溶液の調製のための無菌粉末の場合は、調製方法は、凍結乾燥（freeze-drying）（凍結乾燥（lyophilization））であり、凍結乾燥することで、活性成分に任意の追加の所望成分が加わった粉末が、予め濾過滅菌したそれらを含む溶液から得られる。

【0069】

注射用デポ形態は、ポリ乳酸－ポリグリコール酸などの生分解性ポリマーにおいて、本

50

明細書で提供される化合物のマイクロカプセル化マトリックスまたはナノカプセル化マトリックスを形成させることによって作製できる。ポリマーに対する薬剤の割合、及び用いる特定ポリマーの性質に応じて、薬剤の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が含まれる。デポ注射用製剤は、生体組織に適合性であるリポソーム、マイクロエマルジョン、またはナノエマルジョンに薬剤を封入することによっても調製される。

【0070】

吸入による投与向けには、化合物は、適した噴霧剤（例えば、二酸化炭素などのガス）を含む加圧された容器もしくはディスペンサー、または噴霧器から、エアロゾルスプレーの形態で送達することができる。そのような方法には、米国特許第6,468,798号において説明されるものが含まれる。さらに、鼻腔内送達は、なかでも特に、Hamajima et al., Clin. Immunol. Immunopathol., 88 (2), 205-10 (1998) において説明されるように達成することができる。リポソーム（例えば、米国特許第6,472,375号において説明されるようなものであり、当該特許は、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる）、マイクロカプセル化、及びナノカプセル化を使用することもできる。生分解性であり、標的設定が可能なマイクロ粒子送達系、または生分解性であり、標的設定が可能なナノ粒子送達系を使用することもできる（例えば、米国特許第6,471,996号において説明されるようなものであり、当該特許は、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる）。

【0071】

本明細書に記載されるような治療用化合物の全身性投与は、経粘膜的または経皮的な手段によっても実施することができる。本明細書で提供される化合物の局所的または経皮的な投与のための投与形態には、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ、及び吸入剤が含まれる。活性成分は、医薬的に許容可能な担体、及び必要となり得る任意の保存剤、緩衝剤、または噴霧剤と共に、無菌条件下で混合されてよい。経粘膜的または経皮的な投与向けには、浸透することになる障壁に適した浸透物が、組成物において使用される。そのような浸透物は、一般に、当該技術分野において知られており、例えば、経皮投与向けには、界面活性剤、胆汁酸塩、及びフシジン酸誘導体が含まれる。経粘膜投与は、鼻腔用スプレーまたは坐薬の使用を介して達成することができる。経皮投与向けには、活性化合物は、当該技術分野において一般に知られるような軟膏（o i n t m e n t）、軟膏（s a l v e）、ゲル、またはクリームへと製剤化される。

【0072】

軟膏、ペースト、クリーム、及びゲルは、本明細書で提供される1つ以上の化合物に加えて、動物性及び植物性の脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、及び酸化亜鉛、またはそれらの混合物などの賦活剤を含んでよい。

【0073】

粉末及びスプレーは、本明細書で提供される化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、及びポリアミド粉末、またはこうした物質の混合物などの賦活剤を含むことができる。スプレーは、クロロフルオロ炭化水素、ならびにブタン及びプロパンなどの揮発性の非置換炭化水素などの通例の噴霧剤をさらに含んでよい。

【0074】

本明細書で提供される化合物は、エアロゾルによって投与することができる。これは、本明細書で提供される化合物または組成物を含む水性のエアロゾル、リポソーム製剤、または固体粒子を調製することによって達成される。非水性（例えば、フッ化炭素噴霧剤）懸濁液を使用することが可能である。いくつかの実施形態では、超音波噴霧器が使用され、これは、超音波噴霧器が、化合物の分解をもたらし得る剪断に対する、薬剤の曝露を最小化するためである。

【0075】

通常、水性エアロゾルは、薬剤の水性溶液または水性懸濁液を、従来の医薬的に許容可能な担体及び安定剤と一緒に製剤化することによって作成できる。担体及び安定剤は、特定組成物の要件で変わるが、典型的には、非イオン性界面活性剤（TWEEN（登録商標）（ポリソルベート）、PLURONIC（登録商標）（ポリキサマー）、ソルビタンエステル、レシチン、CREMOPHOR（登録商標）（ポリエトキシレート））、ポリエチレングリコールなどの医薬的に許容可能な共溶媒、血清アルブミンのような無害なタンパク質、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、グリシンなどのアミノ酸、緩衝剤、塩、糖、または糖アルコールが含まれる。エアロゾルは、一般に、等張性溶液から調製される。

10

【0076】

経皮パッチは、本明細書で提供される化合物の、身体に対する制御送達を提供するという付加的な利点を有する。そのような投与形態は、薬剤を適切な媒体に溶解または分散することによって作製できる。皮膚をまたぐ化合物の流動を増加させるために、吸収促進剤を使用することもできる。速度制御膜の提供、または化合物のポリマーマトリックスもしくはゲルへの分散、のいずれかによって、そのような流動の速度を制御することができる。

【0077】

医薬組成物は、直腸送達及び／または経腔送達のための坐薬または停留浣腸の形態において調製することもできる。坐薬として存在する製剤は、本明細書で提供される1つ以上の化合物と、1つ以上の適した非刺激性の賦活剤または担体とを混合することによって調製でき、当該賦活剤または担体には、例えば、ココアバター、グリセリド、ポリエチレングリコール、坐薬ワックス、またはサリチル酸（salicylate）が含まれ、これらは、室温では固体であるが、体温では液体であり、それ故に、直腸腔または腔腔において溶解して活性薬剤を放出することになる。経腔投与に適した製剤には、当該技術分野において適切なものであると知られるような担体を含むペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡沫、またはスプレーの製剤も含まれる。

20

【0078】

1つの実施形態では、治療用化合物は、治療用化合物が身体から迅速排出されないように保護することになる担体と共に調製され、当該担体は、留置剤及びマイクロカプセル化送達系を含む制御放出製剤などである。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸などの、生分解性の生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤は、標準的な手法を使用して調製するか、または商業的に入手（例えば、Alza Corporation and Nova Pharmaceuticals, Incから）することができる。リポソーム懸濁液（細胞抗原に対するモノクローナル抗体で選択された細胞を標的とするリポソームを含む）を医薬的に許容可能な担体として使用することもできる。こうしたものは、例えば、米国特許第4,522,811号において説明されるように、当業者に知られる方法に従って調製することができる。当該特許は、参照によってその全体が、すべての目的を対象に、本明細書に組み込まれる。

30

40

【0079】

本発明の化合物は、Mcl-1による阻害によって媒介される疾患、障害、または症状の治療において使用される。Mcl-1による阻害によって媒介される疾患、障害、または症状の例には、限定はされないが、癌が含まれる。癌の非限定例には、乳癌、結腸直腸癌、皮膚癌、メラノーマ、卵巣癌、腎癌、肺癌、非小細胞肺癌、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、白血病、及び急性骨髄性白血病が含まれる。

【0080】

癌は、細胞腫（carcinoma）（皮膚外側細胞層、及び内膜に由来するものであり、例えば、乳房、腎臓、肺、皮膚）、肉腫（骨、筋肉、軟骨、及び血管などの結合組織から生じるもの）、ならびに血液系腫瘍（例えば、リンパ腫及び白血病であり、血液、ま

50

たは脾臓、リンパ節、及び骨髄などの造血臓器に生じるもの）が含まれ得る。癌細胞には、例えば、腫瘍細胞、新生物細胞、悪性細胞、転移性細胞、及び過形成性細胞が含まれ得る。

【0081】

1つの実施形態では、疾患、障害、または症状は、過剰増殖疾患であり、例えば、リンパ腫、白血病、細胞腫（例えば、腎臓、乳房、肺、皮膚）、多発性骨髄腫、または肉腫である。1つの実施形態では、白血病は、急性骨髄性白血病である。1つの実施形態では、過剰増殖疾患は、再発した癌であるか、または難治性の癌である。

【0082】

本明細書で提供される医薬組成物における活性成分の実際の投与量レベルは、患者に対して毒性を与えることなく、特定の患者、組成物、及び投与様式を対象として、所望の治療応答を達成するために有効である活性成分量が得られるように、変化させてよい。

10

【0083】

特定の投与量及び投与量範囲は、患者の要件、治療中の状態または疾患の重症度、用いる化合物の薬物動態特性、及び投与経路を含む、多数の因子に依存する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される組成物は、非経口投与を目的として、他の物質が存在する中で、本明細書に開示の化合物を約0.1～10%w/v含む水性の溶液において提供され得る。典型的な用量範囲には、1日当たり約0.01～約50mg/体重kgが含まれ得、これは、1～4つに分けた用量で与えられるものである。それぞれ分けた用量は、同一または異なる化合物を含んでよい。投与量は、患者の健康全般、ならびに選択する化合物の製剤及び投与経路を含むいくつかの因子に応じて、治療上有効な量とされることになる。

20

【0084】

本明細書に記載のような化合物を0.005%～100%の範囲で含み、残部が非毒性担体で構成される投与形態または組成物が調製されてよい。こうした組成物の調製のための方法は、当業者に知られている。企図する組成物は、活性成分含量が約0.001%～100%、1つの実施形態では、約0.1～約95%、別の実施形態では、約75～約85%であってよい。投与量は、患者の症状、年齢、及び体重、治療または予防されることになる疾患の性質及び重症度、投与経路、ならびに薬剤の形態に応じて変化することになるものの、一般に、化合物の1日の投与量は、成人患者で約0.01～約3,000mgが推奨されており、これは、単一用量または分けた用量で投与されてよい。単一投与形態を製造するために担体材料と組み合わせることができる活性成分量は、一般に、治療作用を生成する化合物量となるであろう。

30

【0085】

医薬組成物は、1度に投与されるか、または多数の少用量へと分けて時間間隔を空けて投与されてよい。正確な投与量及び治療期間は、治療中の疾患に依存するものであり、既知の試験プロトコルを使用して経験的に決定されるか、またはインビボもしくはインビトロでの試験データから推定することによって決定されてよいと理解される。濃度及び投与量の値は、軽減されることになる状態の重症度でも変わり得ると留意されることになる。任意の特定患者については、特定の投与量レジメンは、個々の必要度、及び組成物投与者または組成物投与の監督者の専門的判断に従って、期間にわたって調整されるべきであると共に、本明細書に示される濃度範囲は例示にすぎず、請求される組成物の範囲または実施を限定する意図はないとさらに理解されることになる。

40

【0086】

所与の患者において、治療効果に関して最も有効な結果を得ることになる、組成物の正確な投与時間及び／または量は、特定化合物の活性、薬物動態、ならびに生物学的利用率、患者の生理学的な状態（年齢、性別、疾患の型及び段階、全身的な身体の状態、所与の投与量に対する応答性、ならびに薬剤の型を含む）、投与経路等に依存することになる。しかしながら、上記のガイドラインは、例えば、最適な時間及び／または投与量の決定といった、治療を微調整するための基礎として使用することができ、患者の監視、ならびに

50

投与量及び／またはタイミングの調整からなる日常的な実験を全く必要としないものであろう。

【0087】

本発明の化合物は、単独で、本発明の他の化合物との組み合わせで、または他の医薬的に活性な化合物もしくは薬剤と共に、投与することができる。他の医薬的に活性な化合物／薬剤は、本発明の化合物が対象とするものと同一の疾患もしくは状態の治療、または異なる疾患もしくは状態の治療を意図し得る。患者が複数の医薬的に活性な化合物または薬剤を投与されることになるか、または投与されているのであれば、化合物は、同時投与または逐次投与することができる。

【0088】

本発明の化合物、またはその医薬的に許容可能な塩は、1つ以上の追加の医薬的に活性な化合物／薬剤と組み合わせて使用されてよい。

【0089】

1つ以上の追加の医薬的に活性な化合物または薬剤は、複数用量レジメンの一部として、式Iの化合物とは別に投与されてよい（例えば、逐次的に、例えば、式Iを有する1つ以上の化合物（任意の垂属またはその特定の化合物を含む）の投与とは異なる重複スケジュールで）。他の実施形態では、1つ以上の追加の化合物／薬剤は、単一組成物において、式Iの化合物と一緒に混合された単一投与形態の一部であってよい。さらに別の実施形態では、1つ以上の追加の化合物／薬剤は、式Iを有する1つ以上の化合物が投与されるのとはほぼ同時に投与される別の用量として与えることができる（例えば、式Iを有する1つ以上の化合物（任意の垂属またはその特定の化合物を含む）の投与と同時に）。式Iの化合物、及び1つ以上の追加の化合物／薬剤は両方共、約1～100%の投与量レベルで存在し得、より好ましくは、単独治療レジメンにおいて通常投与される投与量の約5～95%である。

【0090】

特定の実施形態では、追加の医薬的に活性な化合物／薬剤は、癌の治療に使用することができる化合物または薬剤である。例えば、追加の医薬的に活性な化合物／薬剤は、抗新生物剤、抗血管新生剤、化学療法剤、及びペプチド癌治療剤から選択することができる。別の実施形態では、抗新生物剤は、抗生物質型の薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫剤、インターフェロン型の薬剤、キナーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、及びそれらの組み合わせから選択される。追加の医薬的に活性な化合物／薬剤は、伝統的な小有機化学分子であり得るか、またはタンパク質、抗体、ペプチボディ（peptibody）、DNA、RNAなどの巨大分子、もしくはそのような巨大分子の断片であり得ることに留意されたい。

【0091】

癌治療に使用できると共に、本発明の1つ以上の化合物と組み合わせて使用することができる追加の医薬的に活性な化合物／薬剤の例には、アセマンナン、アクラルビシン、アルデスロイキン、アリトレチノイン、アミホスチン、アムルビシン、アムサクリン、アナグレリド、アルグラビン、三酸化二ヒ素、BAM002（Novelos）、ビカルタミド、ブロクスウリジン、セルモロイキン、セトロレリクス、クラドリビン、クロトリマゾール、DA3030（Dong-A）、ダクリズマブ、デニロイキンジフチトクス、デスロレリン、ジラゼブ、ドコサノール、ドキシセルカルシフェロール、ドキシフルリジン、プロモクリプチン、シタラビン、HITジクロフェナク、インターフェロンアルファ、トレチノイン、エデルホシン、エドレコロマブ、エフロルニチン、エミテフル、エピルビシン、エポエチンベータ、リン酸エトポシド、エクシスリンド、ファドロゾール、フィナステリド、リン酸フルダラビン、ホルメスタン、ホテムスチン、硝酸ガリウム、ゲムツズマブゾガマイシン、ギメラシル／オテラシル／テガフルの組み合わせ、グリコピン、ゴセレリン、ヘプタプラチン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎児アルファフェトプロテイン、イバンドロン酸、インターフェロンアルファ、天然型インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ-2、インターフェロンアルファ-2a、インターフ

10

20

30

40

50

エロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-N1、インターフェロンアルファ-
 n3、インターフェロンアルファコン-1、天然型インターフェロンアルファ、インター
 フェロンベータ、インターフェロンベータ-1a、インターフェロンベータ-1b、天然
 型インターフェロンガンマ、インターフェロンガンマ-1a、インターフェロンガンマ-
 1b、インターロイキン-1ベータ、ヨーベングアン、イルソグラジン、ランレオチド、
 LC9018 (Yakult)、レフルノミド、レノグラスチム、硫酸レンチナン、レト
 ロゾール、白血球アルファインターフェロン)、リユープロレリン、レバミソール+フル
 オロウラシル、リアロゾール、ロバプラチン、ロニダミン、ロバスタチン、マソプロコー
 ル、メラルソプロール、メトクロプラミド、ミフェプリストン、ミルテホシン、ミリモス
 チム、不適合二本鎖RNA、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトキサントロン、モルグ
 ラモスチム、ナファレリン、ナロキソン+ペンタゾシン、ナルトグラスチム、ネダプラチ
 ン、ニルタミド、ノスカピン、新規赤血球生成刺激タンパク質、NSC631570オク
 トレオチド、オプレルベキン、オサテロン、パクリタキセル、パミドロン酸、ペグインタ
 ーフェロンアルファ-2b、ペントサンポリ硫酸ナトリウム、ペントスタチン、ピシバニ
 ール、ピラルビシン、ウサギ抗胸腺細胞ポリクローナル抗体、ポリエチレングリコールイ
 ンターフェロンアルファ-2a、ポルフィマーナトリウム、ラルチトレキセド、ラスブリ
 カーゼ、レニウムRe186エチドロネート、RIIレチンアミド、ロムルチド、サマリ
 ウム(153Sm)レキシドロナム、サルグラモスチム、シゾフラン、ソブゾキサン、ソ
 ネルミン、塩化ストロンチウム89、スラミン、タソネルミン、タザロテン、テガフル
 、テモポルフィン、テニポシド、テトラクロロデカオキシド、チマルファシン、チロトロ
 ピンアルファ、トレミフェン、ヨウ素131トシツモマブ、トレオスルファン、トレチノ
 イン、トリロスタン、トリメトレキサート、トリプトレリン、天然型腫瘍壊死因子アルフ
 ァ、ウベニメクス、膀胱癌ワクチン、丸山ワクチン、メラノーマ溶解物ワクチン、バルル
 ビシン、ベルテポルフィン、ビルリジン(virulizin)、ジノスタチンスチマラ
 マー、アバレリックス、AE941、アンバムスチン、アンチセンスオリゴヌクレオチド
 、bcl-2(Genta)、APC8015(Dendreon)、デキサミノグルテ
 チミド、ジアジクオン、EL532(Elan)、EM800、エニルウラシル、エタニ
 ダゾール、フェンレチニド、ガロシタピン、ガストリン17免疫原、HLA-B7遺伝子
 治療(Vical)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒスタミン二塩酸塩、イ
 ブリツモマブチウキセタン、イロマスタット、IM862(Cyttran)、インターロ
 イキン-2、イプロキシフェン、LDI200(Milkhause)、レリジスチム、リン
 ツズマブ、CA125モノクローナル抗体(MAb)(Biomira)、癌MAb(Japan Pharmaceutical Development)、HER-2及
 びFcMAb(Medarex)、イディオタイプ105AD7MAb(CRC Technology)、イディオタイプCEA MAb(Trilex)、LYM-1-ヨ
 ウ素131MAb(Techniclone)、多形性上皮ムチン-イットリウム90M
 Ab(Antisoma)、マリマスタット、メノガリル、ミツモマブ、モテクサフィン
 ガドリニウム、MX6(Galderma)、ノラトレキシド、P30タンパク質、ペグ
 ビソマント、ポルフィロマイシン、プリノマスタット、RL0903(Shire)、ル
 ビテカン、サトラプラチン、フェニル酢酸ナトリウム、スパルホス酸、SRL172(S
 R Pharma)、SU5416(SUGEN)、TA077(Tanabe)、テト
 ラチオモリブデート、タリブラスチン、トロンボポエチン、エチルエチオプルプリンズ
 、チラパザミン、癌ワクチン(Biomira)、メラノーマワクチン、メラノーマ腫瘍
 崩壊産物ワクチン、ウイルスメラノーマ細胞溶解物ワクチン、バルスポダール、フルオロ
 ウラシル、5-フルオロウラシル、パシタキセル、イマチニブ、アルトレタミン、クラジ
 ブリン、シクロホファミン、デカラジン、イリノテカン、ミトスマイシン、ミトキサン、
 トポテカン、ピノレルピン、アドリアマイシン、ミスラム、イミキモド、アレムツズマブ
 、エキセメスタン、ベバシズマブ、セツキシマブ、アザシチジン、クロファラビン、デシ
 タピン、デサチニブ、デクスラゾキサン、ドセタキセル、エピルビシン、オキサリプラチ
 ン、エルロチニブ、ラロキシフェン、フルベストラント、レトロゾール、ゲフィチニブ、

10

20

30

40

50

ゲムツズマブ、トラスツズマブ、ゲフィチニブ、イクサベピロン、ラパチニブ、レナリドミド、アミノレプリン酸、テモゾロミド、ネララビン、ソラフェニブ、ニロチニブ、ペグアスパルガーゼ、ペメトレキセド、リツキシマブ、ダサチニブ、サリドマイド、ベキサロテン、テムシロリムス、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、オプロゾミブ、ボリノスタット、カベシタビン、ゾレドロン酸、アナストロゾール、スニチニブ、アプレピタント及びネララビン、またはそれらの医薬的に許容可能な塩が含まれる。

【0092】

癌治療に使用することができると共に、本発明の1つ以上の化合物と組み合わせて使用することができる追加の医薬的に活性な化合物／薬剤には、エポエチンアルファ、ダルベポエチンアルファ、パニツムマブ、ペグフィルグラスチム、パリフェルミン、フィルグラスチム、デノスマブ、アンセスチム、AMG102、AMG386、AMG479、AMG655、AMG745、AMG951、及びAMG706、またはそれらの医薬的に許容可能な塩が含まれる。

【0093】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される組成物は、化学療法剤と一緒に投与される。適した化学療法剤には、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、及びビノレルビン）、パクリタキセル、エピジポドフィロトキシシン（例えば、エトポシド及びテニポシド）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（アクチノマイシンD）、ダウノルビシン、ドキソルビシン、及びイダルビシン）、アントラサイクリン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、プリカマイシン（ミスラマイシン）、マイトマイシン、酵素（例えば、L-アスパラギンを全身性に代謝することで、細胞自身でアスパラギンを合成する能力を有さない細胞から欠乏させるL-アスパラギナーゼ）などの天然物、抗血小板剤、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド及びアナログ、メルファラン、ならびにクロラムブシル）、エチレンイミン及びメチルメラミン（例えば、ヘキサメチルメラミン及びチオテパ）、CDK阻害剤（例えば、セリシクリブ、UCN-01、P1446A-05、PD-0332991、ジナシクリブ、P27-00、AT-7519、RGB286638、及びSCH727965）、スルホン酸アルキル（例えば、ブスルファン）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン（BCNU）及びアナログ、ならびにストレプトゾシン）、トラゼンダカルバジニン（DTIC）などの抗増殖／抗有糸分裂アルキル化剤、葉酸アナログ（例えば、メトトレキサート）、ピリミジンアナログ（例えば、フルオロウラシル、フロクスウリジン、及びシタラビン）、プリンアナログ及び関連阻害剤（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、及び2-クロロデオキシアデノシン）などの抗増殖／抗有糸分裂代謝拮抗剤、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、エキセメスタン、及びレトロゾール）、ならびに白金配位錯体（例えば、シスプラチン及びカルボプラチン）、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、ミトタン、アミノグルテチミド、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤（例えば、トリコスタチン、酪酸ナトリウム、アピシダン、ヒドロキサミン酸サブエロイルアニリド、ボリノスタット、LBH589、ロミデプシン、ACY-1215、及びパノビノスタット）、mTOR阻害剤（例えば、テムシロリムス、エベロリムス、リダフォロリムス、及びシロリムス）、KSP（Eg5）阻害剤（例えば、Array520）、DNA結合剤（例えば、Zalypsis）、PI3Kデルタ阻害剤（例えば、GS-1101及びTGR-1202）、PI3Kデルタ及びガンマ阻害剤（例えば、CAL-130）、多標的キナーゼ阻害剤（例えば、TG02及びソラフェニブ）、ホルモン（例えば、エストロゲン）及び黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アゴニスト（例えば、ゴセレリン、リュープロリド、及びトリプトレリン）などのホルモンアゴニスト、BAFF-中和抗体（例えば、LY2127399）、IKK阻害剤、p38MAPK阻害剤、抗IL-6（例えば、CNT0328）、テロメラゼ阻害剤（例えば、GRN163L）、オーロラキナーゼ阻害剤（例えば、MLN8237）、細胞表面モノクローナル抗体（例えば、抗CD38（HUMAX-CD38）、抗-CS1（例えば、エロツズマブ）、HSP90阻害剤（例えば、17AAG及びKOS953）、P13K／

10

20

30

40

50

A k t 阻害剤（例えば、ペリフォシン）、A k t 阻害剤（例えば、G S K - 2 1 4 1 7 9 5）、P K C 阻害剤（例えば、エンザスタウリン）、F T I（例えば、Z a r n e s t r a（商標））、抗C D 1 3 8（例えば、B T 0 6 2）、T o r c 1 / 2 特異的キナーゼ阻害剤（例えば、I N K 1 2 8）、キナーゼ阻害剤（例えば、G S - 1 1 0 1）、E R / U P R 標的剤（例えば、M K C - 3 9 4 6）、c F M S 阻害剤（例えば、A R R Y - 3 8 2）、J A K 1 / 2 阻害剤（例えば、C Y T 3 8 7）、P A R P 阻害剤（例えば、オラパリブ及びベリパリブ（A B T - 8 8 8））、B C L - 2 アンタゴニストが含まれ得る。他の化学療法剤には、メクロレタミン、カンプトテシン、イホスファミド、タモキシフェン、ラロキシフェン、ゲムシタビン、ナベルピン、ソラフェニブ、または前述のものの任意のアナログもしくは派生変異形が含まれ得る。

10

【0094】

本発明の化合物は、放射線療法、ホルモン療法、手術、及び免疫療法と組み合わせて使用されてもよく、こうした療法は、当業者によく知られている。

【0095】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、ステロイドと一緒に投与される。適したステロイドには、限定はされないが、21-アセトキシプレグネノロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロロプレドニゾン、クロベタゾール、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフプレドナート、エノキソロン、フルアザコート、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、酢酸フルベロロン、酢酸フルプレドニデン、フルプレドニゾロン、フルランドレノリド、プロピオン酸フルチカゾン、ホルモコータル、ハルシノニド、プロピオン酸ハロベタゾール、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン、エタボン酸ロテプレドノール、マジプレドン、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、フランカルボン酸モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾロン25-ジエチルアミノ酢酸、リン酸プレドニゾロンナトリウム、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、リメキソロン、チキソコルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド、トリアムシノロンヘキサセトニド、ならびにそれらの塩及び／または誘導体が含まれ得る。特定の実施形態では、本発明の化合物は、嘔気を治療する追加の医薬的に活性な薬剤と組み合わせて使用することもできる。嘔気を治療するために使用することができる薬剤の例には、ドロナビノール、グラニセトロン、メトクロプラミド、オンダンセトロン、及びプロクロルペラジン、またはそれらの医薬的に許容可能な塩が含まれる。

20

30

【0096】

本発明の1つの態様は、別々に投与され得る医薬的に活性な化合物を組み合わせた、疾患／状態の治療を企図するため、本発明は、キット形態における、別々の医薬組成物を組み合わせにさらに関する。キットは、2つの別々の医薬組成物である、本明細書の化合物と第2の医薬化合物とを含む。キットは、別々の組成物を含む、分割ボトルまたは分割ホイルパッケージなどの、別々の組成物を含むための容器を含む。容器のさらなる例には、シリンジ、箱、及びバッグが含まれる。いくつかの実施形態では、キットは、別々の成分を使用するための説明書を含む。別々の成分が、好ましくは、異なる投与形態において投与されるとき（例えば、経口及び非経口）、別々の成分が、異なる投与量間隔で投与されるとき、または処方する医療専門家が、組み合わせの個々の成分の用量設定を望むとき、キット形態は、特に有利である。

40

【0097】

本発明の化合物は、医薬的に許容可能な塩、エステル、アミド、またはプロドラッグとして投与することができる。「塩」という用語は、本発明の化合物の無機塩及び有機塩を指す。塩は、化合物の最終的な単離及び精製の間に原位置（i n s i t u）で調製する

50

か、または精製した化合物を、その遊離の塩基もしくは酸の形態で、適した有機もしくは無機の塩基もしくは酸と個別に反応させることで形成される塩を単離することによって調製できる。代表的な塩には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、硝酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、及びラウリルスルホン酸塩、ならびに同様のものが含まれる。塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及び同様のものなどのアルカリ金属及びアルカリ土類金属に基づく陽イオン、ならびに限定はされないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン、及び同様のものを含む、非毒性のアンモニウム陽イオン、4級アンモニウム陽イオン、及びアミン陽イオンを含み得る。例えば、S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J Pharm Sci, 66:1-19 (1977)を参照のこと。

【0098】

「プロドラッグ」という用語は、インビボで変換されることで本発明の化合物を生成する化合物を意味する。変換は、血液中での加水分解を介するものなどのさまざまな機構によって生じてよい。プロドラッグの使用についての考察は、T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series 20
by T. Higuchi and W. Stella, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987において提供されている。

【0099】

例示として、本明細書の化合物が、カルボン酸官能基を含んでいるのであれば、プロドラッグは、(C₁-C₈アルキル、(C₂-C₁₂)アルカノイルオキシメチル、4~9個の炭素原子を有する1-(アルカノイルオキシ)エチル、5~10個の炭素原子を有する1-メチルー1-(アルカノイルオキシ)エチル、3~6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4~7個の炭素原子を有する1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、5~8個の炭素原子を有する1-メチルー1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、3~9個の炭素原子を有するN-(アルコキシカルボニル)アミノメチル、4~10個の炭素原子を有する1-(N-(アルコキシカルボニル)アミノメチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、ガンマーブチロラクトン-4-イル、ジ-N, N-(C₁-C₂)アルキルアミノ(C₂-C₃)アルキル(β-ジメチルアミノエチルなど)、カルバモイル-(C₁-C₂)アルキル、N, N-ジ(C₁-C₂)アルキルカルバモイル-(C₁-C₂)アルキル、及びピペリジノ(C₂-₃)アルキル、ピロリジノ(C₂-₃)アルキル、またはモルホリノ(C₂-₃)アルキル、などの基で、酸性基の水素原子が置換されることによって形成されるエステルを含み得る。

【0100】

同様に、本発明の化合物が、アルコール官能基を含むのであれば、プロドラッグは、(C₁-C₆)アルカノイルオキシメチル、1-((C₁-C₆)アルカノイルオキシ)エチル、1-メチルー1-((C₁-C₆)アルカノイルオキシ)エチル、(C₁-C₆)アルコキシカルボニルオキシメチル、N-(C₁-C₆)アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、(C₁-C₆)アルカノイル、α-アミノ(C₁-C₄)アルカノイル、アリールアシル、及びα-アミノアシルまたはα-アミノアシル-α-アミノアシルであって、それぞれのα-アミノアシル基が、天然起源のL-アミノ酸、-P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)アルキル)₂、またはグリコシル(糖質のヘミアセタール形態のヒドロキシル基を除去することで生じるラジカル)から独立に選択されるα-アミノアシルまたはα-アミノアシル-α-アミノアシル、などの基で、アルコー

10

20

30

40

50

ル基の水素原子が置換されることによって形成され得る。

【0101】

本発明の化合物は、不斉中心またはキラル中心を含んでよく、それ故に、異なる立体異性形態で存在する。化合物の立体異性形態、ならびにラセミ混合物を含む、その混合物はすべて、本発明の一部を形成することを企図する。さらに、本発明は、幾何異性体及び位置異性体のすべてを企図する。例えば、化合物が2重結合を含むのであれば、シス形態及びトランス形態（それぞれZ及びEと命名される）の両方、ならびに混合物を企図する。

【0102】

ジアステレオマーの混合物などの、立体異性体の混合物は、クロマトグラフィー及び／または分画結晶化などの既知の方法によって、それらの物理化学的差異に基づき、それらの個々の立体化学成分へと分離することができる。鏡像異性体は、適切な光学的に活性な化合物（例えば、アルコール）と反応させることによって、鏡像異性体の混合物をジアステレオマーの混合物へと変換した後、当該ジアステレオマーを分離してから、個々のジアステレオマーを、対応する純粋な鏡像異性体へと変換（例えば、加水分解）することによっても分離できる。

10

【0103】

本発明の化合物は、非溶媒和形態、ならびに水（水和物）、エタノール、及び同様のもののなどの医薬的に許容可能な溶媒との溶媒和形態において存在してよい。本発明は、溶媒和形態及び非溶媒和形態の両方を企図すると共に包含する。

【0104】

20

本発明の化合物は、異なる互変異性形態において存在し得ることも可能である。本発明の化合物のすべての互変異性体を企図する。当業者であれば、本明細書に含まれる化合物の名称及び構造は、化合物の特定の互変異性体に基づき得ることを認識するであろう。特定の互変異性体のみを対象として名称及び構造が使用され得るが、別段の記載がない限り、本発明は、すべての互変異性体を包含することを意図する。

【0105】

本発明は、合成化学者によく知られるなどの実験手法を使用してインビトロで合成される化合物、または代謝、発酵、消化、及び同様のものを介すものなどのインビボでの手法を使用して合成される化合物を包含することも意図する。本発明の化合物は、インビトロ及びインビボでの手法の組み合わせを使用して合成され得ることも企図する。

30

【0106】

本発明の化合物は、結晶状態を含むさまざまな固体状態、及び非結晶状態として存在してよい。本発明の化合物の、多形とも呼ばれる異なる結晶状態、及び非結晶状態を、本発明の一部として企図する。

【実施例】

【0107】

以下に示す実施例は、本発明の特定の実施形態を例示するものである。こうした実施例は、代表例であることを意図し、いかなる様式においても請求の範囲を限定する意図はない。

【0108】

40

下記の略語が本明細書で使用され得る：

【表 1】

～	約	
A c ₂ O	無水酢酸	
A c O H	酢酸	
A l ₂ O ₃	酸化アルミニウム	
C a l c d	計算値 (C a l c u l a t e d)	
C O ₂	二酸化炭素	
C S A	10-カンファースルホン酸	
D B U	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン	10
D C E	ジクロロエタン	
D C M	ジクロロメタン	
D E A	ジエチルアミン	
デスーマーチン (D e s s -M a r t i n) ペルヨージナン	1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン	
D I E A または D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	20
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン	
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E D C	N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
e e または e . e .	鏡像異性体過剰率	
e q	当量	
E S I または E S	エレクトロスプレーイオン化	
E t	エチル	30
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E t O A c	酢酸エチル	
E t ₃ N	トリエチルアミン	

E t O H	エタノール	
g	グラム	
G C	ガスクロマトグラフィー	
h	時間	
^1H NMR	プロトン核磁気共鳴分光法	
H_2	水素ガス	
H_2O	水	
H_2SO_4	硫酸	10
H A T U	1- [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウ ム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート	
H C l	塩酸	
H e x	ヘキサン	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
I P	腹腔内	
I P A	イソプロピルアルコール	
I P A c	酢酸イソプロピル	20
K_2CO_3	炭酸カリウム	
K_3PO_4	リン酸カリウム	
K F	カールフィッシャー滴定	
K H M D S	カリウムヘキサメチルジシラジド	
K O A c	酢酸カリウム	
K O H	水酸化カリウム	
L	リットル	
L A H	水素化アルミニウムリチウム	
L C M S、L C - M S、また は L C / M S	液体クロマトグラフィー質量分析	30
L i H M D S	リチウムヘキサメチルジシラジド	
L i O H	水酸化リチウム	
M	モル濃度 (mol L^{-1})	
M e	メチル	
M e C N	アセトニトリル	
M e I	ヨードメタン	
M e O H	メチルアルコール	40
M e T H F	メチルテトラヒドロフラン	
m g	ミリグラム	
M g S O ₄	硫酸マグネシウム	
m i n	分	
m L	ミリリットル	
M S	質量分析	
M S A	メタンスルホン酸	
M s C l	メタンスルホニルクロリド	

MTBE	メチル <i>t e r t</i> -ブチルエーテル	
m/z	質量対電荷比	
N	規定度 (Eq/L)	
N ₂	窒素ガス	
NaCl	塩化ナトリウム	
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム	
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム	
NaH ₂ PO ₄	リン酸二水素ナトリウム	10
NaNO ₂	硝酸ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
NaOtBu	ナトリウム <i>t e r t</i> -ブトキシド	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
Na ₂ S ₂ O ₃	チオ硫酸ナトリウム	
NH ₃	アンモニア、アザン (<i>a z a n e</i>)	
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム	20
NMP	1-メチル-2-ピロリジノン	
NMR	核磁気共鳴分光法	
PO	経口	
POCl ₃	塩化ホスホリル	
PhMe	トルエン	
ppm	百万分率	
QD	1日1回	
QNMR	定量NMR	
RBF	丸底フラスコ	30
RTまたは <i>r t</i> または <i>r . t .</i>	室温	
<i>s a t .</i> または <i>s a t ' d</i> または <i>s a t d</i>	飽和	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	
SiO ₂	二酸化ケイ素、シリカ	
SOCl ₂	塩化チオニル	
TEMPO	(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-イル) オキシダニル	40
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
TsOH	トルエンスルホン酸	
v/v	体積当たりの体積	

【0109】

液体に関してパーセント (%) が使用されるとき、パーセントは、その溶液に関する体積によるパーセントであることに留意されたい。固体に関して使用されるとき、パーセントは、その固体組成物に関するパーセントである。

【0110】

生物アッセイ

無細胞Mcl-1/Bim親和性アッセイ (Mcl-1 HTRF)

Mcl-1/Bim相互作用の阻害は、時間分解蛍光共鳴エネルギー移動 (TR-FRET) アッセイを使用して測定した。組換えヒトMcl-1 (C末端に6xHisタグを有し、残基171~327を含むMcl-1) は、Amgen Inc (Thousand Oaks, CA) で生成させた。ヒトBim (残基51~76) に由来するビオチン化ペプチドは、CPC Scientific (San Jose, CA) から購入した。TR-FRETアッセイは、全体積を40 μ Lとして、384ウェルの白色OptiPlate (商標) (PerkinElmer, Waltham, MA) において実施した。0.1nMのMcl-1 (171~327)、0.05nMのビオチン-Bim (51~76)、0.05nMのLANC E (登録商標) Eu-W1024抗-6xHis (PerkinElmer)、0.072nMのストレプトアビジン-XLent (Cisbio, Bedford, MA)、ならびに20mMのHepes、pH7.5、150mMのNaCl、0.016mMのBrij (登録商標) 35、及び1mMのジチオスレイトールを含む結合緩衝液で段階的に希釈した試験化合物を含めたものを反応混合物とした。検出混合物 (LANC E (登録商標) Eu-W1024抗-6xHis及びストレプトアビジン-XLent) を添加する前に、試験化合物は、Mcl-1 (171-327) 及びビオチン-Bim (51~76) と、予め60分間インキュベートした。反応プレートをさらに一晩インキュベートした後、Envision (登録商標) 多モード読み取り装置 (PerkinElmer) で読み取った。蛍光シグナルは、320nm (バンド幅75nm) で励起した後の遅延時間を60 μ sとして、620nm (バンド幅40nm) 及び665nm (バンド幅7.5nm) で測定した。665/620nmのシグナル比は、Mcl-1/Bim相互作用に対応するものであり、すべてのデータ解析に使用した。試験化合物のIC₅₀値は、GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) またはGenedata Screener (登録商標) (Genedata, Basel, Switzerland) において、4つのパラメーターのシグモイドモデルを使用し、競合曲線を解析することによって、2連のデータから決定した。

【0111】

細胞に基づくアッセイ (スプリットルシフェラーゼ)

細胞において、Mcl-1/Bakのタンパク質-タンパク質相互作用の阻害を決定するために、スプリットルシフェラーゼ補完アッセイを開発した。ヒトBakに融合したホタルルシフェラーゼのアミノ酸 (1~298) をコードするpcDNA-Luc (1~298)-BAK発現ベクターを、ヒトMcl-1遺伝子に融合したホタルルシフェラーゼのアミノ酸 (395~550) をコードするpcDNA-Luc (395~550)-Mcl-1発現ベクターと共に生成させた。ヒト胎児由来腎臓 (HEK) 293M細胞に対して、pcDNA-Luc (1~298)-BAK及びpcDNA-Luc (395~550)-Mcl-1を、3:1のDNA混合比で一過性に遺伝子導入した。一過性の遺伝子導入は、Lipofectamine (登録商標) LTX/Plus (商標) 試薬 (Life Technologies, Grand Island, NY) を使用して実施した。遺伝子導入の24時間後に、酵素に基づかない細胞解離緩衝液であるStemPro (登録商標) Accutase (登録商標) (Life Technologies) を使用して細胞を回収し、無血清Opti-MEM (登録商標) (Life Technologies) に再懸濁した。その後、0.3%のDMSOにおいて段階希釈した試験化合物を含むアッセイプレートへと、5000個細胞/ウェルの濃度で細胞を播種した。その後、細胞培養インキュベーター中、5%CO₂ 雰囲気下で、細胞を37℃で4時間インキュベートした。試験プレートを30分間室温になじませてから、30 μ LのSteady-Glo (登録商標) ルシフェラーゼアッセイ試薬 (Promega, Madison, WI) を、各試験ウェルへと添加した。検出試薬を添加してから25分後に、EnV

10

20

30

40

50

i s i o n（登録商標）多標識プレート読み取り機を使用して発光を決定した。その後、GraphPad Prism（GraphPad Software, San Diego, CA）またはGenedata Screener（登録商標）（Genedata, Basel, Switzerland）において、ロジスティック4パラメーター適合モデルを使用して、XlfitでIC₅₀値を計算した。

【0112】

細胞生存率アッセイ（OPM-2 10FBS）

RPMI 1640及び10%のウシ胎仔血清（FBS）を含む完全増殖培地において、ヒト多発性骨髄腫細胞株であるOPM-2を培養した。10%のFBSを含む完全増殖培地中で、3000個細胞／ウェルの濃度とした細胞を、384ウェルプレートへと播種し、段階的に希釈した試験化合物と共に、37℃のインキュベーター中、5%のCO₂雰囲気下で16時間インキュベートした。製造者の推奨事項に従って、CellTiter-Glo（登録商標）アッセイ（Promega, Madison, WI）を使用して、細胞生存率を試験した。試験試薬を添加してから25分後に、EnVision（登録商標）多標識プレート読み取り機を使用して、発光を決定した。その後、GraphPad Prism（GraphPad Software, San Diego, CA）またはGenedata Screener（登録商標）（Genedata, Basel, Switzerland）において、ロジスティック4パラメーター適合モデルを使用して、XlfitでIC₅₀値を計算した。

【0113】

こうした生物アッセイで試験した化合物の結果を以下に示す。

【表2】

実施例番号	Mcl-1 HTRF (nM)	スプリットルシフェラーゼ (μM)	OPM-2 10% FBS (μM)
1	0.85225	0.16327	1.88
2	0.21889	0.016948	0.10469
3	0.18143	0.032275	0.4845
4	0.36286	0.030808	0.23574
5	0.5115	0.0645	1.135

実施例番号	McI-1 HTRF (nM)	スプリットルシ フェラーゼ (μM)	OPM-2 10% FBS (μM)
6	0.4465	0.05745	0.3945
7	1.175	0.147	1.06
8	0.977	0.211	1.68
9	1.2445	0.12655	1.1975
10	1.1846	0.2322	9.41
11	0.27715	0.042346	0.3225
12	9.48	1.0163	22.2
13	0.44069	0.034118	0.353
14	0.7012	0.090865	2.0977
15	64.42	0.951	12.6
16	2.08	0.107	4.335
17	0.24701	0.031189	0.25999
18	0.37167	0.042467	0.69433
19	2.875	0.529	3.99
20	0.64711	0.050429	0.3905
21	2.78	0.1925	4.17
22	0.70423	0.11712	1.254
23	3.68	0.3715	—
24	0.153	0.020067	0.1246
25	0.5425	0.0779	0.4045
26	2.6433	0.40167	3.46
27	19.85	1.14	—
28	0.8955	0.14387	1.54
29	9.435	0.458	5.575
30	0.38025	0.02645	0.16075
31	5.8	0.543	3.56
32	0.8105	0.0495	0.24167
33	7.02	0.872	14.9

10

20

30

40

実施例番号	McI-1 HTRF (nM)	スプリットルシフェラーゼ (μM)	OPM-2 10% FBS (μM)
34	0.437	0.037675	0.253
35	0.9545	0.08435	0.723
36	44.45	1.5	—
37	0.6.08	0.667	5.74
38	0.3.3	1.04	—
39	10.678	—	
40	7.68	0.297	7.295
41	4.415	0.1285	4.75
42	7.55	0.8495	—
43	1.75	0.1295	0.9015
44	0.297	0.0215	0.2075
45	5.505	0.455	20
46	0.728	0.0783	0.334
47	0.2485	0.06005	0.2835
48	3.89	0.477	5.58
49	0.3165	0.0462	0.1845
50	1.014	0.2325	1.3245
51	24.3	0.792	14.4
52	0.882	0.14	1.114
53	1.39	0.05145	0.3285
54	0.15275	0.02915	0.13115
55	15.25	0.863	8.69
56	0.2895	0.03195	0.2075
57	2.155	0.3745	2.395
58	0.9175	0.0482	0.496
59	0.492	0.06155	0.247
60	0.51367	0.023433	0.15798
61	2.675	0.06865	1.32

10

20

30

40

実施例番号	McI-1 HTRF (nM)	スプリットルシフェラーゼ (μM)	OPM-2 10% FBS (μM)
62	10.265	0.166	6.7
63	0.42325	0.030684	0.18329
64	13.65	0.318	8.63
65	5.305	0.376	3.28
66	2.115	0.224	2.33
67	1.0845	0.08485	0.6
68	0.501	0.0164	0.17885
69	8.66	0.425	2.71
70	0.6385	0.034675	0.23825
71	5.415	0.354	2.22
72	2.705	0.16905	1.555
73	0.367	0.0344	0.174
74	2.225	0.273	1.74
75	2.835	0.159	2.56
76	1.1245	0.07735	0.6685
77	6.125	0.26	3.16
78	2.665	0.42	2.74

【0114】

OPM2多発性骨髄腫異種移植モデル

雌性胸腺欠損ヌード（Harlan, Inc., Indianapolis, IN）マウスの皮下に、5百万個のOPM-2細胞を接種した。図1、図2、及び図3は、さまざまな濃度の試験化合物で処理した結果を示し、活性化化合物を含まない賦活剤として定義される媒体と比較したものであり、図2ではさらに、Millennium Pharmaceuticals, Inc. (Cambridge, MA) から市販されている化合物であるボルテゾミブ（商標）と比較している。腫瘍の平均体積が100～200mm³に達した時点である14日後に処理を開始し、さらに10日間継続した。腫瘍体積及び体重を、それぞれ電子ノギス及び化学天秤を使用して1週間に2回記録した。反復測定ANOVA（RMANOVA）の後、ダネット（Dunnett）の事後解析を使用して統計解析を実施した。

【0115】

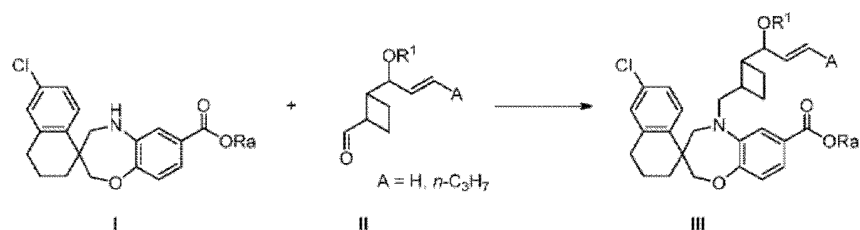
以下の合成スキームは、本発明の中間体及び化合物の一般的な調製方法を示すものである。

【0116】

一般的な合成スキーム

一般的な手順1

【化 1 7】



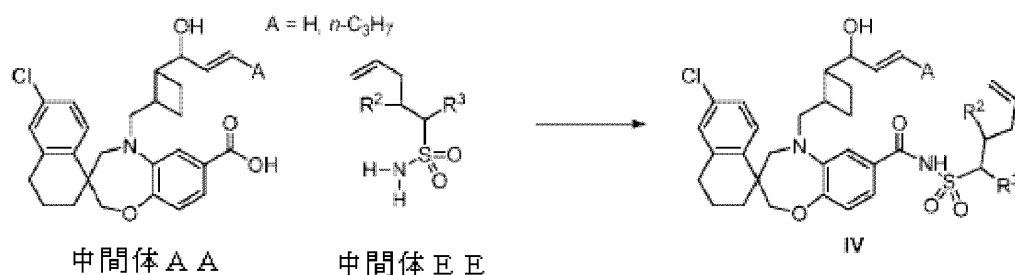
中間体 I I I は、標準的な化学手法を使用して調製することができる。例として、室温未満の温度、好ましくは約 0 °C で、適切な溶媒において、シクロブタンカルバルデヒド I I I をオキサゼピン I と混合した。シアノ水素化ホウ素ナトリウムを添加し、混合物を N a O H 溶液に対して添加することで、化合物 I I I を得た。

10

【 0 1 1 7】

一般的な手順 2

【化 1 8】



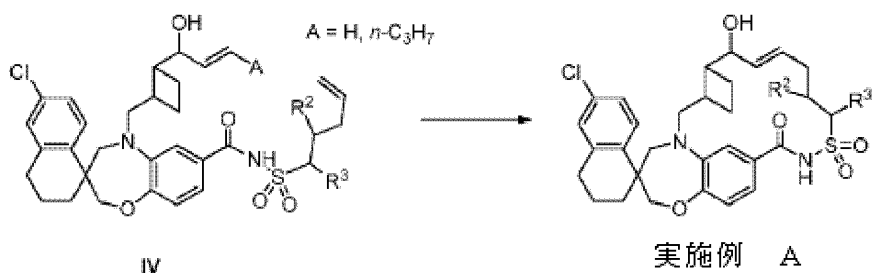
20

中間体 I V は、標準的なペプチド様化学を使用して調製することができる。例として、カルボン酸中間体 A A 及び中間体 E E を含む適切な溶媒に対して、室温未満の温度、好ましくは約 0 °C で D M A P を添加した後、E D C 塩酸塩を添加した。混合物を環境温度まで温めることで、カルボキサミド I V を得た。

【 0 1 1 8】

一般的な手順 3

【化 1 9】



30

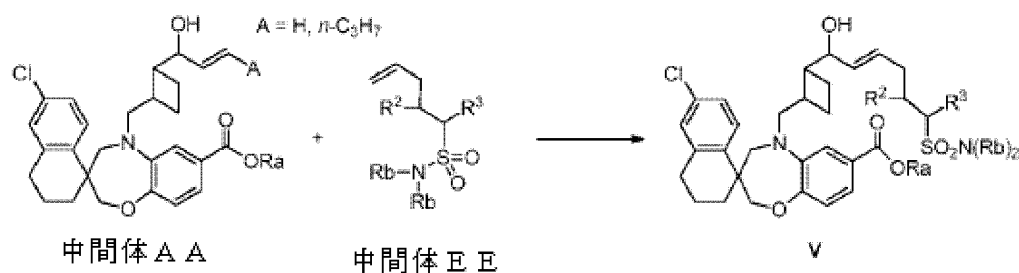
実施例 A 中間体は、標準的な化学手法を使用して調製することができる。例として、カルボキサミド I V を D C M と混合した後、H o v e y d a - G r u b b s I I を添加した。混合物を環境温度まで冷却することで、実施例 A を得た。

40

【 0 1 1 9】

一般的な手順 4

【化 2 0】



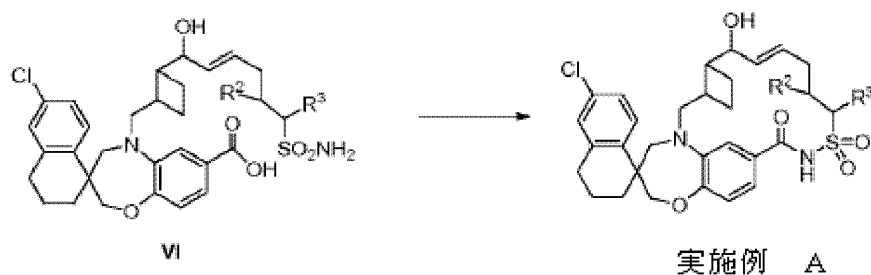
10

中間体 V は、標準的な化学手法を使用して調製することができる。例として、適切な溶媒において、中間体 A A を中間体 E E と混合した後、Hoveyda-Grubbs I I を添加することで、化合物 V を得た。

【0120】

一般的な手順 5

【化 2 1】



20

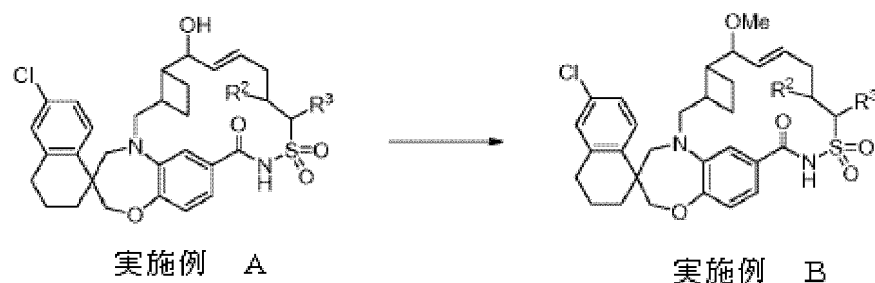
実施例 A 中間体は、標準的な化学手法を使用して調製することができる。例として、室温未満の温度、好ましくは約 0 で、適切な溶媒において、N, N-ジメチルピリジン-4-アミンを化合物 V I と混合した後、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩を添加した。得られた混合物を環境温度まで温めることで、実施例 A を得た。

【0121】

30

一般的な手順 6

【化 2 2】



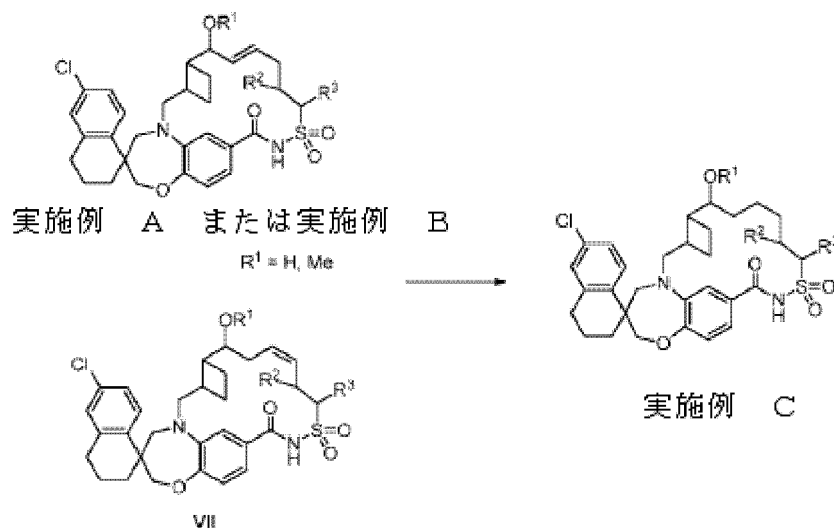
40

実施例 B 中間体は、標準的な化学手法を使用して調製することができる。例として、室温未満の温度、好ましくは 0 °C で、実施例 A の溶液に対して水素化ナトリウムを添加した後、Me I を添加した。得られた混合物を環境温度まで温めることで、実施例 B を得た。

【0122】

一般的な手順 7

【化 2 3】



10

実施例 C などの中間体は、標準的な化学手法を使用して調製することができる。例として、適切な溶媒において、実施例 A 及び／もしくは実施例 B、ならびに／または VII ならびに酸化白金 (IV) を環境温度で混合することで、実施例 C を得た。

【0123】

20

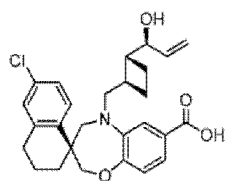
本発明の化合物は、一般に、市販の出発材料から生成される合成中間体を混合し、さらに合成して調製することができる。こうした中間体の合成の概要を以下に示すと共に、提供する特定の実施例においてさらに例示する。

【0124】

中間体 A A 1 1 A

(S) - 6' - クロロ - 5 - ((1 R, 2 R) - 2 - ((S) - 1 - ヒドロキシアリル) シクロブチル) メチル) - 3', 4, 4', 5 - テトラヒドロ - 2 H, 2' H - スピロ [ベンゾ [B] [1, 4] オキサゼピン - 3, 1' - ナフタレン] - 7 - カルボン酸

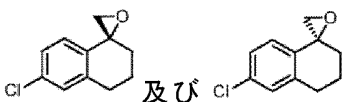
【化 2 4】



30

段階 1 : (R) - 6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ナフタレン - 1, 2' - オキシラン]、及び (R) - 6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ナフタレン - 1, 2' - オキシラン]

【化 2 5】



40

2 L の四つ首 R B F に対して、6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 (2 H) - ナフタレン (123 g、681 mmol)、トリメチルスルホニウムヨージド (143 g、701 mmol)、及び DMSO (1100 mL) を充填した。KOH (76 g、1362 mmol) (小粒) を添加した。懸濁液を環境温度で 2 日間攪拌した後、未精製のまま ^1H

NMR を測定したところ、出発材料の残存はなかった。800 g のクラッシュアイスへと溶液を注ぎ入れ、MTBE (200 mL) で洗い込んでから、追加分量の MTBE (700 mL) を添加した。得られた混合物を 5 分間攪拌してから分配した後、下の水層を MTBE で 2 回抽出 (500 mL、300 mL) し、最初の MTBE 抽出物と一緒にした。一緒にした有機ストリーム (stream) をブラインで洗浄 (600 mL で 2 回) して

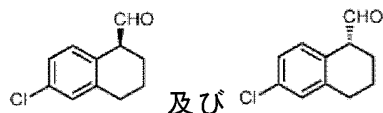
50

から、330 gの Al_2O_3 （中性）を添加した。得られた懸濁液を22℃で5分間攪拌し、濾過してからMTBE（400 mL）で洗浄した。濾液を濃縮することで、生成物を赤色の粘性油（125 g、94%）として得た。

【0125】

段階2：（S）-6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルバルデヒド、及び（R）-6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルバルデヒド

【化26】



10

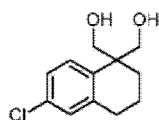
3 Lの三つ首RBFに対して、ラセミ体である6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-スピロ[ナフタレン-1, 2'-オキシラン]（160 g、822 mmol）及びTHF（1760 mL）を充填した。ドライアイス/IPA浴中で、バッチを-8℃まで冷却した後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（boron trifluoride diethyl etherate）（5.07 mL、41.1 mmol）を3分かけて添加した。発熱によりバッチ温度は10℃に急上昇した。バッチを-5～0℃で5分間攪拌した後、試料（冷却した NaHCO_3 溶液へと投入して反応停止）をLC/MSで分析したところ、変換は完了していた。-5℃で、飽和 NaHCO_3 （300 mL）を添加することによって反応物の反応を停止した後、MTBE（400 mL）を添加してから、混合物を分液漏斗へと移し、MTBE（240 mL）で洗い込んだ。分配した後、水層を幾分か白色固体（ホウ酸またはホウ砂であると推定される）と共に捨てた。有機層をブライン（350 mL）で洗浄し、減圧下で濃縮することで、赤色の油を得た。当該未精製の材料は、段階4において直接使用した。

20

【0126】

段階3：（6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1, 1-ジイル）ジメタノール

【化27】



30

3 Lの三つ首RBFに対して、ラセミ体である6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレンカルバルデヒドを充填し、ジエチレングリコール（1000 mL）で洗い込んだ。ホルムアルデヒド（ H_2O 中37%溶液、652 mL、8757 mmol）を添加し、得られた2相のエマルジョンを、ドライアイス/IPA浴中で5℃まで冷却した。温度を20℃未満に維持しながら、KOH（45%の水溶液、652 mL、11.9 mol）を約30分かけて添加した。添加を完了した後、バッチ（20℃）を45℃まで徐々に加熱（注意：発熱反応）し、1時間保持した。HPLCによって分析したところ、変換は完了していた。粘性の不溶性タールが幾分か形成されたため、水性の反応後処理に先立って除去した。バッチに対してブライン（500 mL）を添加し、混合物を、水相中の生成物含量が5%未満となるまでDCMで抽出した。一緒にしたDCM抽出物を750 mLまで濃縮して赤色の油とし、 H_2O （500 mL）で洗浄すると、生成物が結晶化して析出し始めた。分離に際して、上にきた透明な水層を捨て、下層を、氷/ H_2O 浴中で30分間攪拌し、濾過してから、DCM（約100 mL）及び H_2O （100 mL）で洗浄した。乾燥空気/減圧下で、生成物を乾燥させることで、第1の調製物（crop）（113 g、498 mmol、収率57%）を得た。母液から得られたDCM層を分離し、200～300 g（KF=0.5%）まで濃縮し、結晶の種を加えてから、氷/ H_2O 浴で30分間攪拌した。生成物を濾過し、DCM（50 mL）で洗浄してから、乾燥空気

40

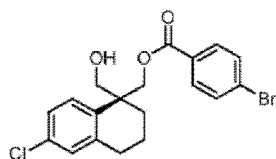
50

／減圧下で乾燥させることで、第2の調製物(c r o p) (14.3 g、63.1 mmol、収率7%)を得た。一緒にした6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1, 1-ジイル)ジメタノールの総収量は、127 g (64%)であった。

【0127】

段階4：(S) - (6-クロロ-1 - (ヒドロキシメチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1 - イル) メチル4 - ブロモベンゾエート

【化28】



10

脱水DCM (450 mL) 中に2, 6-ビス((R) - 5, 5-ジブチル-4-フェニル-4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ピリジン(R, R-Kang触媒) (1.57 g、2.64 mmol)を含む溶液に対して、塩化銅(II) (0.355 g、2.64 mmol)を添加し、得られた緑色溶液を室温で1時間攪拌した。この溶液を、脱水DCM (800 mL) 中に(6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1, 1-ジイル)ジメタノール(30 g、132.73 mmol)を含む溶液に対して、カニユレを介して添加した。得られた混合物を-78℃まで冷却すると、薄緑色の沈殿が観測された。その後、DCM (500 mL) 中に4-ブロモベンゾイルクロリド(34.77 g、158.79 mmol)を含む溶液を徐々に添加した後、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(20 g、154 mmol)を滴下して添加した。得られた反応混合物を-78℃で3時間攪拌した後、pH3のリン酸緩衝液(1 L)で反応を停止し、激しく攪拌して環境温度まで温めた。その後、混合物をDCM (2 L)で希釈し、層を分離した。有機相をpH3の緩衝液(1 L)、飽和NaHCO₃ (1 L)、及びブライン(2 L)で洗浄した後、Na₂SO₄で脱水し、濾過してから濃縮した。未精製の材料を、SiO₂ゲル(100~200メッシュ、ヘキサン中80%DCM)のカラムクロマトグラフィーによって精製することで、純粋な(S) - (6-クロロ-1 - (ヒドロキシメチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1 - イル) メチル4 - ブロモベンゾエート(45 g、84%、鏡像異性体比(e. r) = 91.4 : 8.6)を得た。Chiral Cell (登録商標) OD-H (250 mm x 4.6 mm)、移動相：n-ヘキサン：IPA：90：10、分析時間：20分、流速：1 mL/分、試料調製：IPA。保持時間(主要ピーク) - 9.32分、保持時間(微量ピーク) - 11.46分。

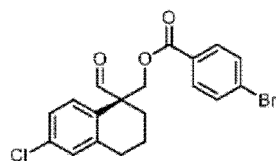
20

30

【0128】

段階5：(R) - (6-クロロ-1 - ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1 - イル) メチル4 - ブロモベンゾエート

【化29】



40

DCM (2.5 L) 中に(S) - (6-クロロ-1 - (ヒドロキシメチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1 - イル) メチル4 - ブロモベンゾエート(100 g、244.5 mmol)を含む溶液を攪拌しながら、当該溶液に対して、デスーマーチンペルヨージナン(121.4 g、293.3 mmol)を10℃で添加した。添加後に反応混合物を冷却浴から取り出し、環境温度で30分間攪拌した。その後、H₂O (9 mL)を添加し、得られた2相の混合物を環境温度で30分間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却してから、10%Na₂S₂O₃/飽和NaHCO₃溶液を1：1で含む混合物を

50

2 L 添加使用して、反応混合物の反応を停止した。反応混合物を環境温度でさらに 10 分間攪拌した後、層を分離し、水層を EtOAc で抽出 (1.5 L で 2 回) した。一緒にした有機層を、1 L の 10% Na₂S₂O₃ / 飽和 NaHCO₃ 溶液、及び 1 L のブラインで洗浄した後、Na₂SO₄ で脱水し、濾過してから濃縮した。残留物を、SiO₂ ゲル (100~200 メッシュ、5% の EtOAc / ヘキサン) のカラムクロマトグラフィーによって精製することで、(R) - (6-クロロ-1-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) メチル 4-ブロモベンゾエート (80 g、81%) を得た。

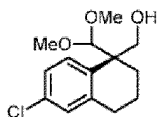
【0129】

表題化合物の鏡像異性体純度は、下記の手順によって改善することが可能であった：トルエン (950 mL) に対して、(R) - (6-クロロ-1-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) メチル 4-ブロモベンゾエート (190 g) を添加し、50℃まで加熱して完全に溶解させた。均一溶液を環境温度まで冷却し、ラセミ化合物を結晶の種として添加した。溶液を-25℃まで冷却し、一晚保持した。その後、母液をデカントし、濃縮することで、鏡像異性的に濃縮された 160 g の (R) - (6-クロロ-1-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) メチル 4-ブロモベンゾエート (キラル HPLC によって決定した鏡像異性体過剰率は、94%) を得た。キラル HPLC 条件：カラム：Chiral Cell (登録商標) OD-H (250 mm x 4.6 mm)、移動相：n-ヘキサン：IPA：90：10。分析時間：20 分。流速：1 mL / 分。試料調製：エタノール。保持時間 (主要ピーク)：8.488 分 (96.97%)、保持時間 (微量ピーク)：9.592 分 (3.03%)。

【0130】

段階 6：(R) - (6-クロロ-1-(ジメトキシメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) メタノール

【化 30】

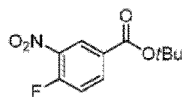


無水 MeOH (1 L) 中に (R) - (6-クロロ-1-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) メチル 4-ブロモベンゾエート (75 g、183.8 mmol) を含む溶液に対して、p-TsOH (1 g、9.2 mmol) 及びオルトギ酸トリメチル (58.4 mL、551 mmol) を添加し、出発材料が完全に消費されるまで (約 4 時間) 反応混合物を還流した。反応物全体の体積を 50% に濃縮し、THF (1 L) 及び 1 N の NaOH (1 L、1 mol) で希釈した。得られた反応混合物を 40℃で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留物を EtOAc (1.5 L) で希釈した。水層を分離し、EtOAc で抽出 (500 mL で 2 回) した。一緒にした有機層を、1 N の NaOH (1 L) 及びブライン (1 L) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水してから減圧下で濃縮した。未精製の材料を、100~200 メッシュサイズの SiO₂ ゲル (10% の EtOAc / ヘキサン) のカラムクロマトグラフィーによって精製することで、純粋な (R) - (6-クロロ-1-(ジメトキシメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) メタノールを薄茶色の濃厚油 (44 g、89%) として得た。

【0131】

段階 7：tert-ブチル-4-フルオロ-3-ニトロベンゾエート

【化 31】



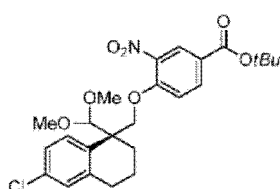
tert-ブタノール (2.5 L) 中に 4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸 (100 g、540.2 mmol) を含む溶液に対して、DMAP (13.18 g、108.04 mmol)

）及び二炭酸ジ-tert-ブチル（248 mL、1080.4 mmol）を添加し、反応混合物を40℃で一晩加熱した。反応完了に際して、反応混合物をH₂Oで希釈し、水相をEtOAcで抽出（1.5 Lで3回）した。一緒にした有機層をH₂O（1 Lで1回）、ブライン（1 Lで1回）でさらに洗浄してから、Na₂SO₄で脱水した。溶媒を減圧下で除去して得られた未精製の材料を、カラムクロマトグラフィー（100～200メッシュサイズのSiO₂ゲルを使用し、100%のヘキサンから、ヘキサン中のEtOAc含量を5%とする濃度勾配で溶出）によって精製することで、純粋なtert-ブチル-4-フルオロ-3-ニトロベンゾエート（70 g、54%）を薄黄色の固体として得た。

【0132】

段階8：(R)-tert-ブチル4-((6-クロロ-1-(ジメトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メトキシ)-3-ニトロベンゾエート

【化32】

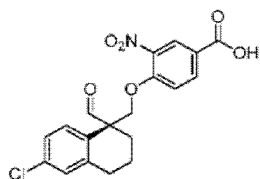


脱水THF（3.5 L）中に(R)-((6-クロロ-1-(ジメトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メタノール（70 g、259.2 mmol）を含む溶液を0℃まで冷却し、LiHMDS（THF中1 M、363 mL、363 mmol）を滴下して添加した。5分後、THF（500 mL）中にtert-ブチル4-フルオロ-3-ニトロベンゾエート（74.9 g、311 mmol）を含む溶液を、滴下漏斗を介して滴下して添加し、得られた混合物を環境温度まで温めた。反応完了（約1時間）に際して、混合物を0℃まで冷却してから、混合物の反応を飽和NH₄Cl溶液（1 L）で停止し、混合物をEtOAcで抽出（1 Lで3回）した。一緒にした有機層をNH₄Cl（1 L）及びブライン（1 L）で洗浄し、Na₂SO₄で脱水してから、減圧下で濃縮した。そうして得た未精製の材料を、100～200メッシュサイズのSiO₂ゲル（5%のEtOAc／ヘキサン）を使用したカラムクロマトグラフィーによって精製することで、(R)-tert-ブチル4-((6-クロロ-1-(ジメトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メトキシ)-3-ニトロベンゾエートを黄色の濃厚油（110 g、収率87%）として得た。

【0133】

段階9A：(R)-4-((6-クロロ-1-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メトキシ)-3-ニトロ安息香酸

【化33】



MeCN（1 L）中に(R)-tert-ブチル4-((6-クロロ-1-(ジメトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メトキシ)-3-ニトロベンゾエート（35 g、71.25 mmol）を含む溶液に対して、エルビウムトリフレート（4.3 g、7.1 mmol）及びH₂O（13 mL）を添加した。得られた混合物を80℃まで加熱し、一晩保持した。その後、溶媒を減圧下で除去した後、残留物をEt₂O（1.5 L）に溶解し、1 NのHCl（500 mL）及びブライン（500 mL）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過してから濃縮することで、(R)-

4-((6-クロロ-1-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メトキシ)-3-ニトロ安息香酸(30 g)を得、これをさらに精製することなく使用した。

【0134】

代替方法として、(R)-4-((6-クロロ-1-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メトキシ)-3-ニトロ安息香酸は、下記のように、(6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1, 1-ジイル)ジメタノール(段階4)から調製してもよい。

【0135】

250 mLの三つ首RBFに対して、塩化銅(II)(0.095 g、0.02当量)、2, 6-ビス((R)-5, 5-ジブチル-4-フェニル-4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ピリジン(0.42 g、0.02当量)、及びTHF(28.5 g、4体積量)を充填した。N₂を使用して不活性雰囲気とした後、バッチを20℃で0.5時間攪拌した。均一な緑色溶液に対して、(6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1, 1-ジイル)ジメタノール(8.0 g、1.00当量)を添加した後、THF(14.2 g、2体積量)及び4-メチルモルホリン(3.75 g、1.05当量)を添加した。反応混合物を-20℃まで冷却してから、バッチに対して、THF(21.3 g、3体積量)中に1-ナフトイルクロリド(7.06 g、1.05当量)を含む溶液を、温度を-15℃未満に維持しながら、0.5時間かけて添加した。-20℃で20時間保持した後、反応スラリーから一定分量の試料を採取し、HPLCによってアッセイした。温度を-20℃に維持しながら、スラリーをフリットガラス漏斗に通して直接濾過した。冷却(-10℃以下)したTHFで反応容器を洗い込み(14.2 g、2体積量で2回)、これを2分量に分けて使用して、フィルター上のケーキを洗浄した。フィルター上のケーキ(4-メチルモルホリン・HCl)を標識した容器に移した。母液及び洗浄液を濃縮して最小体積とした後、バッチ体積が6体積量となり、QNMRによる測定でトルエン/THF比が98:2(v/v)を超えるまで、トルエン充填による蒸留溶媒交換を実施した。20℃のバッチに対して、ヘプタン(11 g、2体積量)を添加し、スラリーを85℃まで加熱した(溶解が観測された)。溶液を75℃まで冷却し、結晶の種(0.27 g、0.02当量)を充填した。スラリーを3時間かけて20℃まで冷却し、1時間を超えて保持した。バッチをフリットガラスフィルターに通して濾過し、ケーキをトルエン/ヘプタン(3:1 v/v)(11 g、2体積量)で洗浄した後、トルエン/ヘプタン(1:1 v/v)(11 g、2体積量)で洗浄した。ケーキをN₂雰囲気下、環境温度で12時間乾燥させてから、乾燥ケーキをQNMRによってアッセイした(トルエン及びヘプタンが1重量%未満)。生成物を灰白色の固体(8.75 g、重量調整後63%)として得た。

【0136】

ブリーチ(bleach)スクラバーで換気され、ジャケットを備えた60 Lの反応器に対して、(S)-((6-クロロ-1-((ヒドロキシメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチル)-1-ナフトエート(2.693 Kg、88.6重量%、6.3 mol)を充填した後、DCM(17.9 Kg、5体積量)及びEt₃NiPr₂(2.84 Kg、3.5当量)を充填した。N₂を使用して不活性雰囲気とした後、バッチを攪拌し、0℃まで冷却した。反応器中のアルコールスラリー混合物に対して、新たに調製した三酸化硫黄ピリジンの溶液(7.43 Kg、3体積量のDMSO中、2.10 Kg、2.5当量の三酸化硫黄ピリジン)を、バッチの温度を15℃未満に維持しながら、30分かけて添加した。添加後、HPLCによってアッセイしたところ、変換率は99%超であった。バッチの温度を15℃未満に維持しながら、約20分かけてH₂O(14 L、5体積量)を添加することによって、バッチの反応を停止した後、バッチにトルエン(16.8 L、6体積量)を添加した。分配後、有機層をH₂O(14 L、5体積量)及びトルエン(16.8 L、6体積量)で処理した。上の有機層を、2NのHClで2回(各14 L、5体積量)、及びブライン(14 L、5体積量)で1回洗浄した。有機層を清

潔な容器へと排出し、HPLCによってアッセイした後、インラインフィルターに通して清潔な60Lの反応器に戻した。バッチを濃縮して最小体積とした後、バッチ体積が28L(10体積量)となり、QNMRによる測定でMeOH/トルエン比が3:1(v/v)となるまで、メタノールへの溶媒交換を実施した。その後、バッチをインラインフィルターに通して、ジャケット付きの30Lの反応器に移した。バッチ温度を30℃に調整した後、バッチに対して、結晶の種としてアルデヒド(51g、0.02当量)を、MeOH(400mL)中のスラリーとして添加した。スラリーを30℃で30分保持した後、バッチ体積が11L(4体積量)となり、MeOH/トルエン比が99:1(v/v)以上となるまで、MeOHを使用して蒸留によるバッチの溶媒交換を実施した。その後、バッチを5℃まで冷却し、MeOH/H₂O混合物(3.70KgのMeOH+1.34KgのH₂O)を、1.5時間かけて添加することで、総溶媒体積を約5.5体積量、最終MeOH/H₂Oを90/10(v/v)とした。バッチを30分かけて65℃まで加熱し、2時間かけて20℃まで冷却してから2時間保持した。バッチを、25μm以下の濾布を装着したAurora(登録商標)フィルターに通して濾過した。ケーキをMeOH/H₂O(10:1)で洗浄(2体積量で1回)した後、MeOH/H₂O(2:1)で洗浄(2体積量で1回)した。ケーキを、N₂雰囲気下、環境温度で、乾燥するまで4時間以上乾燥することで、生成物を灰白色の固体(1.99Kg、重量%の調整後72%)として得た。

【0137】

250mLの三つ口RBFに対して、(R)-(6-クロロ-1-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチル-1-ナフトエート(10g、94.4重量%、95.3%LCAP、鏡像異性体過剰率99%超)、メタノール(100mL)、オルトギ酸トリメチル(7mL)、及びTsOH・H₂O(0.24g)を充填した。N₂を使用してRBFを不活性雰囲気とし、攪拌を開始した。バッチを60℃まで加熱し、2時間保持した。HPLCによってアッセイしたところ、変換率は98%以上であった。

【0138】

エバポレーターを使用し、バッチを減圧下(約150~190トル、外部温度約40℃)で濃縮して最小体積とした。THFを3回充填(各50mL)し、減圧下(約165トル、外部温度約40℃)で蒸留することによって、バッチをTHFへと溶媒交換した。最初にTHFを2回充填し、それぞれの充填後にバッチを濃縮して最小体積とした。最後のTHF充填及び蒸留を実施した後、QNMRによって試料を分析したところ、THF/MeOH(v/v)が20/1超の標的比であった。250mLの三つ首RBFに対して、LiOH・H₂O(10.46g、10当量)及びH₂O(50mL)を添加した。反応混合物を65℃まで加熱し、18時間保持した。HPLCによってアッセイしたところ、変換率は99%超であった。バッチを20℃まで冷却し、500mLの分液漏斗に移した。分液漏斗に対して、MTBE(106mL)を充填し、漏斗をよく振った。5分静置した後、底の水層を排出した。上の有機層を20%のK₂CO₃で2回洗浄(32mL及び11mL)した。バッチを250mLのRBFに移した。HPLCによるアッセイで、副生成物であるナフトエ酸(naphthanoic acid)は2%未満であった。エバポレーター(300ミリバール、外部温度約40℃)を使用して、減圧下でバッチを濃縮して最小体積とした。エバポレーター(約250ミリバール、外部温度約40℃)を使用し、THF(約50mL、約50mL)の添加及び蒸留によって、THFへとバッチを溶媒交換した。それぞれのTHF充填の後、バッチの体積が最小となるまで蒸留した。250mLのRBFに対して、THF(50mL)を充填した。KFによって試料を分析すると、H₂Oは0%(許容可能は0.1%以下)であった。清潔かつ乾燥した250mLの三つ首RBFへと、バッチを洗練濾過(60mLの中間フリット(medium-frit)漏斗)し、洗い込み及び体積調整にはTHF(50mL)を使用した。バッチに対して、4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸(4.61g、1.0当量)を添加し、混合物を-20℃まで冷却してから、バッチの温度を-20±10℃に維持しながら、1.5時

間かけて20%のカリウムtertブトキシドのTHF溶液(40mL)を添加した(発熱性)。添加を完了した後、バッチを-20℃で保持し、1.5時間後に一定分量をHPLCによってアッセイしたところ、変換率は98%であった。フラスコ中のバッチに対して、温度を-20±10℃に維持しながら、飽和NH₄Cl溶液(10mL)を添加した後、H₂O(20mL)及びMeTHF(34mL)を-20±20℃で添加した。混合物を20℃まで温め、13時間攪拌した。バッチを分液漏斗に移し、そのまま5分間静置してから、浮遊物(rag)を有機ストリームに保持しながら、底の水層を除去した。上の有機ストリームを、飽和NH₄Cl溶液(10mL)及びH₂O(20mL)を使用して20℃で洗浄した。約5分間静置した後、水層を分離した。250mLの三つ首RBF中の総末精製有機ストリーム(KF=14%)に対して、MSA(4mL)を添加した。バッチを加熱して25時間還流(65℃)し、LCアッセイによって分析したところ、完全に変換(97%以上)されていた。

10

【0139】

バッチを20℃未満まで冷却し、K₃PO₄・H₂O(4.5g)及びH₂O(7mL)を添加した。バッチを分液漏斗に移し、底の水層を排出することで、アルデヒド生成物の末精製溶液を得た。一緒にした有機末精製ストリームを、ロータリーエバポレーターを使用して濃縮し、最小体積とした。500mLのRBF中のバッチに対して、AcOH(約50mL、約50mL)を充填し、減圧下(30ミリバール、外部温度約40℃)で、ロータリーエバポレーターを使用して蒸留した。THFレベルをQNMRによって測定し、THFが存在しないことを確認した。混合物を250mLの三つ首口RBFに移し、AcOHを添加して総体積を約40mLに調整した際、結晶化が起きた。約1時間かけて、バッチに対してH₂O(12mL)を添加した。1時間を超えて保持した後、上清中の濃度をLCによってアッセイしたところ、9mg/mLであった。濃度が10mg/mLを超えるならば、少量のH₂O(0.2体積量)を添加することができ、LCによって確認した後、必要であればこの操作を繰り返す。バッチを濾過し、20%のH₂O/AcOH(23mL)で洗浄してから、N₂/減圧下で3.25時間乾燥させることで、表題化合物(8.22g)を灰白色の固体(純度補正収率82%)として得た。

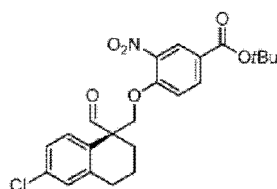
20

【0140】

段階9B: (R)-tertブチル4-((6-クロロ-1-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メトキシ)-3-ニトロベンゾエート

30

【化34】



無水アセトン(41mL)中に(R)-tertブチル4-((6-クロロ-1-(ジメトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メトキシ)-3-ニトロベンゾエート(1g、2.033mmol)を含む溶液に対して、amberlyst(登録商標)-15(1g、2.033mmol、10mLの脱水アセトンで予め2回洗浄したもの)を添加した。混合物を50℃まで加熱し、3.5時間保持した後、濾過し、DCMで洗い込んだ。濾液を濃縮し、高減圧下で一晩乾燥させた(濾液は暗赤色へと変化した)。LC/MS及びNMRで分析することで、約10%の対応するカルボン酸、ならびに0.5当量のメシチルオキシドが存在していることが示唆された。さらに精製することなく、混合物を段階11に使用した。

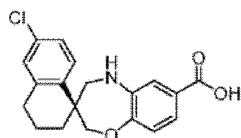
40

【0141】

段階10: (S)-6'-クロロ-3',4,4',5-テトラヒドロ-2H,2'H-スピロ[ベンゾ[B][1,4]オキサゼピン-3,1'-ナフタレン]-7-カルボン酸

50

【化 3 5】



AcOH (1 L) 中に未精製の (R)-4-((6-クロロ-1-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メトキシ)-3-ニトロ安息香酸 (30 g、77.10 mmol) を含む溶液を 70℃ まで加熱し、鉄粉 (28 g、500 mmol) を添加した。得られた混合物を 70℃ で約 4 時間加熱した。その後、AcOH を減圧下で除去し、残留物を DCE (1 L) に溶解した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (46.5 g、740 mmol) を分けて添加し、反応混合物を環境温度で 1 時間撹拌した。その後、反応物の反応を H₂O で停止した後、反応物に 10% のクエン酸水溶液 (500 mL) を添加した。水相を DCM で抽出 (1 L で 2 回) した。一緒にした有機層をブライン (500 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水してから減圧下で濃縮した。100~200 メッシュサイズの SiO₂ ゲル (40% の EtOAc/ヘキサン) を使用したカラムクロマトグラフィーによって、残留物を精製することで、純粋な (S)-6'-クロロ-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸を白色の固体 (24 g、2 段階後 99%) として得た。

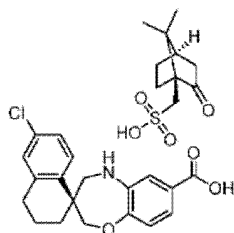
10

20

【0142】

代替方法として、((1S, 4R)-7, 7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタンスルホン酸を含む (S)-6'-クロロ-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸 (1:1) は、下記のように調製してもよい。

【化 3 6】



30

圧力反応器に対して、(R)-4-((6-クロロ-1-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メトキシ)-3-ニトロ安息香酸 (20 g、94 重量%)、5% Pt/S/C 湿潤 (2.2 g)、THF (400 mL)、及びオルトチタン酸テトライソプロピル (0.5 mL) を充填した。反応器を密封し、不活性ガスをパージ (少なくとも 1 回は撹拌しながら 3 サイクル) した後、H₂ をパージ (1 サイクル) した。反応器を H₂ で 70 psig まで加圧し、撹拌 (950 rpm) を開始した。反応器中の H₂ 圧を維持しながら (22~30℃ では 70 psig、50~60℃ では 80 psig、及び 88~91℃ では 90 psig)、温度を 90℃ まで上昇させた。16 時間後、反応器を環境温度まで冷却し、不活性ガスをパージ (3 サイクル) した。反応物を HPLC によって分析することで、変換率が 98% 超であることを確認した。

40

【0143】

反応混合物を Celite (登録商標) パッド (2 インチ) に通して濾過し、洗い込みには追加の THF を使用した。濾液を減圧下、40℃ で濃縮した。残留物に対して、IPA (60 mL) 及び 2~4% の MeOH 水溶液 (10 mL) を添加した。混合物を 10 分間撹拌した後、混合物を、Celite (登録商標) パッド (2 インチ) に通して濾過した。MeOH を減圧下、40℃ で蒸発させて濃縮した IPA 溶液を環境温度まで冷却し、当該濃縮 IPA 溶液に対して、IPA (200 mL) 中に +CSA (56.0 g) を含む

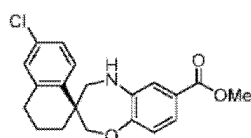
50

溶液を2時間かけて滴下して添加した。CSA溶液を10%分添加した後、混合物に対して、表題化合物の結晶(10~15mg)を種として添加し、その後、残りのCSA溶液を添加した。環境温度で一晩攪拌した後、混合物を濾過し、フィルター上のケーキを100mLのIPAで洗浄してから、減圧/N₂下、環境温度で乾燥させた。生成物は、白色の固体として単離される：((1S, 4R)-7, 7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタンスルホン酸を含む(S)-6'-クロロ-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸(1:1)(収率85~88%、鏡像異性体過剰率99.5%超)。

【0144】

段階11A：(S)-メチル6'-クロロ-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート

【化37】

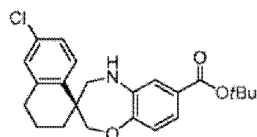


メタノール(6L)中に(S)-6'-クロロ-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸(130g、379mmol)を含む溶液に対して、amberlyst(登録商標)-15(130g、脱水メタノールで予め洗浄したもの)を添加し、加熱して10時間還流した。その後、濾過によってAmberlyst(登録商標)を除去し、メタノールで洗い込んだ(300mLで3回)。一緒にした濾液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製することで、純粋な(S)-メチル6'-クロロ-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレートを白色の固体(105g、77%)として得た。キラルHPLC条件：カラム：ChiralCel(登録商標)OD-H(250mm x 4.6mm、5μm)、移動相：n-ヘキサン：EtOH：95：05。分析時間：25分。流速：1mL/分。保持時間(微量ピーク)：10.162分(1.98%)、保持時間(主要ピーク)：12.292分(98.02%)。

【0145】

段階11B：(S)-tertブチル6'-クロロ-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート

【化38】



AcOH(20.22mL、353mmol)中に(R)-tertブチル4-(6-クロロ-1-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メトキシ-3-ニトロベンゾエート(0.9g、2.018mmol)を含む70℃の溶液に対して、鉄(0.676g、12.11mmol)を添加した。混合物を4時間激しく攪拌した後、濃縮し、残留物を20mLの1, 2-DCEで希釈した。ナトリウムトリアセトキシヒドレート(Sodium triacetoxhydroborate)(1.711g、8.07mmol)を添加し、混合物を環境温度で20分間攪拌した。反応停止に際し、20mLのH₂Oを添加することによって、濃厚なスラリーが形成された。10%のクエン酸溶液を20mL添加すると、混合物の色は、薄くなった。層を分

10

20

30

40

50

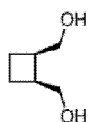
離し、水層を20 mLのDCMで2回抽出した。一緒にした有機物を10 mLの10%クエン酸及び10 mLのブラインで洗浄した後、 $MgSO_4$ で脱水し、濾過してから濃縮した。残留物を3 gの SiO_2 ゲルに吸着させ、ヘキサン中のEtOAc含量を5~10%として精製することで、(S)-tert-ブチル6'-クロロ-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート(557 mg, 1.393 mmol、収率69.0%)を得た。30%のEtOAcを含むヘキサンでさらに溶出することで、(S)-6'-クロロ-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸(132 mg, 0.384 mmol、収率19.02%)を得た。

10

【0146】

段階12: (1R, 2S)-1, 2-シクロブタンジイルジメタノール

【化39】



LAH (THF中1.0 M溶液、1000 mL、1000 mmol) の溶液を、3000 mLの三つ首RBF中、アルゴン気流下、環境温度で素早く攪拌しながら、当該溶液に対して、反応混合物の内部温度を50℃未満に維持しながら、固体の(1R, 5S)-3-オキサビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2, 4-ジオン(40 g, 317 mmol)を2時間かけて徐々に添加した。反応物を、アルゴン雰囲気下、環境温度で一晩攪拌した。16時間後、反応混合物を氷浴によって10℃まで冷却し、アルゴンの高速気流下で、激しく攪拌(500 rpm)しながら、温度を12~15℃に維持する約1 mL/分の速度で、36 mLの H_2O 溶液を添加漏斗によって滴下して添加した。その後、混合物を氷浴中で1時間、激しく攪拌(500 rpm)した後、氷浴から取り出し、室温で1時間攪拌してから、氷浴で再度5~10℃まで冷却した。混合物に対して、温度を10~20℃に維持しながら、36 mLの15% NaOH水溶液を45分かけて添加した。混合物に対して、温度を10~20℃に維持しながら、108 mLの H_2O を、添加漏斗によって、約1時間かけて滴下して添加した。 H_2O 添加の完了に際して、フラスコを氷浴から取り出し、室温になじませてから、アルゴン雰囲気下で一晩激しく攪拌した。16時間攪拌した後、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することで、無色の僅かに不透明な油を得た。油を Et_2O に取り込んでから、無水 $MgSO_4$ を添加して攪拌し、Celite(登録商標)パッドに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮することで、32.8 gの無色の油を得、さらに精製することなく、次の段階において使用した(収率89%)。

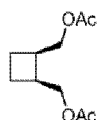
20

30

【0147】

段階13: シス-シクロブタン-1, 2-ジイルビス(メチレン)ジアセテート

【化40】



40

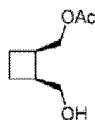
シス-1, 2-シクロブタンジイルジメタノール(1.06 g, 9.15 mmol)に対して、 Ac_2O (2.59 mL, 3.0当量)を添加し、得られた溶液を50℃まで加熱した。一晩攪拌した後、混合物をGCによってアッセイしたところ、変換は完了していた。その後、混合物を15 mLのヘプタンで希釈し、減圧下で濃縮することで透明な油を得た。油を15 mLのヘプタンに溶解し、濃縮して油へと戻す(Ac_2O の共沸除去)ことで、表題化合物を油(1.827 g、収率88%、内部標準として安息香酸ベンジルを使用したQ-NMRによる純度88.3%)として得た。

【0148】

50

段階 14: ((1R, 2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)メチルアセテート

【化 4 1】

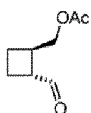


攪拌装置を備えた 12 L の三つ首 R B F に対して、1 M のクエン酸ナトリウム溶液 (682 g、2320 mmol) のクエン酸三ナトリウム二水和物と H_2O とを混合し、総体積を約 2.3 L とすることによって調製) 及び 3.48 L の H_2O (約 25 °C) を充填した。氷/ H_2O 浴を使用して、混合物を約 20.2 °C まで冷却した。pH 約 8.46 (pH プロブで測定)。その後、*Pseudomonas fluorescens* 由来のアマノ (Amano) リパーゼ (41.8 g、1547 mmol) を一度の充填で添加し (pH 約 8.12)、混合物を環境温度で 5 分間激しく攪拌した。(1R, 2S)-シクロブタン-1, 2-ジイルビス (メチレン) ジアセテート (348 g、1547 mmol) を一度の充填で添加し、得られた混合物を、内部温度及び pH を監視しながら、環境温度で激しく攪拌した。混合物を一晩攪拌 (約 20.9 °C 及び pH 約 5.45) した後、一定分量を回収し、I P A c で抽出後に M e C N で希釈してから G C によって分析し、反応完了と見なした (出発材料 (S M) 残 1.21 %、鏡像異性体 0.17 %、ジオール 1.8 %)。反応混合物に対して、C e l i t e (登録商標) (70 g) を添加し、スラリーを、中間多孔度のガラスフィルター上に形成させた C e l i t e (登録商標) パッドに通して濾過 (高速濾過、15 ~ 20 分) し、2.5 L の I P A で洗い込んだ。2 相混合物を 12 L の抽出器へと移し、1 時間攪拌した。水層を分離してから、I P A c で抽出 (4 L で 1 回) し、一緒にした有機抽出物を減圧下で濃縮することで、337.28 g (鏡像異性体過剰率 99.6 %、 ^1H NMR による分析で残留 I P A 約 50 ~ 60 mol %、Q N M R : 37.63 mg + 安息香酸ベンジル (A l d r i c h カタログ番号 B 6 6 3 0、ロット番号 M K B G 9 9 9 0 V、61.27 mg、結果: 約 65 重量 %、補正収率 89 %) を得た。未精製の生成物は、そのまま次の段階に使用した。

【0149】

段階 15: ((1R, 2R)-2-ホルミルシクロブチル)メチルアセテート

【化 4 2】



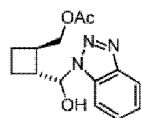
2 L のアトラス (A t l a s) 反応器に対して、((1R, 2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)メチルアセテート (126.39 g、Q N M R による分析で 79.6 重量 %、636 mmol) 及び 1 L の D C M を充填し、ジャケット温度を 20 °C に設定した。ヨードベンゼンジアセテート (225 g、700 mmol) を固体として添加した (吸熱性の添加: 温度は 15 °C まで低下)。T E M P O (3.97 g、25.4 mmol) を固体として一度に添加することで、濁ったオレンジ色の溶液が得られ、当該溶液は、20 分にわたって継時的に透明となった。20 °C で一晩攪拌した後、一定分量を回収し、M e O H で希釈してから、G C によって分析した。必要であれば、反応の完了促進に、ヨードベンゼンジアセテート及び T E M P O を増量充填に追加使用することができる。その後、反応混合物を 1.8 °C (内部温度、氷/ドライアイス/ H_2O 浴) まで冷却し、内部温度を 5 °C 未満に保ちながら、D I P E A (194 mL、1113 mmol) を、添加漏斗を介して 65 分かけて滴下して添加した。混合物を冷却浴から取り出し、攪拌しながらそのまま環境温度まで温めた。48 時間後、一定分量を回収し、メタノールで希釈してから、G C によって分析したところ、トランス異性体: シス異性体の比は、12:1 であった。その後、反応混合物を 5 °C 未満まで冷却 (氷/ H_2O 浴) し、 H_2O (230 mL)

を10分かけて添加した（内部温度は14℃に到達）。有機層を分離し、H₂O（125 mL）及び1 MのNaH₂PO₄水溶液（90 mL）で洗浄してから、減圧下で濃縮することで、273.4 gの（（1R, 2R）-2-ホルミルシクロブチル）メチルアセテートを得た（Q NMR：68.85 mg + 安息香酸ベンジル（Aldrichカタログ番号B6630、ロット番号MKBG9990V、72.36 mg）。未精製の生成物は、そのまま次の段階に使用した。

【0150】

段階16：（（1R, 2R）-2-（（R）-（1H-ベンゾ[D][1, 2, 3]トリアゾール-1-イル）（ヒドロキシ）メチル）シクロブチル）メチルアセテート

【化43】

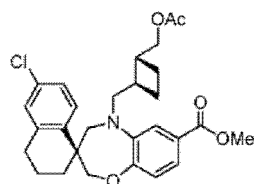


8 mLのMTBE中に未精製の（（1R, 2R）-2-ホルミルシクロブチル）メチルアセテート（5 g、10.27 mmol）を含む溶液に対して、ベンゾトリアゾール（1.296 g、10.00 mmol）を固体として添加した（僅かに発熱性）。透明な溶液が次第に濁り、沈殿が生じた。混合物をそのまま一晩環境温度になじませた後、ヘプタンを添加した（6 mL）。混合物を6時間保持した後、環境温度で濾過し、10 mLの1:1 MTBE/ヘプタンで洗浄した。白色の固体を減圧下、フリット上で風乾し、2.48 gの（（1R, 2R）-2-（（R）-（1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-1-イル）（ヒドロキシ）メチル）シクロブチル）メチルアセテートを得た。

【0151】

段階17：（S）-メチル5-（（（1S, 2R）-2-アセトキシシクロブチル）メチル）-6'-クロロ-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート

【化44】

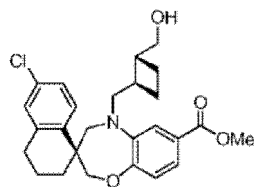


DCM（78 mL）及びAcOH（38.8 mL）中に（S）-メチル6'-クロロ-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート（5.0 g、13.97 mmol）（段階12）を含む溶液に対して、（（1R, 2R）-2-ホルミルシクロブチル）メチルアセテート（段階16由来、4.36 g、27.9 mmol）を添加した。溶液を環境温度で10分間攪拌した後、0℃まで冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（1.463 mL、27.9 mmol）を1時間かけて徐々に添加した。混合物を0℃で10分間攪拌した後、冷却したNaOH溶液へと徐々に注ぎ入れてから、EtOAc（120 mL）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してから濃縮した。残留物を220 gのISCOgoldカラムに充填し、EtOAc/ヘキサンを0%~10%として溶出することで、表題化合物6.0 gの表題化合物を白色の固体として得た。m/z（ESI 陽イオン）498.1（M+H）⁺。

【0152】

段階18A：（S）-メチル6'-クロロ-5-（（（1R, 2R）-2-（ヒドロキシメチル）シクロブチル）メチル）-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート

【化 4 5】



MeOH (99 mL) 中に (S) -メチル 5 - (((1 R, 2 S) -2 - (アセトキシメチル) シクロブチル) メチル) -6' -クロロ-3', 4, 4', 5 -テトラヒドロ-2 H, 2' H -スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3, 1' -ナフタレン] -7 -カルボキシレート (段階 18 由来、1. 530 g、3. 07 mmol) を含む溶液に対して、KOH (0. 278 mL、10. 14 mmol) を添加した。混合物を環境温度で 4 時間撹拌した後、1 N の HCl で中和して pH = 7 としてから、減圧下で濃縮した。水性残留物を EtOAc (400 mL) で抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄後に、無水 Na₂SO₄ で脱水してから、SiO₂ ゲルの短いプラグに通して濾過することで、白色の固体として表題化合物を得た。(収量 1. 354 g、m/z (ESI, 陽イオン) 456. 2 (M+H)⁺)

【0153】

代替方法として、(S) -メチル 6' -クロロ-5 - (((1 R, 2 R) -2 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) メチル) -3', 4, 4', 5 -テトラヒドロ-2 H, 2' H -スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3, 1' -ナフタレン] -7 -カルボキシレートは、下記のように調製してもよい。

【0154】

((1 S, 4 R) -7, 7 -ジメチル-2 -オキソビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1 -イル) メタンスルホン酸を含む (S) -6' -クロロ-3', 4, 4', 5 -テトラヒドロ-2 H, 2' H -スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3, 1' -ナフタレン] -7 -カルボン酸 (1 : 1) (段階 11) (32. 22 g、52. 5 mmol)、及び ((1 R, 2 R) -2 - ((R) - (1 H -ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-1 -イル) (ヒドロキシ) メチル) シクロブチル) メチルアセテート (段階 17) (15. 89 g、57. 7 mmol) を、DCM (226 mL、7 mL/g) 中に含むスラリーに対して、ナトリウムトリアセトキシルボロヒドリド (sodium triacetoxyborohydride) (13. 90 g、65. 6 mmol) を 4 回に分けて 30 分かけて添加した。((1 R, 2 R) -2 - ((R) - (1 H -ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-1 -イル) (ヒドロキシ) メチル) シクロブチル) メチルアセテート (2. 89 g、10. 50 mmol)、及びナトリウムトリアセトキシルボロヒドリド (2. 78 g、13. 12 mmol) を、反応完了 (HPLC アッセイによって決定) 推進のために追加で添加した。その後、80 mL の H₂O を添加し、得られた混合物を 5 分間撹拌した。層を分離し、有機相を 60 mL の H₂O 及び 20 mL のブラインで洗浄した後、減圧下で濃縮して油とした。残留物を 50 mL の MeOH に溶解した後、環境温度で 5 N の NaOH を 40 mL 添加した (発熱性)。反応完了 (HPLC アッセイによって決定) に際して、133 mL の MTBE 及び 35 mL の 1. 5 M のクエン酸を使用して、反応混合物を分配した。有機相を RBF へと移し、常圧蒸留を介して MeCN への溶媒交換を実施した。この溶液に対して、62 °C で結晶の種を添加し (スラリーが生じた)、そのまま環境温度にした後、一晚保持した。スラリーを粗フリットガラス焼結漏斗に 25 °C で通して濾過し、フィルター上のケーキを 60 mL の MeCN を使用して洗浄した後、40 °C の減圧乾燥器において乾燥し、恒量とした。最終質量：21. 87 g (HPLC による分析で 96. 4 重量%)。

【0155】

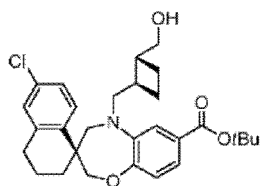
100 mL の三つ首 RBF に対して、(S) -6' -クロロ-5 - (((1 R, 2 R) -2 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) メチル) -3', 4, 4', 5 -テトラヒド

ロー 2H, 2' H-スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] -7-カルボン酸 (4.53 g、1.0 当量)、MeOH (45 mL、10 体積量)、及び SOCl₂ の調製溶液 (11.28 mL、MeCN 中 1.0 M、1.1 当量) を順次充填した。N₂ 雰囲気下でバッチを 55℃ まで加熱し、18 時間 (または HPLC によって決定する変換率が 99% を超えるまで) 攪拌した。その後、反応混合物をそのまま 20℃ まで 2 時間かけて冷却した。得られた白色のスラリーに対して、ヒューニッヒ塩基 (Hunig's base) (3.94 mL、2.2 当量) を添加した後、0.5 時間保持した。H₂O (9 mL、2 体積量) を逆溶媒として 1 時間かけて添加した。白色のスラリーを、2 時間を超えて保持し、バッチをフリットガラスフィルターに通して濾過してから、ケーキを MeOH/H₂O (5:1 v/v) (9.0 mL、2 体積量)、及び MeOH/H₂O (2:1 v/v) (9.0 mL、2 体積量) で順次洗浄した。ケーキを N₂ 雰囲気下で減圧して環境温度で 12 時間乾燥させた。生成物を白色の固体 (4.36 g、収率 92%) として得た。

【0156】

段階 18B: (S)-tert ブチル 6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2' H-スピロ [ベンゾ [B] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] -7-カルボキシレート

【化 46】

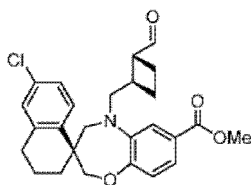


表題化合物は、中間体 AA11A、段階 18~19A を対象に記載した手順に従って、(S)-tert ブチル 6'-クロロ-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2' H-スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] -7-カルボキシレート (中間体 AA11A、段階 12B) から合成した。

【0157】

段階 19A: (S)-メチル 6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-ホルミルシクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2' H-スピロ [ベンゾ [B] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] -7-カルボキシレート

【化 47】



N₂ によって不活性雰囲気とした 1 L の三つ首 RBF 中の、DMSO (7.12 mL、2.5 当量) 及び DCM (183 mL、10 体積量) の冷却 (-70℃) 溶液に対して、温度を -70℃ 未満に維持する速度で、塩化オキサリル (26.1 mL、DCM 中 1.0 M、1.3 当量) を添加した。バッチを -70℃ 未満で 30 分保持した後、反応温度を -70℃ 未満に維持する速度で、DCM (183 mL、10 体積量) 中に (S)-メチル 6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2' H-スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] -7-カルボキシレート (段階 19A 由来、18.3 g、1.0 当量) を含めて調製した溶液を添加した。バッチを 1.5 時間保持した後、バッチの温度を -70℃ 未満に維持する速度で、Et₃N (22.4 mL、4.0 当量) を添加した。1 時間保持した後、バッチをそのまま -20℃ まで温めてから、H₂O

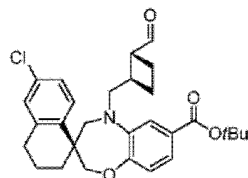
(366 mL、20体積量)を添加した。バッチを20℃で攪拌し、相を分離した。有機層を1NのHCl(183 mL、10体積量)で2回洗浄してから、ブライン(183 mL、10体積量)で洗浄した。有機層を洗練濾過してから、減圧下で濃縮することで、(S)-メチル6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-ホルミルシクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート(19.91 g、重量%補正収率94%)を黄褐色の泡沫として得た。

【0158】

段階19B: (S)-TERTブチル6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-ホルミルシクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート

10

【化48】



表題化合物は、中間体A A 1 1 A、段階20Aを対象に記載した手順に従って、(S)-tertブチル6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート(中間体A A 1 1 A、段階19B)から合成した。

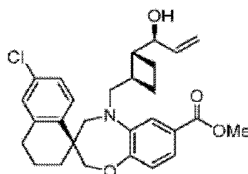
20

【0159】

段階20: (S)-メチル6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシアリル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート

【化49】

30



圧力等化添加漏斗、熱電温度計、及び磁性攪拌棒を備え、乾燥器で乾燥させた三つ首RBFを、アルゴンガスパーズ下で環境温度まで冷却した。アルゴン陽圧のフラスコに対して、(1R, 2S)-2-モルホリノ-1-フェニルプロパン-1-オール(40.2 g、182 mmol、Brubaker, J. D.; Myers, A. G. Org. Lett. 2007, 9, 3523-3525による文献の手順に従って調製)を充填した。添加漏斗に対して、トルエン(450 mL)を充填し、反応容器へと滴下させた。エチレングリコール-CO₂浴(約-12℃)中で溶液を冷却した後、ブチルリチウム溶液(ヘキサン中2.5M、72.6 mL、182 mmol)で処理することで、白色の固体沈殿が生じ、当該固体沈殿は、30分にわたる攪拌に伴って徐々に溶液へと溶け込んだ。ジビニル亜鉛溶液(605 mL、182 mmol、Brubaker, J. D.; Myers, A. G. Org. Lett. 2007, 9, 3523-3525に従って調製。ジビニル亜鉛溶液の濃度は、ヨウ素に対する滴定によって決定した(Krasovskiy, A.; Knochel, P. Synthesis 2006, 890-891、濃度は通常、約0.25Mであった)を添加し、溶液を冷却浴中で1時間攪拌して保持した。この際、内部温度は、-15℃であった。(S)-メチル6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシアリル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート

40

50

ー2-ホルミルシクロブチル)メチル)ー3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]ー7-カルボキシレート(段階20A由来、48.5g、107mmol)(トルエンで3回共沸)を、トルエン(200mL、150mLに加えて、25mLを使用したカニューレ/バイアルの洗い込み2回分)中の溶液として、カニューレ(16G)を介して約20分かけて添加した。内部温度は、-10℃まで上昇した。内部の反応温度を-5℃未満に維持しながら、混合物を90分間攪拌した。添加漏斗に対して、30%w/wのクエン酸水溶液(450mL)を充填した後、当該溶液を反応混合物に添加することによって反応を停止した。反応器を浴槽から取り出し、環境温度でそのまま攪拌した。溶液を分液漏斗に移し、フラスコをトルエン及び30%のクエン酸水溶液(各50mL)で洗い込んだ。層を混合した後、分離した。有機層は、H₂O(250mL)で洗浄した後、ブライン(250mL)で洗浄し、最後にMgSO₄で脱水した。溶液を濾過してから濃縮することで、黄色の油とし、これを一晚減圧した後、約90gを得た。ジアステレオマー比(dr)は、20:1であった。これを3バッチ分に分割し、10~20%のEtOAc/ヘキサンを使用した1.5kgのSiO₂によるカラムクロマトグラフィーによって精製することで、(S)-メチル-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシアリル)シクロブチル)メチル)ー3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]ー7-カルボキシレート(43.3g、84%)を得た。水層及び洗浄液は、氷/H₂O浴中に置き、8NのNaOH水溶液を添加することによって塩基性化してpHを13超にした。その後、この溶液をトルエンで抽出した(250mLで3回)。一緒にした有機抽出物をH₂O(250mL)及びブライン(250mL)で洗浄した後、MgSO₄で脱水した。溶液を濾過してから濃縮することで、配位子(ligand)を収率95%超で回収した。

【0160】

段階21: (S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシアリル)シクロブチル)メチル)ー3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]ー7-カルボン酸

THF(18mL)、MeOH(6.00mL)、及びH₂O(6.00mL)の混合物中に(S)-メチル-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシアリル)シクロブチル)メチル)ー3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]ー7-カルボキシレート(段階21由来、4.59g、9.52mmol)を含む溶液に対して、LiOH·H₂O(0.799g、19.05mmol)を添加し、反応物を50℃で4時間攪拌した。反応混合物を約15mLまで濃縮し、0℃まで冷却してから、2NのHClで酸性化してpH=3とした。得られた粘性油を20mLのH₂O及び50mLのEtOAcで希釈し、透明な2層混合物を得た。EtOAc(約200mL)をさらに添加した。有機層を分離し、ブラインで洗浄後に、MgSO₄で脱水し、濾過してから減圧下で濃縮した。未精製の材料をカラム(220g)に充填し、下記の濃度勾配を使用してEtOAcを含むヘキサンで精製した: 0~2.5分は0%のEtOAc、2.5分~6分は0~20%のEtOAc、6分~35分は20~60%のEtOAc、35分~40分は70%のEtOAc。当該精製によって、(S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシアリル)シクロブチル)メチル)ー3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]ー7-カルボン酸(4.22g、9.02mmol、収率95%)を白色の固体として得た。

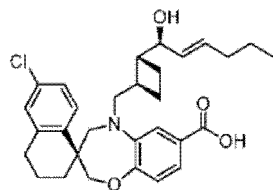
【0161】

中間体AA12A

(S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S, E)-1-ヒドロキシヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)ー3', 4, 4', 5-テトラヒド

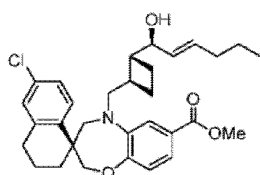
ロー 2H, 2' H-スピロ [ベンゾ [B] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] -7-カルボン酸

【化50】



段階1A: (S)-メチル6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S, E)-1-ヒドロキシヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2' H-スピロ [ベンゾ [B] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] -7-カルボキシレート

【化51】



乾燥した三つ首RBFに対して、アルゴン雰囲気下で脱水ヘキサン (27 mL) を充填し、0℃まで冷却した。この溶液に対して、ボラン-メチルスルフィド錯体 (3.29 mL、34.6 mmol) 及びシクロヘキセン (7.01 mL、69.3 mmol) を添加し、混合物を0℃で2時間攪拌した。得られた白色の懸濁液に対して、1-ペンチン (3.41 mL、34.6 mmol) を添加し、混合物を環境温度で0.5時間攪拌した。その後、混合物を-78℃まで冷却し、ヘキサン中に1.0 Mのジエチル亜鉛を含む溶液 (32.3 mL、32.3 mmol) を添加した。添加後に、混合物を0℃まで温め、3時間攪拌した後、再度-78℃まで冷却した。この溶液を溶液Aと名付けた。別のフラスコに対して、ヘキサン (50.9 mL) 及びトルエン (16.97 mL) 中に((S)-メチル6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-ホルミルシクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2' H-スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] -7-カルボキシレート (中間体AA11A、段階20A, 5.24 g、11.54 mmol) 及び(2S)-3-エキソー (モルホリノ) イソボルネオール (isoborneol) (0.486 g、2.032 mmol) を含む混合物を充填した。混合物を、固体がすべて溶解するまで環境温度で攪拌した後、0℃まで冷却した。アルゴン雰囲気下で、54 mLの溶液Aを、シリンジを介して1.6時間かけて徐々に添加した。0℃で5時間攪拌した後、混合物の反応を飽和NH₄Cl溶液 (70 mL) で停止し、混合物をH₂O (30 mL) で希釈後に、EtOAcで抽出 (270 mLで3回) し、ブラインで洗浄、無水Na₂SO₄で脱水してから濃縮した。残留物を、330 gのISCO Goldカラムに充填し、EtOAc/ヘキサンを0%~5%として溶出することで、3.8 gの表題化合物を白色の固体として得た。m/z (ESI, 陽イオン) 524.1 (M+H)⁺。

【0162】

段階1B: (S)-TERTブチル6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S, E)-1-ヒドロキシヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2' H-スピロ [ベンゾ [B] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] -7-カルボキシレート、及び(S)-TERTブチル6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((R, E)-1-ヒドロキシヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2' H-スピロ [ベンゾ [B] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] -7-カルボキシレート

10

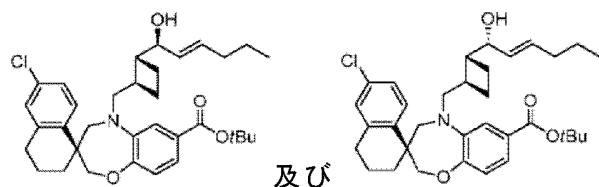
20

30

40

50

【化 5 2】



表題化合物は、中間体 A A 1 2 A、段階 1 A を対象に記載した手順に従って、(S) - t e r t - ブチル 6' - クロロ - 5 - (((1 R, 2 R) - 2 - ホルミルシクロブチル)メチル) - 3', 4, 4', 5 - テトラヒドロ - 2 H, 2' H - スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3, 1' - ナフタレン] - 7 - カルボキシレート (3. 19 g、中間体 A A 1 1 A、段階 2 0 B) から合成した。未精製の材料を S i O₂ プラグに吸着させ、330 g の I S C O g o l d カラムによって精製し、ヘプタン中の E t O A c 含量を 45 分かけて 0 ~ 15 % として溶出することで、(S) - t e r t - ブチル 6' - クロロ - 5 - (((1 R, 2 R) - 2 - ((S, E) - 1 - ヒドロキシヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) シクロブチル)メチル) - 3', 4, 4', 5 - テトラヒドロ - 2 H, 2' H - スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3, 1' - ナフタレン] - 7 - カルボキシレート (2. 36 g) を得た。さらに溶出することで、(S) - t e r t - ブチル 6' - クロロ - 5 - (((1 R, 2 R) - 2 - ((R, E) - 1 - ヒドロキシヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) シクロブチル)メチル) - 3', 4, 4', 5 - テトラヒドロ - 2 H, 2' H - スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3, 1' - ナフタレン] - 7 - カルボキシレート (0. 45 g) を得た。

【0163】

段階 2 : (S) - 6' - クロロ - 5 - (((1 R, 2 R) - 2 - ((S, E) - 1 - ヒドロキシヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) シクロブチル)メチル) - 3', 4, 4', 5 - テトラヒドロ - 2 H, 2' H - スピロ [ベンゾ [B] [1, 4] オキサゼピン - 3, 1' - ナフタレン] - 7 - カルボン酸

M e O H (98 mL) 及び T H F (98 mL) (数滴の H₂ O を含む) 中に (S) - メチル 6' - クロロ - 5 - (((1 R, 2 R) - 2 - ((S, E) - 1 - ヒドロキシヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) シクロブチル)メチル) - 3', 4, 4', 5 - テトラヒドロ - 2 H, 2' H - スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3, 1' - ナフタレン] - 7 - カルボキシレート (中間体 A A 1 2 A、段階 A 由来、4. 6 g、8. 78 mmol) 及び L i O H · H₂ O (3. 68 g、88 mmol) を含む混合物を 50 °C で一晚攪拌した。溶媒を除去し、残留物を 1 N の H C l で酸性化して pH を 2 ~ 3 にした。混合物を E t O A c で抽出 (80 mL で 3 回) し、一緒にした有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 M g S O₄ で脱水してから、減圧下で濃縮することで、(S) - 6' - クロロ - 5 - (((1 R, 2 R) - 2 - ((S, E) - 1 - ヒドロキシヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) シクロブチル)メチル) - 3', 4, 4', 5 - テトラヒドロ - 2 H, 2' H - スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3, 1' - ナフタレン] - 7 - カルボン酸 (4. 25 g、8. 34 mmol、収率 95 %) を得た。

【0164】

代替方法として、表題化合物は、下記のように合成してもよい。

(S) - t e r t - ブチル 6' - クロロ - 5 - (((1 R, 2 R) - 2 - ((S, E) - 1 - ヒドロキシヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) シクロブチル)メチル) - 3', 4, 4', 5 - テトラヒドロ - 2 H, 2' H - スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3, 1' - ナフタレン] - 7 - カルボキシレート (中間体 A A 1 2 A、段階 1 B、第 1 溶出異性体、4. 50 g 7. 95 mmol) 及び L i O H · H₂ O (1. 66 g、39. 7 mmol) の固体混合物に対して、溶媒であるジオキサン / M e O H (1 : 1) (159 mL) を添加した。混合物を 65 °C まで加熱し、一晚攪拌した。その後、混合物を H₂ O で希釈し、1. 0 N の H C l で酸性化して pH を約 4 にした。有機溶媒を減圧下で蒸発

させ、残留物にH₂Oを添加した。その後、水性混合物をEtOAcで3回抽出し、一緒にした有機抽出物を濃縮した。残留物を120gのSiO₂ゲルカラムで精製し、ヘキサン中のEtOAc含量を0%~70%とする濃度勾配で溶出することで、(S)-6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸(3.80g、7.45mmol、収率94%)を得た。

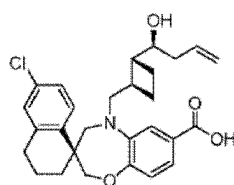
【0165】

中間体AA13A

(S)-6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブター3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸

10

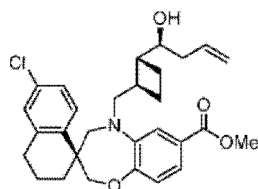
【化53】



段階1A: (S)-メチル6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブター3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート

20

【化54】



30

Et₂O(73mL)中に(1R, 2R)-N-メチル-1-フェニル-1-((1S, 5S, 10R)-10-(トリメチルシリル)-9-ボラビシクロ[3.3.2]デカン-9-イル)オキシ)プロパン-2-アミン(5.40g、14.54mmol)を含む懸濁液を充填した、アルゴン雰囲気下にある、乾燥器で乾燥済の200mLのフラスコを-78℃まで冷却してから、アリルマグネシウムブロミド(13.22mL、13.22mmol)溶液の滴下処理を実施した。混合物をそのまま環境温度まで温め、1時間攪拌した。その後、溶液(約0.17M、溶液A)を-78℃まで再冷却した。

【0166】

((S)-メチル6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-ホルミルシクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート(中間体AA11A、段階20A、2.0g、4.41mmol)を含むEt₂O(22.03mL)を充填した、アルゴン雰囲気下にある200mLの別のフラスコを-78℃まで冷却した。この溶液に対して、40mLの上で参照した溶液Aを添加し、得られた混合物を-78℃で40分間攪拌した。その後、4-メチルモルホリン4-オキシド(3.10g、26.4mmol)を添加し、混合物をそのまま10分間、環境温度まで温めた。メタノール(10mL)を添加し、揮発性有機物を減圧下、環境温度で蒸発させた。追加のメタノール(100mL)を添加し、環境温度で1時間攪拌した後、混合物を濃縮した。残留物をEtOAc(450mL)で希釈し、1NのHCl(15mL)、Na₂CO₃溶液(10mL)、及びブライン(6mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してから濃縮した

40

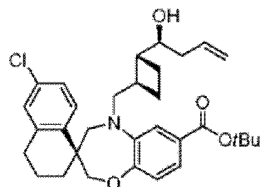
50

。残留物を、220 gのISCO goldカラムに充填し、EtOAc／ヘキサンを0%～5%として溶出することで、1.88 gの表題化合物を白色の固体として得た。 m/z (ESI, 陽イオン) 496.0 (M+H)⁺。

【0167】

段階1B: (S)-tert-ブチル6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブター-3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート

【化55】



表題化合物は、中間体AA13A、段階1Aを対象に記載した手順に従って、(S)-tert-ブチル6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-ホルミルシクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート(中間体AA11A、段階20B、3.0 g)から合成した。未精製の材料を、220 gのSiO₂ゲルカラムで精製し、5%のEtOAcを含むヘキサンで60分間かけて溶出することで、(S)-tert-ブチル6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブター-3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート(2.19 g)を得た。

【0168】

段階2: (S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブター-3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸

MeOH(34 mL)及びTHF(50 mL)中に(S)-メチル6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブター-3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート(中間体AA13A、段階1A由来、1.88 g、3.79 mmol)及びLiOH溶液(1 M)(34.1 mL、34.1 mmol)を含む混合物を65℃で50分間攪拌した。環境温度まで冷却した後、混合物を1 NのHClで酸性化してpHを2～3にし、EtOAc(350 mL)で抽出後に、無水Na₂SO₄で脱水してから濃縮することで、1.82 gの表題化合物を白色の固体として得た。 m/z (ESI, 陽イオン) 482.0 (M+H)⁺。

【0169】

代替方法として、表題化合物は、下記のように合成してもよい。

DCM(3.717 mL)中に(S)-tert-ブチル6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブター-3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート(中間体AA13A、段階1B、250 mg、0.465 mmol)を含む、環境温度の溶液に対して、TFA(0.929 mL)を添加し、反応混合物を4時間攪拌した。その後、未精製の反応混合物を濃縮し、残留物をEtOAcに取り込み、飽和NaHCO₃で1回洗浄した後、MgSO₄で脱水し、濾過してから濃縮することで白色の泡沫を得た。未精製の材料は

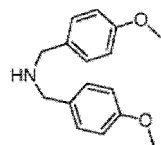
、さらに精製することなくそのまま使用した。

【0170】

中間体EE11

N, N-ビス(4-メトキシベンジル)アミン

【化56】



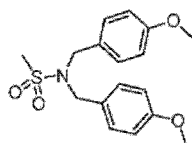
トルエン(0.8L)中に4-メトキシベンズアルデヒド(Spectrochem、100g、734.5mmol)及び4-メトキシベンジルアミン(G. L. R.、100g、734.5mmol)を含む溶液を、Dean-Stark装置を使用して130℃で6時間還流した。反応をTLCによって監視し、完了に際して、過剰の溶媒を減圧下で除去し、残留物をメタノール(0.8L)に溶解した。得られた溶液を0℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(36.12g、954.8mmol)を分けて添加した。添加完了後、反応混合物を環境温度で3時間攪拌した。メタノールを除去し、残留物をH₂O(1.0L)及びEtOAc(2.0L)で希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出(1.0Lで2回)した。一緒にした有機層をH₂O、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒を減圧下で除去し、得られた未精製の材料を、SiO₂ゲル(100~200メッシュサイズ)を使用したカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン100%からEtOAcを25%含むヘキサンへと変化させる濃度勾配で溶出することで、表題化合物(160g、84.6%)を、無色であるが不透明の液体として得た。

【0171】

中間体EE12

N, N-ビス(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

【化57】



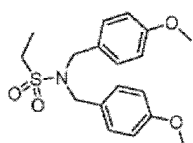
無水2-ブタノン(175mL)中にメタンスルホンアミド(Sigma-Aldrich、5g、52.6mmol)、p-メトキシベンジルクロリド(14.98mL、110mmol)、K₂CO₃無水物(36.3g、263mmol)、及びヨウ化カリウム(0.873g、5.26mmol)を含む混合物を一晩還流(75℃)した。反応をTLC及びLC/MSによって監視し、完了に際して、混合物を環境温度まで冷却後に濾過し、Et₂Oで洗浄してから濃縮した。未精製の材料(17.54g、52.3mmol、収率99%)は、さらに精製することなく使用した。MS(ESI, 陽イオン)m/z: 358.1(M+Na)。

【0172】

中間体EE13

N, N-ビス(4-メトキシベンジル)エタンスルホンアミド

【化58】



DCM(2.5L)中にN, N-ビス(4-メトキシベンジル)アミン(中間体EE1

1、200 g、775.19 mmol)を含む溶液に対して、Et₃N (336.17 mL、2325.5 mmol)を添加し、反応混合物を0℃まで冷却した。エタンスルホンクロリド (95 mL、1007.75 mmol)を滴下様式で添加した後、DMAP (19.0 g、155.03 mmol)を添加した。得られた混合物を環境温度で30分間攪拌した。反応をTCLによって監視し、完了に際して、混合物をH₂Oで希釈した。層を分離し、水相をDCMで抽出 (1.5 Lで3回)した。一緒にした有機層をH₂O、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒を減圧下で除去することで、未精製の材料を得た。当該未精製材料を、SiO₂ゲル (100~200メッシュ)を使用したカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中のEtOAc含量を0~12%とする濃度勾配で溶出することで、表題化合物 (145 g、53.4%)を白色のふわふわした固体として得た。

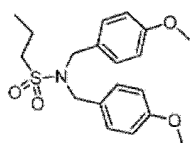
10

【0173】

中間体EE14

N, N-ビス (4-メトキシベンジル) プロパンスルホンアミド

【化59】



20

DCM (4.0 L) 中にN, N-ビス (4-メトキシベンジル) アミン (中間体EE11、405 g、1569.7 mmol)を含む溶液に対して、Et₃N (681.0 mL、4709.3 mmol)を添加し、反応混合物を0℃まで冷却した。プロパンスルホンクロリド (231 mL、2040.6 mmol)を滴下様式で添加した後、DMAP (38.3 g、313.9 mmol)を添加した。得られた混合物を環境温度で30分間攪拌した。反応をTLCによって監視し、完了に際して、混合物を2.0 LのH₂Oで希釈した。層を分離し、水相をDCMで抽出 (2.0 Lで3回)した。一緒にした有機層をH₂O、ブラインで洗浄してからNa₂SO₄で脱水した。溶媒を減圧下で除去することで、未精製の材料を得た。当該未精製材料を、SiO₂ゲル (100~200メッシュ)を使用したカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中のEtOAc含量を0~12%とする濃度勾配で溶出することで、表題化合物 (300 g、52.44%)を白色のふわふわした固体として得た。

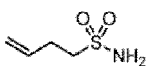
30

【0174】

中間体EE15

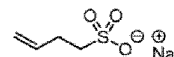
ブター3-エン-1-スルホンアミド

【化60】



段階1：ブター3-エン-1-スルホン酸ナトリウム

【化61】



40

H₂O (20 mL) 中に4-ブロモ-1-ブテン (LLBChem、3.01 mL、29.6 mmol) 及び亜硫酸ナトリウム (4.11 g、32.6 mmol)を含む混合物を110℃で一晩攪拌した。反応をTLCによって監視し、完了に際して、H₂Oを減圧下で除去し、残留物をアセトンで処理した。得られた固体を濾過することで、表題化合物を白色の固体 (4.53 g)として得た。当該固体は、そのまま次の段階に使用した。

【0175】

段階2：ブター3-エン-1-スルホンアミド

ブター3-エン-1-スルホン酸ナトリウム (4.50 g、28.5 mmol) 及びオ

50

キシ塩化リン（70 mL）の混合物を135℃で7時間攪拌した。その後、オキシ塩化リンを減圧下で除去することで、白色の固体を含む暗色の残留物を得た。この残留物をMeCN（20 mL）で希釈した後、濾過して沈殿物を除去した。濾液を0℃まで冷却し、アンモニア溶液（30%水溶液）（30 mL）の滴下処理を実施した。添加完了後、反応物を0℃で30分間攪拌した。混合物をEtOAc（300 mL）で希釈し、ブラインで洗浄してから無水Na₂SO₄で脱水した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を、SiO₂ゲル（100～200メッシュ、1：1のEtOAc／ヘキサンで溶出）を使用したカラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物を白色の固体（1.55 g、収率40%）として得た。MS（ESI，陽イオン）m/z：117.1（M+1）。

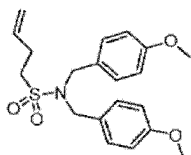
【0176】

10

中間体EE16

N，N－ビス（4－メトキシベンジル）ブター3－エン－1－スルホンアミド

【化62】



無水2－ブタノン（55.5 mL）中にブター3－エン－1－スルホンアミド（中間体EE15、1.5 g、11.10 mmol）、p－メトキシベンジルクロリド（3.76 mL、27.7 mmol）、K₂CO₃無水物（7.67 g、55.5 mmol）、及びヨウ化ナトリウム（0.166 g、1.110 mmol）を含む混合物を一晩還流（75℃）した。反応をTLC及びLC／MSによって監視し、完了に際して、混合物を環境温度まで冷却し、濾過してから濃縮した。未精製の材料をSiO₂ゲルプラグに吸着させ、SiO₂ゲル（100～200メッシュ）を介したクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中のEtOAc含量を0～30%として溶出することで、表題化合物（4.10 g、10.92 mmol、収率98%）を無色の油として得た。MS（ESI，陽イオン）m/z：376.2（M+1）。

20

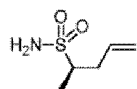
【0177】

中間体EE17

30

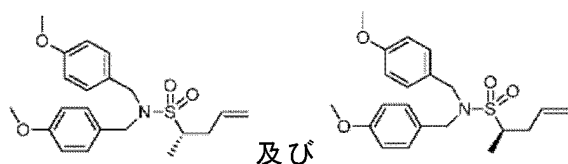
（R）－ペンター4－エン－2－スルホンアミド

【化63】



段階1：（S）－N，N－ビス（4－メトキシベンジル）ペンター4－エン－2－スルホンアミド、及び（R）－N，N－ビス（4－メトキシベンジル）ペンター4－エン－2－スルホンアミド

【化64】



40

N，N－ビス（4－メトキシベンジル）ブター3－エン－1－スルホンアミド（中間体EE16、50.0 g、133.2 mmol）をトルエンで共沸し、減圧下で1時間乾燥させた。THF（890 mL）を添加し、混合物を－78℃まで冷却した。その後、ブチルリチウム（ヘキサン中2.5 M、63.9 mL、159.9 mmol）を添加し、反応混合物を－78℃で1時間攪拌した。この陰イオン溶液を、THF（300 mL）中にMeI（16.8 mL、266.5 mmol）を含む、－78℃に冷却した溶液に対して徐

50

々に添加した。得られた反応混合物を -78°C でさらに15分間攪拌した。反応完了(TLCによって監視)に際して、混合物の反応を飽和 NH_4Cl 溶液で停止し、混合物をEtOAcで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮することで、未精製の材料を得た。当該未精製材料を、 SiO_2 ゲルを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中のEtOAc含量を5~10%として溶出することで、表題化合物を、半固体性質を有するラセミ混合物(22.0g)として得た。SFC(カラム:Chiralpak(登録商標)AD-H、50X250mm、5 μm 、移動相A: CO_2 、移動相B:エタノール、アイソクラティック: CO_2 リサイクラーを作動させながらB含量40%、流速:200g/分、充填:上記のように調製した試料2.0mL(約100mg)、検出:230nmのUV、サイクル時間:5分、総溶出時間:10分、装置:Thar 350(Lakers))によって鏡像異性体を分離することで、(S)-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)ペンター4-エン-2-スルホンアミドを第1溶出異性体(保持時間:2.22分)として、及び(R)-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)ペンター4-エン-2-スルホンアミドを第2溶出異性体(保持時間:2.57分)として得た。

10

【0178】

段階2:(R)-ペンター4-エン-2-スルホンアミド

DCM(2.8mL)中に(R)-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)ペンター4-エン-2-スルホンアミド(中間体EE17、段階1、第2溶出異性体、221mg、0.567mmol)を含む溶液に対して、トリフルオロ酢酸(1.7mL、22.70mmol)を滴下して添加した(透明な溶液が非常に迅速に暗色へと変化した)。7時間攪拌した後(30%のEtOAc/ヘキサンを使用してTLCによって分析したところ、出発材料は完全に消失していた)、混合物をEtOAcで希釈してから、飽和 NaHCO_3 で洗浄した後、EtOAcで逆抽出し、 MgSO_4 で脱水してから濃縮した。未精製の材料をクロマトグラフィー(12gのISCOgoldカラム、0~40%のEtOAc/ヘキサン)を介して精製することで、(R)-ペンター4-エン-2-スルホンアミド(70mg、0.469mmol、収率83%)を得た。

20

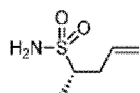
【0179】

中間体EE172

(S)-ペンター4-エン-2-スルホンアミド

30

【化65】



この中間体は、中間体EE17、段階2を対象に記載した手順を使用して、(S)-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)ペンター4-エン-2-スルホンアミド(中間体EE17、段階1、第1溶出異性体)から合成した。

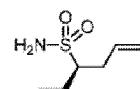
【0180】

中間体EE18

(R)-ヘキサ-5-エン-3-スルホンアミド

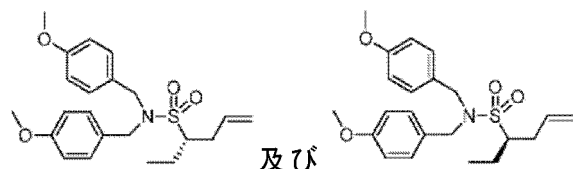
40

【化66】



段階1:(S)-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)ヘキサ-5-エン-3-スルホンアミド、及び(R)-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)ヘキサ-5-エン-3-スルホンアミド

【化 6 7】



N, N-ビス（４-メトキシベンジル）ブター３-エン-１-スルホンアミド（中間体 E E 1 6、40.0 g、106.6 mmol）を減圧下、トルエン中で２時間共沸した。アルゴン雰囲気下で T H F（700 mL）を添加し、反応混合物を－78℃まで冷却した。ブチルリチウム（ヘキサン中 2.5 M、71.6 mL、127.9 mmol）を添加し、反応混合物を－78℃で１時間攪拌した。この陰イオン溶液を、T H F（40 mL）中にヨウ化エチル（36.44 mL、340.1 mmol）を含む、－78℃に冷却した溶液に対して徐々に添加した。その後、得られた反応混合物の反応を飽和 N H₄ C l 溶液で停止し、反応混合物をそのまま環境温度にしてから、E t O A c で抽出した。有機層を N a₂ S O₄ で脱水し、減圧下で濃縮することで、未精製の材料を得た。当該未精製材料を、S i O₂ ゲルを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中の E t O A c 含量を 5～10% として溶出することで、表題化合物を、半固体性質を有するラセミ混合物（24 g）として得た。M S（E S I，陽イオン）m/z；404.03（M+1）。S F C（試料調製：M e O H：D C M（3：1）を試料溶液として、14.4 g/200 mL（72 mg/mL）、カラム：C h i r a l p a k（登録商標）A D-H、30 X 250 mm、5 μm、移動相 A：C O₂、移動相 B：M e O H（20 mM の N H₃）、アイソクラティック：B 含量 50%、流速：100 mL/分、出口圧力：100 バール、充填：上記のように調製した試料溶液 1.0 mL（72 mg）、検出：227 nm の U V、サイクル時間：8 分、総溶出時間：17 分、装置：T h a r 350 S F C）によって鏡像異性体を分離することで、（S）-N, N-ビス（４-メトキシベンジル）ヘキサ-5-エン-3-スルホンアミドを第 1 溶出異性体として、及び（R）-N, N-ビス（４-メトキシベンジル）ヘキサ-5-エン-3-スルホンアミドを第 2 溶出異性体として得た。

【0181】

段階 2：（R）-ヘキサ-5-エン-3-スルホンアミド

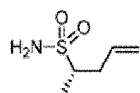
この中間体は、中間体 E E 1 7、段階 2 を対象に記載した手順を使用して、（R）-N, N-ビス（４-メトキシベンジル）ヘキサ-5-エン-3-スルホンアミド（中間体 E E 1 8、段階 1、第 2 溶出異性体）から合成した。

【0182】

中間体 E E 1 8 2

（S）-ヘキサ-5-エン-3-スルホンアミド

【化 6 8】



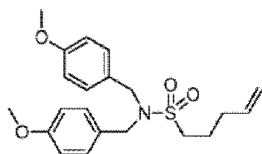
この中間体は、中間体 E E 1 7、段階 2 を対象に記載した手順を使用して、（S）-N, N-ビス（４-メトキシベンジル）ヘキサ-5-エン-3-スルホンアミド（中間体 E E 1 8、段階 1、第 1 溶出異性体）から合成した。

【0183】

中間体 E E 1 9

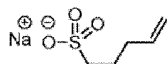
N, N-ビス（４-メトキシベンジル）ペンター４-エン-１-スルホンアミド

【化 69】



段階 1：ペンター 4－エン－1－スルホン酸ナトリウム

【化 70】

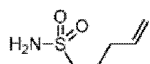


攪拌装置、N₂ ガスの入口、冷却器、及び温度プローブを備えた 3 L の三つ首 R B F に対して、5－ブロモ－1－ペンテン（Sigma Aldrich、200 g、1342 mmol）、亜硫酸ナトリウム（Strem Chemicals、186 g、1476 mmol）、及び H₂O（400 mL）を充填した。混合物を加熱して 4 時間還流（100℃に設定し、93～94℃で還流）した。一定分量を NMR で分析したところ、変換率は 95% 超であった。混合物を濃縮し、アセトンで共沸して H₂O を除去した。未精製の固体をアセトンで洗浄し、濾過することで、ペンター 4－エン－1－スルホン酸ナトリウム（350 g、2033 mmol）を得た。

【0184】

段階 2：ペンター 4－エン－1－スルホンアミド

【化 71】



攪拌装置、N₂ ガスの入口、冷却器、及び温度プローブを備えた 3 L の三つ首 R B F に対して、ペンター 4－エン－1－スルホン酸ナトリウム（100 g、581 mmol）（段階 1 由来の未精製材料約 150 g）、及びオキシ塩化リン（Sigma Aldrich、532 mL、5808 mmol）を充填した。混合物を 90℃まで加熱し、18 時間保持した後、反応物を濾過し、固体を MeCN で洗浄した。有機溶液を濃縮し、MeCN で共沸して POCl₃ を除去することで、85 g のペンター 4－エン－1－スルホニルクロリド中間体を得た。この材料（300 mL の MeCN 溶液）を、攪拌装置、N₂ ガスの入口、冷却器、及び温度プローブを備えた 1 L の三つ首 R B F へと充填した。反応物を 0～5℃まで冷却し、NH₄OH（Sigma Aldrich、28%の NH₃、404 mL、2904 mmol）を 30 分かけて徐々に添加した。反応物を 0～5℃で 1 時間攪拌した後、EtOAc（300 mL）を添加した。混合物を EtOAc で抽出してから濃縮することで、ペンター 4－エン－1－スルホンアミド（50 g、335 mmol、収率 57.7%）を茶色の油として得た。

【0185】

段階 3：N，N－ビス（4－メトキシベンジル）ペンター 4－エン－1－スルホンアミド

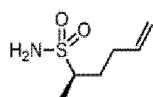
表題化合物は、中間体 E E 16 を対象に記載した手順に従って、ペンター 4－エン－1－スルホンアミド（4.5 g、30.2 mmol）から合成した。未精製の材料を精製することで、N，N－ビス（4－メトキシベンジル）ペンター 4－エン－1－スルホンアミド（11.4 g、29.3 mmol、収率 97%）を無色の油として得た。

【0186】

中間体 E E 20

（R）－ヘキサ－5－エン－2－スルホンアミド

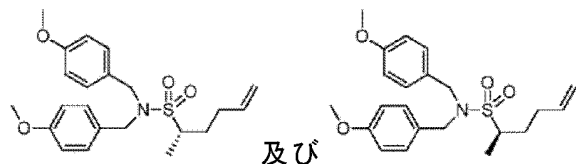
【化 72】



段階 1：（S）－N，N－ビス（4－メトキシベンジル）ヘキサ－5－エン－2－スルホ

ンアミド、及び (R) -N, N-ビス (4-メトキシベンジル) ヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド

【化73】



THF (1.4 L、THFは使用前に15分間アルゴンパージを実施) 中にN, N-ビス (4-メトキシベンジル) エタンスルホンアミド (中間体EE13、140.0 g、400.64 mmol) を含む溶液を-78℃まで冷却し、ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中2.6 M、200.0 mL、520.83 mmol) を滴下して添加した。得られた溶液を-78℃で10分間攪拌し、4-ブロモ-1-ブテン (73.2 mL、721.15 mmol) を2分かけて添加した。5分後、反応物をそのまま環境温度にしてから1時間攪拌した。TLCによって反応を監視し、完了に際して、混合物の反応を飽和NH₄Cl溶液 (400 mL) で停止し、得られた水層をEtOAcで抽出 (1.0 Lで2回) した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒を減圧下で除去することで、未精製の材料を得た。当該未精製材料を、カラムクロマトグラフィー (100~200メッシュサイズのSiO₂ゲル) によって精製し、ヘキサン中のアセトン含量を0~4%とする濃度勾配で溶出することで、表題化合物 (ラセミ混合物、80.0 g、49.5%) を無色の濃厚な油として得た。MS (ESI, 陽イオン) m/z: 404.25 (M+1)。SFC (試料調製: MeOHを試料溶液として、75 g/1.5 L (50 mg/mL)、カラム: Chiralpak (登録商標) IF、21 X 250 mm、5 μm、移動相A: CO₂、移動相B: MeOH (0.2%のDEA)、アイソクラティック: B含量40%、流速: 80 mL/分、出口圧力: 100 バール、充填: 上記のように調製した試料溶液3.0 mL (150 mg)、検出: 225 nmのUV、サイクル時間: 3.9分、総溶出時間: 6分、装置: Tharso SFC) によって鏡像異性体を分離することで、(S) -N, N-ビス (4-メトキシベンジル) ヘキサ-5-エン-2-スルホンアミドを第1溶出異性体として、及び (R) -N, N-ビス (4-メトキシベンジル) ヘキサ-5-エン-2-スルホンアミドを第2溶出異性体として得た。

【0187】

段階2: (R) -ヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド

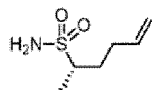
表題化合物は、中間体EE17、段階2を対象に記載した手順を使用して、(R) -N, N-ビス (4-メトキシベンジル) ヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド (中間体EE20、段階1、第2溶出異性体) から合成した。

【0188】

中間体EE202

(S) -ヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド

【化74】



表題化合物は、中間体EE17、段階2を対象に記載した手順を使用して、(S) -N, N-ビス (4-メトキシベンジル) ヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド (中間体EE20、段階1、第1溶出異性体) から合成した。

【0189】

中間体EE21

(R) -ヘプター-6-エン-3-スルホンアミド

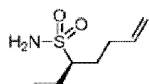
10

20

30

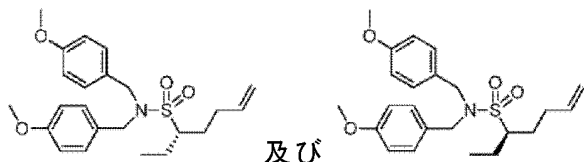
40

【化 7 5】



段階 1：(S)－N，N－ビス（４－メトキシベンジル）ヘプター６－エン－３－スルホンアミド、及び (R)－N，N－ビス（４－メトキシベンジル）ヘプター６－エン－３－スルホンアミド

【化 7 6】



10

表題化合物は、中間体 A A 2 0、段階 1 を対象に記載した手順を使用して、N，N－ビス（４－メトキシベンジル）プロパンスルホンアミド（中間体 E E 1 4）から合成した。S F C（試料調製：Me O H を試料溶液として、4 0 . 5 5 g / 1 7 0 m L（2 3 8 . 5 m g / m L）、カラム：C h i r a l p a k（登録商標）A D－H、5 0 X 1 5 0 m m、5 μ m、移動相 A：C O₂、移動相 B：Me O H（2 0 m M の N H₃）、アイソクラティック：B 含量 5 0 %、流速：1 9 0 m L / 分、出口圧力：1 0 0 バール、充填：上記のように調製した試料溶液 1 . 5 m L（3 5 7 . 8 m g）、検出：2 2 7 n m の U V、サイクル時間：1 7 . 5 分、総溶出時間：2 1 分、装置：T h a r 3 5 0 S F C）によって鏡像異性体を分離することで、(S)－N，N－ビス（４－メトキシベンジル）ヘプター６－エン－３－スルホンアミドを第 1 溶出異性体として、及び (R)－N，N－ビス（４－メトキシベンジル）ヘプター６－エン－３－スルホンアミドを第 2 溶出異性体として得た。

20

【0 1 9 0】

段階 2：(R)－ヘプター６－エン－３－スルホンアミド

表題化合物は、中間体 E E 1 7、段階 2 を対象に記載した手順を使用して、(R)－N，N－ビス（４－メトキシベンジル）ヘプター６－エン－３－スルホンアミド（中間体 E E 2 1、段階 1、第 2 溶出異性体）から合成した。

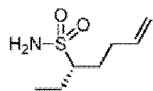
【0 1 9 1】

30

中間体 E E 2 1 2

(S)－ヘプター６－エン－３－スルホンアミド

【化 7 7】



表題化合物は、中間体 E E 1 7、段階 2 を対象に記載した手順を使用して、(S)－N，N－ビス（４－メトキシベンジル）ヘプター６－エン－３－スルホンアミド（中間体 E E 2 1、段階 1、第 1 溶出異性体）から合成した。

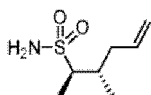
【0 1 9 2】

40

中間体 E E 2 2

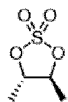
(2 R, 3 S)－３－メチルヘキサ－５－エン－２－スルホンアミド

【化 7 8】



段階 1：(4 S, 5 S)－４，５－ジメチル－１，３，２－ジオキサチオラン 2，２－ジオキシド

【化 79】



500 mL の三つ首 R B F (H₂O により冷却を行う還流冷却器及び H C l トラップを
 装備) に対して、(2 s, 3 s) - (+) - 2, 3 - ブタンジオール (A l d r i c h、
 15.00 mL、166 mmol) 及び C C l₄ (120 mL) を添加した。その後、S
 O C l₂、r e a g e n t p l u s (14.57 mL、200 mmol) を、シリンジを
 介して 20 分かけて滴下して添加し、得られた混合物を 98℃ まで加熱して 45 分保持し
 た後、そのまま室温まで冷却した。その後、反応混合物を氷/H₂O 浴中で冷却し、M e
 C N (120 mL) 及び H₂O (150 mL) を添加した後、塩化ルテニウム (I I I)
 (0.035 g、0.166 mmol) を添加した。その後、過ヨウ素酸ナトリウム (5
 3.4 g、250 mmol) を 30 分かけて徐々に分けて添加した。得られた 2 相の茶色
 混合物を激しく攪拌しながら、1.5 時間そのままにして、室温とした (内部温度が室温
 を超えることは決してなかった)。T L C (50% の E t O A c を含むヘプタン) によっ
 て分析したところ、変換は完了していた。その後、未精製の混合物を氷 H₂O へと注ぎ入
 れ、300 mL の E t₂O で 2 回抽出した。一緒にした有機層を 200 mL の飽和炭酸水
 素ナトリウムで 1 回、200 mL のブラインで 1 回洗浄し、N a₂S O₄ で脱水してから
 、ロータリーエバポレーターによって濃縮することで、(4 S, 5 S) - 4, 5 - ジメチ
 ル - 1, 3, 2 - ジオキサチオラン 2, 2 - ジオキシド (21.2 g、139 mmol)
 を赤色の油として得た。

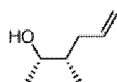
10

20

【0193】

段階 2: (2 S, 3 S) - 3 - メチルヘキサ - 5 - エン - 2 - オール

【化 80】



500 mL のフラスコに対して、(4 S, 5 S) - 4, 5 - ジメチル - 1, 3, 2 - ジ
 オキサチオラン 2, 2 - ジオキシド (中間体 E E 2 2、段階 1 由来、21.2 g、139
 mmol) 及び T H F (220 mL) を添加し、その際、溶液を -78℃ まで冷却し、排
 出/アルゴン再充填を 3 サイクル実施した。溶液に対して、T H F 中にテトラクロロ銅 (i i)
 ジリチウムを含む 0.1 M の溶液 (69.7 mL、6.97 mmol) を添加した。
 得られた混合物を -78℃ で 30 分間攪拌した後、E t₂O 中にアリルマグネシウムブ
 ロミドを含む 1.0 M の溶液 (397 mL、397 mmol) を、カニューレを介して 8
 0 分かけて徐々に添加した。得られた混合物を 0℃ で 4 時間攪拌した。混合物の反応を 2
 00 mL の H₂O で停止した。混合物をそのままにして室温とし、その際、揮発物はロー
 タリーエバポレーターによって除去した。その後、水性残留物に対して、50% の H₂S
 O₄ (150 mL) を添加し、混合物を 5 分間攪拌した後、E t₂O を添加した (400
 mL)。混合物を室温で一晩激しく攪拌した。層を分離し、水層を 300 mL の E t₂O
 で抽出した。一緒にした有機層を 300 mL の飽和 N a H C O₃ で洗浄し、N a₂S O₄
 で脱水後に濾過してから、ロータリーエバポレーターによって濃縮することで (2 S, 3
 S) - 3 - メチルヘキサ - 5 - エン - 2 - オール (6.7 g、58.7 mmol) を透明
 な油として得た。

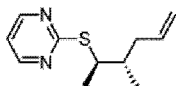
30

40

【0194】

段階 3: 2 - ((2 R, 3 S) - 3 - メチルヘキサ - 5 - エン - 2 - イル) チオ) ピリ
 ミジン

【化 81】



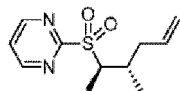
50

1000 mLの脱気したTHF（30分間のアルゴン注入に加えて、5サイクルの排気／アルゴン充填を実施）中にトリブチルホスフィン（57.7 mL、231 mmol）を含む0℃の溶液を含む2000 mLの乾燥RBFに対して、当該溶液を攪拌しながら、ジエチルアゾジカルボキシレート（トルエン中40重量%の溶液、103 mL、262 mmol）をアルゴン雰囲気下で滴下して添加した。（2S, 3S）-3-メチルヘキサ-5-エン-2-オール（中間体EE22、段階2由来、17.6 g、154 mmol、Na₂SO₄で脱水）を、50 mLのTHF溶液として、ホスフィン／ジエチルアゾジカルボキシレート錯体の溶液に対して、シリンジフィルター（0.45 μm）を介して滴下して添加した。得られたROH／ジエチルアゾジカルボキシレート／トリブチルホスフィン混合物を0℃で15分間保持し（溶液は薄オレンジ色に変化した）、その際、ピリミジン-2-チオール（49.3 g、439 mmol）を、アルゴンの陽圧下で、反応容器の上部に対して（固体として）徐々に添加した。反応物を0℃で1時間攪拌した後、室温で15時間攪拌した（LC/MSによる分析で、12時間時点では反応は未完了）。その後、未精製の反応物を濾過して過剰なピリミジン-2-チオールを除去し、1000 mLのEtOAcで希釈してから、500 mLの1NのK₂CO₃で2回、500 mLのブラインで1回抽出した。水層を300 mLのEtOAcで逆抽出し、一緒にした有機層をNa₂SO₄で脱水した。その後、有機溶液を濾過し、溶媒をロータリーエバポレーターによって除去した。未精製物を濾過することで、反応中に生成した（E）-ジエチルジアゼン-1, 2-ジカルボキシレートを除去した。濾液（125 g）をSiO₂プラグ（500 gのSiO₂、2 LのDCMで溶出）に通し、溶媒を除去した後、75 gの未精製の生成物を得た。未精製の生成物をCombiflash（登録商標）（125 gのgold SiO₂カラム）で再度精製し、10%のEtOAcを含むヘプタンで溶出することで、2-（（（2R, 3S）-3-メチルヘキサ-5-エン-2-イル）チオ）ピリミジン（20.37 g、98 mmol）を薄黄色の油として得た。

【0195】

段階4：2-（（（2R, 3S）-3-メチルヘキサ-5-エン-2-イル）スルホニル）ピリミジン

【化82】



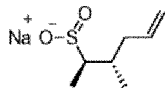
還流冷却器を備えた500 mLの三つ首RBFに対して、フェニルホスホン酸（3.95 g、24.96 mmol）、酸化タングステン酸ナトリウム二水和物（sodium tungstate oxide dihydrate）（8.23 g、24.96 mmol）、テトラブチルアンモニウム硫酸塩（H₂O中50重量%溶液、28.7 mL、24.96 mmol）、触媒量の過酸化水素（H₂O中30%、12.75 mL、125 mmol）、トルエン（200 mL）、及び2-（（（2R, 3S）-3-メチルヘキサ-5-エン-2-イル）チオ）ピリミジン（中間体EE22、段階3由来、52 g、250 mmol）を添加した。反応物を45℃で5分間攪拌し、その際、30%の過酸化水素を含むH₂O（58.6 mL、574 mmol）を分けて添加した（一度に10 mL）。過酸化水素の一部を最初に添加してから5分後、発熱が観測された（65℃）。反応物を油浴から取り出して添加を停止し、温度が安定化するまでフラスコをH₂O浴中に置いた。フラスコをH₂O浴から取り出し、内部温度が45℃～55℃で安定する速度で、過酸化水素を分けて添加した（約40分）。温度が60℃を超えたならば、氷浴を利用し、温度が45℃を下回ったならば、油浴を使用した。その後、反応物を45℃で1時間攪拌した。反応物を1400 mLのEtOAcで希釈し、500 mLのH₂Oで2回、500 mLのブラインで1回抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過してから濃縮した。未精製物をCombiflash（登録商標）（30 gの未精製物当たり330 gのgold SiO₂カラム）で精製し、ヘプタン中のEtOAc含量を0%～50%として溶出することで、2-（（（2R, 3S）-3-メチルヘキサ-5-エン-2-イル）スルホニ

ル) ピリミジン (55.7 g、232 mmol) を薄黄色の油として得た。

【0196】

段階5: (2R, 3S) - 3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルフィン酸ナトリウム

【化83】



MeOH (400 mL) 中に2-((2R, 3S) - 3-メチルヘキサ-5-エン-2-イル) スルホニル) ピリミジン (中間体EE22、段階4由来、52 g、216 mmol) を含む室温の溶液に対して、ナトリウムメトキシド溶液 (51.0 mL、223 mmol) を70分かけて添加した。ナトリウムメトキシドは、分けて添加し、内部温度を監視した。内部温度が30℃を決して超えることのないように、添加速度を落とすか、または反応物をH₂O浴中で冷却した。ロータリーエバポレーターによって混合物を濃縮した後、ろう状の固体をMTBEで処理し (200 mLのMTBEを添加し、スパーテルを使用して1時間攪拌することで凝集塊を破壊)、濾過 (フィルター上のケーキに対してN₂ 気流を使用) してから、100 mLの冷却MTBEで洗浄することで、(2R, 3S) - 3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルフィン酸ナトリウム (46 g、250 mmol) を灰白色の固体として得た。

【0197】

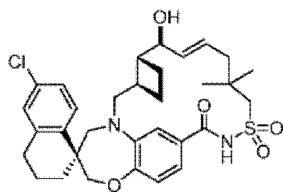
段階6: (2R, 3S) - 3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド

1000 mLの三つ首RBFに対して、(2R, 3S) - 3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルフィン酸ナトリウム (中間体EE22、段階5由来、46 g、225 mmol)、500 mLのH₂O、及びKOAc (44.1 g、449 mmol) を室温で添加した。フラスコを45℃の油浴中に置き、ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸 (21.0 g、187 mmol) を90分かけて分けて添加した。反応物の内部温度を監視し、反応物を (必要であれば) 油浴から取り出して発熱を制御した (T_{max} = 55℃)。反応を10分毎にLC/MSによって監視し、0.83当量のヒドロキシルアミン-O-スルホン酸を添加した後、反応が完了した。その後、混合物を室温まで冷却し、1000 mLのEtOAcで抽出した。有機相を、500 mLの1NのHClで3回、300 mLの飽和炭酸水素ナトリウムで2回、200 mLのブラインで1回抽出し、Na₂SO₄で脱水後に濾過してから、ロータリーエバポレーターによって濃縮することで、(2R, 3S) - 3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド (32 g、181 mmol) を白色の固体として得た。

【0198】

[実施例1]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 11'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化84】



段階1: 2, 2-ジメチルペンタ-4-エン-1-オール

【化85】



10

20

30

40

50

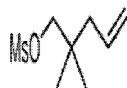
100 mLのフラスコに対して、メチル 2, 2-ジメチルペンター 4-エノエート (Sigma-Aldrich、8.40 g、59.1 mmol)、テトラヒドロホウ酸リチウム (4.06 mL、124 mmol) を添加した後、MeOH (5.26 mL、130 mmol) を徐々に (5分毎に1 mL) 添加した。反応物を 22 °C で2時間攪拌した。その後、反応物の反応を 300 mL の H₂O で停止し、反応物を 300 mL の Et₂O で2回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過してから、ロータリーエバポレーター (0 °C の H₂O 浴を使用して4時間かけて徐々に実施すると共に、徐々に減圧して実施することで、トラップ内に生成物の痕跡はなかった) によって溶媒を除去することで、2, 2-ジメチルペンター 4-エン-1-オール (6.75 g、59.1 mmol、収率 100 %) を透明な油として得た。

10

【0199】

段階 2 : 2, 2-ジメチルペンター 4-エン-1-イルメタンスルホネート

【化 86】



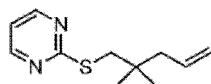
DCM (40 mL) 中に 2, 2-ジメチルペンター 4-エン-1-オール (段階 1 由来、6.5 g、56.9 mmol) を含む、-78 °C まで冷却した溶液に対して、MsCl (6.75 mL、85 mmol) を添加した。添加後、混合物を氷浴中に置き、16時間攪拌した (16時間後、浴槽温度は室温であった)。反応物を濾過し、400 mL の DCM で希釈した。有機層を 200 mL の H₂O で1回抽出し、200 mL の 1 N の HCl で再度抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過してから濃縮することで、オレンジ色の油を得た。未精製の生成物を Combiflash (登録商標) (80 g の gold SiO₂ カラム) で精製し、ヘプタン中の EtOAc 含量を 10 % から 50 % として溶出することで、2, 2-ジメチルペンター 4-エン-1-イルメタンスルホネート (6.66 g、34.6 mmol、収率 60.8 %) を透明な油として得た。

20

【0200】

段階 3 : 2-((2, 2-ジメチルペンター 4-エン-1-イル) チオ) ピリミジン

【化 87】



30

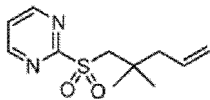
MeOH (8 mL) 中にピリミジン-2-チオール (962 mg、8.58 mmol) 及びナトリウムメトキシド (メタノール中 30 重量% 溶液、1.825 mL、9.83 mmol) を含む溶液を、2 mL の MeOH 中に 2, 2-ジメチルペンター 4-エン-1-イルメタンスルホネート (1500 mg、7.80 mmol) を含む溶液で処理した。溶液に対して、20 mL の DMF を添加した後、反応混合物にアルゴンを 10 分間通気することによって、溶液を脱気した。2つの 18 ゲージの針を介して MeOH を排気しながら、反応物を 130 °C まで加熱して 11 時間保持した。反応物を 300 mL の EtOAc で希釈し、200 mL のブラインで2回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過してから濃縮した。未精製物を Combiflash (登録商標) (24 g の gold SiO₂ カラム) で精製し、ヘプタン中の EtOAc 含量を 10 % から 50 % として溶出することで、2-((2, 2-ジメチルペンター 4-エン-1-イル) チオ) ピリミジン (1250 mg、6.00 mmol、収率 77 %) を透明な油として得た。

40

【0201】

段階 4 : 2-((2, 2-ジメチルペンター 4-エン-1-イル) スルホニル) ピリミジン

【化 8 8】



25 mL のフラスコに対して、フェニルホスホン酸 (0.056 mL、0.504 mmol)、酸化タングステン酸ナトリウム二水和物 (0.051 mL、0.504 mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸塩 (H₂O 中 50 重量% 溶液、0.580 mL、0.504 mmol)、及び過酸化水素 (水中 30%、1.287 mL、12.60 mmol) を添加した。反応物を 22 °C で 5 分間攪拌し、その際、2-((2,2-ジメチルペンター4-エン-1-イル)チオ)ピリミジン (段階3由来、1050 mg、5.04 mmol) を、5 mL のトルエン溶液として添加した。反応物を 22 °C で 30 分間攪拌した後、50 °C で 1 時間攪拌した。反応物を 300 mL の EtOAc で希釈し、100 mL の H₂O で 1 回抽出した後、100 mL のブラインで 1 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過してから濃縮した。未精製物を Combiflash (登録商標) (12 g の gold SiO₂ カラム) で精製し、ヘプタン中の EtOAc 含量を 10% から 50% として溶出することで、2-((2,2-ジメチルペンター4-エン-1-イル)スルホニル)ピリミジン (910 mg、3.79 mmol、収率 75%) を透明な油として得た。

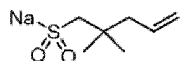
10

【0202】

20

段階5: 2, 2-ジメチルペンター4-エン-1-スルフィン酸ナトリウム

【化 8 9】



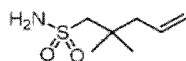
100 mL のフラスコに対して、2-((2,2-ジメチルペンター4-エン-1-イル)スルホニル)ピリミジン (段階4由来、910 mg、3.79 mmol) 及び MeOH (20 mL) を添加し、その際、ナトリウムメトキシド溶液 (メタノール中 30 重量% 溶液、0.710 mL、3.79 mmol) を 22 °C で添加し、混合物を 45 分間攪拌した。その後、ロータリーエバポレーターによって反応混合物を濃縮し、残留物を Et₂O で処理した。固体を回収し、乾燥させることで、2, 2-ジメチルペンター4-エン-1-スルフィン酸ナトリウム (465 mg、2.52 mmol、収率 66.7%) を鮮やかなオレンジ色の固体として得た。

30

【0203】

段階6: 2, 2-ジメチルペンター4-エン-1-スルホンアミド

【化 9 0】



H₂O (20 mL) 中に 2, 2-ジメチルペンター4-エン-1-スルフィン酸ナトリウム (段階5由来、465 mg、2.52 mmol) 及び酢酸ナトリウム (414 mg、5.05 mmol) を含む室温の溶液に対して、ヒドロキシルアミン-*o*-スルホン酸 (571 mg、5.05 mmol) を添加した。混合物を 50 °C まで加熱し、1 時間攪拌した後、室温で 4 時間攪拌した。混合物を EtOAc で抽出後に、有機相を Na₂SO₄ で脱水し、濾過してから濃縮した。未精製物を Combiflash (登録商標) (12 g の gold SiO₂ カラム) で精製し、ヘプタン中の EtOAc 含量を 10% ~ 50% として溶出することで、2, 2-ジメチルペンター4-エン-1-スルホンアミド (246 mg、1.388 mmol、収率 55.0%) を白色の固体として得た。

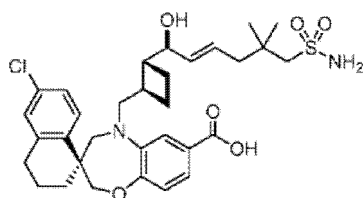
40

【0204】

段階7: (S)-6'-クロロ-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-6-スルファモイルヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3',4,4',5-テトラヒドロ-2H,2'-H-スピロ[ベンゾ[

50

B] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸
【化91】



100 mLのフラスコに対して、(S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-
-((S, E)-1-ヒドロキシヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)
-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]
オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸(中間体AA12A、100 mg、
0.196 mmol)、2, 2-ジメチルペンタ-4-エン-1-スルホンアミド(段
階6由来、104 mg、0.588 mmol)、及びDCE(2 mL)を添加した。溶
液にアルゴンを15分間通気し、その際、(1, 3-ジメチルイミダゾリジン-2-イ
リデン)(2-イソプロポキシベンジリデン)ルテニウム(VI)クロリド(12.29
mg、0.020 mmol)を、0.2 mLのDCE溶液として室温で添加した。混合物
を室温で16時間攪拌した。その後、反応混合物に空気を5分間通気してから濾過した。
濾液から溶媒を除去し、未精製の生成物をCombiflash(登録商標)(12 gの
gold SiO₂ カラム)で直接精製し、0.2%のAcOHを含むヘプタン中のEtO
Ac含量を50%~90%として溶出することで、(S)-6'-クロロ-5-(((1
R, 2R)-2-((S, E)-1-ヒドロキシ-5, 5-ジメチル-6-スルファモイ
ルヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラ
ヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフ
タレン]-7-カルボン酸(98 mg、0.159 mmol、収率81%)を白色の固体
として得た。

【0205】

段階8: (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-
11', 11'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-
1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.
2.0~3, 6~.0~19, 24~]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン
]-15'-オン13', 13'-ジオキシド

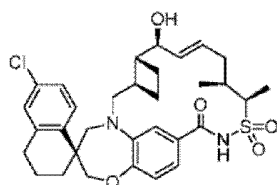
5 mLのトルエンで2回共沸することによって予め乾燥させた(S)-6'-クロロ-
5-(((1R, 2R)-2-((S, E)-1-ヒドロキシ-5, 5-ジメチル-6-
スルファモイルヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4',
, 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3
, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸(段階7由来、98 mg、0.159 mmol)
を含む250 mLのフラスコに対して、N, N-ジメチルピリジン-4-アミン(33.
0 mg、0.270 mmol)及び100 mLのDCMを添加した。反応混合物を0℃ま
で冷却し、その際、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド
塩酸塩(60.9 mg、0.318 mmol)を添加した。反応物を室温で12時間攪拌
した。その後、混合物の反応を100 mLの1NのHClで停止し、混合物を300 mL
のDCMで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過してから、ロータリーエ
バポレーターによって濃縮した。未精製物を、Combiflash(登録商標)(12
gのgold SiO₂ カラム)で最初に精製し、0.2%のAcOHを含むヘプタン中の
EtOAc含量を30%~70%として溶出した後、逆相分取HPLC(Gemini(商
標)分取C₁₈ 5 µmカラム; Phenomenex, Torrance, CA; H₂
O中のMeCN含量を10%~90%とする濃度勾配溶出であり、両溶媒が0.1%のT
FAを含む45分の方法)で精製することで、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E)
-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 11'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2

H, 15' H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 24] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド (2.5 mg、4.17 μ mol、収率2.63%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.85 - 6.79 (m, 1H), 5.98 - 5.82 (m, 1H), 5.69 (dd, J=8.1, 15.4 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 4.15 - 3.94 (m, 1H), 3.79 - 3.60 (m, 2H), 3.25 (d, J=13.3 Hz, 2H), 3.14 - 2.95 (m, 1H), 2.86 - 2.62 (m, 2H), 2.49 - 2.21 (m, 3H), 2.14 - 1.89 (m, 4H), 1.86 - 1.80 (m, 3H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 1H), 1.26 (s, 6H)。m/z (ESI, 陽イオン) 599.0 (M+H)⁺。

【0206】

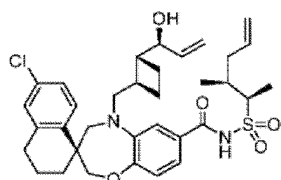
[実施例2]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15' H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 24] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化92】



段階1: (S) -6'-クロロ-5-(((1R, 2R) -2-((S) -1-ヒドロキシアリル) シクロブチル) メチル) -N-(((2R, 3S) -3-メチルヘキサ-5-エン-2-イル) スルホニル) -3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ [ベンゾ [B] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] -7-カルボキサミド

【化93】



DCM (411 mL) 中に (S) -6'-クロロ-5-(((1R, 2R) -2-((S) -1-ヒドロキシアリル) シクロブチル) メチル) -3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] -7-カルボン酸 (中間体AA11A、7.7 g、16.45 mmol) 及び (2R, 3S) -3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド (中間体EE22、5.83 g、32.9 mmol) を含む、0℃に冷却した溶液に対して、DMAP (3.42 g、28.0 mmol) を添加した。その後、EDC塩酸塩 (6.31 g、32.9 mmol) を徐々に分けて添加した。混合物を攪拌しながら、一晩そのままにして環境温度とした。混合物を1NのHCl及びブラインで洗浄し、水層をEtOAcで逆抽出した。一

緒にした有機物を MgSO_4 で脱水し、濾過してから濃縮した。黄色の油性残留物を 220 ISCO Gold カラムに充填して精製し、EtOAc (0.3%のAcOH含有) / ヘプタンを 0% ~ 20% として溶出することで、(S)-6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシアリル)シクロブチル)メチル)-N-((2R, 3S)-3-メチルヘキサ-5-エン-2-イル)スルホニル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミド (7.89 g, 12.58 mmol、収率 76%) を得た。

【0207】

段階 2: (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド

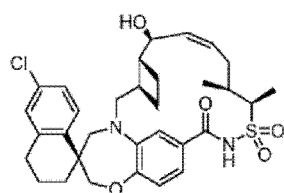
アルゴン雰囲気下にある 20 L の反応器に対して、14 L の 1, 2-DC E を充填した。(S)-6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシアリル)シクロブチル)メチル)-N-((2R, 3S)-3-メチルヘキサ-5-エン-2-イル)スルホニル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミド (18.75 g, 29.9 mmol) を、400 mL の 1, 2-DC E 溶液として添加した後、洗い込みに使用した 400 mL を充填した。反応器を密封し、アルゴンをパージした。Hoveyda-Grubbs II (1.873 g, 2.99 mmol) を 150 mL の 1, 2-DC E 溶液として添加した後、洗い込みに使用した 50 mL を添加した。ヘッドスペースをアルゴンで置換しながら、反応物を 1 時間かけて 60 °C まで加熱し、温度を 9 時間保持した。2-(2-(ビニルオキシ)エトキシ)エタノール (1.501 g, 11.36 mmol) を添加することによって反応を停止し、環境温度まで冷却してから、ロータリーエバポレーターによって濃縮して体積を約 200 mL とした。反応物を 1 L の RBF に移し、1, 2-DC E で希釈して体積を 500 mL とした。52 g の Silicycle Si-Thiol (Silicycle Inc., Quebec City, Quebec CANADA カタログ番号 R51030B) を使用して、反応物を 40 °C で 9 時間攪拌しながら処理した後に濾過し、65 mL の DCM で 2 回洗い込んだ。溶液を Whatman GF/F フィルターカップ (GE Healthcare Bio-Sciences Pittsburgh, PA, USA) に通すことで、透明な黄色の溶液を得た。反応物を濃縮することで、未精製生成物の塊を 27.4 g 得た。残留物を 250 mL の IPA c 中でスラリー化し、蒸発乾燥処理を 3 回実施した。反応物を 270 mL の IPA c に懸濁し、加熱して溶解させ、そのまま環境温度まで冷却し、18 時間攪拌した。固体を濾過し、65 mL の IPA c で洗浄した。固体を 30 分間風乾した後、高減圧下に 3 時間置くことで、12.56 g の (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシドを得た。これは、重量で 91.7% であった。¹H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.06 (s, 1 H), 7.71 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 8.44, 2.32 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 6.91 (s, 3 H), 5.81 (ddd, J = 14.92, 7.82, 4.16 Hz, 1 H), 5.71 (dd, J = 15.41, 8.31 Hz, 1 H), 4.16 - 4.26 (m, 2 H), 3.83 (d, J = 14.43 Hz, 1 H), 3.69 (d, J = 14.43 Hz, 1 H), 3.2

5 (d, $J=14.43$ Hz, 1 H), 3.04 (dd, $J=15.28$, 9.66 Hz, 1 H), 2.68 – 2.84 (m, 2 H), 2.41 (見かけ上の qd, $J=9.80$, 3.70 Hz, 1 H), 2.25 – 2.34 (m, 1 H), 1.93 – 2.00 (m, 5 H), 1.74 – 2.11 (m, 9 H), 1.62 – 1.73 (m, 1 H), 1.43 (d, $J=7.09$ Hz, 3 H) 1.35 – 1.42 (m, 1 H) 1.03 (d, $J=6.60$ Hz, 3 H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 599.2 ($M+H$)⁺。

【0208】

[実施例3]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'Z, 11'S, 12'R) – 6-クロ
 ロー7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'
 H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザ
 テトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 18,
 24] テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化94】



1000 mLのRBFに対して、(S) – 6' – クロロ – 5 – (((1R, 2R) – 2
 – ((S) – 1 – ヒドロキシアリル) シクロブチル) メチル) – N – (((2R, 3S)
 – 3 – メチルヘキサ – 5 – エン – 2 – イル) スルホニル) – 3', 4, 4', 5 – テトラ
 ヒドロ – 2H, 2' H – スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン – 3, 1' – ナフ
 タレン] – 7 – カルボキサミド (実施例2、段階1、710 mg、1.132 mmol)
 及びDCM (569.00 mL) を充填した。溶液にアルゴンを15分間通気した後、H
 oveyda – Grubbs II (70.9 mg、0.113 mmol) を添加した。混
 合物を45℃で15時間攪拌した。環境温度まで冷却しながら、反応混合物に空気を20
 分間通気した後、減圧下で濃縮した。未精製の油をSiO₂ゲルのプラグに吸着させ、2
 20 gのISCO goldカラムを介して精製し、ヘプタン中のEtOAc (0.3%の
 AcOH含有) を、36分かけて、10~20 (15分) ~50%として溶出することで
 、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'Z, 11'S, 12'R) – 6 – クロロ – 7'
 – ヒドロキシ – 11', 12' – ジメチル – 3, 4 – ジヒドロ – 2h, 15' h – スピロ
 [ナフタレン – 1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシク
 ロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テト
 ラエン] – 15' – オン13', 13' – ジオキシド (実施例3) を第1溶出微量異性体
 として、次いで、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) – 6
 – クロロ – 7' – ヒドロキシ – 11', 12' – ジメチル – 3, 4 – ジヒドロ – 2h, 1
 5' h – スピロ [ナフタレン – 1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジ
 アザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 1
 8, 24] テトラエン] – 15' – オン13', 13' – ジオキシド (実施例2) を第2
 溶出主要異性体として得た。こうして得た半純粋材料を、SiO₂ゲルカラムに充填して
 精製し、5%のアセトンを含むDCMで溶出することで、表題化合物を得た。¹H NM
 R (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.83 (br. s., 1H), 7.71 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=2.3$,
 8.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=1.6$, 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H)
 , 6.93 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.82 – 5.75 (m, 1H), 5.67 (dd, $J=6.5$, 11.4 Hz, 1H), 4.

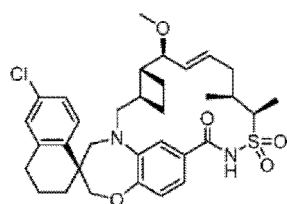
4.3 (s, 1H), 4.12 – 4.05 (m, 2H), 3.85 – 3.76 (m, 2H), 3.67 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.28 – 3.19 (m, 1H), 2.83 – 2.65 (m, 3H), 2.38 – 2.23 (m, 2H), 2.19 – 2.11 (m, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 3H), 1.97 – 1.87 (m, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 2H), 1.47 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.47 – 1.40 (m, 1H), 1.06 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 599.1 (M+H)⁺。

10

【0209】

[実施例4]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) – 6-クロロ-7'-メトキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'-ヘスピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン-13', 13'-ジオキシド

【化95】



20

Me-THF (820 mL) 中に (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2h, 15'h-ヘスピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例2, 32.6 g, 49.1 mmol) (9.8%のトルエン含有、出発材料はMe-THFに完全溶解しなかった) 及びMeI (15.2 mL, 245 mmol) を含むスラリーに対して、N₂ 雰囲気下で、反応温度を-44℃~-38℃に維持しながら、KHMDs (THF中1.0 M、167 mL、167 mmol) を30分間滴下して添加した。混合物を-44℃で30分間攪拌した後、反応物をそのまま室温まで温め、1.5時間攪拌した (LC/MSによって反応完了を確認した)。反応混合物を5℃まで冷却し、温度を5℃~14℃に維持しながら反応を停止 (170 mLの飽和NH₄Cl水溶液及び170 mLのH₂O) してから、酸性化 (340 mLの10%クエン酸溶液) した。有機層を分離し、水層をEtOAc (500 mL) で逆抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し (500 mLで3回)、脱水 (MgSO₄) してから、減圧下で濃縮することで、未精製の標的化合物 (30.1 g, 49.1 mmol、定量的) (純度98%超であり、HPLCによる分析で1%を超える主要不純物を含まない) を鮮やかな黄色の固体として得た。同一スケールの反応を4回繰り返した後、未精製の生成物 (4×49.1 mmol = 196 mmol) をEtOAcにすべて溶解し、混合してから、減圧下で濃縮した。その後、一緒にした未精製の生成物を下記のように再結晶化した：未精製の生成物に対してエタノール (800 mL) を添加し、得られたスラリー溶液を加熱しながら20分間振とうした。H₂O (250 mL) を室温で30分間滴下して添加し、スラリーを0℃まで冷却した。スラリーを氷浴中で4時間保持した後、固体生成物を濾紙に通して濾過した。フィルター上のケーキを氷冷した30%のH₂Oを含むEtOH (300 mL) で洗浄し、2日間風乾した。生成物を高減圧下、40℃で4日間さらに乾燥させることで、純粋な標的化合物 (115 g, 188 mmol、収率96%) を白色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11.91 (s, 1H),

30

40

50

7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.27 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.04 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 5.71 (dddd, $J = 15.1, 9.7, 3.5$ Hz, 1 H), 5.50 (dddd, $J = 15.2, 9.2, 1.1$ Hz, 1 H), 4.08 (qd, $J = 7.2, 7.2, 7.2, 1.5$ Hz, 1 H), 4.04 (d, $J = 12.3$ Hz, 1 H), 3.99 (d, $J = 12.3$ Hz, 1 H), 3.73 (d, $J = 14.9$ Hz, 1 H), 3.56 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H), 3.53 (dd, $J = 9.1, 3.3$ Hz, 1 H), 3.19 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 3.03 (dd, $J = 15.4, 10.4$ Hz, 1 H), 2.79 (dt, $J = 17.0, 3.5, 3.5$ Hz, 1 H), 2.69 (dddd, $J = 17.0, 10.7, 6.3$ Hz, 1 H), 2.44–2.36 (m, 1 H), 2.24–2.12 (m, 2 H), 2.09 (dddd, $J = 15.5, 9.6, 2.3$ Hz, 1 H), 1.97 (dt, $J = 13.6, 3.6, 3.6$ Hz, 1 H), 1.91–1.80 (m, 4 H), 1.80–1.66 (m, 3 H), 1.38 (td, $J = 12.3, 12.3, 3.5$ Hz, 1 H), 1.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H); $[\alpha]_D^{24}$ (24°C, $c = 0.0103$ g/mL, DCM) = -86.07° ; m. p. 222.6 – 226.0°C; FT-IR (KBr): 3230 (b), 2931 (b), 1688 (s), 1598 (s), 1570 (s), 1505 (s), 1435 (s), 1384 (s), 1335 (s), 1307 (s), 1259 (s), 1155 (s), 1113 (s), 877 (s), 736 (s) cm^{-1} ; 元素分析 $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ に対する計算値: C, 64.64; H, 6.74; N, 4.57; Cl, 5.78; S, 5.23. 実測値: C, 64.71; H, 6.81; N, 4.65; Cl, 5.81; S, 5.11; HRMS (ESI) m/z 613.2493 $[\text{M} + \text{H}]^+$ ($\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ は、613.2503 に相当)。

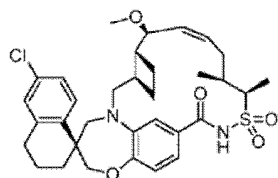
【0210】

母液を減圧下で濃縮し、残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (200 g の SiO_2 を使用し、10%、及び10%から45%、及び45%の EtOA/ヘキサン w/0.3% AcOH とする濃度勾配溶出) によって、さらに精製することで、純粋な生成物 (3.1 g、5.1 mmol、2.6%) を灰白色の固体として追加で得た。

【0211】

[実施例 5]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'Z, 11'S, 12'R) - 6-クロロ-7'-メトキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド

【化 96】



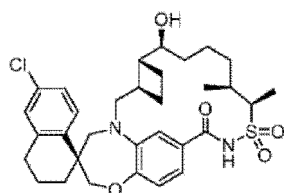
THF 中に (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'Z, 11'S, 12'R) - 6-ク

ロロー7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2h, 15'-
 h-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザ
 テトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18,
 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例3、34mg、
 0.057mmol) を含む、0℃に冷却した溶液に対して、水素化ナトリウム (鉍物油
 中60%分散液、22.70mg、0.567mmol) を添加した。反応混合物を0℃
 で20分間攪拌した後、MeI (0.018mL、0.284mmol) を添加した。反
 応混合物を環境温度で1時間攪拌した後、NH₄Cl水溶液で反応を停止し、EtOAc
 で希釈した。有機層をMgSO₄で脱水してから濃縮した。未精製の材料を、カラムクロ
 マトグラフィーを介して精製し、EtOAc (0.3%のAcOH含有) /ヘプタンを1
 0~40%として溶出することで、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'Z, 11'S
 , 12'R) -6-クロロ-7'-メトキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒ
 ドロ-2h, 15'-h-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア
 [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ
 [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド (3
 4mg、0.054mmol、収率95%) を得た。¹H NMR (400MHz,
 CD₂Cl₂) δ 8.29 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz,
 1H), 7.17 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.
 09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=1.6, 7
 .8 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.88
 (s, 1H), 5.90 - 5.80 (m, 1H), 5.54 (t,
 J=10.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 3H), 3.8
 7 - 3.79 (m, 2H), 3.73 (d, J=14.7 Hz, 1H
), 3.32 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H)
 , 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 2
 H), 2.62 (t, J=10.6 Hz, 1H), 2.55 - 2.44
 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.10 - 1.
 97 (m, 4H), 1.97 - 1.80 (m, 4H), 1.75 (d
 d, J=8.9, 18.7 Hz, 1H), 1.48 (d, J=7.4 Hz
 , 3H), 1.43 (br. s., 1H), 1.08 (d, J=6.
 5 Hz, 3H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 613.3 (M+H)⁺。

【0212】

[実施例6]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 11'S, 12'R) -6-クロロ-7'
 -ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'-H-ス
 ピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシ
 クロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [16, 18, 24] トリエ
 ン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化97】



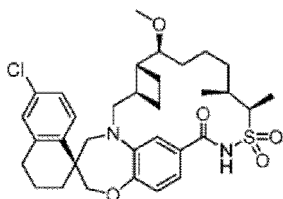
EtOAc (1.536mL) 中に (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S
 S, 12'R) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-
 ジヒドロ-2h, 15'-h-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13]
 チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタ
 コサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド
 (実施例2、7.5mg、0.013mmol) 及び酸化白金 (IV) (2.84mg、

0.013 mmol)を含む混合物を、H₂雰囲気下(風船)、環境温度で45分間攪拌した。その後、反応混合物をシリンジフィルターに通して濾過した。未精製の材料を、Redi-Sep(登録商標)の充填済SiO₂ゲルカラム(4g)を介したクロマトグラフィーによって精製し、EtOAc(0.3%のAcOH含有)/ヘプタンを15%~50%として溶出することによって、表題生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.24 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.05 (ddd, J=1.2, 7.2, 14.3 Hz, 1H), 3.82 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.74-3.69 (br. s., 1H), 3.68 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.23 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.06 (dd, J=7.3, 15.4 Hz, 1H), 2.84-2.68 (m, 2H), 2.38 (d, J=3.5 Hz, 2H), 2.08-1.96 (m, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.74-1.56 (m, 4H), 1.47 (d, J=12.1 Hz, 2H), 1.40 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.32-1.26 (m, 2H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 3H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 601.2 (M+H)⁺。

【0213】

[実施例7]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 11'S, 12'R)-6-クロロ-7'-メトキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[16, 18, 24]トリエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化98】



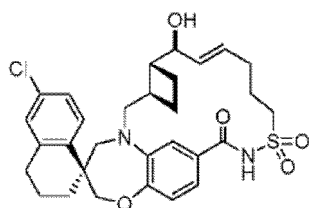
表題化合物は、実施例6に記載した手順に従って、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-7'-メトキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン-13', 13'-ジオキシド(実施例4)の混合物から合成した。¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.14 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=2.0, 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.07 (ddd, J=1.2, 7.1, 14.2 Hz, 1H), 3.81 (dd, J=2.0, 15.2 Hz, 1H), 3.68 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.22 (dd, J=9.0, 14.4 Hz, 1H), 3.03 (dd, J=8.6, 15.4 Hz, 1H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.60-2.51 (m,

1 H), 2.41 – 2.32 (m, 1 H), 2.07 – 2.01 (m, 1 H), 1.99 – 1.88 (m, 2 H), 1.88 – 1.77 (m, 1 H), 1.76 – 1.68 (m, 1 H), 1.68 – 1.58 (m, 2 H), 1.53 – 1.46 (m, 2 H), 1.45 – 1.42 (m, 1 H), 1.40 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.29 (br. s., 1 H), 1.25 – 1.21 (m, 2 H), 1.20 – 1.10 (m, 2 H), 0.99 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 615.1 ($M+H$)⁺。

【0214】

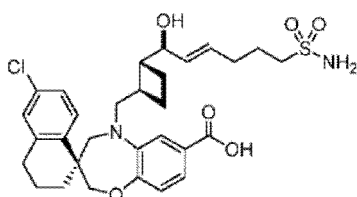
【実施例8】. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化99】



段階1: (S) – 6'-クロロ-5-(((1R, 2R) – 2-((S, E) – 1-ヒドロキシ-6-スルファモイルヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル) – 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ [ベンゾ [B] [1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] – 7-カルボン酸

【化100】



100 mLのフラスコに対して、(S) – 6'-クロロ-5-(((1R, 2R) – 2-((S, E) – 1-ヒドロキシヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル) – 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ [ベンゾ [b] [1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] – 7-カルボン酸 (中間体AA12A、500 mg、0.980 mmol)、ペンタ-4-エン-1-スルホンアミド (中間体EE19、878 mg、5.88 mmol)、及びDCE (14 mL)を添加した。溶液にアルゴンを15分間通気し、その際、Hoveyda-Grubbs II (61.4 mg、0.098 mmol)を0.2 mLのDCE溶液として室温で添加した。混合物を室温で攪拌し、アルゴンを2時間通気 (バイアルに通気) した。その後、反応混合物に5分間空気を通気してから濾過することで、不溶性のスルホンアミドホモ2量体を分離した。未精製の生成物をCombiflash (登録商標) (24 gのgold SiO₂カラム)で精製し、0.2%のAcOHを含むヘプタン中のEtOAc含量を50%~90%として溶出することで、(S) – 6'-クロロ-5-(((1R, 2R) – 2-((S, E) – 1-ヒドロキシ-6-スルファモイルヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル) – 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2h, 2'h-スピロ [ベンゾ [b] [1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] – 7-カルボン酸 (439 mg、0.745 mmol、収率76%)を白色の固体として得た。

【0215】

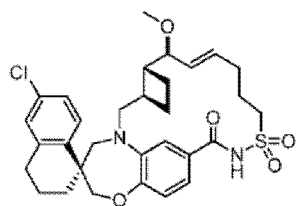
段階2：(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド

10 mLのトルエンで2回共沸することによって予め乾燥させた (S) - 6'-クロロ-5-(((1R, 2R) - 2-((S, E) - 1-ヒドロキシ-6-スルファモイルヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル) - 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ [ベンゾ [b] [1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] - 7-カルボン酸 (段階1由来、439 mg、0.745 mmol) を含む1 Lのフラスコに対して、N, N-ジメチルピリジン-4-アミン (155 mg、1.267 mmol) 及び400 mLのDCMを添加した。反応混合物を0℃まで冷却し、その際、N-(3-ジメチルアミノプロピル) - N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (286 mg、1.490 mmol) を徐々に添加した。その後、反応物を室温で18時間攪拌した。混合物の反応を200 mLの1NのHClで停止し、混合物を600 mLのEtOAcで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過してから、ロータリーエバポレーターによって濃縮した。未精製の生成物をCombiflash (登録商標) (24 gのgold SiO₂ カラム) で精製し、ヘプタン中のEtOAc含量を30%~70%として溶出することで、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.75 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=2.9, 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=1.7, 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.95 - 5.86 (m, 1H), 5.70 (dd, J=8.8, 15.9 Hz, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.22 (dd, J=4.4, 8.6 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 3H), 4.14 - 4.05 (m, 3H), 3.84 (d, J=15.2 Hz, 1H), 3.68 (d, J=15.2 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=8.3, 15.9 Hz, 1H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 3H), 2.14 - 1.88 (m, 5H), 1.86 - 1.69 (m, 4H)。m/z (ESI, 陽イオン) 571.2 (M+H)⁺。

【0216】

【実施例9】。(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E) - 6-クロロ-7'-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化101】



100 mLのフラスコに対して、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例8、138 mg、0.242 mmol)、T

10

20

30

40

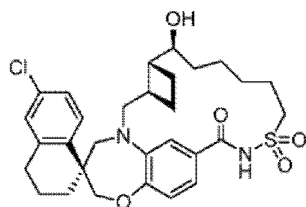
50

HF (10 mL)、及び水素化ナトリウム (29.0 mg、1.208 mmol) を添加した。反応物を室温で15分間攪拌し、その際、MeI (0.092 mL、1.480 mmol) を添加した。反応物を室温で2時間攪拌し、その際、水素化ナトリウム (58.0 mg、2.42 mmol) 及びMeI (0.092 mL、1.480 mmol) を追加で添加し、反応物を室温でさらに16時間攪拌した。反応物の反応を100 mLの飽和NH₄Clで停止し、反応物を400 mLのEtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過してから、ロータリーエバポレーターによって溶媒を除去した。未精製の生成物を、CombiFlash (登録商標) (12 gのgold SiO₂ カラム) で精製し、ヘプタン中のEtOAc含量を10%~50%として溶出することで、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E) - 6-クロロ-7'-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド (120 mg、0.205 mmol、収率85%) を灰白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 6.84 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.88 (ddd, J=5.2, 8.1, 15.1 Hz, 1H), 5.53 (dd, J=8.7, 15.4 Hz, 1H), 4.30 (ddd, J=4.8, 9.8, 15.0 Hz, 1H), 4.15 - 3.98 (m, 2H), 3.84 - 3.69 (m, 2H), 3.67 (dd, J=3.8, 8.7 Hz, 1H), 3.36 - 3.21 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.01 (dd, J=10.3, 15.2 Hz, 1H), 2.87 - 2.64 (m, 2H), 2.52 - 2.29 (m, 3H), 2.25 - 1.91 (m, 5H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.41 (t, J=12.4 Hz, 1H)。m/z (ESI, 陽イオン) 585.0 (M+H)⁺。

【0217】

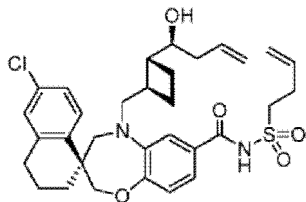
[実施例10]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [16, 18, 24] トリエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化102】



段階1: (1'S) - N - (ブタ-3-エン-1-イルスルホニル) - 6'-クロロ-5 - ((1R, 2R) - 2 - (1-ヒドロキシブタ-3-エン-1-イル) シクロブチル) メチル - 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ [ベンゾ [B] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] -7-カルボキサミド

【化103】

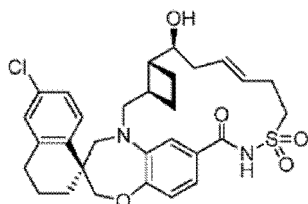


DCM (140 mL) 中に (S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブタ-3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸 (中間体AA13A、1.82 g、3.78 mmol) 及びブタ-3-エン-1-イルスルホンアミド (EE15、1.873 g、13.86 mmol) を含む、0℃に冷却した溶液に対して、DMAP (0.830 g、6.80 mmol) を添加した。EDC (1.303 g、6.80 mmol) を分けて添加し、環境温度で16時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (400 mL) で希釈し、1NのHCl溶液 (5 mLで2回)、ブライン (3 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してから濃縮した。残留物を80 gのISCO goldカラムに充填し、EtOAc (0.3%のAcOH含有) /ヘキサン (0.3%のAcOH含有) を0%~15%として溶出することで、表題化合物 (2.09 g) を白色の固体として得た。m/z (ESI, 陽イオン) 599.0 (M+H)⁺。

【0218】

段階2: (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'E)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[9, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化104】



1 LのRBFに対して、(1'S)-N-(ブタ-3-エン-1-イルスルホニル)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-(1-ヒドロキシブタ-3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミド (段階1由来、1.02 g、1.70 mmol) を含むトルエン (587 mL) を充填した。混合物を環境温度で10分間攪拌して固体の出発材料を溶解した後、蒸発/N₂再充填を3サイクル実施した。均一溶液に対して、トルエン (20 mL) 中にHoveyda-Grubbs II (0.213 g、0.340 mmol) を含む溶液を添加した。混合物をN₂雰囲気下、106℃で75分間攪拌した後、空気を10分間通気して触媒を不活性化した後濃縮した。残留物を、330 gのISCO goldカラムに充填し、0%~25%のEtOAc (0.3%のAcOH含有) /ヘキサン (0.3%のAcOH含有) で溶出した。第2ピークが表題化合物 (0.27 g) であり、白色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 9.96 (br. s., 1H), 7.78-7.65 (m, 1H), 7.37 (dd, J=1.96, 8.22 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=2.35, 8.61 Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.15 Hz, 1H), 7.04 (br. s., 1H), 6.98 (m, 1H), 5.66-5.47 (m,

2 H), 4.23–4.09 (m, 2 H), 3.98 (ddd, J=5.18, 10.56, 15.55 Hz, 1 H), 3.86 (dd, J=3.81, 9.49 Hz, 1 H), 3.64–3.49 (m, 2 H), 3.38 (td, J=4.74, 15.36 Hz, 2 H), 2.92 (br. s., 1 H), 2.81 (br. s., 1 H), 2.79–2.73 (m, 2 H), 2.73–2.63 (m, 1 H), 2.52 (d, J=12.72 Hz, 1 H), 2.40–2.25 (m, 2 H), 2.18 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 2.01–1.52 (m, 8 H)。m/z (ESI, 陽イオン) 571.0 (M+H)⁺。

【0219】

10

段階3: (1S, 3'R, 6'R, 7'S)–6–クロロ–7'–ヒドロキシ–3, 4–ジヒドロ–2H, 15'Hスピロ [ナフタレン–1, 22'–[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ [16, 18, 24]トリエン]–15'–オン13', 13'–ジオキシド

EtOAc (33 mL) 中に (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'E)–6–クロロ–7'–ヒドロキシ–3, 4–ジヒドロ–2H, 15'H–スピロ [ナフタレン–1, 22'–[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ [9, 16, 18, 24]テトラエン]–15'–オン13', 13'–ジオキシド (段階2由来、0.112 g、0.196 mmol) 及び酸化白金 (IV) (0.045 g、0.196 mmol) を含む混合物を、H₂ 雰囲気下、環境温度で3時間攪拌した。混合物をシリンジフィルターを通して濾過して固体触媒を除去し、溶液を濃縮することで、表題化合物 (112 mg) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.93 (m, 1 H), 7.71 (m, 1 H), 7.15 (m, 3 H), 7.09 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 4.10 (m, 2 H), 3.78–3.62 (m, 4 H), 3.46–3.34 (m, 1 H), 3.26 (d, J=14.28 Hz, 1 H), 3.16 (dd, J=9.00, 15.26 Hz, 1 H), 2.82–2.71 (m, 2 H), 2.45–2.33 (m, 1 H), 2.26–2.16 (m, 1 H), 2.08–1.16 (m, 17 H)。m/z (ESI, 陽イオン) 573.2 (M+H)⁺。

20

30

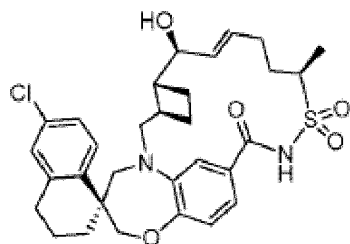
【0220】

[実施例11]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 12'R)–6–クロロ–7'–ヒドロキシ–12'–メチル–3, 4–ジヒドロ–2H, 15'H–スピロ [ナフタレン–1, 22'–[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン]–15'–オン13', 13'–ジオキシド、及び

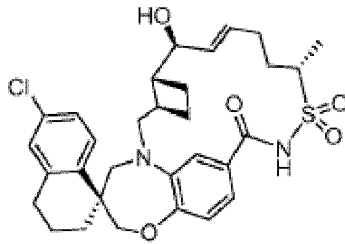
[実施例12]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 12'S)–6–クロロ–7'–ヒドロキシ–12'–メチル–3, 4–ジヒドロ–2H, 15'H–スピロ [ナフタレン–1, 22'–[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン]–15'–オン13', 13'–ジオキシド

40

【化 105】



実施例 11



実施例 12

表題化合物は、(R)－ヘキサ－5－エンスルホンアミド（中間体EE20）、及び（S）－ヘキサ－5－エンスルホンアミド（中間体EE202）の混合物を使用して、実施例2に記載したものと類似の様式で調製し、所望の生成物である（1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 12'R）－6－クロロ－7'－ヒドロキシ－12'－メチル－3, 4－ジヒドロ－2H, 15'H－スピロ[ナフタレン－1, 22'－[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]－15'－オン13', 13'－ジオキシド（逆相分取HPLCに由来する第1エピマー、実施例11）、及び（1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 12'S）－6－クロロ－7'－ヒドロキシ－12'－メチル－3, 4－ジヒドロ－2H, 15'H－スピロ[ナフタレン－1, 22'－[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]－15'－オン13', 13'－ジオキシド（逆相分取HPLCに由来する第2エピマー、実施例12）を単離した。実施例11の共結晶構造によって、12位のメチル基の立体化学がRであることを確認した。（1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 12'R）－6－クロロ－7'－ヒドロキシ－12'－メチル－3, 4－ジヒドロ－2H, 15'H－スピロ[ナフタレン－1, 22'－[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]－15'－オン13', 13'－ジオキシド：¹H NMR（400MHz, CD₃OD） δ 7.74（d, J=8.0 Hz, 1H）, 7.19（dd, J=3.5, 11.5 Hz, 1H）, 7.12（d, J=1.8 Hz, 1H）, 7.01（d, J=9.2 Hz, 1H）, 7.01（d, J=7.6 Hz, 1H）, 6.94（d, J=8.0 Hz, 1H）, 6.88（s, 1H）, 5.89－5.81（m, 1H）, 5.73（dd, J=7.4, 14.5 Hz, 1H）, 4.22（dd, J=3.5, 7.6 Hz, 1H）, 4.18－4.12（m, 1H）, 4.09（d, J=2.0 Hz, 2H）, 3.85（d, J=15.1 Hz, 1H）, 3.85（d, J=15.3 Hz, 1H）, 3.68（d, J=14.1 Hz, 1H）, 3.08（dd, J=10.2, 15.1 Hz, 1H）, 2.87－2.73（m, 2H）, 2.48－2.18（m, 4H）, 2.11（d, J=13.7 Hz, 1H）, 2.05－1.65（m, 8H）, 1.52（d, J=6.8 Hz, 3H）, 1.47－1.41（m, 1H）。m/z（ESI, 陽イオン）585.2（M+H）⁺；（1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 12'S）－6－クロロ－7'－ヒドロキシ－12'－メチル－3, 4－ジヒドロ－2H, 15'H－スピロ[ナフタレン－1, 22'－[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]－15'－オン13', 13'－ジオキシド：¹H NMR（400MHz, CD₃OD） δ 7.73（d, J=9.2 Hz, 1H）, 7.19（dd, J=2.5, 8.6 Hz, 1H）, 7.13（d, J=2.3 Hz, 1H）, 7.1

10

20

30

40

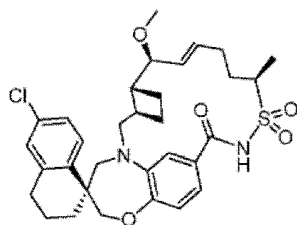
50

2 - 7.10 (m, 1H), 7.05 (dd, $J=1.8$, 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.93 - 5.83 (m, 1H), 5.65 (dd, $J=5.5$, 15.5 Hz, 1H), 4.12 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.06 (dd, $J=4.1$, 10.2 Hz, 1H), 3.91 (dd, $J=6.3$, 12.5 Hz, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.29 - 3.08 (m, 1H), 2.88 - 2.70 (m, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.31 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 3H), 1.99 - 1.89 (m, 4H), 1.86 - 1.73 (m, 4H), 1.49 (d, $J=7.4$ Hz, 3H)。m/z (ESI, 陽イオン) 585.2 (M+H)⁺。

【0221】

[実施例13]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 12'R)-6-クロロ-7'-メトキシ-12'-メチル-3,4-ジヒドロ-2H,15'H-スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,16,18,24]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド

【化106】



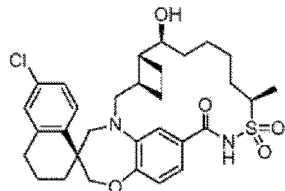
表題化合物は、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 12'R)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12'-メチル-3,4-ジヒドロ-2H,15'H-スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,16,18,24]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド(実施例11)を使用し、実施例4に記載したものと類似の様式で調製し、所望の生成物である(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 12'R)-6-クロロ-7'-メトキシ-12'-メチル-3,4-ジヒドロ-2H,15'H-スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,16,18,24]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシドを白色の固体として単離した。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.75 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=1.8$, 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=2.2$, 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.92 - 5.84 (m, 1H), 5.58 (dd, $J=9.0$, 15.1 Hz, 1H), 4.85 - 4.85 (m, 1H), 4.20 (ddd, $J=3.0$, 6.7, 9.8 Hz, 1H), 4.08 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J=2.9$, 8.6 Hz, 1H), 3.67 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 3.26 - 3.23 (m, 3H), 3.08 (dd, $J=10.3$, 15.2 Hz, 1H), 2.88 - 2.72 (m, 2H), 2.54 - 2.25 (m, 4H), 2.12 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.99 - 1.71 (m, 7H), 1.53 (d, $J=6.8$

H z, 3 H), 1.50 – 1.40 (m, 1 H)。m/z (ESI, 陽イオン) 599.2 (M+H)⁺。

【0222】

【実施例14】. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 12'R) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12'-メチル-3,4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 24]ペンタコサ[16, 18, 24]トリエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド

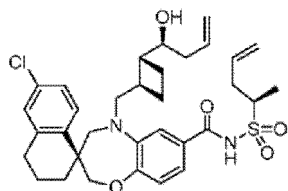
【化107】



10

段階1: (S) – 6'-クロロ-5-(((1R, 2R) – 2-((S) – 1-ヒドロキシブター-3-エン-1-イル) シクロブチル) メチル) – N-((R) – ペンター-4-エン-2-イルスルホニル) – 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ [ベンゾ [B] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] – 7-カルボキサミド

【化108】



20

表題化合物は、実施例2、段階1を対象に記載した手順に従って、(S) – 6'-クロロ-5-(((1R, 2R) – 2-((S) – 1-ヒドロキシブター-3-エン-1-イル) シクロブチル) メチル) – 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] – 7-カルボン酸 (中間体AA13A、166mg、0.344mmol) 及び (R) – ペンター-4-エン-2-イルスルホンアミド (中間体EE17、87mg、0.585mmol) から合成した。未精製の材料を精製することで、(S) – 6'-クロロ-5-(((1R, 2R) – 2-((S) – 1-ヒドロキシブター-3-エン-1-イル) シクロブチル) メチル) – N-((R) – ペンター-4-エン-2-イルスルホニル) – 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] – 7-カルボキサミド (134mg、0.219mmol、収率63.5%) を得た。

30

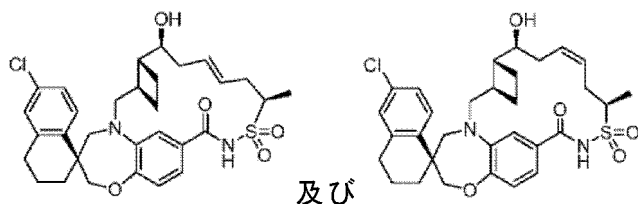
【0223】

段階2. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'E, 12'R) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12'-メチル-3,4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 24]ペンタコサ[9, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、及び

40

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'Z, 12'R) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12'-メチル-3,4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 24]ペンタコサ[9, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化109】

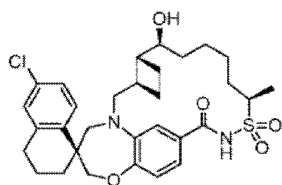


500 mLのRBFに対して、(S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブター-3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-N-((R)-ペンター-4-エン-2-イルスルホニル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミド(134 mg、0.219 mmol)を含むトルエン(146.00 mL)を充填した。混合物を環境温度で10分間攪拌して固体の出発材料を溶解した後、蒸発/N₂再充填を3サイクル実施した。均一溶液に対して、トルエン(8 mL)中にHoveyda-Grubbs II(27.4 mg、0.044 mmol)を含む溶液を環境温度で添加した。混合物をN₂雰囲気下、106℃で80分間攪拌した。溶液に空気を10分間通気して触媒を不活性化した後、混合物を濃縮した。未精製の暗色油をSiO₂ゲルのプラグに吸着させ、24 gのISCOカラムを介したクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中のEtOAc(0.3%のAcOH含有)含量を90分かけて10%~20%~40%として溶出することで、表題化合物の混合物を得た。

【0224】

段階3：(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 12'R)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[16, 18, 24]トリエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化110】



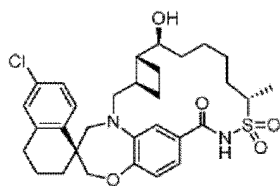
表題化合物(94 mg、0.160 mmol、収率79%)は、実施例6を対象に記載した手順に従って、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'E, 12'R)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[9, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド、及び(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'Z, 12'R)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[9, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシドの混合物(段階2由来、119 mg、0.203 mmol)から合成した。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 9.03 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=2.2, 8.2 Hz, 1H), 7.10 (br. s., 1H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.86 (td, J=5.3, 6.8 Hz, 1H), 3.74 (d,

$J = 14.1$ Hz, 1H), 3.70 (br. s., 1H), 3.65 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 8.2, 15.5$ Hz, 1H), 2.85 – 2.68 (m, 2H), 2.44 (5重項, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.25 (ddd, $J = 5.5, 9.6, 17.8$ Hz, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.89 (dt, $J = 5.0, 9.5$ Hz, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 4H), 1.60 – 1.50 (m, 3H), 1.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.46 – 1.35 (m, 2H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 587.1 (M+H)⁺。 10

【0225】

【実施例15】. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 12'S) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [16, 18, 24] トリエン] – 15'-オン 13', 13'-ジオキシド

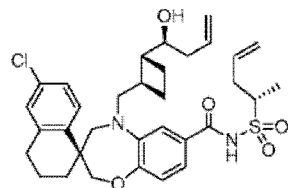
【化111】



20

段階1: (S) – 6'-クロロ-5-(((1R, 2R) – 2-((S) – 1-ヒドロキシブター-3-エン-1-イル) シクロブチル) メチル) – N-((S) – ペンター-4-エン-2-イルスルホニル) – 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ [ベンゾ [B] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] – 7-カルボキサミド

【化112】



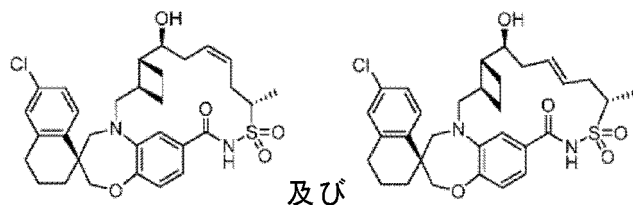
30

表題化合物は、実施例2、段階1を対象に記載した手順に従って、(S) – 6'-クロロ-5-(((1R, 2R) – 2-((S) – 1-ヒドロキシブター-3-エン-1-イル) シクロブチル) メチル) – 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] – 7-カルボン酸 (中間体AA13A、15mg、0.031mmol)、及び (S) – ペンター-4-エン-2-スルホンアミド (中間体EE172、5.6mg、0.037mmol) から合成した。未精製の材料を精製することで、(S) – 6'-クロロ-5-(((1R, 2R) – 2-((S) – 1-ヒドロキシブター-3-エン-1-イル) シクロブチル) メチル) – N-((S) – ペンター-4-エン-2-イルスルホニル) – 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] – 7-カルボキサミド (19mg、0.031mmol) を得た。 40

【0226】

段階2: (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'Z, 12'S) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [9, 16, 18, 24] テトラエン] – 15 50

’-オン13’, 13’-ジオキシド、及び
 (1S, 3’R, 6’R, 7’S, 9’E, 12’S)-6-クロロ-7’-ヒドロキシ
 -12’-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15’H-スピロ [ナフタレン-1, 22’
 -[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14. 7. 2. 0³
 , 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ[9, 16, 18, 24]テトラエン]-15’-オン
 13’, 13’-ジオキシド
 【化113】

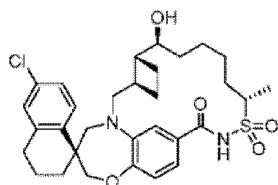


表題化合物は、実施例14、段階2を対象に記載した手順に従って、(S)-6’-クロ
 ロ-5-((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブター-3-エン-1-イ
 ル)シクロブチル)メチル)-N-((S)-ペンター-4-エン-2-イルスルホニル)
 -3’, 4, 4’, 5-テトラヒドロ-2H, 2’H-スピロ [ベンゾ [b] [1, 4]
 オキサゼピン-3, 1’-ナフタレン]-7-カルボキサミド (段階1由来、42.5m
 g、0.067mmol) から合成した。24gのISCOカラムを介したクロマトグラ
 フィーによって精製し、ヘキサン中のEtOAc (0.3%のAcOH含有) 含量を、9
 0分かけて10%~20%~40%として溶出した後、12gのISCOカラムを介した
 第2の精製を実施し、ヘキサン中のEtOAc (0.3%のAcOH含有) 含量を0%か
 ら30%として溶出することで、(1S, 3’R, 6’R, 7’S, 9’Z, 12’S)
 -6-クロロ-7’-ヒドロキシ-12’-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15’H
 -スピロ [ナフタレン-1, 22’-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテ
 トラシクロ[14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ[9, 16, 18, 2
 4]テトラエン]-15’-オン13’, 13’-ジオキシドを第1溶出異性体 (13.
 4mg、0.023mmol 収率34.3%) として、及び (1S, 3’R, 6’R,
 7’S, 9’E, 12’S)-6-クロロ-7’-ヒドロキシ-12’-メチル-3, 4
 -ジヒドロ-2H, 15’H-スピロ [ナフタレン-1, 22’-[20]オキサ[13
]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペン
 タコサ[9, 16, 18, 24]テトラエン]-15’-オン13’, 13’-ジオキシ
 ドを第2溶出異性体 (13.2mg、0.023mmol 収率34.3%) として得た
 。

【0227】

段階3: (1S, 3’R, 6’R, 7’S, 12’S)-6-クロロ-7’-ヒドロキシ
 -12’-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15’H-スピロ [ナフタレン-1, 22’
 -[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14. 7. 2. 0³
 , 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ[16, 18, 24]トリエン]-15’-オン13’
 , 13’-ジオキシド

【化114】



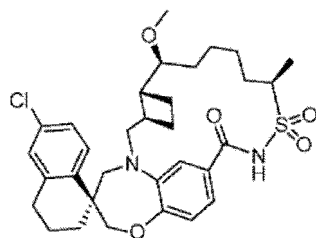
表題化合物 (7.5mg、0.013mmol、収率71%) は、実施例6を対象に記載
 した手順に従って、(1S, 3’R, 6’R, 7’S, 9’E, 12’S)-6-クロ
 ロ-7’-ヒドロキシ-12’-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15’H-スピロ [

ナフタレン-1, 2, 2'-[2,0] オキサ [1,3] チア [1, 1, 4] ジアザテトラシクロ [1, 4, 7, 2, 0^{3, 6}, 0^{1, 9}, 2⁴] ペンタコサ [9, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン 1,3', 1,3'-ジオキシド、及び (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'Z, 12'S) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 2, 2'-[2,0] オキサ [1,3] チア [1, 1, 4] ジアザテトラシクロ [1, 4, 7, 2, 0^{3, 6}, 0^{1, 9}, 2⁴] ペンタコサ [9, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン 1,3', 1,3'-ジオキシド (段階2由来、10.8mg、0.018mmol) の混合物から合成した。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 9.72 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (dd, J=2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.70 (d, J=15.1 Hz, 1H), 3.60 (br. s., 1H), 3.60 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.26 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 2H), 2.33 (5重項, J=8.6 Hz, 1H), 2.12 (5重項, J=8.2 Hz, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 5H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 3H), 1.49 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 2H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 587.2 (M+H)⁺。

【0228】

[実施例16]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 12'R) -6-クロロ-7'-メトキシ-12'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 2, 2'-[2,0] オキサ [1,3] チア [1, 1, 4] ジアザテトラシクロ [1, 4, 7, 2, 0^{3, 6}, 0^{1, 9}, 2⁴] ペンタコサ [16, 18, 24] トリエン] -15'-オン 1,3', 1,3'-ジオキシド

【化115】



EtOAc (2.8mL) 中に (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 12'R) -6-クロロ-7'-メトキシ-12'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 2, 2'-[2,0] オキサ [1,3] チア [1, 1, 4] ジアザテトラシクロ [1, 4, 7, 2, 0^{3, 6}, 0^{1, 9}, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン 1,3', 1,3'-ジオキシド (実施例13、5mg、8.34μmol) 及び酸化白金 (iv) (0.379mg、1.67μmol, Omega) を含む混合物を、H₂ 雰囲気下 (風船)、室温で3時間攪拌した後、Celite (登録商標) に通して濾過することで固体触媒を除去してから濃縮し、逆相分取HPLC (Gemini (商標) 分取C₁₈ 5μmカラムを使用し、H₂O中のMeCN含量を40%~95%とする濃度勾配溶出であり、両溶媒が0.1%のTFAを含む30分の方法) によって精製することで、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 12'R) -6-クロロ-7'-メトキシ-12'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレ

ン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [16, 18, 24] トリエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド (4.4 mg、7.32 μmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.93 (d, J=9.1 Hz, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 3H), 3.83 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.69 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.33 - 3.29 (m, 3H 溶媒と重複), 3.23 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.06 (dd, J=9.1, 15.4 Hz, 1H), 2.85 - 2.71 (m, 2H), 2.62 (d, J=8.2 Hz, 1H), 2.36 (t, J=8.5 Hz, 1H), 2.10 - 1.84 (m, 5H), 1.84 - 1.56 (m, 6H), 1.55 - 1.40 (m, 6H), 1.38 - 1.24 (m, 3H)。m/z (ESI, 陽イオン) 601.2 (M+H)⁺。

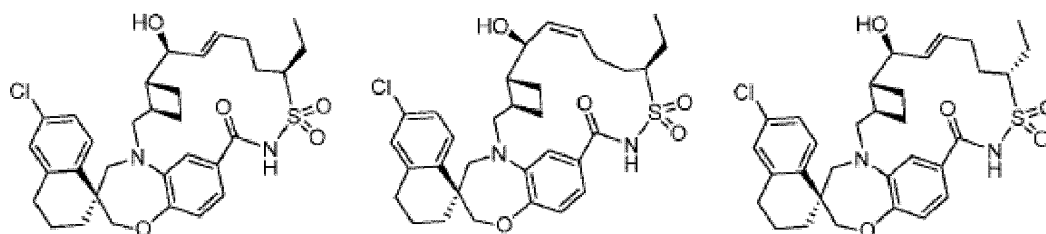
【0229】

[実施例17]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 12'R) -6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、

[実施例18]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'Z, 12'R) -6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、及び

[実施例19]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 12'S) -6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化116】



実施例 17

実施例 18

実施例 19

表題化合物は、(S) -6'-クロロ-5-(((1R, 2R) -2-((S) -1-ヒドロキシアリル) シクロブチル) メチル) -3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] -7-カルボン酸 (中間体AA11A)、ならびに (R) -ヘプター-6-エン-3-スルホンアミド (中間体EE21) 及び (S) -ヘプター-6-エン-3-スルホンアミド (中間体EE212) のラセミ混合物を使用して、実施例2に記載したものと類似の様式で調製し、所望の生成物である、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 12'R) -6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシク

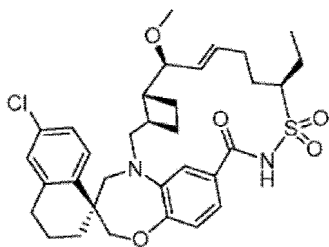
ロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例17) を逆相分取HPLCに由来する第1溶出主要異性体として、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'Z, 12'R) - 6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例18) を逆相分取HPLCに由来する第2溶出微量異性体として、及び (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 12'S) - 6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例19) を逆相分取HPLCに由来する第3溶出主要異性体として単離した。 (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 12'R) - 6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例17) : ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=1.8, 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.90 - 5.82 (m, 1H), 5.73 (dd, J=7.8, 15.1 Hz, 1H), 4.21 (dd, J=3.7, 7.8 Hz, 1H), 4.09 (dd, J=12.1, 14.7 Hz, 2H), 4.02 (dd, J=6.5, 13.5 Hz, 1H), 3.85 (d, J=15.1 Hz, 1H), 3.68 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.29 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.08 (dd, J=10.0, 15.3 Hz, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.46 - 2.22 (m, 4H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 2.02 - 1.79 (m, 8H), 1.73 (dd, J=9.0, 17.6 Hz, 1H), 1.46 (t, J=12.6 Hz, 1H), 1.20 (t, J=7.5 Hz, 3H)。m/z (ESI, 陽イオン) 599.2 (M+H)⁺; (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'Z, 12'R) - 6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例18)。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.75 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=2.0, 8.1 Hz, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 2H), 5.62 - 5.55 (m, 2H), 4.49 (dd, J=3.5, 7.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, J=12.5, 21.8 Hz, 2H), 3.88 (d, J=15.7 Hz, 1H), 3.71 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.62 (br. s., 1H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 3H), 2.06 - 1.89 (m, 8H), 1.84 - 1.73 (m, 3H), 1.55 - 1.40 (m, 1H), 1.16 (t, J=7.5 Hz, 3H)。m/z (ESI, 陽イオン) 599.2 (M+H)⁺; 及び (1S, 3'R, 6'R

, 7' S, 8' E, 12' S) - 6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2 H, 15' H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例19): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.74 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.95 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.92 (ddd, J=5.9, 14.7, 21.5 Hz, 1H), 5.66 (dd, J=6.1, 15.3 Hz, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 3H), 3.74 - 3.62 (m, 3H), 3.47 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 2.58 - 2.33 (m, 3H), 2.24 - 2.03 (m, 4H), 1.97 - 1.73 (m, 8H), 1.63 - 1.45 (m, 1H), 1.17 (t, J=7.5 Hz, 3H)。m/z (ESI, 陽イオン) 599.2 (M+H)⁺。

【0230】

[実施例20]. (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 12' R) - 6-クロロ-12'-エチル-7'-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2 H, 15' H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化117】



表題化合物は、(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 12' R) - 6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2 H, 15' H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例17) を使用して、実施例4に記載したものと類似の様式で調製し、所望の生成物である(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 12' R) - 6-クロロ-12'-エチル-7'-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2 H, 15' H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシドを白色の固体として単離した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.75 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=1.8, 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.94 - 5.85 (m, 1H), 5.58 (dd, J=8.9, 15.2 Hz, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 3H), 3.85 (d, J=14.9 Hz, 1H), 3.74 (dd, J=3.9, 9.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.22 - 3.04 (m, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 2H),

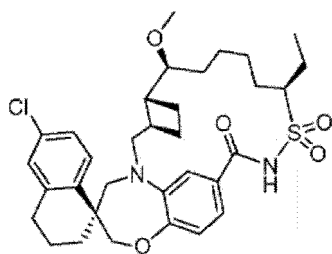
2.54 – 2.39 (m, 2H), 2.33 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.12 (qd, $J=7.3, 14.4$ Hz, 2H), 2.02 – 1.69 (m, 10H), 1.45 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.21 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。m/z (ESI, 陽イオン) 613.2 (M+H)⁺。

【0231】

[実施例21]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 12'R) – 6-クロロ-12'-エチル-7'-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[16, 18, 24]トリエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド

10

【化118】



表題化合物は、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 12'R) – 6-クロロ-12'-エチル-7'-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例20) を使用して、実施例6に記載したものと類似の様式で調製し、所望の生成物である (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 12'R) – 6-クロロ-12'-エチル-7'-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[16, 18, 24]トリエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシドを単離した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.76 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=2.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=2.0, 8.3$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.11 (ddd, $J=2.9, 12.0, 14.2$ Hz, 2H), 3.88 – 3.81 (m, 2H), 3.69 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.12 (dd, $J=8.1, 14.9$ Hz, 1H), 2.86 – 2.74 (m, 2H), 2.69 – 2.62 (m, 1H), 2.35 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 2.01 – 1.85 (m, 5H), 1.82 – 1.63 (m, 4H), 1.47 (br. s., 5H), 1.42 – 1.24 (m, 4H), 1.18 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。m/z (ESI, 陽イオン) 615.2 (M+H)⁺。

20

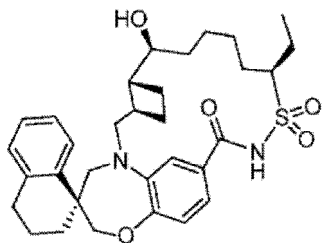
30

40

【0232】

[実施例22]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 12'R) – 12'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[16, 18, 24]トリエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化 1 1 9】

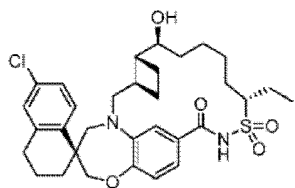


比が1:1であるEtOAc:EtOH(3.0mL)中に(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'Z, 12'R)-6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド(実施例18, 5.2mg, 8.68 μ mol)及び10重量%パラジウム(乾燥ベース)活性炭素、湿潤(4.6mg, 4.34 μ mol)を含む混合物を、H₂雰囲気下、室温で一晩攪拌した後、Celite(登録商標)に通して濾過することで固体触媒を除去した。有機層を濃縮し、逆相分取HPLC(Gemini(商標)分取C₁₈5 μ mカラムを使用し、H₂O中のMeCN含量を40%~95%とする濃度勾配溶出であり、両溶媒が0.1%のTFAを含む30分の方法)によって精製することで、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 12'R)-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[16, 18, 24]トリエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド(1.9mg, 3.35 μ mol)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.77(d, J=7.0 Hz, 1H), 7.21-7.02(m, 4H), 6.97(d, J=8.2 Hz, 1H), 6.93(d, J=2.2 Hz, 1H), 4.13(dd, J=12.1, 22.7 Hz, 2H), 3.92-3.80(m, 2H), 3.76-3.70(m, 2H), 3.13(dd, J=8.8, 19.2 Hz, 1H), 2.87-2.75(m, 2H), 2.44-2.29(m, 2H), 2.15-2.04(m, 2H), 1.99-1.37(m, 17H), 1.18(t, J=7.6 Hz, 3H)。m/z(ESI, 陽イオン) 567.2(M+H)⁺。

【0233】

[実施例23]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 12'S)-6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[16, 18, 24]トリエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド

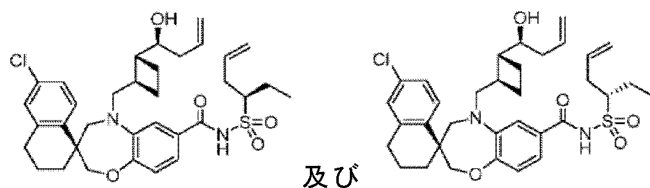
【化 1 2 0】



段階1: (S)-6'-クロロ-N-((R)-ヘキサ-5-エン-3-イルスルホニル)-5-(((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブタ-3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミド

、及び

(S)-6'-クロロ-N-((S)-ヘキサ-5-エン-3-イルスルホニル)-5-((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブタ-3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミド
【化121】



10

表題化合物は、実施例2、段階1を対象に記載した手順に従って、(S)-6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブタ-3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸(中間体AA13A、224mg、0.465mmol)、ならびに(R)-ヘキサ-5-エン-3-スルホンアミド(中間体EE18)及び(S)-ヘキサ-5-エン-3-スルホンアミド(中間体EE182、167mg、1.023mmol)のラセミ混合物から合成した。未精製の材料を精製することで、(S)-6'-クロロ-N-((R)-ヘキサ-5-エン-3-イルスルホニル)-5-((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブタ-3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミド、及び(S)-6'-クロロ-N-((S)-ヘキサ-5-エン-3-イルスルホニル)-5-((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブタ-3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミドの混合物(235mg、0.375mmol、収率81%)を得た。

20

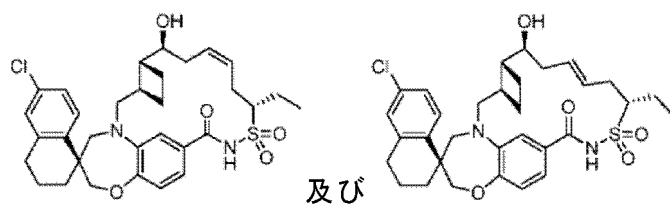
【0234】

30

段階2. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'Z, 12'S)-6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[9, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド、及び(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'E, 12'S)-6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[9, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化122】

40



表題化合物は、実施例14、段階2を対象に記載した手順に従って、(S)-6'-クロロ-N-((R)-ヘキサ-5-エン-3-イルスルホニル)-5-((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブタ-3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミド、及び(S)-6'-クロロ-N-((S)-ヘキサ-5-エン-3-イルスルホニル)-5-((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブタ-3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミドの混合物(235mg、0.375mmol、収率81%)を得た。

50

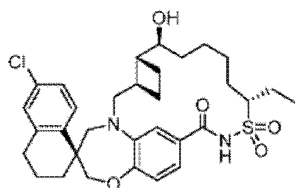
ー3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミド、及び(S)-6'-クロロ-N-((R)-ヘキサ-5-エン-3-イルスルホニル)-5-(((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブタ-3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミド(段階1由来、235mg、0.375mmol)の混合物から合成した。未精製の材料を、24gのISCOカラムを介したクロマトグラフィーによる第1の精製に供し、ヘキサン中のEtOAc(0.3%のAcOH含有)含量を、60分かけて10%~20%~40%として溶出することで、表題化合物の混合物を得た。

10

【0235】

段階3: (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 12'S)-6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[16, 18, 24]トリエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化123】



20

表題化合物(6.3mg、0.010mmol、収率52.3%)は、実施例6を対象に記載した手順に従って、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'Z, 12'S)-6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[9, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド、及び(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'E, 12'S)-6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[9, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド(段階2由来、12mg、0.020mmol)の混合物から合成した。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 10.11 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.06 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.99 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.76 (d, J=15.5 Hz, 1H), 3.65 - 3.61 (m, 1H), 3.59 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.16 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=8.5, 15.2 Hz, 1H), 2.83 - 2.67 (m, 2H), 2.25 (5重項, J=9.0 Hz, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 3H), 2.03 - 1.88 (m, 3H), 1.89 - 1.74 (m, 7H), 1.72 - 1.57 (m, 3H), 1.55 - 1.39 (m, 2H), 1.36 - 1.19 (m, 2H), 1.10 (t, J=7.4 Hz, 3H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 601.2 (M+H)⁺。

30

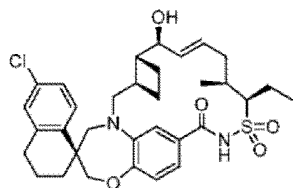
40

【0236】

50

【実施例 24】. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) - 6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3,4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド

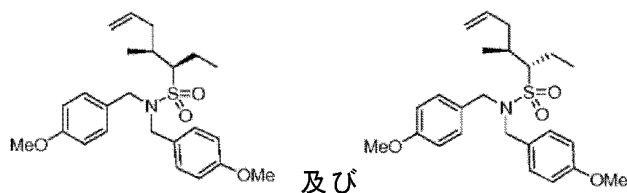
【化 124】



10

段階 1: (3R, 4S) - N, N-ビス (4-メトキシベンジル) - 4-メチルヘプター 6-エン-3-スルホンアミド、及び (3S, 4S) - N, N-ビス (4-メトキシベンジル) - 4-メチルヘプター 6-エン-3-スルホンアミド

【化 125】



20

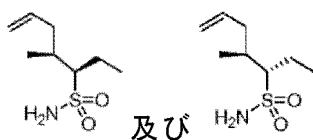
表題化合物は、実施例 26、段階 1 を対象に記載した手順に従って、N, N-ビス (4-メトキシベンジル) プロパン-1-スルホンアミド (中間体 EE14、1512 mg、4.16 mmol)、及び (R) - ペンター 4-エン-2-イル 4-メチルベンゼンスルホネート (Sigman, M. S. et al.; J. Am. Chem. Soc., 2012, 134 (28)、11408-11411 による手順に従って調製、1999 mg、8.32 mmol) から合成した。(3R, 4S) - N, N-ビス (4-メトキシベンジル) - 4-メチルヘプター 6-エン-3-スルホンアミド、及び (3S, 4S) - N, N-ビス (4-メトキシベンジル) - 4-メチルヘプター 6-エン-3-スルホンアミドを分離不可能な混合物 (335 mg、0.776 mmol、収率 18.7%) として得た。

30

【0237】

段階 2: (3R, 4S) - 4-メチルヘプター 6-エン-3-スルホンアミド、及び (3S, 4S) - 4-メチルヘプター 6-エン-3-スルホンアミド

【化 126】



40

表題化合物は、実施例 26、段階 2 を対象に記載した手順に従って、(3R, 4S) - N, N-ビス (4-メトキシベンジル) - 4-メチルヘプター 6-エン-3-スルホンアミド、及び (3S, 4S) - N, N-ビス (4-メトキシベンジル) - 4-メチルヘプター 6-エン-3-スルホンアミド (335 mg、0.776 mmol、段階 1) から合成した。(3R, 4S) - 4-メチルヘプター 6-エン-3-スルホンアミド、及び (3S, 4S) - 4-メチルヘプター 6-エン-3-スルホンアミドを分離不可能な混合物 (67.6 mg、0.35 mmol、収率 45.5%) として得た。

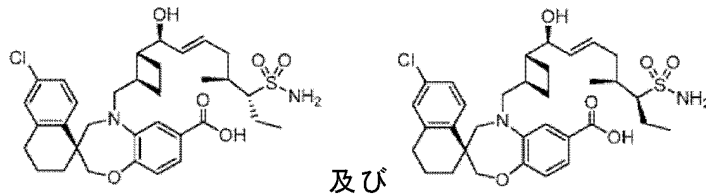
【0238】

段階 3: (S) - 6'-クロロ-5-(((1R, 2R) - 2-((1S, 5S, 6R,

50

E) -1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイルオクタ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸、及び (S)-6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((1S, 5S, 6S, E)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイルオクタ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸

【化127】



及び

表題化合物は、実施例26、段階3を対象に記載した手順に従って、(S)-6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((S, E)-1-ヒドロキシヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸(中間体AA12A、40mg、0.078mmol)、ならびに(3R, 4S)-4-メチルヘプタ-6-エン-3-スルホンアミド、及び(3S, 4S)-4-メチルヘ
20
合成した。(S)-6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((1S, 5S, 6R, E)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイルオクタ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸、及び (S)-6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((1S, 5S, 6S, E)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイルオクタ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ
30
[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸の混合物(46mg、0.073mmol、収率92%)は、次の段階に使用した。

【0239】

段階4. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'
H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18,
24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド

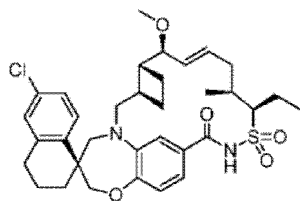
表題化合物は、実施例26、段階4を対象に記載した手順に従って、(S)-6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((1S, 5S, 6R, E)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイルオクタ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オ
40
キサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸、及び (S)-6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((1S, 5S, 6S, E)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイルオクタ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸(63mg、0.100mmol)から合成した。未精製の材料を、12gのISCOgoldカラムを介したクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中のEtOAc(0.3%のAcOH含有)含量を、24分かけて10~40~50%として溶出することで、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'
50
E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]

〕オキサ〔13〕チア〔1, 14〕ジアザテトラシクロ〔14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}〕ペンタコサ〔8, 16, 18, 24〕テトラエン〕-15'-オン13', 13'-ジオキシドを第2溶出異性体として得た。この材料を、12gのISCO Goldカラムを介したクロマトグラフィーによって再精製し、DCM中のアセトン含量を0~10%として溶出することで、表題化合物(20mg、0.033mmol、収率32.7%)を得た。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.33 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 3H), 5.86 (ddd, J=3.9, 9.0, 15.1 Hz, 1H), 5.71 (dd, J=8.2, 15.1 Hz, 1H), 4.22 (dd, J=3.9, 8.2 Hz, 1H), 4.09 - 4.08 (m, 2H), 3.98 (ddd, J=1.2, 3.7, 8.8 Hz, 1H), 3.82 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.69 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.25 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, J=9.5, 15.4 Hz, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 2H), 2.41 (ddd, J=3.7, 9.8, 18.4 Hz, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 3H), 1.90 - 1.74 (m, 5H), 1.67 (5重項, J=9.5 Hz, 2H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.27 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 613.0 (M+H)⁺。

【0240】

〔実施例25〕. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-12'-エチル-7'-メトキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ〔ナフタレン-1, 22'-〔20〕オキサ〔13〕チア〔1, 14〕ジアザテトラシクロ〔14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}〕ペンタコサ〔8, 16, 18, 24〕テトラエン〕-15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化128】



表題化合物は、実施例4を対象に記載した手順に従って、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ〔ナフタレン-1, 22'-〔20〕オキサ〔13〕チア〔1, 14〕ジアザテトラシクロ〔14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}〕ペンタコサ〔8, 16, 18, 24〕テトラエン〕-15'-オン13', 13'-ジオキシド(実施例24、10mg、0.016mmol)から合成した。未精製の材料を、カラムクロマトグラフィーを介して精製し、ヘプタン中のEtOAc(0.3%のAcOH含有)含量を10~40%として溶出することで、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-12'-エチル-7'-メトキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ〔ナフタレン-1, 22'-〔20〕オキサ〔13〕チア〔1, 14〕ジアザテトラシクロ〔14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}〕ペンタコサ〔8, 16, 18, 24〕テトラエン〕-15'-オン13', 13'-ジオキシド(7.3mg、0.012mmol、収率71.4%)を得た。¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 8.13 (

s, 1H), 7.71 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=2.2, 8.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.84 (dddd, $J=3.4, 9.6, 15.1$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J=9.0, 15.2$ Hz, 1H), 4.11 – 4.06 (m, 2H), 4.04 – 4.00 (m, 1H), 3.82 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J=3.3, 9.2$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.03 (dd, $J=10.1, 15.3$ Hz, 1H), 2.84 – 2.69 (m, 2H), 2.44 (dddd, $J=3.2, 9.8, 18.6$ Hz, 1H), 2.33 (5重項, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.28 – 2.21 (m, 1H), 2.15 – 2.09 (m, 1H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 2.01 – 1.90 (m, 3H), 1.90 – 1.73 (m, 4H), 1.72 – 1.61 (m, 1H), 1.39 (t, $J=12.6$ Hz, 1H), 1.28 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 627.1 ($M+H$)⁺。

10

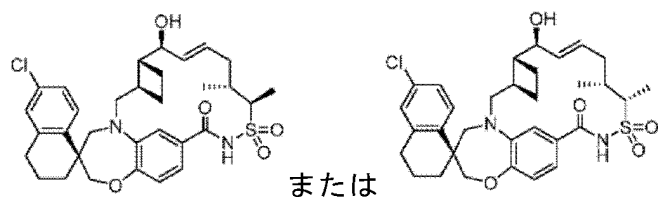
【0241】

[実施例26]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド

20

【化129】

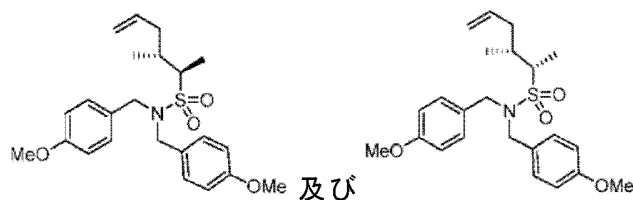
30



段階1: (2R, 3R) – N, N-ビス(4-メトキシベンジル) – 3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド、及び (2S, 3R) – N, N-ビス(4-メトキシベンジル) – 3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド

【化130】

40



N, N-ビス(4-メトキシベンジル)エタンスルホンアミド (中間体EE13, 1030mg, 2.95mmol) を減圧下、トルエン中で2時間共沸させた。アルゴン雰囲気下で、THFを添加し、溶液を-78℃まで冷却した。その後、N-ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中2.5M, 1.533mL, 3.83mmol) を添加し、混合物を-7

50

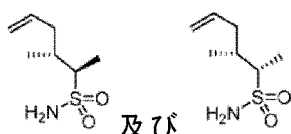
8℃で60分間攪拌した。(S)－ペンター4－エン－2－イル4－メチルベンゼンスルホネート (Sigman, M. S. et al., J. Am. Chem. Soc., 2012, 134 (28)、11408－11411による手順に従って調製、1417mg、5.90mmol)を3mLの溶液として添加した。その後、THFを添加した。5分後、混合物をそのまま環境温度まで温め、アルゴン雰囲気下で一晩攪拌した。混合物の反応を飽和NH₄Clで停止し、混合物をEtOAcで抽出後にMgSO₄で脱水してから濃縮した。未精製の材料をSiO₂ゲルカートリッジに供してから、40gのISCOカラムを介したクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中のEtOAc含量を5%～10%～20%～40%として溶出することで、表題化合物を2.3:1で含む混合物(420mg、1.00mmol、収率34.1%)を得た。

10

【0242】

段階2: (2R, 3R)－3－メチルヘキサ－5－エン－2－スルホンアミド、及び(2S, 3R)－3－メチルヘキサ－5－エン－2－スルホンアミド

【化131】



DCM(5.029mL)中に(2R, 3R)－N,N－ビス(4－メトキシベンジル)－3－メチルヘキサ－5－エン－2－スルホンアミド、及び(2S, 3R)－N,N－ビス(4－メトキシベンジル)－3－メチルヘキサ－5－エン－2－スルホンアミド(ジアステレオマーを2.3:1で含む混合物、420mg、1.00mmol)、ならびにアニソール(1.093mL、10.06mmol)を含む、環境温度の溶液に対して、トリフルオロ酢酸(2.99mL、40.2mmol)を徐々に添加した。一晩攪拌した後、混合物を濃縮した。残留物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄後に、EtOAcで逆抽出し、MgSO₄で脱水してから濃縮した。未精製の材料を、24gのISCO goldカラムでのクロマトグラフィーを介して精製し、ヘキサン中のEtOAc含量を0～50%とする濃度勾配で溶出することで、表題化合物(153mg、0.863mmol、収率86%)を2.3:1で含む混合物を得た。

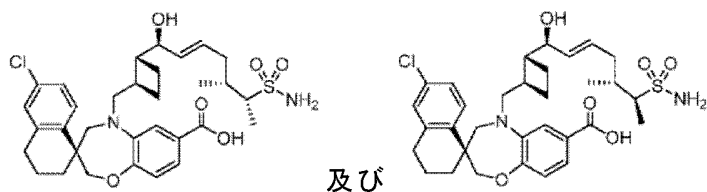
20

【0243】

30

段階3: (S)－6'－クロロ－5－((1R, 2R)－2－((1S, 5R, 6R, E)－1－ヒドロキシ－5－メチル－6－スルファモイルヘプター2－エン－1－イル)シクロブチル)メチル)－3', 4, 4', 5－テトラヒドロ－2H, 2'H－スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン－3, 1'－ナフタレン]－7－カルボン酸、及び(S)－6'－クロロ－5－((1R, 2R)－2－((1S, 5R, 6S, E)－1－ヒドロキシ－5－メチル－6－スルファモイルヘプター2－エン－1－イル)シクロブチル)メチル)－3', 4, 4', 5－テトラヒドロ－2H, 2'H－スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン－3, 1'－ナフタレン]－7－カルボン酸

【化132】



40

バイアルに対して、1, 2-DCM(2.101mL)中に(S)－6'－クロロ－5－((1R, 2R)－2－((S, E)－1－ヒドロキシヘキサ－2－エン－1－イル)シクロブチル)メチル)－3', 4, 4', 5－テトラヒドロ－2H, 2'H－スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン－3, 1'－ナフタレン]－7－カルボン酸(中間体AA12A、75mg、0.147mmol)、ならびに(2R, 3R)－3－メチ

50

ルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド、及び(2S, 3R)-3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミドを2.3:1で含む混合物(153mg、0.863mmol)を充填した。溶液にアルゴンを通気した後、Hoveyda-Grubbs II (9.21mg、0.015mmol)を1mLの1, 2-DCE溶液として環境温度で添加した。得られた混合物を環境温度で攪拌(アルゴンを通気し、バイアルを換気しながら)した。2時間後、反応混合物に5分間空気を通気してから濾過することで、不溶性のスルホンアミドホモ2量体を分離した。濾液を、12gのISCO Goldカラムに直接供して精製し、ヘキサン中のEtOAc含量を16分かけて0~20~50~100%として溶出することで、表題化合物(74mg、0.120mmol、収率82%)の混合物を得た。

10

【0244】

段階4. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド

20

DCM(59.900mL)中に(S)-6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((1S, 5R, 6R, E)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイルヘプター-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸、及び(S)-6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((1S, 5R, 6S, E)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイルヘプター-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸(74mg、0.120mmol)(2.0mLのPhMeで予め3時間共沸)を含む0℃の溶液に対して、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン(24.90mg、0.204mmol)を添加した。その後、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(46.0mg、0.240mmol)を徐々に分けて投与し、得られた混合物をそのまま環境温度まで温めながら、15時間攪拌した。混合物を1NのHCl及びブラインで洗浄し、水性物をEtOAcで逆抽出し、一緒にした有機物を無水硫酸マグネシウムで脱水した後、濃縮した。未精製の材料を、12gのISCO Goldカラムを介したクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中のEtOAc(0.3%のAcOH含有)含量を24分かけて10~40~50%として溶出することで、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド、または(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシドを第1溶出主要異性体(19.5mg、0.033mmol、収率27.1%、純度90%)として得た。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.31 (br. s., 1H), 7.65 (d, J=8.4

30

40

50

Hz, 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.14 (dd, J=2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.66 (dd, J=3.7, 15.8 Hz, 1H), 5.58 – 5.45 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.15 – 4.08 (m, 2H), 3.87 (br. s., 1H), 3.74 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.33 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.11 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 2H), 2.57 – 2.39 (m, 2H), 2.06 – 1.92 (m, 2H), 1.91 – 1.81 (m, 4H), 1.80 – 1.73 (m, 4H), 1.71 – 1.55 (m, 2H), 1.41 (d, J=7.4 Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.7 Hz, 3H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 599.1 (M+H)⁺。

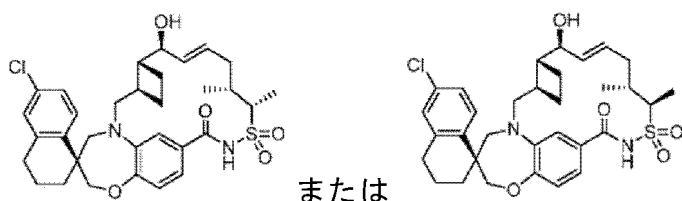
10

【0245】

[実施例27]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド

20

【化133】



30

表題化合物は、実施例26、段階4を対象に記載したように合成した。(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシドを第2溶出微量異性体 (11.5mg、0.019mmol、収率16.0%、純度95%) として単離した。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 9.08 – 8.57 (m, 1H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.03 (dddd, J=5.3, 8.2, 15.7 Hz, 1H), 5.76 (dd, J=7.8, 15.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, J=

40

50

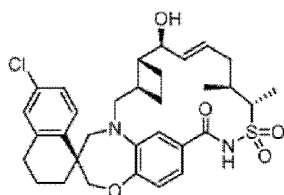
3. 2, 7. 9 Hz, 1H), 4. 14 – 4. 03 (m, 3H), 3. 78 – 3. 63 (m, 2H), 3. 29 (d, J=14. 3 Hz, 1H), 3. 12 (dd, J=9. 9, 15. 4 Hz, 1H), 2. 85 – 2. 68 (m, 2H), 2. 62 (br. s., 1H), 2. 55 – 2. 42 (m, 1H), 2. 36 (dq, J=3. 2, 9. 2 Hz, 1H), 2. 26 – 2. 16 (m, 1H), 2. 14 – 2. 07 (m, 1H), 2. 04 – 1. 93 (m, 3H), 1. 90 (dd, J=4. 1, 9. 2 Hz, 1H), 1. 87 – 1. 74 (m, 3H), 1. 73 – 1. 63 (m, 1H), 1. 46 (d, J=7. 2 Hz, 3H), 1. 46 – 1. 39 (m, 1H), 1. 07 (d, J=7. 0 Hz, 3H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 599. 0 (M+H)⁺。

10

【0246】

[実施例28]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド

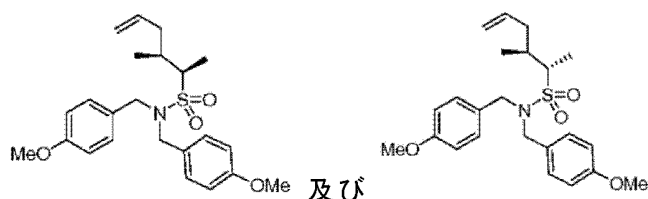
【化134】



20

段階1: (2R, 3S) – N, N-ビス(4-メトキシベンジル) – 3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド、及び (2S, 3S) – N, N-ビス(4-メトキシベンジル) – 3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド

【化135】



30

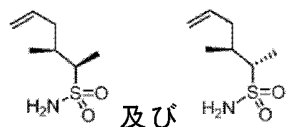
表題化合物は、実施例26、段階1を対象に記載した手順に従って、N, N-ビス(4-メトキシベンジル)エタンスルホンアミド (中間体EE13、1148mg、3. 29mmol)、及び (R) – ペンタ-4-エン-2-イル4-メチルベンゼンスルホネート (Sigman, M. S. et al.; J. Am. Chem. Soc., 2012, 134(28)、11408–11411による手順に従って調製、1579mg、6. 57mmol) から合成した。(2R, 3S) – N, N-ビス(4-メトキシベンジル) – 3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド、及び (2S, 3S) – N, N-ビス(4-メトキシベンジル) – 3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミドを、2. 4: 1の混合物 (539mg、1. 29mmol、収率39. 3%) として得た。

40

【0247】

段階2: (2R, 3S) – 3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド、及び (2S, 3S) – 3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド

【化 1 3 6】



表題化合物は、実施例 26、段階 2 を対象に記載した手順に従って、(2R, 3S)-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド、及び(2S, 3S)-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド(539mg、1.29mmol)から合成した。(2R, 3S)-3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド、及び(2S, 3S)-3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミドを、2.3:1の混合物(203mg、1.15mmol、収率89%)として得た。

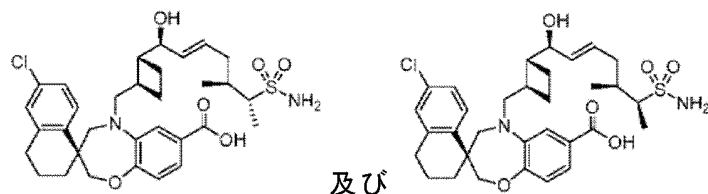
10

【0248】

段階 3: (S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((1S, 5S, 6R, E)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイルヘプタ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸、及び(S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((1S, 5S, 6S, E)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイルヘプタ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸

20

【化 1 3 7】



表題化合物は、実施例 26、段階 3 を対象に記載した手順に従って、(S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S, E)-1-ヒドロキシヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸(中間体 AA12A、75mg、0.147mmol)、ならびに(2R, 3S)-3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド、及び(2S, 3S)-3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミドを2.3:1で含む混合物(153mg、0.863mmol)から合成した。(S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((1S, 5S, 6R, E)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイルヘプタ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸、及び(S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((1S, 5S, 6S, E)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイルヘプタ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸の混合物(73mg、0.118mmol、収率80%)は、次の段階に使用した。

30

40

【0249】

段階 4. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド

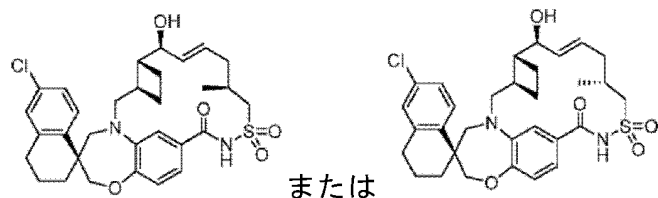
50

表題化合物は、実施例 26、段階 4 を対象に記載した手順に従って、(S)-6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((1S, 5S, 6R, E)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイルヘプタ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸、及び(S)-6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((1S, 5S, 6S, E)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイルヘプタ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸(73 mg, 0.118 mmol) から合成した。未精製の材料を、12 g の ISCO gold カラムを介したクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中の EtOAc (0.3% の AcOH 含有) 含量を 24 分かけて 10~40~50% として溶出することで、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン 13', 13'-ジオキシドを第 1 溶出微量異性体として得た。この材料を、逆相分取 HPLC を介して再精製し、H₂O (0.1% の TFA 含有) 中の MeCN (0.1% の TFA 含有) 含量を 50~70% として溶出することで、表題化合物(5.8 mg, 0.0097 mmol、収率 8.2%、純度 90%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.21 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=2.1, 8.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.69 (br. s., 1H), 6.10 - 5.99 (m, 1H), 5.67 (dd, J=6.4, 15.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 4.11 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.06 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.76 (d, J=15.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.44 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.33 - 3.20 (m, 1H), 2.86 - 2.70 (m, 2H), 2.60 - 2.48 (m, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.80 (m, 4H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.67 - 1.49 (m, 2H), 1.46 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.42 (br. s., 1H), 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 599.1 (M+H)⁺。

【0250】

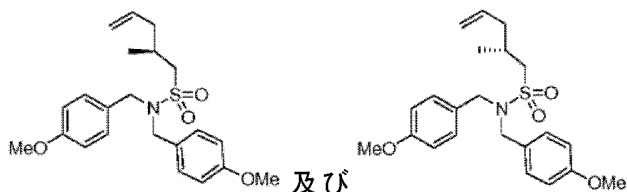
[実施例 29]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン 13', 13'-ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン 13', 13'-ジオキシド

【化 1 3 8】



段階 1 : (S)-N, N-ビス (4-メトキシベンジル) -2-メチルペンター 4-エン-1-スルホンアミド、及び (R)-N, N-ビス (4-メトキシベンジル) -2-メチルペンター 4-エン-1-スルホンアミド

【化 1 3 9】

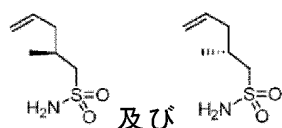


N, N-ビス (4-メトキシベンジル) メタンスルホンアミド (中間体 E E 1 2、1.05 g、3.13 mmol) を減圧下、PhMe 中で 12 時間共沸させた。アルゴン雰囲気下で、THF (21 mL) を添加し、溶液を -78 °C まで冷却した。その後、ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中 2.5 M、1.63 mL、4.07 mmol) を添加し、混合物を -78 °C で 30 分間攪拌した。ペンター 4-エン-2-イル 4-メチルベンゼンスルホネート (Sigman, M. S. et al.; J. Am. Chem. Soc., 2012, 134 (28)、11408-11411 による手順に従って調製、1.3 g、5.41 mmol) を、1.5 mL の THF 溶液として添加した。添加完了後、混合物をそのまま環境温度まで温め、一晩攪拌した。LC/MS により分析すると、所望の生成物への変換率は 50 % であったため、攪拌をさらに 24 時間延長したが、変換率は改善しなかった。その後、混合物の反応を飽和 NH₄Cl で停止後に、混合物を EtOAc で抽出し、MgSO₄ で脱水してから濃縮した。未精製の材料を、24 g の ISCO カラムを介したクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中の EtOAc 含量を 10 % ~ 20 % ~ 60 % として溶出することで、(S)-N, N-ビス (4-メトキシベンジル) -2-メチルペンター 4-エン-1-スルホンアミド、及び (R)-N, N-ビス (4-メトキシベンジル) -2-メチルペンター 4-エン-1-スルホンアミドのラセミ混合物 (408 mg、1.01 mmol、収率 32 %) を得た。

【0 2 5 1】

段階 2 : (S)-2-メチルペンター 4-エン-1-スルホンアミド、及び (R)-2-メチルペンター 4-エン-1-スルホンアミド

【化 1 4 0】



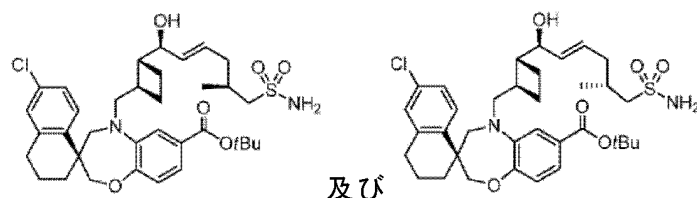
表題化合物は、実施例 26、段階 2 を対象に記載した手順に従って、(S)-N, N-ビス (4-メトキシベンジル) -2-メチルペンター 4-エン-1-スルホンアミド、及び (R)-N, N-ビス (4-メトキシベンジル) -2-メチルペンター 4-エン-1-スルホンアミド (506 mg、1.25 mmol) から合成した。(S)-2-メチルペンター 4-エン-1-スルホンアミド、及び (R)-2-メチルペンター 4-エン-1-スルホンアミドをラセミ混合物 (152 mg、0.93 mmol、収率 74 %) として得た。

【0 2 5 2】

段階3：(1'S)-tertブチル6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((1S, 5S, E)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイルヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート、及び(1'S)-tertブチル6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((1S, 5R, E)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイルヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート

【化141】

10



バイアルに対して、1, 2-DCE (3.028 mL) 中に((S)-tertブチル6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S, E)-1-ヒドロキシヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート (中間体AA12A、段階1B、第1溶出異性体、120 mg、0.212 mmol)、ならびに(S)-2-メチルペンター4-エン-1-スルホンアミド、及び(R)-2-メチルペンター4-エン-1-スルホンアミドのラセミ混合物 (156 mg、0.954 mmol) を充填した。溶液にアルゴンを通気し、Hoveyda-Grubbs II (13.28 mg、0.021 mmol) を、1.5 mLの1, 2-DCE溶液として環境温度で添加した。混合物を環境温度で1.5時間攪拌 (アルゴンを通気し、バイアルを換気しながら) した (LC/MSによる分析で変換率70%)。その後、反応混合物に空気を5分間通気し、濃縮してから、24 gのISCO Goldカラムに直接供して精製し、EtOAc/ヘキサンを16分かけて0~20~50~100%として溶出することで、(1'S)-tertブチル6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((1S, 5S, E)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイルヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレート、及び(1'S)-tertブチル6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((1S, 5R, E)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイルヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキシレートの混合物 (63 mg、0.096 mmol、収率45.1%) を得た。

20

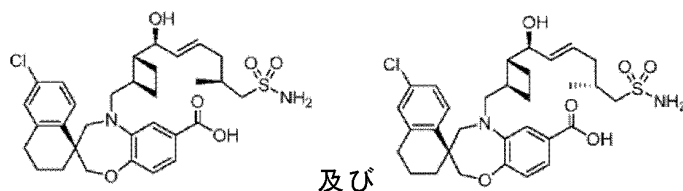
30

【0253】

40

段階4：(S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((1S, 5S, E)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイルヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸、及び(S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((1S, 5R, E)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイルヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸

【化 1 4 2】



(1' S) - tertブチル 6' - クロロ - 5 - (((1 R, 2 R) - 2 - ((1 S, 5 S, E) - 1 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 - スルファモイルヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) シクロブチル) メチル) - 3', 4, 4', 5 - テトラヒドロ - 2 H, 2' H - スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3, 1' - ナフタレン] - 7 - カルボキシレート、及び (1' S) - tertブチル 6' - クロロ - 5 - (((1 R, 2 R) - 2 - ((1 S, 5 R, E) - 1 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 - スルファモイルヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) シクロブチル) メチル) - 3', 4, 4', 5 - テトラヒドロ - 2 H, 2' H - スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3, 1' - ナフタレン] - 7 - カルボキシレート (63 mg、0.096 mmol)、ならびに LiOH - 水和物 (0.013 mL、0.478 mmol) の固体混合物に対して、ジオキサン / MeOH (1.911 mL) を 1 : 1 で含む混合物を添加した。反応物を 70℃まで加熱した。1.5 時間後、反応の実質的な進行が観測されなかったため、H₂O (約 0.4 mL) を添加し、混合物を 40 時間攪拌した。その後、混合物の反応を 1 N の HCl (1.0 mL) で停止し、混合物をブラインで希釈後に、EtOAc で抽出し、MgSO₄ で脱水してから濃縮した。得られた未精製の材料を、さらに精製することなく、次の段階に使用した。

【0254】

段階 5. (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S) - 6 - クロロ - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R) - 6 - クロロ - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド

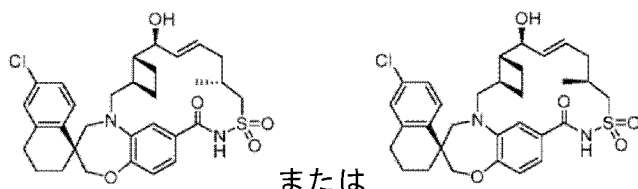
表題化合物は、実施例 26、段階 4 を対象に記載した手順に従って、(S) - 6' - クロロ - 5 - (((1 R, 2 R) - 2 - ((1 S, 5 S, E) - 1 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 - スルファモイルヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) シクロブチル) メチル) - 3', 4, 4', 5 - テトラヒドロ - 2 H, 2' H - スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3, 1' - ナフタレン] - 7 - カルボン酸、及び (S) - 6' - クロロ - 5 - (((1 R, 2 R) - 2 - ((1 S, 5 R, E) - 1 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 - スルファモイルヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) シクロブチル) メチル) - 3', 4, 4', 5 - テトラヒドロ - 2 H, 2' H - スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3, 1' - ナフタレン] - 7 - カルボン酸 (57 mg、0.095 mmol) から合成した。未精製の材料を、12 g の ISCO gold カラムを介したクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中の EtOAc (0.3% の AcOH 含有) 含量を 24 分かけて 10 ~ 40 ~ 50% として溶出することで、(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S) - 6 - クロロ - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R) - 6 - クロロ - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル

-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシドを第1溶出微量異性体 (11mg、0.019mmol、収率19.9%、純度90%) として得た。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.41 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (br. s., 1H), 7.15 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, J=4.3, 15.8 Hz, 1H), 5.63 - 5.54 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.04 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, J=2.2, 5.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.39 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.57 - 2.41 (m, 2H), 2.16 (dd, J=6.5, 11.7 Hz, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 6H), 1.75 - 1.63 (m, 3H), 1.62 - 1.41 (m, 2H), 1.19 (d, J=6.1 Hz, 3H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 585.1 (M+H)⁺。

【0255】

[実施例30]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化143】



表題化合物は、実施例29、段階5を対象に記載したように合成した。(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシドを第2溶出主要異性体 (11.6mg、0.020mmol、収率21.0%) として単離した。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.44 (br. s., 1H), 7.71 (d,

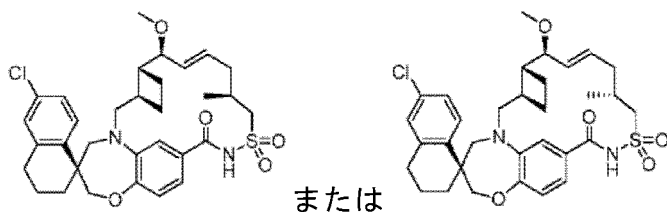
J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.95 – 6.90 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.82 (ddd, J = 5.1, 7.6, 15.1 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 8.2, 15.3 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 3.9, 12.3 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 4.7, 8.8 Hz, 1H), 4.10 – 4.05 (m, 2H), 3.82 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 9.6, 15.1 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 8.0, 15.3 Hz, 1H), 2.84 – 2.67 (m, 2H), 2.41 (ddd, J = 4.3, 9.8, 18.0 Hz, 1H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 2.24 (ddd, J = 2.2, 7.9, 15.2 Hz, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.98 – 1.87 (m, 3H), 1.87 – 1.74 (m, 4H), 1.68 (dd, J = 9.4, 18.8 Hz, 1H), 1.46 – 1.35 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 585.1 (M+H)⁺。

【0256】

[実施例31]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S) – 6-クロロ-7'-メトキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R) – 6-クロロ-7'-メトキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化144】



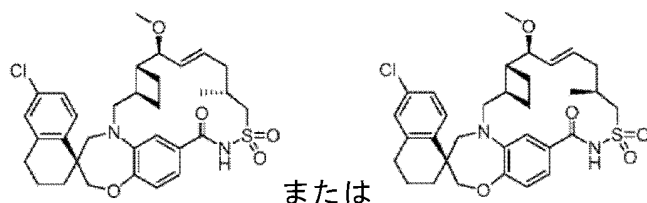
表題化合物は、実施例4を対象に記載した手順に従って、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例29、8.0mg、0.014mmol) から合成した。未精製の材料を精製することで、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S) – 6-クロロ-7'-メトキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または (1

S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R) - 6-クロロ-7'-メトキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H, 15' H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド (8. 1 mg、0. 014 mmol、収率99%、純度94%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8. 22 (s, 1H), 7. 69 (d, J=8. 4 Hz, 1H), 7. 16 (dd, J=2. 3, 8. 6 Hz, 1H), 7. 09 (d, J=2. 3 Hz, 1H), 6. 97 - 6. 88 (m, 3H), 5. 84 (td, J=6. 3, 15. 6 Hz, 1H), 5. 48 (dd, J=7. 3, 15. 4 Hz, 1H), 4. 15 - 4. 03 (m, 2H), 3. 64 (dd, J=6. 5, 15. 3 Hz, 1H), 3. 61 - 3. 56 (m, 2H), 3. 55 - 3. 46 (m, 2H), 3. 38 (d, J=14. 1 Hz, 1H), 3. 29 (s, 3H), 3. 23 (d, J=14. 1 Hz, 1H), 2. 84 - 2. 68 (m, 2H), 2. 48 - 2. 31 (m, 2H), 2. 27 - 2. 15 (m, 3H), 2. 02 - 1. 93 (m, 1H), 1. 93 - 1. 82 (m, 3H), 1. 77 - 1. 63 (m, 3H), 1. 56 - 1. 44 (m, 1H), 1. 16 (d, J=6. 5 Hz, 3H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 599. 0 (M+H)⁺。

【0257】

[実施例32]. (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R) - 6-クロロ-7'-メトキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H, 15' H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S) - 6-クロロ-7'-メトキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H, 15' H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化145】



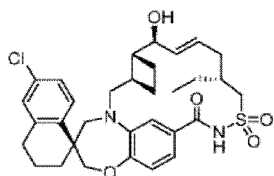
表題化合物は、実施例4を対象に記載した手順に従って、(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H, 15' H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H, 15' H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例30、8. 0 mg、0. 014 mmol) から合成した。未精製の材料を精製することによって、(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R) - 6-クロロ-7'-メトキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒド

ロー 2H, 15' H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン 13', 13'-ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S) -6-クロロ-7'-メトキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン 13', 13'-ジオキシド (8. 1mg、0. 014mmol、収率99%) を得た。
¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8. 18 (s, 1H), 7. 71 (d, J=8. 6 Hz, 1H), 7. 17 (dd, J=2. 3, 8. 6 Hz, 1H), 7. 09 (d, J=2. 3 Hz, 1H), 6. 93 - 6. 87 (m, 2H), 6. 82 (s, 1H), 5. 82 (dd, J=5. 7, 7. 6, 14. 9 Hz, 1H), 5. 52 (dd, J=9. 2, 15. 3 Hz, 1H), 4. 32 (dd, J=4. 9, 15. 3 Hz, 1H), 4. 07 (s, 2H), 3. 81 (d, J=14. 9 Hz, 1H), 3. 70 (d, J=14. 3 Hz, 1H), 3. 64 (dd, J=3. 5, 9. 2 Hz, 1H), 3. 23 (d, J=14. 3 Hz, 1H), 3. 19 (s, 3H), 3. 02 (dd, J=6. 1, 15. 3 Hz, 1H), 2. 99 (dd, J=3. 2, 15. 2 Hz, 1H), 2. 85 - 2. 67 (m, 2H), 2. 44 (ddd, J=3. 3, 9. 6, 18. 6 Hz, 1H), 2. 36 - 2. 23 (m, 2H), 2. 15 - 2. 02 (m, 1H), 2. 00 - 1. 89 (m, 2H), 1. 88 - 1. 82 (m, 1H), 1. 82 - 1. 74 (m, 2H), 1. 71 - 1. 62 (m, 1H), 1. 59 - 1. 48 (m, 2H), 1. 44 - 1. 34 (m, 1H), 1. 14 (d, J=6. 8 Hz, 3H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 599. 0 (M+H)⁺。

【0258】

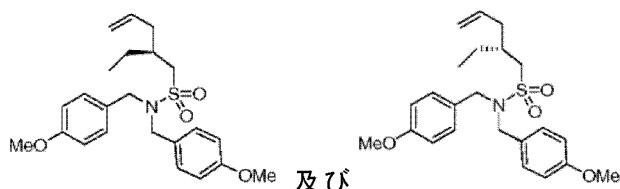
[実施例33]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R) -6-クロロ-11'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン 13', 13'-ジオキシド

【化146】



段階1: (S) -2-エチル-N, N-ビス (4-メトキシベンジル) ペンター 4-エン-1-スルホンアミド、及び (R) -2-エチル-N, N-ビス (4-メトキシベンジル) ペンター 4-エン-1-スルホンアミド

【化147】



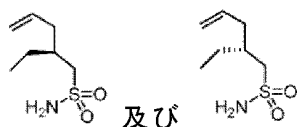
表題化合物は、中間体26、段階1を対象に記載した手順に従って、N, N-ビス (4

ーメトキシベンジル) メタンスルホンアミド (中間体 E E 1 2、1. 1 0 g、3. 2 8 m m o l)、及びヘキサ-5-エン-3-イル4-メチルベンゼンスルホネート (S i g m a n, M. S. e t a l.; J. A m. C h e m. S o c., 2 0 1 2, 1 3 4 (2 8)、1 1 4 0 8-1 1 4 1 1による手順に従って調製、1. 5 0 g、5. 9 0 m m o l) から合成した。(S)-2-エチル-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)ペンター4-エン-1-スルホンアミド、及び(R)-2-エチル-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)ペンター4-エン-1-スルホンアミドをラセミ混合物(4 3 5 m g、1. 0 4 m m o l、収率 3 1. 8 %)として得た。

【0259】

段階2: (S)-2-エチルペンター4-エン-1-スルホンアミド、及び(R)-2-エチルペンター4-エン-1-スルホンアミド

【化148】

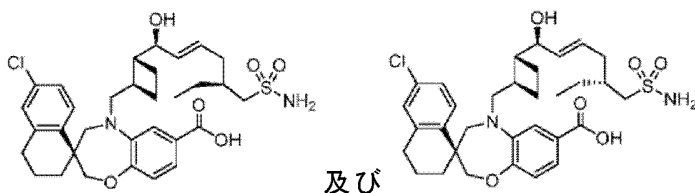


表題化合物は、実施例26、段階2を対象に記載した手順に従って、(S)-2-エチル-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)ペンター4-エン-1-スルホンアミド、及び(R)-2-エチル-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)ペンター4-エン-1-スルホンアミドのラセミ混合物(4 3 5 m g、1. 0 4 m m o l)から合成した。(S)-2-エチルペンター4-エン-1-スルホンアミド、及び(R)-2-エチルペンター4-エン-1-スルホンアミドをラセミ混合物(1 4 9 m g、0. 8 4 m m o l、収率 8 1 %)として得た。

【0260】

段階3: (S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((1S, 5S, E)-1-ヒドロキシ-5-(スルファモイルメチル)ヘプター2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸、及び(S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((1S, 5R, E)-1-ヒドロキシ-5-(スルファモイルメチル)ヘプター2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸

【化149】



表題化合物は、実施例26、段階3を対象に記載した手順に従って、(S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S, E)-1-ヒドロキシヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸(中間体 A A 1 2 A、8 0 m g、0. 1 5 7 m m o l)、ならびに(S)-2-エチルペンター4-エン-1-スルホンアミド、及び(R)-2-エチルペンター4-エン-1-スルホンアミドの混合物(1 4 9 m g、0. 8 4 m m o l)から合成した。未精製の材料を精製し、ヘプタン中の E t O A c 含量を 0 ~ 2 0 ~ 5 0 ~ 1 0 0 % とする濃度勾配で溶出した後、ヘプタン中の E t O A c (0. 3 % の A c O H 含有) 含量を 2 0 ~ 5 0 % とする濃度勾配によって溶出することで、(S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((1S, 5S, E)-1-ヒドロキシ-5-(スルファモイルメチル)ヘプ

－2－エン－1－イル）シクロブチル）メチル）－3′，4，4′，5－テトラヒドロ－2H，2′H－スピロ〔ベンゾ〔b〕〔1，4〕オキサゼピン－3，1′－ナフタレン〕－7－カルボン酸、及び（S）－6′－クロロ－5－（（（1R，2R）－2－（（1S，5R，E）－1－ヒドロキシ－5－（スルファモイルメチル）ヘプター－2－エン－1－イル）シクロブチル）メチル）－3′，4，4′，5－テトラヒドロ－2H，2′H－スピロ〔ベンゾ〔b〕〔1，4〕オキサゼピン－3，1′－ナフタレン〕－7－カルボン酸を分離不可能な混合物（75mg、0.122mmol、収率77%）として得た。

【0261】

段階4. 1S，3′R，6′R，7′S，8′E，11′R）－6－クロロ－11′－エチル－7′－ヒドロキシ－3，4－ジヒドロ－2H，15′H－スピロ〔ナフタレン－1，22′－〔20〕オキサ〔13〕チア〔1，14〕ジアザテトラシクロ〔14.7.2.0³，6.0¹⁹，2⁴〕ペンタコサ〔8，16，18，24〕テトラエン〕－15′－オン13′，13′－ジオキシド

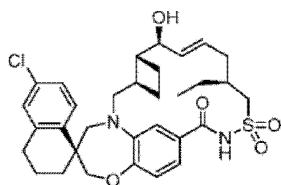
表題化合物は、実施例26、段階4を対象に記載した手順に従って、（S）－6′－クロロ－5－（（（1R，2R）－2－（（1S，5S，E）－1－ヒドロキシ－5－（スルファモイルメチル）ヘプター－2－エン－1－イル）シクロブチル）メチル）－3′，4，4′，5－テトラヒドロ－2H，2′H－スピロ〔ベンゾ〔b〕〔1，4〕オキサゼピン－3，1′－ナフタレン〕－7－カルボン酸、及び（S）－6′－クロロ－5－（（（1R，2R）－2－（（1S，5R，E）－1－ヒドロキシ－5－（スルファモイルメチル）ヘプター－2－エン－1－イル）シクロブチル）メチル）－3′，4，4′，5－テトラヒドロ－2H，2′H－スピロ〔ベンゾ〔b〕〔1，4〕オキサゼピン－3，1′－ナフタレン〕－7－カルボン酸（75mg、0.122mmol）から合成した。未精製の材料を、12gのISCOgoldカラムを介したクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中のEtOAc（0.3%のAcOH含有）含量を24分かけて10～30～50%として溶出することで、（1S，3′R，6′R，7′S，8′E，11′R）－6－クロロ－11′－エチル－7′－ヒドロキシ－3，4－ジヒドロ－2H，15′H－スピロ〔ナフタレン－1，22′－〔20〕オキサ〔13〕チア〔1，14〕ジアザテトラシクロ〔14.7.2.0³，6.0¹⁹，2⁴〕ペンタコサ〔8，16，18，24〕テトラエン〕－15′－オン13′，13′－ジオキシドを第1溶出異性体（20.4mg、0.034mmol、収率28.0%）として得た。¹H NMR（400MHz，CD₂Cl₂）δ 8.45（br. s.，1H），7.67（d，J=8.6 Hz，1H），7.44（br. s.，1H），7.15（dd，J=2.3，8.4 Hz，1H），7.10（d，J=2.3 Hz，1H），6.96（dd，J=1.8，8.0 Hz，1H），6.91（d，J=8.0 Hz，1H），5.71（dd，J=4.7，15.7 Hz，1H），5.66－5.55（m，1H），4.24－4.13（m，2H），3.96（br. s.，1H），3.92（d，J=15.7 Hz，1H），3.79（br. s.，1H），3.64（d，J=13.3 Hz，1H），3.42（d，J=14.5 Hz，1H），3.30－3.11（m，2H），2.79－2.71（m，2H），2.56－2.41（m，2H），2.29（dd，J=5.5，13.9 Hz，1H），1.91－1.75（m，7H），1.75－1.63（m，4H），1.45（dt，J=7.6，14.3 Hz，2H），0.92（t，J=7.3 Hz，3H）。MS（ESI，陽イオン）m/z 599.0（M+H）⁺。

【0262】

〔実施例34〕.（1S，3′R，6′R，7′S，8′E，11′S）－6－クロロ－11′－エチル－7′－ヒドロキシ－3，4－ジヒドロ－2H，15′H－スピロ〔ナフタレン－1，22′－〔20〕オキサ〔13〕チア〔1，14〕ジアザテトラシクロ〔14.7.2.0³，6.0¹⁹，2⁴〕ペンタコサ〔8，16，18，24〕テトラエン〕

－15'－オン13'，13'－ジオキシド

【化150】



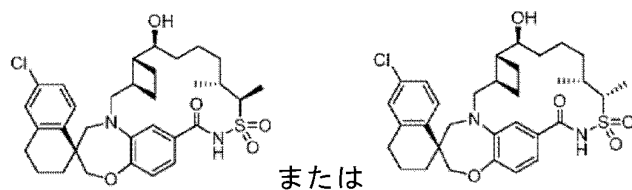
表題化合物は、実施例33、段階4を対象に記載したように合成した。(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S)－6－クロロ－11'－エチル－7'－ヒドロキシ－3, 4－ジヒドロ－2H, 15'H－スピロ[ナフタレン－1, 22'－[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]－15'－オン13', 13'－ジオキシドを第2溶出異性体として得た。この材料を、60%のEtOAcを含むヘプタンで溶出して再精製することで、純粋な表題化合物(15.7mg、0.026mmol、収率21.6%)を得た。¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 8.59 (br. s., 1H), 7.69 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=2.0, 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.81 (td, J=6.6, 15.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, J=8.3, 15.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, J=3.9, 8.1 Hz, 1H), 4.12 (dd, J=5.9, 15.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.78 (d, J=14.9 Hz, 1H), 3.68 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.23 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J=6.7, 15.5 Hz, 1H), 3.02 (dd, J=9.7, 15.3 Hz, 1H), 2.82－2.68 (m, 2H), 2.39 (ddd, J=4.2, 9.8, 18.1 Hz, 1H), 2.36－2.25 (m, 2H), 2.06－1.96 (m, 3H), 1.96－1.88 (m, 2H), 1.87－1.70 (m, 4H), 1.69－1.56 (m, 3H), 1.42－1.35 (m, 1H), 0.90 (t, J=7.5 Hz, 3H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 599.2 (M+H)⁺。

【0263】

[実施例35]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 11'R, 12'R)－6－クロロ－7'－ヒドロキシ－11', 12'－ジメチル－3, 4－ジヒドロ－2H, 15'H－スピロ[ナフタレン－1, 22'－[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[16, 18, 24]トリエン]－15'－オン13', 13'－ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 11'R, 12'S)－6－クロロ－7'－ヒドロキシ－11', 12'－ジメチル－3, 4－ジヒドロ－2H, 15'H－スピロ[ナフタレン－1, 22'－[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[16, 18, 24]トリエン]－15'－オン13', 13'－ジオキシド

【化 1 5 1】



EtOAc (3.5 mL) 中に (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド (実施例 26、17 mg、0.028 mmol)、及び酸化白金 (IV) (6.44 mg、0.028 mmol) を含む混合物を H₂ 雰囲気下 (風船)、環境温度で 50 分間攪拌した。その後、反応混合物をシリンジフィルターに通して濾過した。未精製の材料を、Redi-Sep (登録商標) の充填済 SiO₂ ゲルカラム (4 g) を介したクロマトグラフィーによって精製し、ヘプタン中の EtOAc (0.3% の AcOH 含有) 含量を 20% ~ 50% として溶出することで、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 11'R, 12'R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [16, 18, 24] トリエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 11'R, 12'S) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [16, 18, 24] トリエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド (12.1 mg、0.020 mmol、収率 70.9%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.55 (br. s., 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.14 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.61 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 3.43 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.91 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 3H), 1.78 - 1.72 (m, 1H), 1.68 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 1.59 (dd, J = 6.1, 10.3 Hz, 2H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.41 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.37 - 1.25 (m, 4H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 601.0 (M+H)⁺。

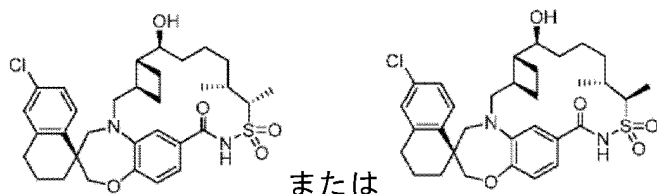
【0 2 6 4】

[実施例 36]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 11'R, 12'S) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [16, 18, 24] トリエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 11'R, 12'R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [16, 18, 24] トリエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド

10

【化 152】



表題化合物は、実施例 35 を対象に記載した手順に従って、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド (実施例 27、9.4 mg、0.016 mmol) から合成した。未精製の材料を精製することで、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 11'R, 12'S) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [16, 18, 24] トリエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 11'R, 12'R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [16, 18, 24] トリエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド (5.2 mg、0.0087 mmol、収率 55.1%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 9.70 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.18 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.12 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 3H), 3.49 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.38 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.33 (br. s., 1H), 2.90 (d, J=4.6 Hz, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 3H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.

20

30

40

50

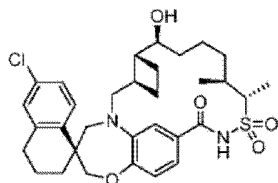
6.2 (m, 4H), 1.61 – 1.55 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.42 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 601.1 ($M+H$)⁺。

【0265】

[実施例37]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 11'S, 12'S)–6–クロロ–7'–ヒドロキシ–11', 12'–ジメチル–3, 4–ジヒドロ–2H, 15'H–スピロ [ナフタレン–1, 22'–[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[16, 18, 24]トリエン]–15'–オン13', 13'–ジオキシド

10

【化153】



表題化合物は、実施例35を対象に記載した手順に従って、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S)–6–クロロ–7'–ヒドロキシ–11', 12'–ジメチル–3, 4–ジヒドロ–2H, 15'H–スピロ [ナフタレン–1, 22'–[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]–15'–オン13', 13'–ジオキシド (実施例28、3.9mg、0.0065mmol) から合成した。未精製の材料を精製することで、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 11'S, 12'S)–6–クロロ–7'–ヒドロキシ–11', 12'–ジメチル–3, 4–ジヒドロ–2H, 15'H–スピロ [ナフタレン–1, 22'–[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[16, 18, 24]トリエン]–15'–オン13', 13'–ジオキシド (2.8mg、0.0047mmol、収率71.6%、純度90%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 10.44 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=2.2, 8.3$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=2.4, 8.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.10 – 4.05 (m, 2H), 3.87 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 3.61 (q, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.55 (ddd, $J=1.2, 7.1, 14.4$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J=8.7, 15.3$ Hz, 1H), 2.84 – 2.69 (m, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.34 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.24 (5重項, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 2H), 2.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.96 – 1.87 (m, 1H), 1.86 – 1.71 (m, 5H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.51 – 1.46 (m, 1H), 1.45 – 1.41 (m, 1H), 1.40 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.35 – 1.28 (m, 1H), 1.03 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 601.1 ($M+H$)⁺。

20

30

40

【0266】

[実施例38]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 11'S)–6–クロロ–7'–ヒド

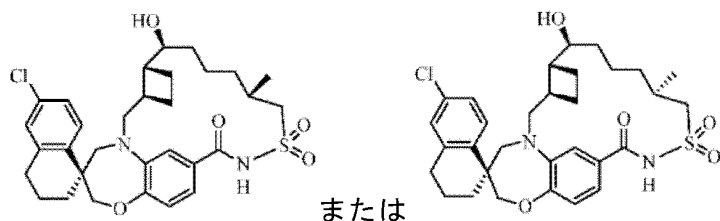
50

ロキシ-11'-メチル-3,4-ジヒドロ-2H,15'-H-スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[16,18,24]トリエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド、または

(1S,3'R,6'R,7'S,11'R)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3,4-ジヒドロ-2H,15'-H-スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[16,18,24]トリエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド

【化154】

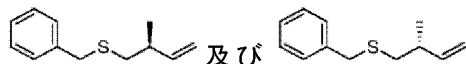
10



段階1：(S)-ベンジル(2-メチルブター-3-エン-1-イル)スルファン、及び(R)-ベンジル(2-メチルブター-3-エン-1-イル)スルファン

【化155】

20



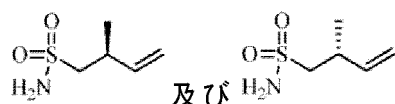
2-メチルブター-3-エン-1-オール(1.198mL、11.61mmol)、フェニルメタニチオール(2.044mL、17.42mmol)、及び2-(トリブチルホスホラニリデン)MeCN(4.67mL、17.42mmol)の混合物を100℃で2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈後に、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水してから濃縮した。未精製の生成物を、30gのSiO₂ゲルに吸着させてから乾燥した後、SiO₂ゲルでのクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサンで溶出することで、表題生成物を無色の油(1.62g、72.4%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.27 (m, 5H), 5.84 (ddd, J = 17.17, 10.32, 6.75 Hz, 1H), 5.16 – 5.03 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.58 – 2.39 (m, 3H), 1.19 – 1.14 (m, 3H)。

30

【0267】

段階2：(S)-2-メチルブター-3-エン-1-スルホンアミド、及び(R)-2-メチルブター-3-エン-1-スルホンアミド

【化156】



40

133mLのエーテル中に(S)-ベンジル(2-メチルブター-3-エン-1-イル)スルファン、(R)-ベンジル(2-メチルブター-3-エン-1-イル)スルファン(0.650g、3.38mmol)、及びヨードソベンゼン(2.454g、11.15mmol)を含む混合物を激しく攪拌しながら、当該混合物に対して、濃HCl(18.31mL、220mmol)を徐々に添加した。得られた混合物を30分間攪拌した。反応混合物を密封し、層を分離した。有機層を減圧下で濃縮した。残留物を高減圧下で1時間乾燥させた。残留物を含めた8mLのDCM溶液を、10mLのDCM中に、7.0Mのアンモニアを含むメタノール溶液(2.414mL、16.90mmol)、N,N-D

50

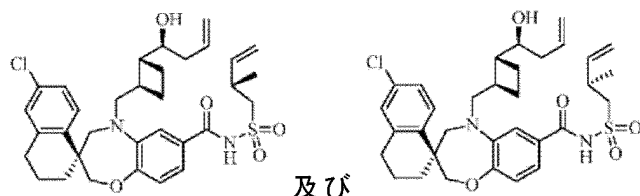
I P E A (2.94 mL、16.90 mmol)、及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン(8.26 mg、0.068 mmol)を含む混合物に対して添加した。反応混合物を16時間室温で攪拌した後、濃縮した。未精製の生成物を、SiO₂ゲルでのクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中のEtOAc含量を0%~60%として溶出することで、表題化合物(0.076 g、15.1%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (ddd, J=17.36, 10.03, 7.63 Hz, 1 H), 5.21 – 5.05 (m, 4 H), 3.25 – 3.07 (m, 2 H), 2.92 – 2.78 (m, 1 H), 1.20 (d, J=6.85 Hz, 3 H)。

【0268】

段階3: (S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブター-3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-N-(((S)-2-メチルブター-3-エン-1-イル)スルホニル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミド、及び

(S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブター-3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-N-(((R)-2-メチルブター-3-エン-1-イル)スルホニル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミド

【化157】



DCM (0.5 mL) 中に (S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブター-3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸(中間体AA13A、0.010 g、0.021 mmol)、(S)-2-メチルブター-3-エン-1-スルホンアミド及び(R)-2-メチルブター-3-エン-1-スルホンアミド(0.019 g、0.124 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.012 g、0.062 mmol)、ならびに4-(ジメチルアミノ)ピリジン(7.60 mg、0.062 mmol)を含む混合物を室温で16時間攪拌した。クロマトグラフィーによって精製するために、混合物をカラム(5 gのSiO₂ゲル)に直接充填し、ヘキサン中のEtOAc(0.2%のAcOH含有)含量を0%~50%として溶出することで、表題化合物(0.011 g、86%)を得た。*m/z* (ESI, 陽イオン) 613.2 (M+H)⁺。

【0269】

段階4: (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'E, 11'R)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[9, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド(116762-34-3)、及び

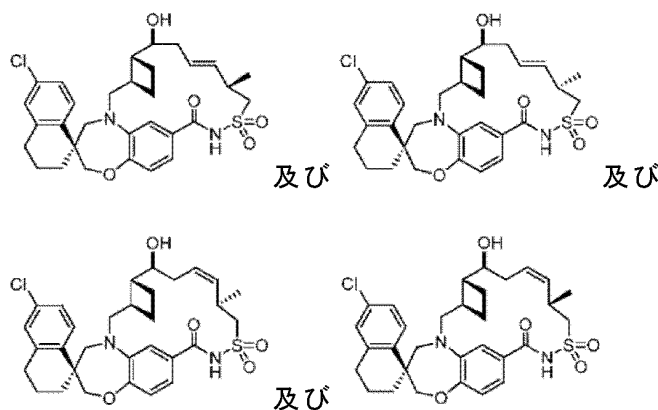
(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'E, 11'S)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[9, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン

13', 13'-ジオキシド、及び

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'Z, 11'R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ[9, 16, 18, 24]テトラエン] - 15'-オン
13', 13'-ジオキシド、及び

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'Z, 11'S) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ[9, 16, 18, 24]テトラエン] - 15'-オン
13', 13'-ジオキシド

【化158】



トルエン (80 mL) 中に (S) - 6'-クロロ-5-(((1R, 2R) - 2-((S) - 1-ヒドロキシブター-3-エン-1-イル) シクロブチル) メチル) - N-(((S) - 2-メチルブター-3-エン-1-イル) スルホニル) - 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] - 7-カルボキサミド、及び (S) - 6'-クロロ-5-(((1R, 2R) - 2-((S) - 1-ヒドロキシブター-3-エン-1-イル) シクロブチル) メチル) - N-(((R) - 2-メチルブター-3-エン-1-イル) スルホニル) - 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] - 7-カルボキサミド (21 mg, 0.034 mmol) を含む溶液に対して、蒸発/N₂再充填を3サイクル実施した。均一溶液に対して、1 mLのトルエン中にHoveyda-Grubbs II (4.29 mg, 6.85 µmol) を含む溶液を室温で添加した。反応混合物をN₂雰囲気下、106°Cで2時間攪拌した。空気を混合物に通気した。反応液を室温まで冷却してから濃縮した。残留物を逆相分取HPLC (Gemini (商標) 分取C18 5 µmカラムを使用し、H₂O中のMeCN含量を40%~90%とする濃度勾配溶出であり、両溶媒が0.1%のTFAを含む30分の方法) によって精製することで、表題化合物の混合物を得た。

【0270】

段階5: (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 11'S) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ[16, 18, 24]トリエン] - 15'-オン
13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 11'R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ[16, 18, 24]トリエン] - 15'-オン
13', 13'-

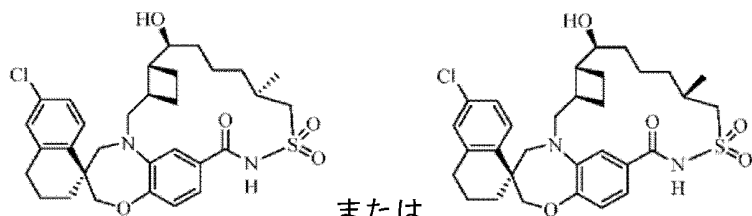
ージオキシド

EtOAc (2.0 mL) 中に (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'E, 11'R) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [9, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド (116762-34-3)、及び (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'E, 11'S) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [9, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、及び (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'Z, 11'R) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [9, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、及び (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'Z, 11'S) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [9, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド (段階4由来、1.6 mg、2.73 μ mol)、及び酸化白金 (iv) (0.621 mg、2.73 μ mol) を含む混合物を、H₂ 雰囲気下 (風船)、室温で2時間攪拌した。シリンジフィルターを使用した濾過で固体触媒を除去し、濾液を濃縮することで、未精製の生成物を得た。未精製の生成物を逆相分取HPLC (Gemini (商標) 分取C18 5 μ mカラムを使用し、H₂O中のMeCN含量を40%~90%とする濃度勾配溶出であり、両溶媒が0.1%のTFAを含む30分の方法) によって精製することで、表題化合物を白色固体である第2溶出異性体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (br. s., 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 3H), 7.09 (d, J=2.20 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.07 Hz, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.88 - 3.63 (m, 6H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.17 (dd, J=15.16, 5.87 Hz, 1H), 3.13 - 3.07 (m, 1H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 2.21 - 2.18 (m, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 2H), 1.94 - 1.77 (m, 2H), 1.75 - 1.27 (m, 9H), 1.13 (d, J=6.85 Hz, 3H)。m/z (ESI, 陽イオン) 587.2 (M+H)⁺。

【0271】

[実施例39]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 11'R) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [16, 18, 24] トリエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 11'S) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [16, 18, 24] トリエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化 1 5 9】



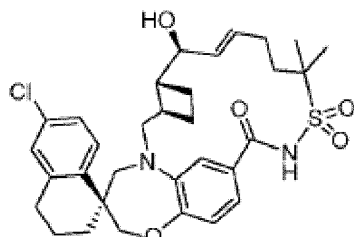
表題化合物は、実施例 38 における逆相分取 HPLC に由来する第 2 溶出異性体として単離した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.38 (br. s., 1H), 7.69 (d, J=8.61 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 7.10 (d, J=2.35 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.22 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.89 – 3.83 (m, 1H), 3.67 (d, J=7.83 Hz, 1H), 3.61 – 3.44 (m, 4H), 3.41 (d, J=12.52 Hz, 2H), 2.81 – 2.68 (m, 3H), 2.23 – 2.06 (m, 3H), 2.02 – 1.72 (m, 5H), 1.64 – 1.51 (m, 5H), 1.49 – 1.38 (m, 2H), 1.25 – 1.13 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.85 Hz, 3H)。m/z (ESI, 陽イオン) 587.1 (M + H)⁺。

【0 2 7 2】

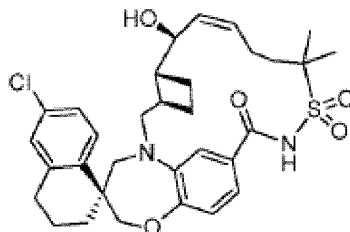
【実施例 40】. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、及び

【実施例 41】. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'Z) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化 1 6 0】



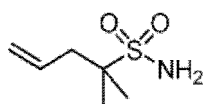
実施例 40



実施例 41

段階 1: 2-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド

【化 1 6 1】



表題化合物は、5 当量である 2.5 M のブチリチウムを含むヘキサン溶液 (Aldrich) 及び 5 当量の MeI (Aldrich) を使用して、中間体 EE20 において記載したものと類似の様式で調製し、所望の生成物である 1-(トリフルオロメトキシ)ヘプタ-6-エン-3-スルホンアミドを薄茶色の油として単離した。

【0273】

段階2: (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド、及び

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'Z) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド

10

表題化合物は、実施例2、段階1及び段階2に記載したものと類似の様式で、中間体A A11A及び段階1由来の2-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミドを使用して調製し、所望の生成物である(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例40) を逆相分取HPLCに由来する第1主要異性体として、及び(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'Z) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例41) を逆相分取HPLCに由来する第2主要異性体として単離した。(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例40): ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.75

20

(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 6.94 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.82 (br. s., 1H), 5.65 (dd, J=7.5, 15.5 Hz, 1H), 4.17 (br. s., 1H), 4.10 (dd, J=12.0, 46.0 Hz, 2H), 3.78 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.67 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.54 (br. s., 1H), 2.41 - 2.07 (m, 5H), 2.01 - 1.88 (m, 3H), 1.80 (dd, J=8.1, 14.2 Hz, 3H), 1.70 (dd, J=9.0, 18.3 Hz, 1H), 1.54 - 1.42 (m, 2H), 1.45 (d, J=8.1 Hz, 6H)。m/z (ESI, 陽イオン) 599.2 (M+H)⁺; (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'Z) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例41): ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.76 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 7.13 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J

30

40

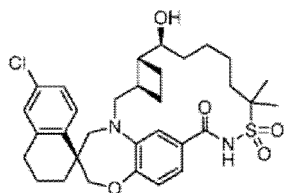
50

= 7.5 Hz, 1H), 5.68 – 5.60 (m, 1H), 5.53 (dd, J = 8.4, 11.2 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.07 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.90 – 2.75 (m, 2H), 2.72 – 2.53 (m, 1H), 2.50 – 2.40 (m, 1H), 2.40 – 2.23 (m, 2H), 2.14 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 4H), 1.96 – 1.78 (m, 5H), 1.53 (d, J = 12.7 Hz, 6H), 1.52 – 1.46 (m, 1H)。m/z (ESI, 陽イオン) 599.2 (M+H)⁺。 10

【0274】

【実施例42】. (1S, 3'R, 6'R, 7'S) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12', 12'-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [16, 18, 24] トリエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド

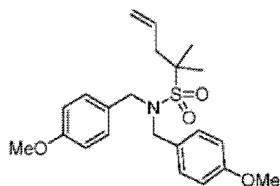
【化162】



20

段階1. N, N-ビス (4-メトキシベンジル) 2-メチルペンター 4-エン-2-スルホンアミド

【化163】



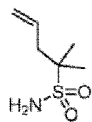
30

N, N-ビス (4-メトキシベンジル) ブター 3-エン-1-スルホンアミド (中間体 EE16、500 mg、1.332 mmol) を減圧下、PhMe 中で1時間共沸した。アルゴン雰囲気下で THF を添加し、溶液を -78℃ まで冷却した。その後、ブチルリチウム溶液 (Sigma Aldrich、ヘキサン中 2.5 M、1.065 mL、2.66 mmol) を添加し、混合物を -78℃ で 60 分間攪拌した。MeI (Sigma Aldrich、0.166 mL、2.66 mmol) を添加し、混合物を -78℃ でさらに 30 分間攪拌した (LC/MS により分析すると、モノメチル化生成物及びジメチル化生成物を 1:1 で含む混合物へと完全に変換されていた)。混合物の反応を飽和 NH₄Cl で停止し、混合物をそのまま環境温度になじませ、EtOAc で抽出し、MgSO₄ で脱水してから濃縮した。未精製の材料を、24 g の ISCO Gold カラムを介して精製し、ヘキサン中の EtOAc 含量を 5~10% とする濃度勾配で溶出することで、N, N-ビス (4-メトキシベンジル) - 2-メチルペンター 4-エン-2-スルホンアミド (173 mg、0.429 mmol、収率 32.2%) を得た。 40

【0275】

段階2. 2-メチルペンター 4-エン-2-スルホンアミド

【化 1 6 4】



DCM中にN, N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-メチルペンター4-エン-2-スルホンアミド(173mg、0.429mmol)を含む溶液に対して、チオアニソール(0.503mL、4.29mmol)を添加した後、トリフルオロ酢酸(1.2mL、16.15mmol)を滴下して添加した。6時間攪拌後(30%のEtOAc/ヘキサンを使用してTLCによって分析したところ、出発材料は完全に消失していた)、混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した後、EtOAcで逆抽出し、MgSO₄で脱水してから濃縮した。未精製の材料を、12gのISCOgoldカラムを介したクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中のEtOAc含量を10~50%とする濃度勾配で溶出することで、2-メチルペンター4-エン-2-スルホンアミド(45mg、0.276mmol、収率64.3%)を得た。

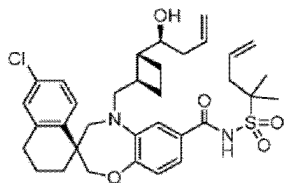
10

【0 2 7 6】

段階3: (S)-6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブター3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-N-((2-メチルペンター4-エン-2-イル)スルホニル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[B][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミド

20

【化 1 6 5】



表題化合物は、実施例2、段階1を対象に記載した手順に従って、(S)-6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブター3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸(中間体AA13A、41mg、0.085mmol)、及び2-メチルペンター4-エン-2-スルホンアミド(45mg、0.276mmol)から合成した。未精製の材料を精製することで、(S)-6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブター3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-N-((2-メチルペンター4-エン-2-イル)スルホニル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミド(45.8mg、0.073mmol、収率86%)を得た。

30

【0 2 7 7】

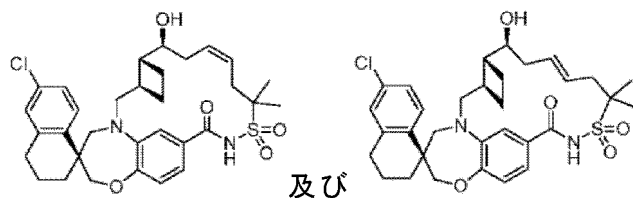
40

段階4: (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'Z)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[9, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド、及び

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'E)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[9, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド

50

【化 1 6 6】



表題化合物は、実施例 14、段階 2 を対象に記載した手順に従って、(S)-6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((S)-1-ヒドロキシブター-3-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-N-((2-メチルペンター-4-エン-2-イル)スルホニル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'-H-スピロ[ベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミド (45.8 mg、0.073 mmol) から合成した。未精製の材料を、12 g の ISCO カラムを介したクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中の EtOAc (0.3% の AcOH 含有) 含量を 90 分かけて 10%~20% として溶出することで、表題化合物の混合物を得た。

【0278】

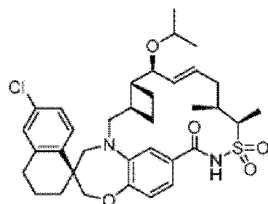
段階 5: (1S, 3'R, 6'R, 7'S)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12', 12'-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[16, 18, 24]トリエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド

表題化合物 (6.4 mg、0.011 mmol、収率 71%) は、実施例 14、段階 3 を対象に記載した手順に従って、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'Z)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[9, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド、及び (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 9'E)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[9, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド (段階 4 由来、9 mg、0.015 mmol) の混合物から合成した。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 10.50 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.02 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.96 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.73 (d, J=15.5 Hz, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.13 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.05 (dd, J=9.1, 15.6 Hz, 1H), 2.94 (d, J=8.6 Hz, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.33 (5重項, J=8.6 Hz, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 4H), 1.73 - 1.59 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.44 - 1.34 (m, 3H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 601.2 (M+H)⁺。

【0279】

[実施例 43]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-11', 12'-ジメチル-7'-(1-メチルエトキシ)-3, 4-ジヒドロ

ー2H, 15'-H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン-13', 13'-ジオキシド
【化167】



THF (0.681 mL) 中に (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2h, 15'-h-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例2、20.4 mg、0.034 mmol) を含む、0℃に冷却した溶液に対して、水素化ナトリウム (鉱物油中60%分散液、13.62 mg、0.340 mmol) を添加した。反応混合物を0℃で15分間攪拌した後、2-ヨードプロパン (3.40 μl, 0.034 mmol) を添加した。反応推進のために試薬を追加で添加しながら、反応混合物を環境温度で4日間攪拌した。その後、混合物の反応をNH₄Cl水溶液で停止し、混合物をEtOAcで希釈した。有機層をMgSO₄で脱水してから濃縮した。未精製の材料を、Redi-Sep (登録商標) の充填済SiO₂ゲルカラム (4 g) を介したクロマトグラフィーによって精製し、EtOAc (0.3%のAcOH含有) /ヘプタンを10~40%として溶出することで、表題化合物 (0.6 mg) を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.03 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.89 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.72 (ddd, J=3.4, 9.3, 15.2 Hz, 1H), 5.53 (dd, J=8.8, 15.4 Hz, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.69 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.59 (td, J=6.1, 12.2 Hz, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 3.02 (dd, J=9.7, 15.3 Hz, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.20 - 2.02 (m, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 3H), 1.83 (dd, J=5.6, 12.7 Hz, 1H), 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.44 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.09 (d, J=5.9 Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 641.0 (M+H)⁺。

【0280】

[実施例44]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S)-6-クロロ-12'-シクロプロピル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-12'

10

20

30

40

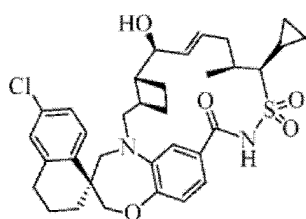
50

ーシクロプロピル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3,4-ジヒドロ-2H,15'-H-スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,16,18,24]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド、または

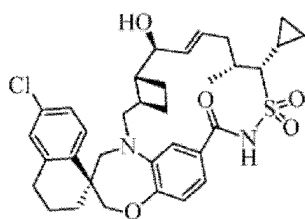
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-クロロ-12'-シクロプロピル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3,4-ジヒドロ-2H,15'-H-スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,16,18,24]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド、または

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-クロロ-12'-シクロプロピル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3,4-ジヒドロ-2H,15'-H-スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,16,18,24]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド

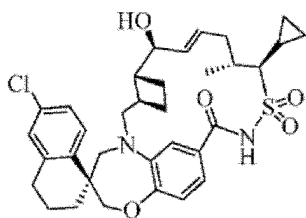
【化168】



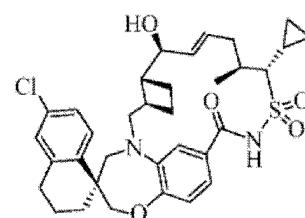
または



または

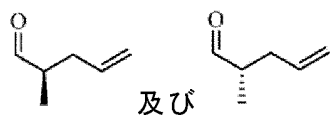


または



段階1：(2S)-2-メチルペンタ-4-エン-1-オール、及び(2R)-2-メチルペンタ-4-エン-1-オール

【化169】



及び

DCM(30mL)中に塩化オキサリル(6.65mL、74.9mmol)を含む-60℃の溶液に対して、DCM(20mL)中に無水DMSO(10.62mL、150mmol)を含む溶液をN₂雰囲気下で添加し、2分間攪拌した。DCM(20mL)中に2-メチルペンタ-4-エン-1-オール(5.00g、49.9mmol)を含む溶液を添加し、得られた混合物を-60℃で15分間攪拌した。その後、Et₃N(34.7mL、250mmol)を添加し、反応混合物を環境温度で20分間攪拌した。混合物の反応をDCM及びH₂Oで停止した。有機層をブラインで洗浄し、脱水(MgSO₄)してから濾過した。さらに精製することなく、濾液を濃縮することで、表題化合物(4.90g、100%)を得た。

【0281】

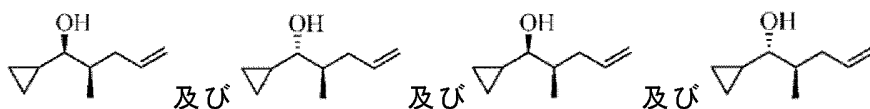
段階2：(1S,2R)-1-シクロプロピル-2-メチル-4-ペンテン-1-オール、及び

(1R,2R)-1-シクロプロピル-2-メチル-4-ペンテン-1-オール、及び

(1S,2S)-1-シクロプロピル-2-メチル-4-ペンテン-1-オール、及び

(1 R, 2 S) - 1 - シクロプロピル - 2 - メチル - 4 - ペンテン - 1 - オール

【化 1 7 0】



THF (30 mL) 中に (2 S) - メチルペンター - 4 - エナール、及び (2 R) - メチルペンター - 4 - エナール (9.80 g、100 mmol) を含む溶液に対して、1.0 M のシクロプロピルマグネシウムブロミドを含む 2-Me THF (300 mL、150 mmol) を -78 °C で添加した。反応混合物を環境温度で 3 時間攪拌した。混合物の反応を飽和 NH₄Cl 水溶液で停止し、混合物をエーテルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、脱水 (Na₂SO₄) してから濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル、0 ~ 40 %、EtOAc / ヘキサン) によって精製することで、表題化合物 (4.20 g、30.0 %) を得た。

【0 2 8 2】

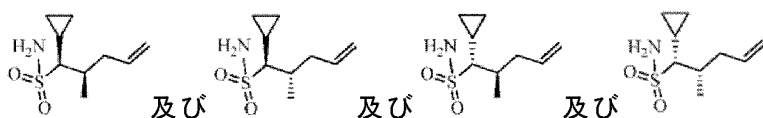
段階 3 : (1 R, 2 R) - 1 - シクロプロピル - 2 - メチル - 4 - ペンテン - 1 - スルホンアミド、及び

(1 R, 2 R) - 1 - シクロプロピル - 2 - メチル - 4 - ペンテン - 1 - スルホンアミド、及び

(1 R, 2 R) - 1 - シクロプロピル - 2 - メチル - 4 - ペンテン - 1 - スルホンアミド、及び

(1 R, 2 R) - 1 - シクロプロピル - 2 - メチル - 4 - ペンテン - 1 - スルホンアミド

【化 1 7 1】



表題化合物は、実施例 2 2 (E 2 2)、段階 3 ~ 6 に記載したものと同様の手順に従って、(1 S, 2 R) - 1 - シクロプロピル - 2 - メチル - 4 - ペンテン - 1 - オール、(1 R, 2 R) - 1 - シクロプロピル - 2 - メチル - 4 - ペンテン - 1 - オール、(1 S, 2 S) - 1 - シクロプロピル - 2 - メチル - 4 - ペンテン - 1 - オール、及び (1 R, 2 S) - 1 - シクロプロピル - 2 - メチル - 4 - ペンテン - 1 - オールの混合物 (段階 2 由来) を出発アルコールとして調製した。

【0 2 8 3】

段階 4 : (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S, 12' S) - 6 - クロロ - 12' - シクロプロピル - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S, 12' R) - 6 - クロロ - 12' - シクロプロピル - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R, 12' S) - 6 - クロロ - 12' - シクロプロピル - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R, 12' R) - 6 - クロロ - 12' - シクロプロピル - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または

’H-スピロ [ナフタレン-1, 22’-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15’-オン13’, 13’-ジオキシド

表題化合物は、実施例2、段階1及び段階2に記載したものと同様の手順に従って、(S)-6’-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((S, E)-1-ヒドロキシヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3’, 4, 4’, 5-テトラヒドロ-2H, 2’H-スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3, 1’-ナフタレン]-7-カルボン酸 (中間体AA12A)、ならびに (1R, 2R)-1-シクロプロピル-2-メチル-4-ペンテン-1-スルホンアミド、(1R, 2R)-1-シクロプロピル-2-メチル-4-ペンテン-1-スルホンアミド、(1R, 2R)-1-シクロプロピル-2-メチル-4-ペンテン-1-スルホンアミド、及び (1R, 2R)-1-シクロプロピル-2-メチル-4-ペンテン-1-スルホンアミド (段階3由来) の混合物から調製した。この未精製の油を、逆相分取HPLC (Gemini (商標) 分取C₁₈ 5 µmカラムを使用し、H₂O中のMeCN含量を50%~90%とする濃度勾配溶出であり、両溶媒が0.1%のTFAを含む30分の方法) によって精製することで、表題化合物を第1溶出異性体 (12mg、6.7%) として得た。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.15 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 3H), 5.91 - 5.63 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 3.9, 7.6 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 9.8, 15.3 Hz, 1H), 2.82 - 2.67 (m, 2H), 2.49 - 2.23 (m, 3H), 2.14 - 1.84 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.17 - 1.07 (m, 1H), 0.93 - 0.76 (m, 3H), 0.50 - 0.37 (m, 1H)。m/z (ESI, 陽イオン) 625.2 (M+H)⁺。

【0284】

[実施例45]. (1S, 3’R, 6’R, 7’S, 8’E, 11’S, 12’S)-6-クロロ-12’-シクロプロピル-7’-ヒドロキシ-11’-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15’H-スピロ [ナフタレン-1, 22’-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15’-オン13’, 13’-ジオキシド、または

(1S, 3’R, 6’R, 7’S, 8’E, 11’S, 12’R)-6-クロロ-12’-シクロプロピル-7’-ヒドロキシ-11’-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15’H-スピロ [ナフタレン-1, 22’-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15’-オン13’, 13’-ジオキシド、または

(1S, 3’R, 6’R, 7’S, 8’E, 11’R, 12’S)-6-クロロ-12’-シクロプロピル-7’-ヒドロキシ-11’-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15’H-スピロ [ナフタレン-1, 22’-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15’-オン13’, 13’-ジオキシド、または

(1S, 3’R, 6’R, 7’S, 8’E, 11’R, 12’R)-6-クロロ-12’-シクロプロピル-7’-ヒドロキシ-11’-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15’H-スピロ [ナフタレン-1, 22’-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジア

10

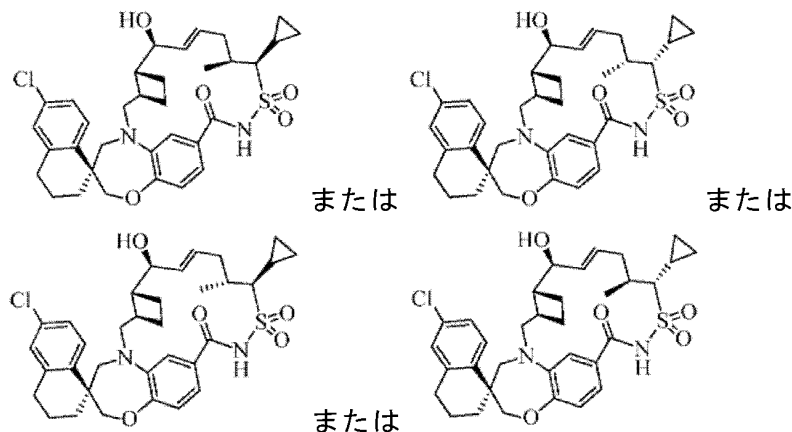
20

30

40

50

ザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド
【化172】



10

表題化合物 (5 mg、2.8%) は、実施例 49 における逆相分取 HPLC による分離から、第 2 溶出異性体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 9.04 (br. s., 1H), 7.83 – 7.61 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.97 – 6.88 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.15 (br. s., 1H), 5.92 – 5.69 (m, 1H), 4.26 – 4.04 (m, 2H), 3.68 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.36 – 2.94 (m, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.38 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.24 – 1.87 (m, 6H), 1.69 (dd, J = 9.8, 19.4 Hz, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 1H), 1.30 – 1.06 (m, 10H), 0.83 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 0.44 (br. s., 1H) m/z (ESI, 陽イオン) 625.2 (M+H)⁺.

20

【0285】

[実施例 46]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) -6-クロロ-12'-シクロプロピル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

30

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) -6-クロロ-12'-シクロプロピル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

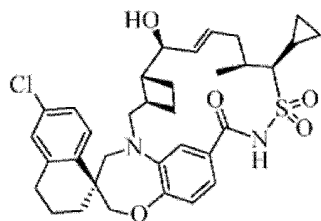
40

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) -6-クロロ-12'-シクロプロピル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

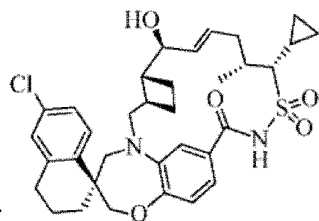
(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) -6-クロロ-12'-シクロプロピル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド

50

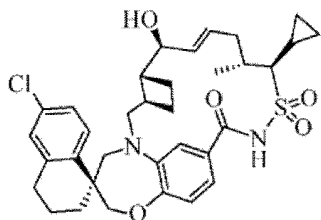
【化 1 7 3】



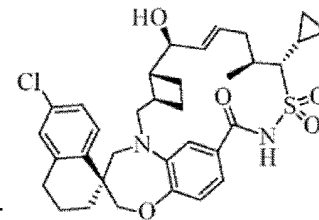
または



または



または



10

表題化合物 (9 mg、5.0%) は、実施例 49 における逆相分取 HPLC による分離から、第 3 溶出異性体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.21 (br. s., 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.14 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 2H), 5.62 (br. s., 2H), 4.20 (s, 2H), 3.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.40 (td, J = 8.7, 17.1 Hz, 1H), 2.29 – 2.16 (m, 1H), 2.03 – 1.62 (m, 10H), 1.60 – 1.45 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.17 – 1.04 (m, 1H), 0.91 – 0.78 (m, 3H), 0.52 – 0.41 (m, 1H)。m/z (ESI, 陽イオン) 625.2 (M+H)⁺。

20

30

【0286】

[実施例 47]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) – 6 – クロロ – 12' – シクロプロピル – 7' – ヒドロキシ – 11' – メチル – 3, 4 – ジヒドロ – 2H, 15' H – スピロ [ナフタレン – 1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン 13', 13' – ジオキシド、または

40

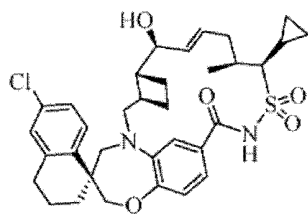
(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) – 6 – クロロ – 12' – シクロプロピル – 7' – ヒドロキシ – 11' – メチル – 3, 4 – ジヒドロ – 2H, 15' H – スピロ [ナフタレン – 1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン 13', 13' – ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) – 6 – クロロ – 12' – シクロプロピル – 7' – ヒドロキシ – 11' – メチル – 3, 4 – ジヒドロ – 2H, 15' H – スピロ [ナフタレン – 1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン 13', 13' – ジオキシド、または

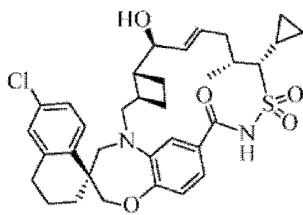
50

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) - 6-クロロ-12'-
 シクロプロピル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15
 'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジア
 ザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18
 , 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド

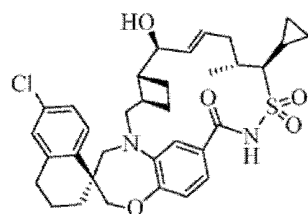
【化174】



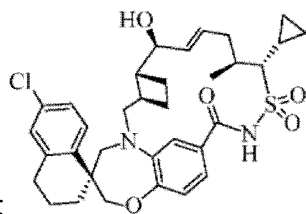
または



または



または



表題化合物 (3 mg、1. 9%) は、実施例 49 における逆相分取 HPLC による分離で
 、最も遅く溶出する異性体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂)
 δ 8.14 (br. s., 1H), 7.71 (d, J = 8.6
 Hz, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 3H), 6.98 - 6.9
 1 (m, 1H), 6.62 (br. s., 1H), 6.05 (d, J
 = 7.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 5.8, 15.2
 Hz, 1H), 4.19 (br. s., 1H), 4.15 - 3.99
 (m, 2H), 3.79 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.65
 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 14.5
 Hz, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 2.99 (d,
 J = 11.0 Hz, 1H), 2.86 - 2.66 (m, 3H), 2
 .51 (br. s., 2H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2
 .09 - 1.87 (m, 5H), 1.75 (d, J = 10.4 Hz
 , 2H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.19 (d, J =
 7.0 Hz, 3H), 1.11 (br. s., 1H), 0.93 -
 0.73 (m, 3H), 0.54 - 0.40 (m, 1H)。m/z (E
 SI, 陽イオン) 625.2 (M+H)⁺。

【0287】

[実施例 48]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) - 6-
 クロロ-12'-シクロプロピル-7'-メトキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ
 -2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1
 , 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8
 , 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または
 (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) - 6-クロロ-12'-
 シクロプロピル-7'-メトキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'
 H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザ
 テトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18,
 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) - 6-クロロ-12'-
 シクロプロピル-7'-メトキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'
 H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザ

10

20

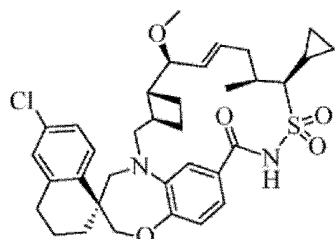
30

40

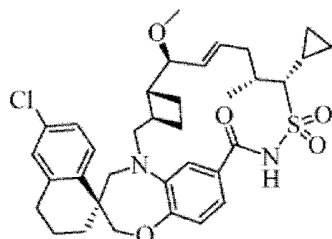
50

テトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または
 (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) -6-クロロ-12'-
 シクロプロピル-7'-メトキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'
 H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザ
 テトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18,
 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド

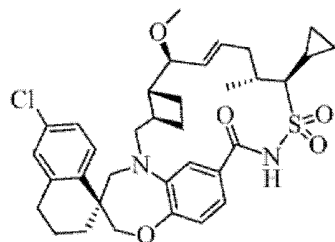
【化175】



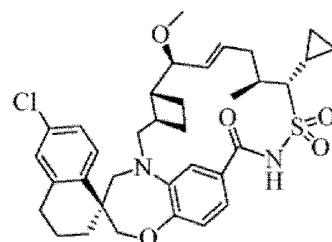
または



または



または



表題化合物 (9. 5 mg、62%) は、実施例46に記載したものと同様の手順を使用して、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) -6-クロロ-12'-シクロプロピル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) -6-クロロ-12'-シクロプロピル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) -6-クロロ-12'-シクロプロピル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) -6-クロロ-12'-シクロプロピル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例49) から調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.15 - 7.94 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.41 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.35, 8.41 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 0.98 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.81 - 5.70 (m, J = 3.13, 9.39 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 1.17, 8.41, 14.67 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.80

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) -6-クロロ-12'-シクロプロピル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または
 (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) -6-クロロ-12'-シクロプロピル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例49) から調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.15 - 7.94 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.41 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.35, 8.41 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 0.98 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.81 - 5.70 (m, J = 3.13, 9.39 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 1.17, 8.41, 14.67 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.80

(d, $J = 15.06$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 14.28$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 3.33, 9.00$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 10.17$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 14.28$ Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.03 (dd, $J = 10.17, 15.26$ Hz, 1H), 2.80 – 2.72 (m, 2H), 2.59 – 2.39 (m, 2H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 2.17 – 1.73 (m, 8H), 1.72 – 1.59 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.85$ Hz, 3H), 1.17 – 1.08 (m, 1H), 0.92 – 0.78 (m, 4H), 0.47 – 0.37 (m, 1H)。m/z (ESI, 陽イオン) 639.2 (M+H)⁺。

10

【0288】

[実施例49]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12' – (1-メチルエチル) – 3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12' – (1-メチルエチル) – 3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

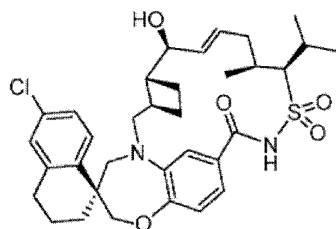
20

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12' – (1-メチルエチル) – 3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

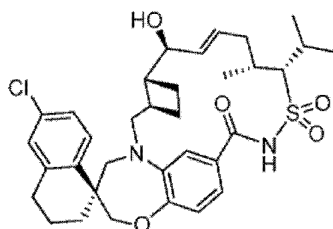
(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12' – (1-メチルエチル) – 3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド

30

【化176】

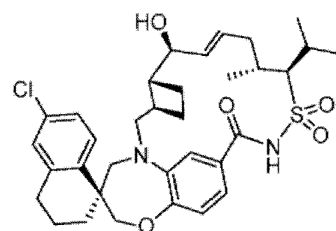


または

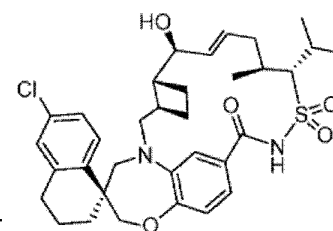


40

または



または

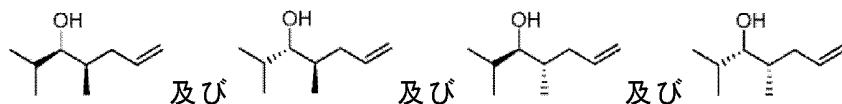


段階1: (3R, 4R) – 2, 4-ジメチルヘプター-6-エン-3-オール、及び (3R

50

、4 S) - 2, 4-ジメチルヘプター-6-エン-3-オール、及び(3 S, 4 R) - 2, 4-ジメチルヘプター-6-エン-3-オール、及び(3 S, 4 S) - 2, 4-ジメチルヘプター-6-エン-3-オール

【化177】

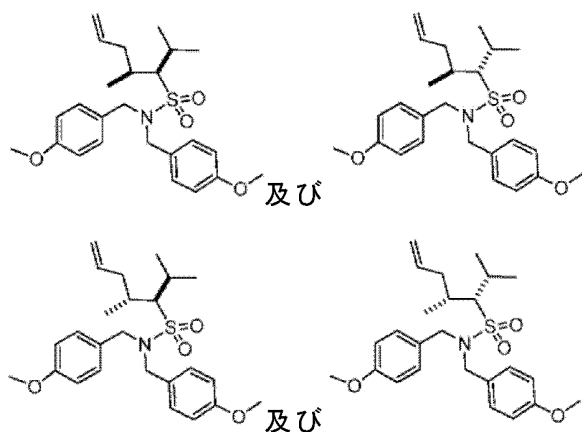


THF (10 mL) 中に2-メチルペンター-4-エナール (2.40 g、24.4 mmol) を含む溶液に対して、2.0 M のイソプロピルマグネシウムクロリドを含む THF (24.4 mL、48.9 mmol) を 0 °C で添加した。反応混合物をそのまま環境温度まで温めた。環境温度で12時間攪拌した後、反応混合物の反応を停止し (飽和 NH₄Cl)、反応混合物を抽出 (Et₂O で2回) してから洗浄 (ブライン) した。一緒にした有機層を脱水 (Na₂SO₄) してから、減圧下で濃縮した。残留物を、40 g の ISCO Gold カラムに供して Comb i-Flash (登録商標) によって精製し、EtOAc / ヘキサンを 0 % ~ 20 % として溶出することで、表題化合物 (550 mg、3.85 mmol) を得た。

【0289】

段階2: (3 S, 4 R) - N, N-ビス(4-メトキシベンジル) - 2, 4-ジメチルヘプター-6-エン-3-スルホンアミド、及び(3 S, 4 S) - N, N-ビス(4-メトキシベンジル) - 2, 4-ジメチルヘプター-6-エン-3-スルホンアミド、及び(3 R, 4 R) - N, N-ビス(4-メトキシベンジル) - 2, 4-ジメチルヘプター-6-エン-3-スルホンアミド、及び(3 R, 4 S) - N, N-ビス(4-メトキシベンジル) - 2, 4-ジメチルヘプター-6-エン-3-スルホンアミド

【化178】

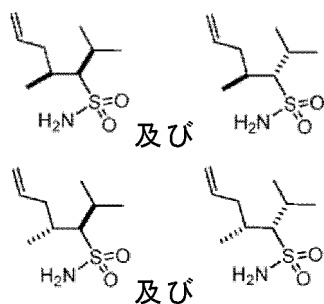


表題化合物は、中間体 EE22、段階3~6に記載したものと同様の手順に従って、(3 R, 4 R) - 2, 4-ジメチルヘプター-6-エン-3-オール、(3 R, 4 S) - 2, 4-ジメチルヘプター-6-エン-3-オール、(3 S, 4 R) - 2, 4-ジメチルヘプター-6-エン-3-オール、及び(3 S, 4 S) - 2, 4-ジメチルヘプター-6-エン-3-オール (段階1由来) の混合物から調製した。

【0290】

段階3: (3 S, 4 R) - 2, 4-ジメチルヘプター-6-エン-3-スルホンアミド、及び(3 S, 4 S) - 2, 4-ジメチルヘプター-6-エン-3-スルホンアミド、及び(3 R, 4 R) - 2, 4-ジメチルヘプター-6-エン-3-スルホンアミド、及び(3 R, 4 S) - 2, 4-ジメチルヘプター-6-エン-3-スルホンアミド

【化 1 7 9】



表題化合物は、実施例 26、段階 2 を対象に記載したものと同様の手順に従って、(3 S, 4 R) - N, N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 2, 4 - ジメチルヘプター 6 - エン - 3 - スルホンアミド、(3 S, 4 S) - N, N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 2, 4 - ジメチルヘプター 6 - エン - 3 - スルホンアミド、(3 R, 4 R) - N, N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 2, 4 - ジメチルヘプター 6 - エン - 3 - スルホンアミド、及び (3 R, 4 S) - N, N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 2, 4 - ジメチルヘプター 6 - エン - 3 - スルホンアミド (段階 2 由来) の混合物から合成した。

【0 2 9 1】

段階 4 : (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R, 12' R) - 6 - クロロ - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 12' - (1 - メチルエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S, 12' S) - 6 - クロロ - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 12' - (1 - メチルエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S, 12' R) - 6 - クロロ - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 12' - (1 - メチルエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R, 12' S) - 6 - クロロ - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 12' - (1 - メチルエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド (異性体 1)

表題化合物は、実施例 2、段階 1 及び段階 2 に記載したものと同様の手順に従って、(S) - 6' - クロロ - 5 - ((1 R, 2 R) - 2 - ((S, E) - 1 - ヒドロキシヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) シクロブチル) メチル) - 3', 4, 4', 5 - テトラヒドロ - 2 H, 2' H - スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3, 1' - ナフタレン] - 7 - カルボン酸 (中間体 A A 1 2 A)、ならびに (3 S, 4 R) - 2, 4 - ジメチルヘプター 6 - エン - 3 - スルホンアミド、(3 S, 4 S) - 2, 4 - ジメチルヘプター 6 - エン - 3 - スルホンアミド、(3 R, 4 R) - 2, 4 - ジメチルヘプター 6 - エン - 3 - スルホンアミド、及び (3 R, 4 S) - 2, 4 - ジメチルヘプター 6 - エン - 3 - スルホンアミドの混合物から調製した。残留物を、40 g の I S C O g o l d カラムに供して C o m b i - F l a s h (登録商標) によって精製し、E t O A c (0. 5 % の A c O H 含有) / ヘキサンを 10 % ~ 100 % として溶出することで、早めに溶出する異性体として粗生成物を得た。この粗生成物を、逆相分取 H P L C (G e m i n i (商標) 分取 C₁

10

20

30

40

50

8 5 μm カラムを使用し、 H_2O 中の MeCN 含量を50%~90%とする濃度勾配溶出である、両溶媒が0.1%の TFA を含む30分の方法)によって溶出することで、表題化合物の1つを白色の泡沫として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 1H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 2H), 5.67 (dd, $J=4.1, 15.8$ Hz, 1H), 5.44 – 5.34 (m, 1H), 4.29 – 4.13 (m, 3H), 4.04 (m, 1H), 3.89 – 3.77 (m, 2H), 3.29 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J=3.5, 16.0$ Hz, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 1H), 2.05 – 1.70 (m, 9H), 1.61 (m, 1H), 1.37 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.35 – 1.26 (m, 4H), 1.17 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); m/z (ESI, 陽イオン) 627 (M+H)⁺.

【0292】

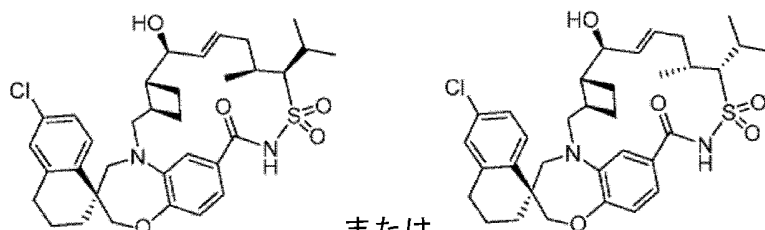
[実施例50]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12' – (1-メチルエチル) – 3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12' – (1-メチルエチル) – 3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12' – (1-メチルエチル) – 3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

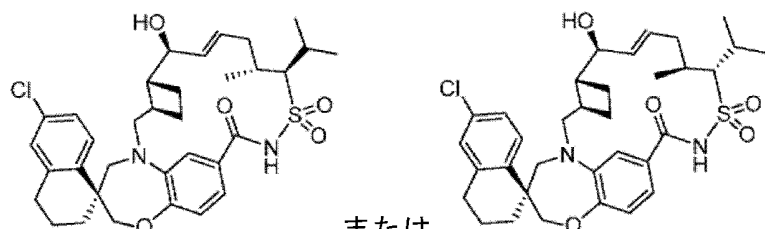
(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12' – (1-メチルエチル) – 3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化 180】



または

または



または

表題化合物の1つは、実施例54に記載したように、Combi-Flash（登録商標）による分離を使用して、第2（遅めの）溶出異性体として得た。¹H NMR（400 MHz, CD₂Cl₂） δ ppm 8.13（s, 1H）, 7.71（d, J=8.4 Hz, 1H）, 7.17（dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H）, 7.09（d, J=2.3 Hz, 1H）, 6.91（m, 3H）, 5.79 – 5.67（m, 2H）, 4.22 – 4.13（m, 2H）, 4.09（s, 2H）, 3.90 – 3.78（m, 1H）, 3.69（d, J=14.3 Hz, 1H）, 3.24（d, J=14.3 Hz, 1H）, 3.03（dd, J=9.3, 15.4 Hz, 1H）, 2.83 – 2.70（m, 2H）, 2.46 – 2.37（m, 1H）, 2.35 – 2.23（m, 2H）, 2.19 – 1.91（m, 6H）, 1.88 – 1.75（m, 3H）, 1.70 – 1.61（m, 1H）, 1.44 – 1.30（m, 7H）, 1.14（d, J=6.7 Hz, 3H）; m/z（ESI, 陽イオン）627（M+H）⁺。

【0293】

[実施例51]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12' – (1-メチルエチル) – 3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12' – (1-メチルエチル) – 3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12' – (1-メチルエチル) – 3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12' – (1-メチルエチル) – 3, 4-ジヒドロ-2H

10

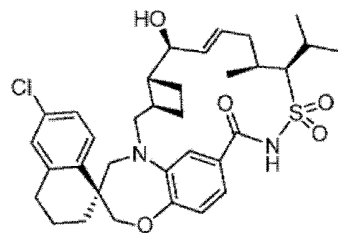
20

30

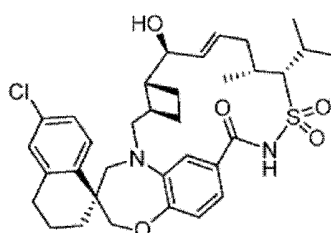
40

50

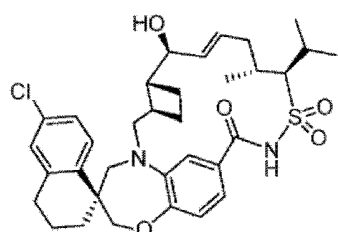
, 15'-H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド
【化181】



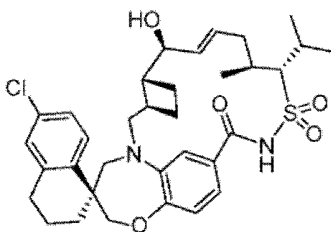
または



または



または



表題化合物の1つは、実施例54に記載したように、Combi-Flash（登録商標）による分離を使用して、第3（遅めの）溶出異性体として得た。¹H NMR（400MHz, CD₂Cl₂）δ ppm 8.11（s, 1H）, 7.77 - 7.69（m, 1H）, 7.16（d, J=8.4 Hz, 1H）, 7.13 - 7.06（m, 1H）, 7.00 - 6.88（m, 3H）, 5.85 - 5.60（m, 2H）, 4.24 - 4.06（m, 4H）, 3.95 - 3.80（m, 1H）, 3.69（d, J=14.1 Hz, 1H）, 3.51 - 3.34（m, 2H）, 2.83 - 2.70（m, 2H）, 2.46 - 2.24（m, 3H）, 2.18 - 1.90（m, 6H）, 1.87 - 1.70（m, 4H）, 1.35（dd, J=7.0, 14.3 Hz, 7H）, 1.22 - 1.07（m, 3H）; m/z（ESI, 陽イオン）627（M+H）⁺。

【0294】

【実施例52】. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-(1-メチルエチル)-3,4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-(1-メチルエチル)-3,4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-(1-メチルエチル)-3,4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-(1-メチルエチル)-3,4-ジヒドロ-2H

10

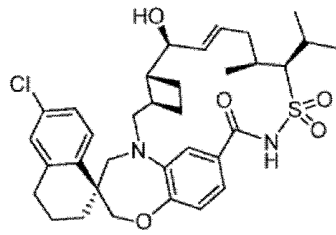
20

30

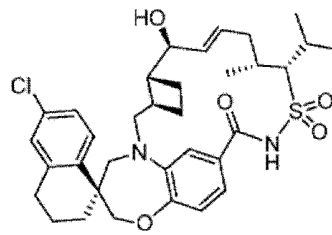
40

50

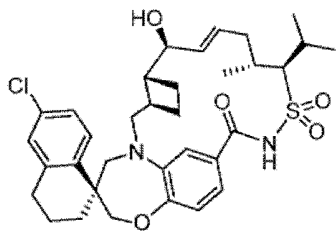
, 15'-H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド
【化182】



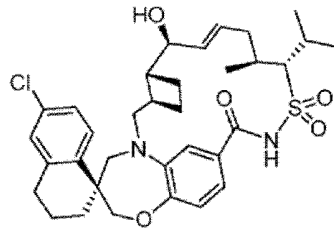
または



または



または



表題化合物の1つは、実施例54に記載したように、Combi-Flash（登録商標）による分離を使用して、第4（遅めの）溶出異性体として得た。¹H NMR（400MHz, CD₂Cl₂）δ ppm 8.11（br. s., 1H）, 7.71（t, J=6.9 Hz, 1H）, 7.25 - 6.87（m, 5H）, 5.88 - 5.43（m, 2H）, 4.20 - 4.02（m, 3H）, 3.84（m, 1H）, 3.74 - 3.55（m, 2H）, 3.55 - 3.40（m, 1H）, 3.40 - 3.12（m, 1H）, 2.82 - 2.62（m, 3H）, 2.53（d, J=5.3 Hz, 2H）, 2.32（m, 3H）, 2.08 - 1.62（m, 8H）, 1.37 - 1.12（m, 10H）; m/z（ESI, 陽イオン）627（M+H）⁺。

【0295】

[実施例53]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) -6-クロロ-7'-メトキシ-11'-メチル-12'-(1-メチルエチル)-3,4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) -6-クロロ-7'-メトキシ-11'-メチル-12'-(1-メチルエチル)-3,4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) -6-クロロ-7'-メトキシ-11'-メチル-12'-(1-メチルエチル)-3,4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) -6-クロロ-7'-メトキシ-11'-メチル-12'-(1-メチルエチル)-3,4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14]

10

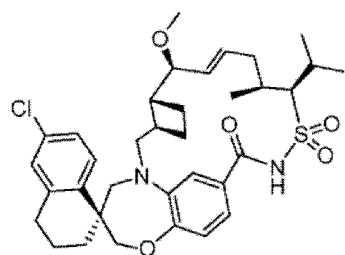
20

30

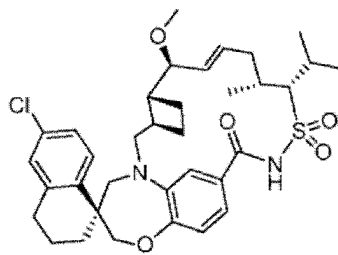
40

50

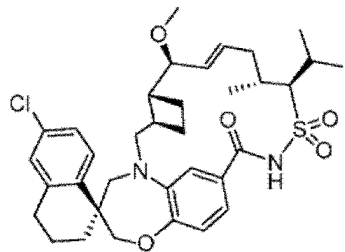
ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド
【化183】



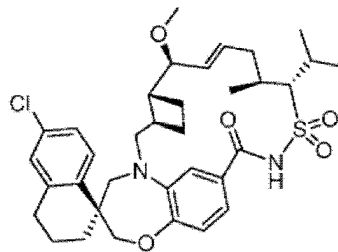
または



または



または



THF (1 mL) 中に生成物 (実施例 54 由来、9 mg、0.014 mmol) を含む溶液に対して、鉱物油中に 60% の水素化ナトリウム (1.43 mg、0.036 mmol) を含む分散液を添加した後、MeI (3.1 mg、0.022 mmol) を添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。その後、反応物の反応を飽和 NH₄Cl 及びブラインで停止し、反応物を抽出 (Et₂O で 2 回) 及び洗浄 (ブラインで 1 回) した。一緒にした有機層を脱水 (Na₂SO₄) してから、減圧下で濃縮した。残留物を、4 g の ISCO Gold カラムに供して Combi-Flash (登録商標) によって精製し、EtOAc (0.5% の AcOH 含有) / ヘキサンを 0% ~ 100% として溶出することで、表題化合物の 1 つの (7 mg、10.9 μmol) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.15 (br. s., 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 5.73 (ddd, J = 3.9, 8.7, 15.2 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 8.8, 15.5 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.82 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.25 - 3.17 (m, 4H), 3.02 (dd, J = 10.0, 15.5 Hz, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 3H), 2.21 - 2.02 (m, 3H), 1.97 - 1.72 (m, 5H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 7H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 3H); m/z (ESI, 陽イオン) 641 (M+H)⁺。

【0296】

[実施例 54]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) -6-クロロ-7'-(2-メトキシエトキシ)-11'-メチル-12'-(1-メチルエチル)-3,4-ジヒドロ-2H,15'H-スピロ [ナフタレン-1,22'-[20]オキサ [13]チア [1,14]ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ [8,16,18,24]テトラエン] -15'-オン13',13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) -6-クロロ-7' -

10

20

30

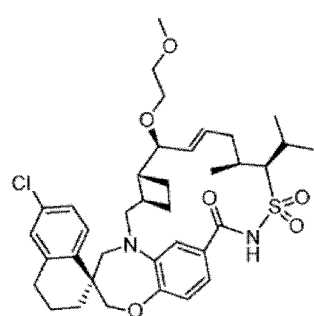
40

50

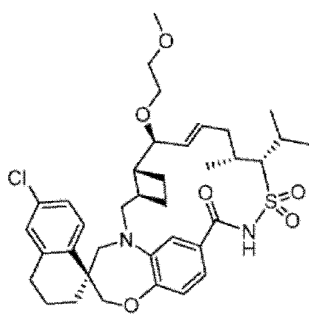
(2-メトキシエトキシ)-11'-メチル-12'-(1-メチルエチル)-3,4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-7'-(2-メトキシエトキシ)-11'-メチル-12'-(1-メチルエチル)-3,4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

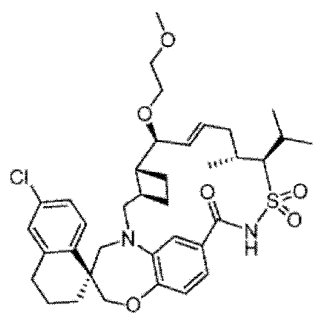
(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S)-6-クロロ-7'-(2-メトキシエトキシ)-11'-メチル-12'-(1-メチルエチル)-3,4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド
【化184】



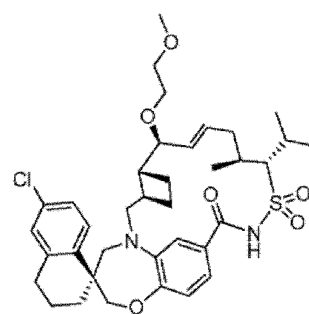
または



または



または



THF (1 mL) 中に、実施例 54 由来の生成物 (10 mg、0.016 mmol) を含む溶液に対して、鉱物油中に 60% の水素化ナトリウム (1.6 mg、0.040 mmol) を含む分散液を添加した後、2-ブロモエチルメチルエーテル (2.2 mg、0.016 mmol) を添加した。溶液を室温で約 48 時間攪拌した。その後、反応物の反応を飽和 NH₄Cl 及びブラインで停止し、反応物を抽出 (Et₂O で 2 回) 及び洗浄 (ブラインで 1 回) した。一緒にした有機層を脱水 (Na₂SO₄) してから、減圧下で濃縮した。この未精製の生成物を逆相分取 HPLC (Gemini (商標) 分取 C₁₈ 5 μm カラムを使用し、H₂O 中の MeCN 含量を 50%~90% とする濃度勾配溶出であり、両溶媒が 0.1% の TFA を含む 30 分の方法) によって精製することで、表題化合物の 1 つ (4 mg、5.8 μmol) を白色の非結晶固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.71 (ddd, J=

4. 0, 8. 5, 15. 3 Hz, 1H), 5. 60 – 5. 48 (m, 1H), 4. 21 (m, 1H), 4. 08 (s, 2H), 3. 86 – 3. 74 (m, 2H), 3. 68 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 3. 53 – 3. 36 (m, 4H), 3. 32 (s, 3H), 3. 23 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 3. 01 (dd, $J=10.1, 15.2$ Hz, 1H), 2. 83 – 2. 69 (m, 2H), 2. 48 – 2. 39 (m, 1H), 2. 34 – 2. 12 (m, 4H), 2. 12 – 2. 01 (m, 2H), 1. 99 – 1. 75 (m, 5H), 1. 72 – 1. 63 (m, 1H), 1. 45 – 1. 30 (m, 7H), 1. 13 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); m/z (ESI, 陽イオン) 685 (M+H)⁺.

【0297】

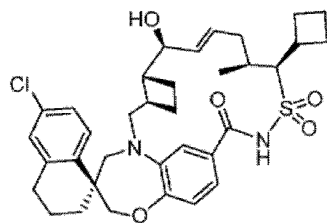
[実施例55]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) – 6-クロロ-12'-シクロブチル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) – 6-クロロ-12'-シクロブチル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

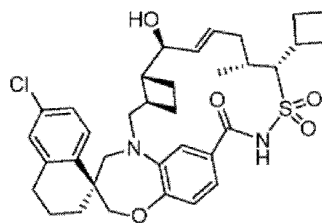
(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) – 6-クロロ-12'-シクロブチル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) – 6-クロロ-12'-シクロブチル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド

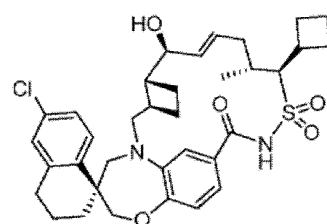
【化185】



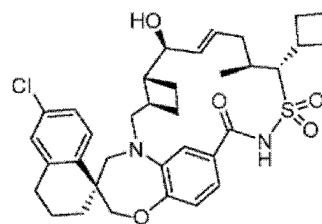
または



または



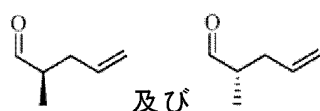
または



段階1: (R) – 2-メチルペンタ-4-エンアル、及び (S) – 2-メチルペンタ-4

－エナール

【化186】



DCM (30 mL) 中に塩化オキサリル (6.65 mL、74.9 mmol) を含む－60℃の溶液に対して、DCM (20 mL) 中に無水DMSO (10.6 mL、150 mmol) を含む溶液をN₂ 雰囲気下で添加した。2分間攪拌した後、DCM (20 mL) 中に2-メチルペンタ-4-エン-1-オール (5.00 g、49.9 mmol) を含む溶液を添加し、得られた混合物を－60℃で15分間攪拌した。その後、Et₃N (34.7 mL、250 mmol) を添加した。環境温度で20分間攪拌した後、混合物の反応をDCM及びH₂Oで停止した後、混合物を抽出 (Et₂Oで2回) 及び洗浄 (ブラインで1回) した。一緒にした有機層を脱水 (Na₂SO₄) してから、減圧下で濃縮することで、表題化合物を得た。表題化合物は、さらに精製することなく、次の段階に使用した。

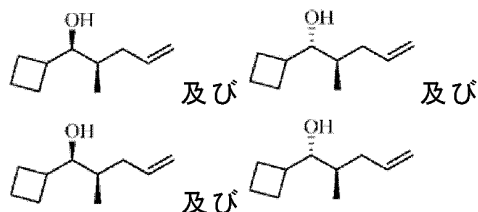
10

【0298】

段階2：(1R, 2R)－1-シクロブチル-2-メチルペンタ-4-エン-1-オール、及び(1R, 2S)－1-シクロブチル-2-メチルペンタ-4-エン-1-オール、及び(1S, 2R)－1-シクロブチル-2-メチルペンタ-4-エン-1-オール、及び(1S, 2S)－1-シクロブチル-2-メチルペンタ-4-エン-1-オール

20

【化187】



THF (30 mL) 中に(R)－2-メチルペンタ-4-エナール、及び(S)－2-メチルペンタ-4-エナール (5 g、50.9 mmol) (実施例183、段階1) を含む溶液に対して、シクロブチルマグネシウムブロミド (17.8 g、112 mmol) を－78℃で添加した。反応物をそのまま室温まで温めた。室温で3時間攪拌した後、反応物の反応を停止し (飽和NH₄Cl)、反応物を抽出 (Et₂Oで2回) 及び洗浄 (ブラインで1回) した。一緒にした有機層を脱水 (Na₂SO₄) してから、減圧下で濃縮した。残留物を、40 gのISCO goldカラムに供してCombiflash (登録商標) によって精製し、EtOAc／ヘキサンを0%～30%として溶出することで、表題化合物 (4.2 g、27.2 mmol) を得た。

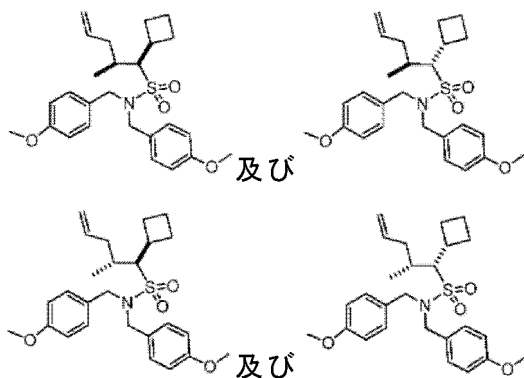
30

【0299】

段階2：(1S, 2R)－1-シクロブチル-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)－2-メチルペンタ-4-エン-1-スルホンアミド、及び(1R, 2R)－1-シクロブチル-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)－2-メチルペンタ-4-エン-1-スルホンアミド、及び(1S, 2S)－1-シクロブチル-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)－2-メチルペンタ-4-エン-1-スルホンアミド、及び(1R, 2S)－1-シクロブチル-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)－2-メチルペンタ-4-エン-1-スルホンアミド

40

【化 1 8 8】



10

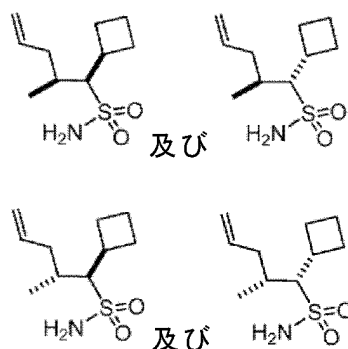
表題化合物は、中間体 E E 2 2、段階 3～6 に記載したものと同様の手順に従って、(1 R, 2 R) - 1 - シクロブチル - 2 - メチルペンタ - 4 - エン - 1 - オール、(1 R, 2 S) - 1 - シクロブチル - 2 - メチルペンタ - 4 - エン - 1 - オール、(1 S, 2 R) - 1 - シクロブチル - 2 - メチルペンタ - 4 - エン - 1 - オール、及び (1 S, 2 S) - 1 - シクロブチル - 2 - メチルペンタ - 4 - エン - 1 - オール (段階 2 由来) の混合物から調製した。

【0 3 0 0】

段階 3 : (1 S, 2 R) - 1 - シクロブチル - 2 - メチルペンタ - 4 - エン - 1 - スルホンアミド、及び (1 R, 2 R) - 1 - シクロブチル - 2 - メチルペンタ - 4 - エン - 1 - スルホンアミド、及び (1 S, 2 S) - 1 - シクロブチル - 2 - メチルペンタ - 4 - エン - 1 - スルホンアミド、及び (1 R, 2 S) - 1 - シクロブチル - 2 - メチルペンタ - 4 - エン - 1 - スルホンアミド

20

【化 1 8 9】



30

表題化合物は、実施例 2 6、段階 2 に記載したものと同様の手順に従って、(1 S, 2 R) - 1 - シクロブチル - N, N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルペンタ - 4 - エン - 1 - スルホンアミド、(1 R, 2 R) - 1 - シクロブチル - N, N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルペンタ - 4 - エン - 1 - スルホンアミド、(1 S, 2 S) - 1 - シクロブチル - N, N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルペンタ - 4 - エン - 1 - スルホンアミド、及び (1 R, 2 S) - 1 - シクロブチル - N, N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルペンタ - 4 - エン - 1 - スルホンアミド (段階 2 由来) の混合物から合成した。

40

【0 3 0 1】

段階 4 : (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S, 12' S) - 6 - クロロ - 12' - シクロブチル - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R, 12' R) - 6 - クロロ - 12' -

50

ーシクロブチル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3,4-ジヒドロ-2H,15'-
H-スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザ
テトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,16,18,
24]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド、または

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-クロロ-12'-
ーシクロブチル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3,4-ジヒドロ-2H,15'-
H-スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザ
テトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,16,18,
24]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド、または

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-クロロ-12'-
ーシクロブチル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3,4-ジヒドロ-2H,15'-
H-スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザ
テトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,16,18,
24]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド

表題化合物は、実施例2、段階1及び段階2に記載したものと同様の手順に従って、(S)-6'-クロロ-5-(((1R,2R)-2-((S,E)-1-ヒドロキシヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3',4,4',5-テトラヒドロ-2H,2'H-スピロ[ベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3,1'-ナフタレン]-7-カルボン酸(中間体AA12)、ならびに(1S,2R)-1-シクロブチル-2-メチルペンタ-4-エン-1-スルホンアミド、(1R,2R)-1-シクロブチル-2-メチルペンタ-4-エン-1-スルホンアミド、(1S,2S)-1-シクロブチル-2-メチルペンタ-4-エン-1-スルホンアミド、及び(1R,2S)-1-シクロブチル-2-メチルペンタ-4-エン-1-スルホンアミド(段階3由来)の混合物から調製した。残留物を、40gのISCORGOLDカラムに供してCombiflash(登録商標)によって精製し、EtOAc(0.5%のAcOH含有)/ヘキサンを10%~100%として溶出することで、粗生成物を早めに溶出する異性体として得た。この粗生成物を逆相分取HPLC(Gemini(商標)分取C₁₈5µmカラムを使用し、H₂O中のMeCN含量を50%~90%とする濃度勾配溶出であり、両溶媒が0.1%のTFAを含む30分の方法)によって精製することで、表題化合物の1つを白色の泡沫として得た。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.26(br. s., 1H), 7.71(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.16(dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.09(d, J=2.3 Hz, 1H), 6.95-6.89(m, 3H), 5.91(ddd, J=3.8, 8.9, 15.0 Hz, 1H), 5.70(dd, J=8.1, 15.2 Hz, 1H), 4.25(dd, J=3.8, 8.1 Hz, 1H), 4.12-4.05(m, 3H), 3.84(m, 1H), 3.68(d, J=14.3 Hz, 1H), 3.25(d, J=14.3 Hz, 1H), 3.09-3.02(m, 1H), 3.00-2.89(m, 1H), 2.82-2.70(m, 2H), 2.47-2.38(m, 1H), 2.36-2.12(m, 5H), 2.06-1.94(m, 6H), 1.88-1.77(m, 4H), 1.73-1.62(m, 1H), 1.49-1.32(m, 2H), 1.08(d, J=6.8 Hz, 3H); m/z(ESI, 陽イオン) 639(M+H)⁺。

【0302】

[実施例56]. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-クロロ-12'-シクロブチル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3,4-ジヒドロ-2H,15'-H-スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,16,18,24]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド、または

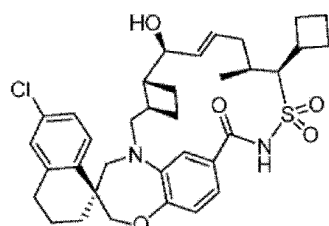
(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) - 6-クロロ-12'-
シクロブチル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'
H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザ
テトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18,
24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) - 6-クロロ-12'-
シクロブチル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'
H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザ
テトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18,
24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

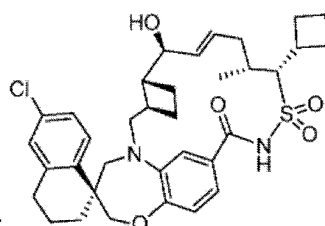
10

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) - 6-クロロ-12'-
シクロブチル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'
H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザ
テトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18,
24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化190】

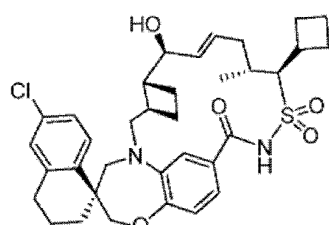


または

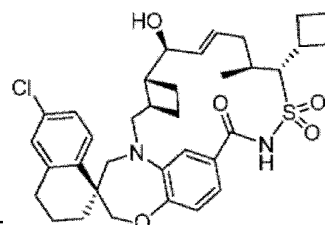


20

または



または



30

表題化合物の1つは、実施例55に記載したように、Combi-Flash（登録商
標）による分離を使用して、第2（遅めの）溶出異性体として得た。¹H NMR（4
00MHz, CD₂Cl₂）δ ppm 8.10（br. s., 1H）,
7.73 - 7.67（m, 1H）, 7.17（m, 1H）, 7.11
- 7.05（m, 2H）, 6.97 - 6.89（m, 2H）, 6.0
1（m, 1H）, 5.65（dd, J=6.1, 15.5 Hz, 1H）
, 4.18（m, 1H）, 4.13 - 4.01（m, 2H）, 3.7
5（m, 2H）, 3.60（m, 1H）, 3.40（m, 1H）, 3
.25（m, 1H）, 2.92（m, 1H）, 2.83 - 2.72（
m, 2H）, 2.53（m, 2H）, 2.35 - 1.56（m, 16
H）, 1.44（m, 1H）, 1.15 - 1.03（m, 3H）; m
/z（ESI, 陽イオン）639（M+H）⁺。

40

【0303】

[実施例57]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) - 6-
クロロ-12'-シクロブチル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ
-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1
, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8
, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または
(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) - 6-クロロ-12'

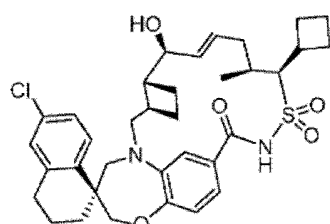
50

ーシクロブチル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3,4-ジヒドロ-2H,15'-H-スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,16,18,24]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド、または

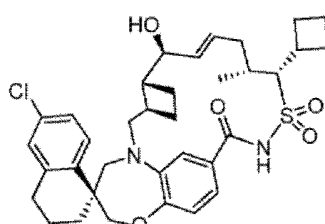
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-クロロ-12'-シクロブチル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3,4-ジヒドロ-2H,15'-H-スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,16,18,24]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド、または

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-クロロ-12'-シクロブチル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3,4-ジヒドロ-2H,15'-H-スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,16,18,24]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド

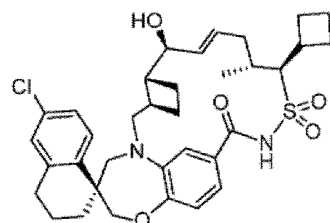
【化191】



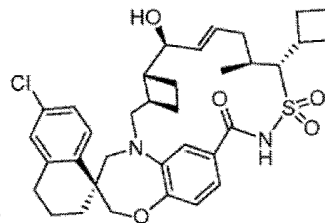
または



または



または



表題化合物の1つは、実施例55に記載したように、Combi-Flash（登録商標）による分離を使用して、第3（遅めの）溶出異性体として得た。¹H NMR（400MHz, CD₂Cl₂）δ ppm 8.22（br. s., 1H）, 7.67（d, J=8.4 Hz, 1H）, 7.58（m, 1H）, 7.15（dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H）, 7.10（d, J=2.2 Hz, 1H）, 6.94 - 6.88（m, 2H）, 5.78 - 5.61（m, 2H）, 4.26 - 4.18（m, 2H）, 4.07（d, J=11.0 Hz, 1H）, 4.02 - 3.87（m, 2H）, 3.72（m, 1H）, 3.36（m, 1H）, 3.14（m, 1H）, 3.00 - 1.60（m, 21H）, 1.55 - 1.40（m, 1H）, 1.10（d, J=6.7 Hz, 3H）; m/z（ESI, 陽イオン）639（M+H）⁺。

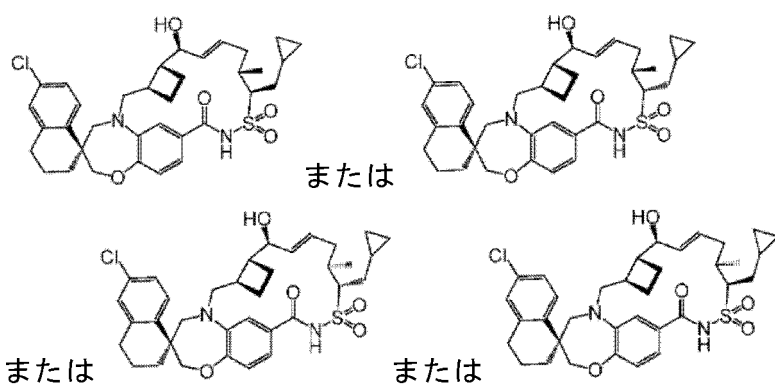
【0304】

[実施例58]. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-クロロ-12'-（シクロブチルメチル）-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3,4-ジヒドロ-2H,15'-H-スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,16,18,24]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド、または

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-クロロ-12'-

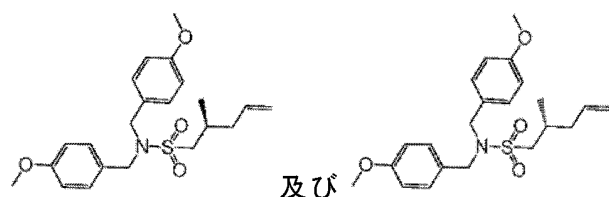
- (シクロプロピルメチル) - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ -
 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1,
 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8,
 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または
 (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R, 12' R) - 6 - クロロ - 12' -
 - (シクロプロピルメチル) - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ -
 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1,
 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8,
 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または
 (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R, 12' S) - 6 - クロロ - 12' -
 - (シクロプロピルメチル) - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ -
 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1,
 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8,
 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド
 【化 192】

10



20

段階 1 : (2 S) - N, N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルペンター 4 - エ
 ン - 1 - スルホンアミド、及び (2 R) - N, N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 2 -
 メチル - 4 - ペンテン - 1 - スルホンアミド
 【化 193】



30

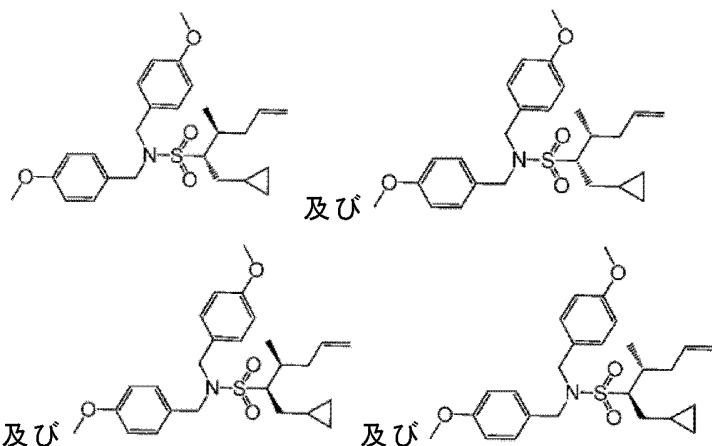
表題化合物は、実施例 26、段階 1 に記載したものと同様の手順に従って、中間体 E E
 12、及びペンター 4 - エン - 2 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネートから調製した。

【0305】

段階 2 : (2 S, 3 R) - 1 - シクロプロピル - N, N - ビス (4 - メトキシベンジル)
 - 3 - メチル - 5 - ヘキセン - 2 - スルホンアミド、及び (2 R, 3 S) - 1 - シクロプ
 ロピル - N, N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 5 - ヘキセン - 2 - スル
 ホンアミド、及び
 (2 R, 3 R) - 1 - シクロプロピル - N, N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 3 - メ
 チル - 5 - ヘキセン - 2 - スルホンアミド、及び (2 S, 3 S) - 1 - シクロプロピル -
 N, N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 5 - ヘキセン - 2 - スルホンアミ
 ド

40

【化194】



10

THF中に(2S)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-メチルペンター4-エン-1-スルホンアミド、及び(2R)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-メチルペンター4-エン-1-スルホンアミド(600mg、1.49mmol)を含む溶液に対して、ヘキサン中に2.5Nのブチリチウムを含む溶液(0.624mL、1.561mmol)をN₂雰囲気下、-78℃で添加した。反応物を-78℃で15分間攪拌した後、THF(1mL)中に(ブロモメチル)-シクロプロパン(0.288mL、2.97mmol)を含む溶液を添加した。反応混合物を-78℃で1時間攪拌した後、そのまま環境温度まで温めた。混合物の反応をH₂Oで停止し、混合物をEtOAcで抽出した。有機層をH₂Oで洗浄してから脱水(Na₂SO₄)した。溶媒を蒸発させ、得られた残留物をクロマトグラフィー(SiO₂ゲル、10~50%、EtOAc/ヘキサン)によって精製することで、表題化合物を無色の液体として得た。

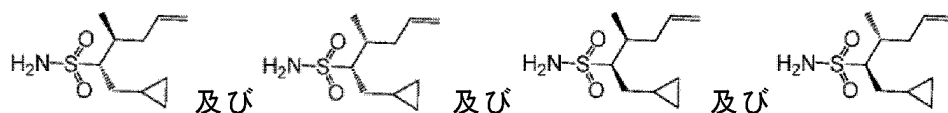
20

【0306】

段階3：(120637-9)：(2S, 3S)-1-シクロプロピル-3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド、及び(2S, 3R)-1-シクロプロピル-3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド、及び(2R, 3S)-1-シクロプロピル-3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド、及び(2R, 3R)-1-シクロプロピル-3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド

30

【化195】



(2S, 3R)-1-シクロプロピル-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-3-メチル-5-ヘキセン-2-スルホンアミド、(2R, 3S)-1-シクロプロピル-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-3-メチル-5-ヘキセン-2-スルホンアミド、(2R, 3R)-1-シクロプロピル-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-3-メチル-5-ヘキセン-2-スルホンアミド、及び(2S, 3S)-1-シクロプロピル-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-3-メチル-5-ヘキセン-2-スルホンアミドの混合物(510mg、1.11mmol)を、アニソール(1.81g、16.7mmol)を含むTFA(3.81g、33.4mmol)で処理した。混合物を攪拌し、40℃で18時間加熱した後、濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィー(SiO₂ゲル、ヘキサン/EtOAc、9:1~1:1)によって精製することで、表題化合物を薄茶色の油として得た。

40

【0307】

段階4：(3S)-6'-クロロ-N-(((2R, 3S)-1-シクロプロピル-3-メチル-5-ヘキセン-2-イル)スルホニル)-5-(((1R, 2R)-2-((1S, 2E)-1-ヒドロキシ-2-ヘキセン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3'

50

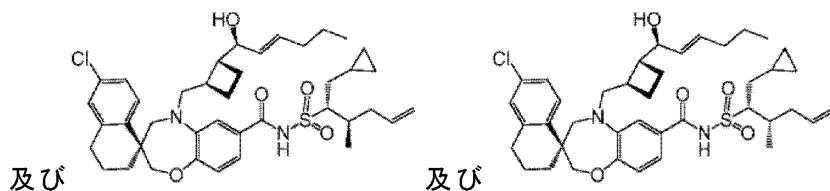
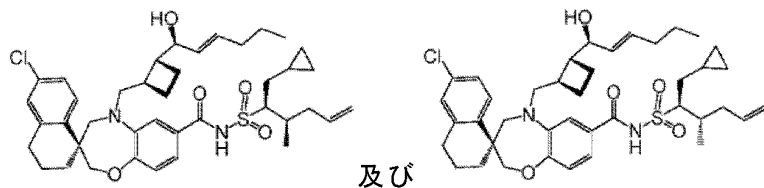
, 4, 4', 5-テトラヒドロ-2'H-スピロ [1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] -7-カルボキサミド、及び

(3S)-6'-クロロ-N-((2R, 3R)-1-シクロプロピル-3-メチル-5-ヘキセン-2-イル)スルホニル)-5-((1R, 2R)-2-((1S, 2E)-1-ヒドロキシ-2-ヘキセン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2'H-スピロ [1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] -7-カルボキサミド、及び

(3S)-6'-クロロ-N-((2S, 3S)-1-シクロプロピル-3-メチル-5-ヘキセン-2-イル)スルホニル)-5-((1R, 2R)-2-((1S, 2E)-1-ヒドロキシ-2-ヘキセン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2'H-スピロ [1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] -7-カルボキサミド、及び

(3S)-6'-クロロ-N-((2S, 3R)-1-シクロプロピル-3-メチル-5-ヘキセン-2-イル)スルホニル)-5-((1R, 2R)-2-((1S, 2E)-1-ヒドロキシ-2-ヘキセン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2'H-スピロ [1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] -7-カルボキサミド

【化196】



(S)-6'-クロロ-5-((1R, 2S)-2-((S, E)-1-ヒドロキシヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] -7-カルボン酸 (中間体AA12A, 250mg, 0.49mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (141mg, 0.74mmol)、DMAP (90mg, 0.74mmol)、及びEt₃N (0.20mL, 1.47mmol)を含むDCM (1mL)に対して、(2S, 3S)-1-シクロプロピル-3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド、(2S, 3R)-1-シクロプロピル-3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド、(2R, 3S)-1-シクロプロピル-3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミド、及び(2R, 3R)-1-シクロプロピル-3-メチルヘキサ-5-エン-2-スルホンアミドの混合物 (160mg, 0.74mmol)を添加した。反応混合物を環境温度で3日間攪拌した。その後、混合物をDCMで希釈し、H₂Oを添加した。有機層を脱水(MgSO₄)してから濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィー(SiO₂ゲル、1:0~1:1、ヘキサン/EtOAc+0.5%のHOAc)によって精製することで、表題化合物を得た。

【0308】

段階5: (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-12'-(シクロプロピルメチル)-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チ

ア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) - 6-クロロ-12'- (シクロプロピルメチル) - 7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) - 6-クロロ-12'- (シクロプロピルメチル) - 7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) - 6-クロロ-12'- (シクロプロピルメチル) - 7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド

RBFに対して、(3S) - 6'-クロロ-n-((2R, 3S) - 1-シクロプロピル-3-メチル-5-ヘキセン-2-イル) スルホニル) - 5-((1R, 2R) - 2-((1S, 2E) - 1-ヒドロキシ-2-ヘキセン-1-イル) シクロブチル) メチル) - 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2'H-スピロ [1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] - 7-カルボキサミド、(3S) - 6'-クロロ-n-((2R, 3R) - 1-シクロプロピル-3-メチル-5-ヘキセン-2-イル) スルホニル) - 5-((1R, 2R) - 2-((1S, 2E) - 1-ヒドロキシ-2-ヘキセン-1-イル) シクロブチル) メチル) - 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2'H-スピロ [1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] - 7-カルボキサミド、(3S) - 6'-クロロ-n-((2S, 3S) - 1-シクロプロピル-3-メチル-5-ヘキセン-2-イル) スルホニル) - 5-((1R, 2R) - 2-((1S, 2E) - 1-ヒドロキシ-2-ヘキセン-1-イル) シクロブチル) メチル) - 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2'H-スピロ [1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] - 7-カルボキサミド、及び (3S) - 6'-クロロ-n-((2S, 3R) - 1-シクロプロピル-3-メチル-5-ヘキセン-2-イル) スルホニル) - 5-((1R, 2R) - 2-((1S, 2E) - 1-ヒドロキシ-2-ヘキセン-1-イル) シクロブチル) メチル) - 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2'H-スピロ [1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] - 7-カルボキサミドの上記混合物 (210 mg、0.30 mmol) を含む DCE (100 mL) を充填した。アルゴン を 15 分間 フラスコへと通気した後、均一溶液に対して、Hoveyda-Grubbs II (65 mg、0.35 mmol) を添加し、フラスコの内容物を 50℃で 18 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、通気によって空気をフラスコへと 2 分間導入した。溶媒を蒸発させ、未精製の残留物を逆相分取 HPLC (Gemini (商標) 分取 C₁₈ 5 μm カラムを使用し、H₂O 中の MeCN 含量を 25%~75% とする濃度勾配溶出であり、両溶媒が 0.1% の TFA を含む 30 分の方法) によって精製することで、表題化合物を第 1 溶出異性体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.08 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.99 (br s, 1 H), 6.97 - 6.89 (m, 2 H), 5.97 - 5.88 (m, 1 H), 5.72 (dd, J=8.1, 15.2 Hz, 1 H), 4.30 - 4.22 (m, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 3.82 (d, J=14.9

10

20

30

40

50

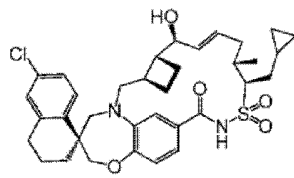
Hz, 1 H), 3.69 (d, $J=14.2$ Hz, 1 H), 3.26 (d, $J=14.2$ Hz, 1 H), 3.06 (br s, 1 H), 2.85 – 2.71 (m, 2 H), 2.53 – 2.39 (m, 1 H), 2.33 (5重項, $J=8.7$ Hz, 1 H), 2.27 – 2.12 (m, 2 H), 2.09 – 1.86 (m, 5 H), 1.86 – 1.77 (m, 3 H), 1.75 – 1.61 (m, 1 H), 1.50 – 1.31 (m, 2 H), 1.23 – 1.12 (m, 1 H), 1.05 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.63 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 0.35 – 0.25 (m, 1 H), 0.13 – 0.06 (m, 1 H)。m/z (ESI, 陽イオン) 639.2 (M + H)⁺。 10

【0309】

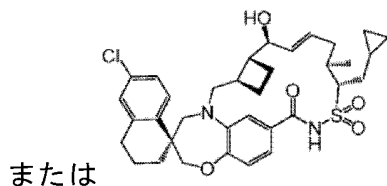
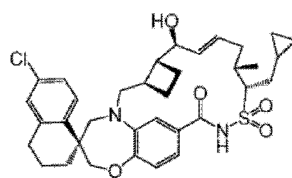
[実施例59]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) – 6-クロロ-12' – (シクロプロピルメチル) – 7' – ヒドロキシ-11' – メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H – スピロ [ナフタレン-1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン13', 13' – ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) – 6-クロロ-12' – (シクロプロピルメチル) – 7' – ヒドロキシ-11' – メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H – スピロ [ナフタレン-1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン13', 13' – ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) – 6-クロロ-12' – (シクロプロピルメチル) – 7' – ヒドロキシ-11' – メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H – スピロ [ナフタレン-1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン13', 13' – ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) – 6-クロロ-12' – (シクロプロピルメチル) – 7' – ヒドロキシ-11' – メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H – スピロ [ナフタレン-1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン13', 13' – ジオキシド 30

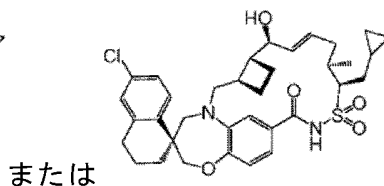
【化197】



または



または



または

表題化合物は、実施例58における逆相分取HPLCによる分離から、単一異性体 (第2溶出ピーク) として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17 (br s, 1 H), 7.79 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.24 – 7.15 (m, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 6.98 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.67 (br s, 1 H), 5.98 (d, $J=14.2$ Hz, 1 H), 5.58 (d, $J=14.2$ Hz, 1 H), 5.38 (br s, 1 H), 5.15 – 5.01 (m, 2 H), 4.87 – 4.73 (m, 1 H), 4.63 – 4.49 (m, 1 H), 4.33 (5重項, $J=8.7$ Hz, 1 H), 4.27 – 4.12 (m, 2 H), 4.09 – 3.86 (m, 5 H), 3.86 – 3.77 (m, 3 H), 3.75 – 3.61 (m, 1 H), 3.50 – 3.31 (m, 2 H), 3.23 – 3.12 (m, 1 H), 3.05 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 2.63 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 2.35 – 2.25 (m, 1 H), 2.13 – 2.06 (m, 1 H)。m/z (ESI, 陽イオン) 639.2 (M + H)⁺。 50

1 H), 6.03 (m, 1 H), 5.66 (dd, $J=6.4$, 15.2 Hz, 1 H), 4.32 – 4.02 (m, 3 H), 3.91 – 3.82 (m, 1 H), 3.80 – 3.72 (m, 1 H), 3.63 (m, 1 H), 3.42 – 3.38 (m, 1 H), 3.30 – 3.20 (m, 1 H), 2.85 – 2.73 (m, 2 H), 2.55 – 2.50 (m, 2 H), 2.29 (br s, 1 H), 2.20 – 2.15 (m, 1 H), 2.10 – 1.60 (m, 9 H), 1.55 – 1.43 (m, 2 H), 1.42 – 1.35 (m, 1 H), 1.13 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 0.61 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 0.30 – 0.25 (m, 1 H), 0.15 – 0.11 (m, 1 H)。m/z (ESI, 陽イオン) 639.2 (M+H)⁺。

【0310】

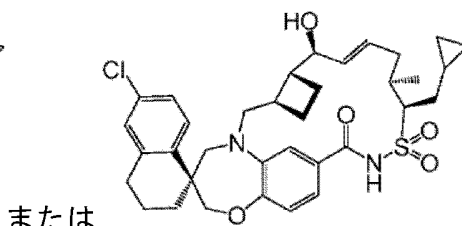
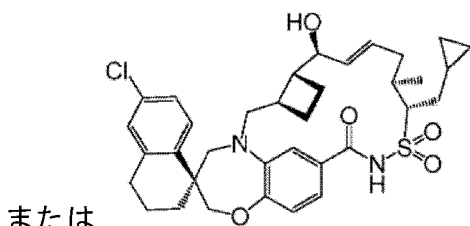
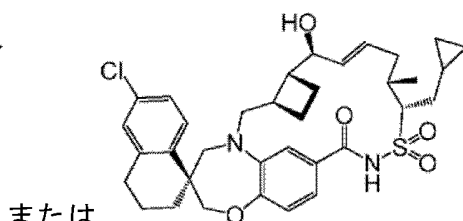
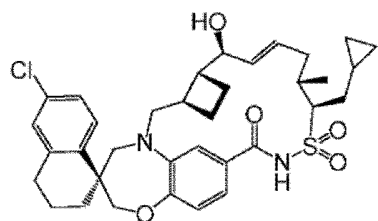
[実施例60]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) – 6-クロロ-12' – (シクロプロピルメチル) – 7' – ヒドロキシ-11' – メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン13', 13' – ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) – 6-クロロ-12' – (シクロプロピルメチル) – 7' – ヒドロキシ-11' – メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン13', 13' – ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) – 6-クロロ-12' – (シクロプロピルメチル) – 7' – ヒドロキシ-11' – メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン13', 13' – ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) – 6-クロロ-12' – (シクロプロピルメチル) – 7' – ヒドロキシ-11' – メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン13', 13' – ジオキシド

【化198】



表題化合物は、実施例58における逆相分取HPLCによる分離から、単一異性体（第

10

20

30

40

50

3 溶出ピーク)として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.19 (br s, 1 H), 7.72 (br s, 1 H), 7.65 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J=2.2$, 8.6 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.92 (s, 2 H), 5.72 (dd, $J=3.7$, 15.7 Hz, 1 H), 5.55 (br s, 1 H), 4.27 – 4.20 (m, 2 H), 4.20 – 4.14 (m, 1 H), 4.14 – 4.10 (m, 1 H), 4.00 – 3.88 (m, 1 H), 3.79 (d, $J=12.7$ Hz, 1 H), 3.30 (d, $J=13.9$ Hz, 1 H), 3.10 (d, $J=15.7$ Hz, 1 H), 2.80 – 2.70 (m, 2 H), 2.58 – 2.39 (m, 2 H), 2.35 – 2.06 (m, 3 H), 2.05 – 1.93 (m, 3 H), 1.90 – 1.62 (m, 4 H), 1.70 – 1.64 (m, 1 H), 1.51 – 1.30 (m, 2 H), 1.24 – 1.15 (m, 1 H), 1.11 (d, $J=5.1$ Hz, 3 H), 0.71 – 0.50 (m, 2 H), 0.31 (qd, $J=4.8$, 9.4 Hz, 1 H), 0.15 (qd, $J=4.6$, 9.3 Hz, 1 H)。m/z (ESI, 陽イオン) 639.2 (M+H) $^+$ 。

【0311】

[実施例 61]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) – 6 – クロロ – 12' – (シクロプロピルメチル) – 7' – ヒドロキシ – 11' – メチル – 3, 4 – ジヒドロ – 2H, 15'H – スピロ [ナフタレン – 1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン 13', 13' – ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) – 6 – クロロ – 12' – (シクロプロピルメチル) – 7' – ヒドロキシ – 11' – メチル – 3, 4 – ジヒドロ – 2H, 15'H – スピロ [ナフタレン – 1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン 13', 13' – ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) – 6 – クロロ – 12' – (シクロプロピルメチル) – 7' – ヒドロキシ – 11' – メチル – 3, 4 – ジヒドロ – 2H, 15'H – スピロ [ナフタレン – 1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン 13', 13' – ジオキシド、または

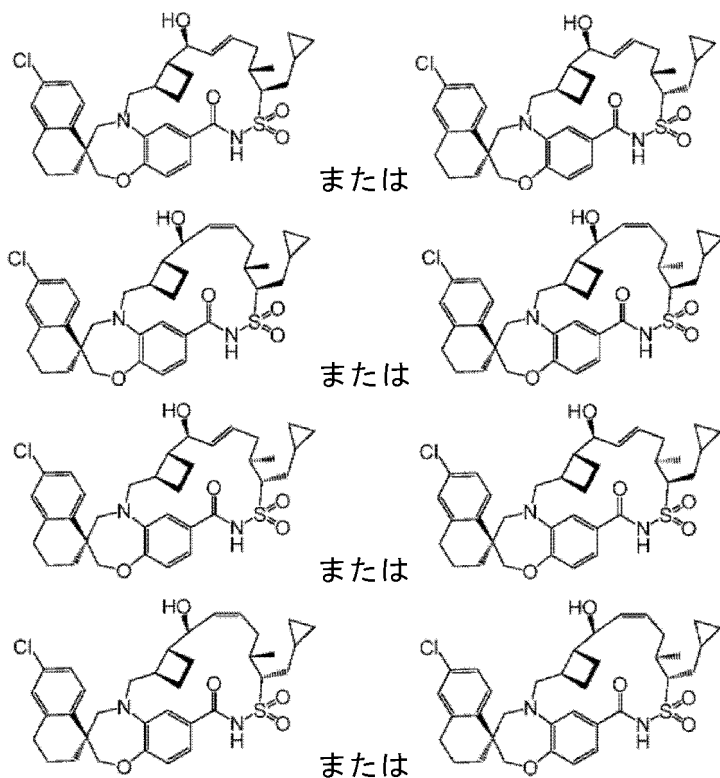
(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) – 6 – クロロ – 12' – (シクロプロピルメチル) – 7' – ヒドロキシ – 11' – メチル – 3, 4 – ジヒドロ – 2H, 15'H – スピロ [ナフタレン – 1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン 13', 13' – ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'Z, 11'S, 12'R) – 6 – クロロ – 12' – (シクロプロピルメチル) – 7' – ヒドロキシ – 11' – メチル – 3, 4 – ジヒドロ – 2H, 15'H – スピロ [ナフタレン – 1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン 13', 13' – ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'Z, 11'S, 12'S) – 6 – クロロ – 12' – (シクロプロピルメチル) – 7' – ヒドロキシ – 11' – メチル – 3, 4 – ジヒドロ – 2H, 15'H – スピロ [ナフタレン – 1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン 13', 13' – ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'Z, 11'R, 12'R) - 6-クロロ-12' -
 - (シクロプロピルメチル) - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ -
 2H, 15'H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1,
 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8,
 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または
 (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'Z, 11'R, 12'S) - 6-クロロ-12' -
 - (シクロプロピルメチル) - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ -
 2H, 15'H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1,
 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8,
 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド
 【化199】

10



20

30

表題化合物は、実施例58における逆相分取HPLCによる分離から、単一異性体（第4溶出ピーク）として得た。¹H NMR（500 MHz, CDCl₃） δ ppm 7.72（d, J=11 Hz, 1H）, 7.50 - 7.44（m, 1H）, 7.21 - 7.16（m, 1H）, 7.15 - 7.05（m, 2H）, 7.00（d, J=8.3 Hz, 1H）, 5.75（m, 1H）, 5.54（m, 1H）, 4.42（br s, 1H）, 4.16 - 4.01（m, 2H）, 3.90（d, J=15.2 Hz, 1H）, 3.80 - 3.60（m, 2H）, 3.25 - 3.04（m, 2H）, 2.87 - 2.70（m, 2H）, 2.27 - 2.10（m, 3H）, 2.09 - 1.52（m, 9H）, 1.53 - 1.39（m, 3H）, 1.21 - 1.14（m, 1H）, 1.08（d, J=6.8 Hz, 3H）, 0.71 - 0.50（m, 2H）, 0.31 - 0.20（m, 1H）, 0.16 - 0.10（m, 1H）。m/z（ESI, 陽イオン）639.2（M+H）⁺。

40

【0312】

[実施例62]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) - 6-
 クロロ-12' - (シクロプロピルメチル) - 7' - メトキシ - 11' - メチル - 3, 4

50

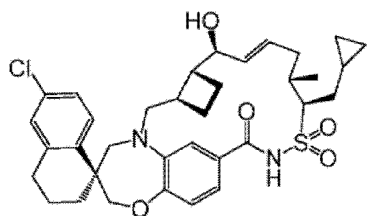
—ジヒドロ—2H, 15'-H—スピロ〔ナフタレン—1, 22'—〔20〕オキサ〔13〕チア〔1, 14〕ジアザテトラシクロ〔14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}〕ペンタコサ〔8, 16, 18, 24〕テトラエン〕—15'—オン13', 13'—ジオキシド、または

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S, 12' S) - 6-クロロ-12'-
-(シクロプロピルメチル)-7'-メトキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2
H, 15' H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 1
4] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 1
6, 18, 24] テトラエン] -15'-オン 13', 13'-ジオキシド、または

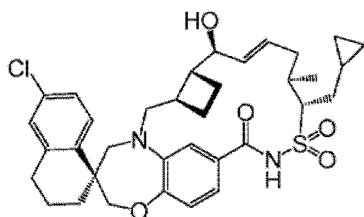
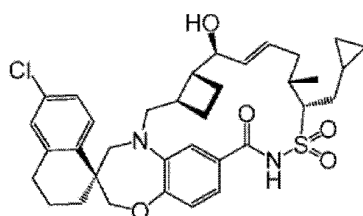
(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R, 12' R) - 6-クロロ-12'-
-(シクロプロピルメチル)-7'-メトキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2
H, 15' H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 1
4] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 1
6, 18, 24] テトラエン] -15'-オン 13', 13'-ジオキシド、または

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R, 12' S) - 6-クロロ-12'-
- (シクロプロピルメチル) - 7'-メトキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2
H, 15' H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 1
4] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 1
6, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド

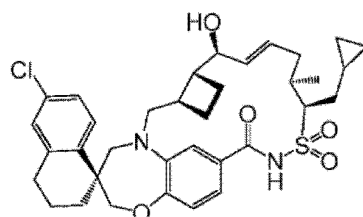
【化 2 0 0】



または



または



または

15 mL の R B F に対して、鉱物油中に60%の水素化ナトリウムを含む分散液(8.3 mg、0.203 mmol)、及び(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) - 6-クロロ-12'-(シクロプロピルメチル)-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 h, 15'h-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキソド、または(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) - 6-クロロ-12'-(シクロプロピルメチル)-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 h, 15'h-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキソド、または(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) - 6-クロロ-12'-(シクロプロピルメチル)-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 h, 15'h-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキソド、または(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S)

10

20

30

40

50

2'-S)-6-クロロ-12'-(シクロプロピルメチル)-7'-ヒドロキシ-11'-
 -メチル-3,4-ジヒドロ-2h,15'h-スピロ[ナフタレン-1,22'-[2
 0]オキサ[13]チア[1,14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,16,18,24]テトラエン]-15'-オン13',
 13'-ジオキシド(13mg、0.020mmol)を含むTHF(1mL)を0℃で
 添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、MeI(6.32μl、0.102mm
 ol)を添加した。混合物を攪拌し、そのまま0℃から環境温度まで18時間温めた後、
 1.0NのHCl水溶液で混合物の反応を停止してから、混合物をEtOAcで抽出した
 。有機層を脱水(MgSO₄)してから濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(SiO
 2ゲル、10~40%、EtOAc+10%のメタノール/ヘキサン)によって精製する
 ことで、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD
 Cl₃) δ ppm 8.08 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.4
 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1 H)
 , 7.10 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.96 - 6.90 (m,
 3 H), 5.90 - 5.70 (m, 1 H), 5.53 (dd,
 J=9.8, 14.5 Hz, 1 H), 4.32 (dd, J=4.7,
 7.0 Hz, 1 H), 4.10 (s, 2 H), 3.83 (d, J=
 15.1 Hz, 1 H), 3.74 - 3.66 (m, 2 H), 3.2
 8 - 3.20 (m, 4 H), 3.02 (dd, J=10.2, 15.
 3 Hz, 1 H), 2.84 - 2.71 (m, 2 H), 2.51 -
 2.43 (m, 1 H), 2.39 - 2.18 (m, 3 H), 2.
 14 - 1.92 (m, 4 H), 1.90 - 1.75 (m, 3 H)
 , 1.65 - 1.50 (m, 2 H), 1.47 - 1.35 (m,
 2 H), 1.25 - 1.18 (m, 1 H), 1.05 (d, J=6
 .8 Hz, 3 H), 0.67 - 0.58 (m, 2 H), 0.34
 - 0.26 (m, 1 H), 0.12 - 0.04 (m, 1 H)。m/
 z (ESI, 陽イオン) 653.2 (M+H)⁺。

【0313】

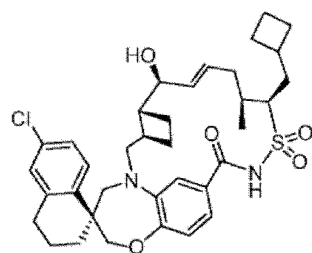
[実施例63]. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-
 クロロ-12'-(シクロブチルメチル)-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3,4
 -ジヒドロ-2H,15'H-スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]
]チア[1,14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペン
 タコサ[8,16,18,24]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシ
 ド、または

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-クロロ-12'
 -(シクロブチルメチル)-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3,4-ジヒドロ-2
 H,15'H-スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,1
 4]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,1
 6,18,24]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド、または

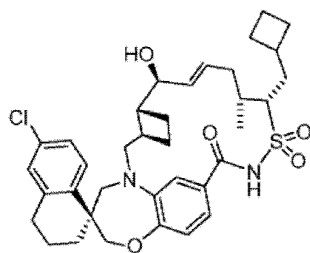
(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'R)-6-クロロ-12'
 -(シクロブチルメチル)-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3,4-ジヒドロ-2
 H,15'H-スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,1
 4]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,1
 6,18,24]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド、または

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-クロロ-12'
 -(シクロブチルメチル)-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3,4-ジヒドロ-2
 H,15'H-スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,1
 4]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,1
 6,18,24]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド

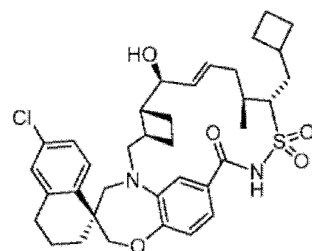
【化 2 0 1】



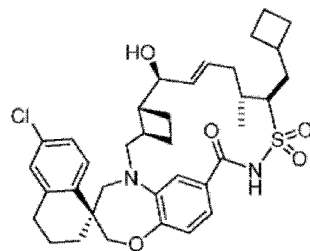
または



または

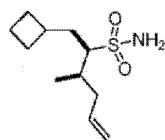


または

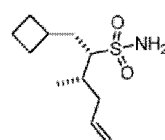


段階 1 : (2 R, 3 R) - 1 - シクロブチル - 3 - メチルヘキサ - 5 - エン - 2 - スルホンアミド、及び (2 S, 3 S) - 1 - シクロブチル - 3 - メチルヘキサ - 5 - エン - 2 - スルホンアミド、及び (2 R, 3 S) - 1 - シクロブチル - 3 - メチルヘキサ - 5 - エン - 2 - スルホンアミド、及び (2 S, 3 R) - 1 - シクロブチル - 3 - メチルヘキサ - 5 - エン - 2 - スルホンアミド

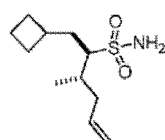
【化 2 0 2】



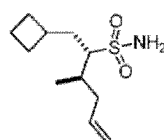
及び



及び



及び



表題化合物は、実施例 58、段階 2 ~ 3 に記載したものと類似の手順に従って、(R) - N, N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルペンタ - 4 - エン - 1 - スルホンアミド、及び (S) - N, N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルペンタ - 4 - エン - 1 - スルホンアミド、ならびに (ブロモメチル) シクロブタンから調製した。

【0 3 1 4】

段階 2 : (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R, 12' S) - 6 - クロロ - 12' - (シクロブチルメチル) - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S, 12' R) - 6 - クロロ - 12' - (シクロブチルメチル) - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R, 12' R) - 6 - クロロ - 12' - (シクロブチルメチル) - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または

10

20

30

40

50

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S, 12' S) - 6 - クロロ - 12' - (シクロブチルメチル) - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド

表題化合物は、実施例 58、段階 4～5 に記載したものと類似の手順によって、(S) - 6' - クロロ - 5 - ((1 R, 2 R) - 2 - ((S, E) - 1 - ヒドロキシヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) シクロブチル) メチル) - 3', 4, 4', 5 - テトラヒドロ - 2 H, 2' H - スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3, 1' - ナフタレン] - 7 - カルボン酸 (中間体 AA 12)、ならびに (2 R, 3 R) - 1 - シクロブチル - 3 - メチルヘキサ - 5 - エン - 2 - スルホンアミド、(2 S, 3 S) - 1 - シクロブチル - 3 - メチルヘキサ - 5 - エン - 2 - スルホンアミド、(2 R, 3 S) - 1 - シクロブチル - 3 - メチルヘキサ - 5 - エン - 2 - スルホンアミド、及び (2 S, 3 R) - 1 - シクロブチル - 3 - メチルヘキサ - 5 - エン - 2 - スルホンアミド (段階 1 由来) の混合物から調製した。残留物を逆相分取 HPLC (Gemini (商標) 分取 C₁₈ 5 μm カラムを使用し、H₂O 中の MeCN 含量を 50%～95% とする濃度勾配溶出であり、両溶媒が 0.1% の TFA を含む 30 分の方法) によって精製することで、表題化合物の 1 つを早めに溶出する異性体として得た。当該異性体は、白色の泡沫であった。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 3H), 5.82 - 5.68 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 4.1, 7.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.93 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.68 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 9.4, 15.3 Hz, 1H), 2.83 - 2.68 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 4H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.98 - 1.52 (m, 12H), 1.48 - 1.33 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H); m/z (ESI, 陽イオン) 653 (M+H)⁺。

【0315】

[実施例 64]. (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R, 12' S) - 6 - クロロ - 12' - (シクロブチルメチル) - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S, 12' R) - 6 - クロロ - 12' - (シクロブチルメチル) - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R, 12' R) - 6 - クロロ - 12' - (シクロブチルメチル) - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S, 12' S) - 6 - クロロ - 12' - (シクロブチルメチル) - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2

10

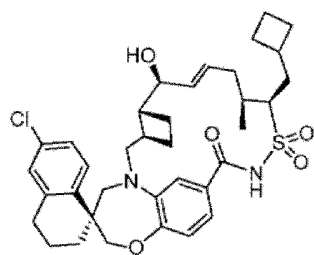
20

30

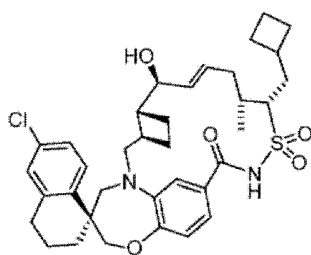
40

50

H, 15'-H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド
【化203】

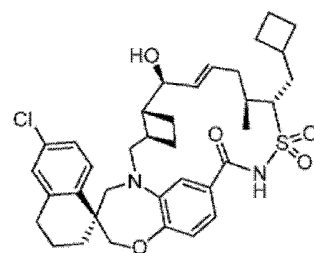


または

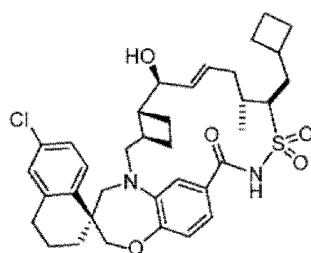


10

または



または



20

表題化合物の1つは、実施例63に記載したように逆相分取HPLCを使用して、第2 (遅めの) 溶出異性体として得た。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.05 (s, J=7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.65 (dd, J=6.1, 15.1 Hz, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.43 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.35 - 2.10 (m, 5H), 2.08 - 1.96 (m, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 6H), 1.79 - 1.65 (m, 5H), 1.47 (d, J=15.3 Hz, 1H), 1.16 - 1.07 (m, 3H); m/z (ESI, 陽イオン) 653 (M+H)⁺。

30

【0316】

[実施例65]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-(2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

40

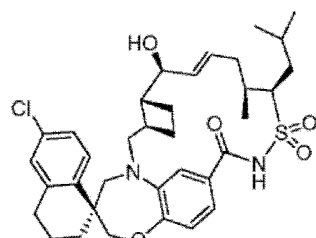
(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-(2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-(2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 1

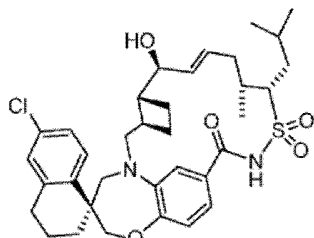
50

4] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または
 (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-(2-メチルプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド

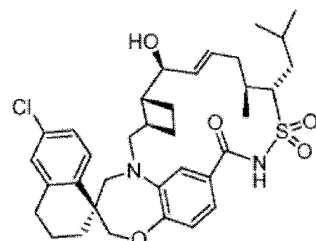
【化204】



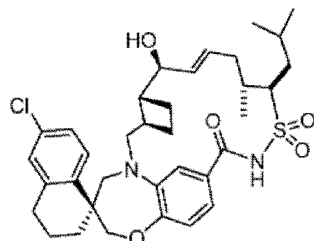
または



または

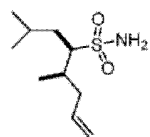


または

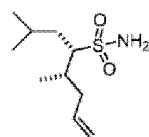


段階1: (4R, 5R) -2, 5-ジメチルオクタ-7-エン-4-スルホンアミド、及び (4S, 5S) -2, 5-ジメチルオクタ-7-エン-4-スルホンアミド、及び (4R, 5S) -2, 5-ジメチルオクタ-7-エン-4-スルホンアミド、及び (4S, 5R) -2, 5-ジメチルオクタ-7-エン-4-スルホンアミド

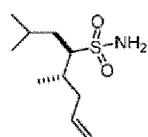
【化205】



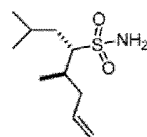
及び



及び



及び



表題化合物は、実施例58、段階2～3に記載したものと類似の手順によって、(R) -N, N-ビス(4-メトキシベンジル) -2-メチルペンタ-4-エン-1-スルホンアミド、及び (S) -N, N-ビス(4-メトキシベンジル) -2-メチルペンタ-4-エン-1-スルホンアミド (実施例58、段階1)、ならびにイソブチルブロミドから調製した。

【0317】

段階2: (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-(2-メチルプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-(2-メチルプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-(2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または
(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-(2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド

10

表題化合物は、実施例58、段階4～5に記載したものと類似の手順によって、(S) - 6'-クロロ-5-((1R, 2R)-2-((S, E)-1-ヒドロキシヘキサ-2-エン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2H, 2'H-スピロ [ベンゾ [b] [1, 4]オキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] - 7-カルボン酸 (中間体AA12)、ならびに(4R, 5R)-2, 5-ジメチルオクター-7-エン-4-スルホンアミド、(4S, 5S)-2, 5-ジメチルオクター-7-エン-4-スルホンアミド、及び(4S, 5R)-2, 5-ジメチルオクター-7-エン-4-スルホンアミド (段階1由来) の混合物から調製した。残留物を逆相分取HPLC (Gemini (商標) 分取C₁₈ 5 µmカラムを使用し、H₂O中のMeCN含量を50%～95%とする濃度勾配溶出であり、両溶媒が0.1%のTFAを含む30分の方法) によって精製することで、表題化合物の1つを、早めに溶出する異性体として得た。当該異性体は、白色の泡沫であった。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 3H), 5.86 - 5.78 (m, 1H), 5.76 - 5.68 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.69 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.26 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.05 (dd, J=9.4, 15.3 Hz, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.46 - 2.28 (m, 2H), 2.18 - 1.91 (m, 8H), 1.88 - 1.76 (m, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.46 - 1.31 (m, 2H), 1.04 - 0.98 (m, 9H); m/z (ESI, 陽イオン) 641 (M+H)⁺。

20

30

【0318】

[実施例66]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-(2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

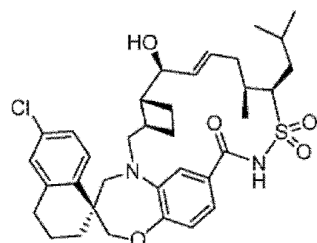
40

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-(2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または
(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-(2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 1

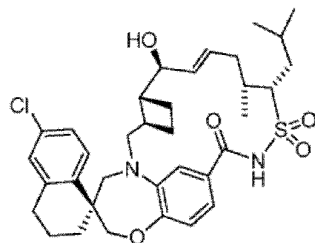
50

4] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または
 (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-(2-メチルプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド

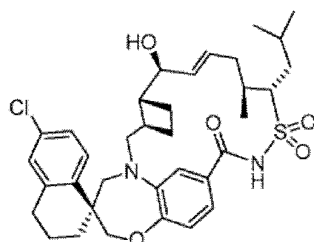
【化206】



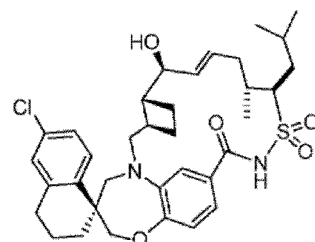
または



または



または



表題化合物の1つは、実施例65に記載したように、逆相分取HPLCを使用して、単一異性体（第2の、遅めの、溶出ピーク）として得た。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.11 - 8.04 (m, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.65 (dd, J=6.4, 15.4 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.07 (q, J=12.2 Hz, 2H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.43 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.07 - 1.82 (m, 9H), 1.81 - 1.65 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 3H), 1.09 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.05 - 0.93 (m, 6H); m/z (ESI, 陽イオン) 641 (M+H)⁺.

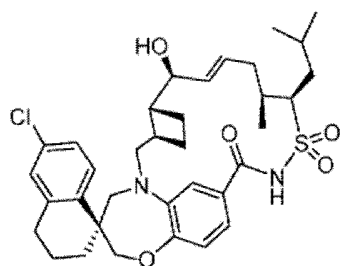
【0319】

[実施例67]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-(2-メチルプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

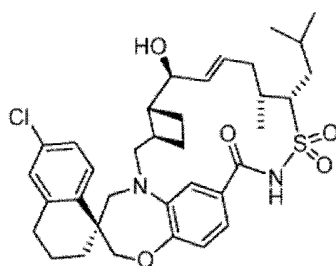
(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) -6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-(2-メチルプロピル)-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-(2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または
(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-(2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド
【化207】

10

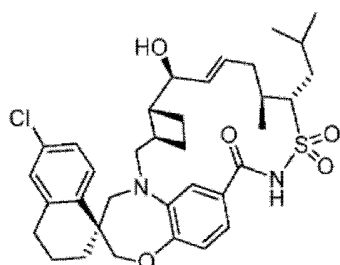


または

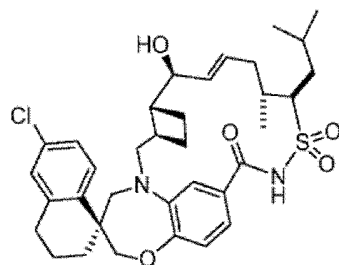


または

20



または



表題化合物の1つは、実施例65に記載したように、逆相分取HPLCを使用して、単一異性体（第3溶出ピーク）として得た。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.17 (br. s., 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.73 - 5.66 (m, 2H), 4.43 (br. s., 1H), 4.23 (s, 2H), 4.15 - 4.04 (m, 4H), 3.90 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 2.51 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.88 (m, 10H), 1.06 - 1.00 (m, 9H) m/z (ESI, 陽イオン) 641 (M+H)⁺。

30

40

【0320】

[実施例68]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-プロピル-3,4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または
(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) - 6-クロロ-7'-

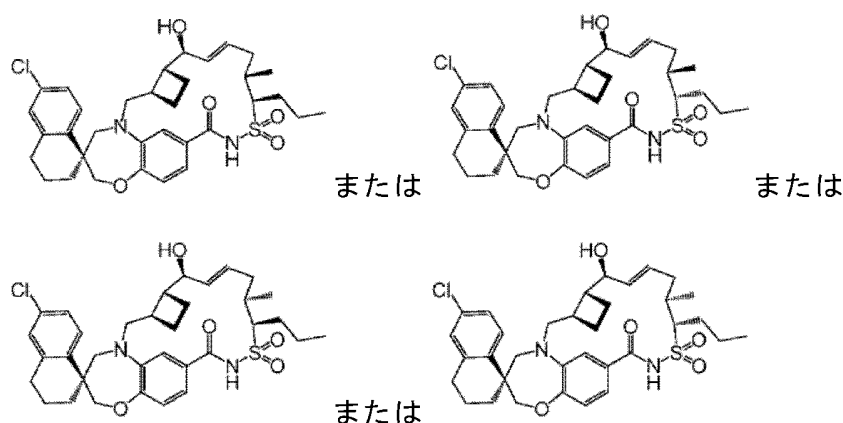
50

ヒドロキシ-11'-メチル-12'-プロピル-3,4-ジヒドロ-2H,15'H-
スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザテ
ラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,16,18,24]
]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド、または

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)-6-クロロ-7'-
ヒドロキシ-11'-メチル-12'-プロピル-3,4-ジヒドロ-2H,15'H-
スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザテ
ラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,16,18,24]
]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド、または

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'R,12'S)-6-クロロ-7'-
ヒドロキシ-11'-メチル-12'-プロピル-3,4-ジヒドロ-2H,15'H-
スピロ[ナフタレン-1,22'-[20]オキサ[13]チア[1,14]ジアザテ
ラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8,16,18,24]
]テトラエン]-15'-オン13',13'-ジオキシド

【化208】



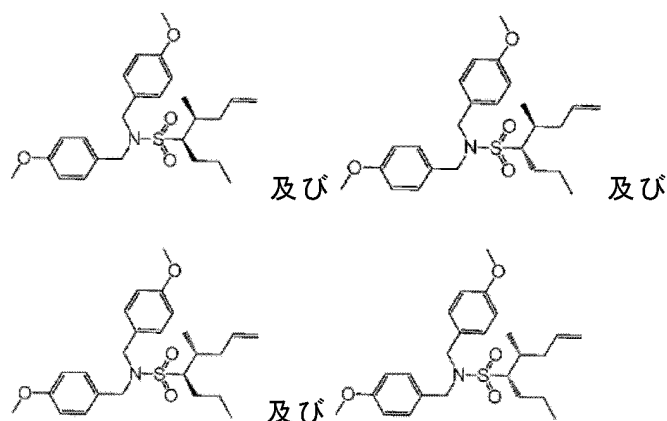
段階1: (4R,5S)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-5-メチル-7-オ
クテン-4-スルホンアミド、及び

(4S,5S)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-5-メチル-7-オクテン-
4-スルホンアミド、及び

(4S,5R)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-5-メチル-7-オクテン-
4-スルホンアミド、及び

(4R,5R)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-5-メチル-7-オクテン-
4-スルホンアミド、及び

【化209】



表題化合物は、実施例58、段階2に記載したものと同様の手順に従って、1-ブロモ
プロパンを使用し、(2S)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-メチルペン

ター 4-エン-1-スルホンアミド、及び (2R)-N, N-ビス (4-メトキシベンジル)-2-メチルペンター 4-エン-1-スルホンアミド (実施例 58、段階 1 由来) から調製した。

【0321】

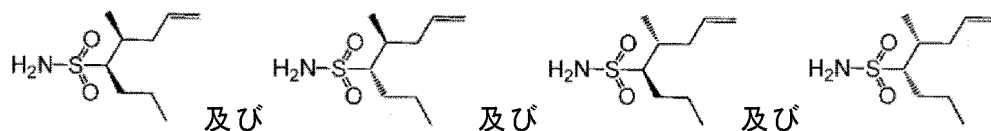
段階 2: (4R, 5S)-5-メチル-7-オクテン-4-スルホンアミド、及び

(4R, 5R)-5-メチル-7-オクテン-4-スルホンアミド、及び

(4S, 5S)-5-メチル-7-オクテン-4-スルホンアミド、及び

(4S, 5R)-5-メチル-7-オクテン-4-スルホンアミド

【化210】



10

表題化合物は、実施例 58、段階 3 に記載したものと同様の手順によって、(4R, 5S)-N, N-ビス (4-メトキシベンジル)-5-メチル-7-オクテン-4-スルホンアミド、(4S, 5S)-N, N-ビス (4-メトキシベンジル)-5-メチル-7-オクテン-4-スルホンアミド、(4S, 5R)-N, N-ビス (4-メトキシベンジル)-5-メチル-7-オクテン-4-スルホンアミド、及び (4R, 5R)-N, N-ビス (4-メトキシベンジル)-5-メチル-7-オクテン-4-スルホンアミドの混合物から調製した。

20

【0322】

段階 3: (3S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-(((1S, 2E, 5R, 6S)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイル-2-ノネン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2'H-スピロ [1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸、及び

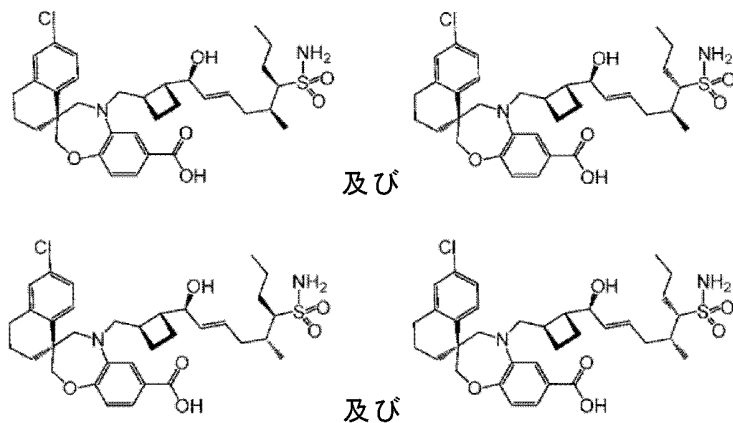
(3S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-(((1S, 2E, 5R, 6R)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイル-2-ノネン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2'H-スピロ [1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸、及び

30

(3S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-(((1S, 2E, 5S, 6S)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイル-2-ノネン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2'H-スピロ [1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸、及び

(3S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-(((1S, 2E, 5S, 6R)-1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイル-2-ノネン-1-イル)シクロブチル)メチル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2'H-スピロ [1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボン酸

【化 2 1 1】



10

1, 2ジクロロエタン (2 mL) 中に (S) - 6' - クロロ - 5 - (((1 R, 2 S) - 2 - ((S, E) - 1 - ヒドロキシヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) シクロブチル) メチル) - 3', 4, 4', 5 - テトラヒドロ - 2 H, 2' H - スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3, 1' - ナフタレン] - 7 - カルボン酸 (中間体 AA 12 A、120 mg、0.24 mmol)、(4 R, 5 S) - 5 - メチル - 7 - オクテン - 4 - スルホンアミド、(4 R, 5 R) - 5 - メチル - 7 - オクテン - 4 - スルホンアミド、(4 S, 5 S) - 5 - メチル - 7 - オクテン - 4 - スルホンアミド、及び (4 S, 5 R) - 5 - メチル - 7 - オクテン - 4 - スルホンアミドの混合物 (段階 2 由来、121 mg、0.59 mmol) を含む混合物に対して、反応フラスコへとアルゴンを 20 分間通気することによって、アルゴンを導入した。その後、Hoveyda - Grubbs II を添加した。混合物を環境温度で 2 時間攪拌してから濃縮し、残留物をクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル、9 : 1 ~ 0 : 1、ヘキサン / 0.3% AcOH + EtOAc) によって精製することで、表題化合物として灰色の油を得た。

20

【0 3 2 3】

段階 4 : (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S, 12' R) - 6 - クロロ - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 12' - プロピル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または

30

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R, 12' R) - 6 - クロロ - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 12' - プロピル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S, 12' S) - 6 - クロロ - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 12' - プロピル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または

40

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R, 12' S) - 6 - クロロ - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 12' - プロピル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド

1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド、HCl (98 mg、0.51 mmol)、及び DMAP (41.7 mg、0.341 mmol) を含む 0℃ の DCM (80 mL) に対して、(3 S) - 6' - クロロ - 5 - (((1 R, 2 R) - 2

50

- ((1S, 2E, 5R, 6S) - 1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイル-2-ノネン-1-イル) シクロブチル) メチル) - 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2'-H-スピロ [1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] - 7-カルボン酸、(3S) - 6'-クロロ-5-((1R, 2R) - 2-((1S, 2E, 5R, 6R) - 1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイル-2-ノネン-1-イル) シクロブチル) メチル) - 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2'-H-スピロ [1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] - 7-カルボン酸、(3S) - 6'-クロロ-5-((1R, 2R) - 2-((1S, 2E, 5S, 6S) - 1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイル-2-ノネン-1-イル) シクロブチル) メチル) - 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2'-H-スピロ [1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] - 7-カルボン酸、及び(3S) - 6'-クロロ-5-((1R, 2R) - 2-((1S, 2E, 5S, 6R) - 1-ヒドロキシ-5-メチル-6-スルファモイル-2-ノネン-1-イル) シクロブチル) メチル) - 3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2'-H-スピロ [1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1'-ナフタレン] - 7-カルボン酸の混合物 (110mg、0.170mmol) を添加した。その後、反応混合物をそののまま環境温度まで温め、18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、未精製の残留物をクロマトグラフィー (SiO₂ ゲル、9:1~0:1、ヘキサン/EtOAc+0.3% AcOH) によって精製することで、灰色の油 (65mg) を得た。逆相分取HPLC (Gemini (商標) 分取C₁₈ 5µmカラムを使用し、H₂O中のMeCN含量を25%~75%とする濃度勾配溶出であり、両溶媒が0.1%のTFAを含む30分の方法) によって油をさらに精製することで、第1溶出異性体を、白色の固体である表題化合物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=2.0, 8.6 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.98 - 6.88 (m, 3 H), 5.93 - 5.85 (m, 1 H), 5.72 (dd, J=7.9, 15.3 Hz, 1 H), 4.26 (dd, J=4.0, 8.2 Hz, 1 H), 4.16 - 4.06 (m, 3 H), 3.83 (d, J=14.9 Hz, 1 H), 3.70 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 3.24 (d, J=14.2 Hz, 1 H), 3.03 (dd, J=9.8, 15.2 Hz, 1 H), 2.83 - 2.72 (m, 2 H), 2.45 (dd, J=3.7, 8.6 Hz, 1 H), 2.32 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 2.16 - 1.94 (m, 7 H), 1.91 - 1.74 (m, 5 H), 1.74 - 1.62 (m, 2 H), 1.40 (t, J=12.8 Hz, 1 H), 1.10 - 0.98 (m, 6 H)。m/z (ESI, 陽イオン) 627.2 (M+H)⁺。

【0324】

[実施例69]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテ

ラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24]
] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) -6-クロロ-7'-
ヒドロキシ-11'-メチル-12'-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-
スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテト
ラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24]
] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

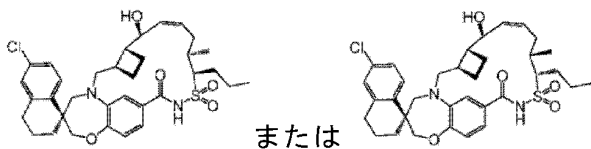
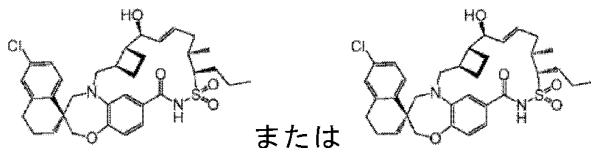
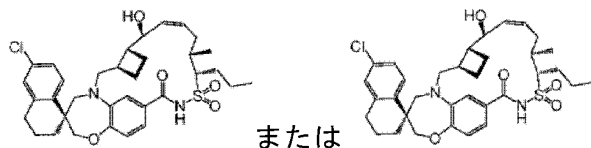
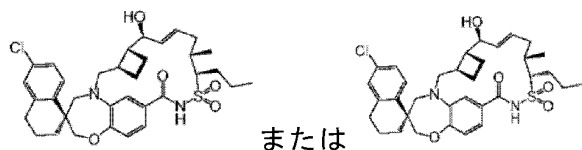
(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) -6-クロロ-7'-
ヒドロキシ-11'-メチル-12'-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-
スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテト
ラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24]
] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'Z, 11'R, 12'R) -6-クロロ-7'-
ヒドロキシ-11'-メチル-12'-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-
スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテト
ラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24]
] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'Z, 11'S, 12'S) -6-クロロ-7'-
ヒドロキシ-11'-メチル-12'-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-
スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテト
ラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24]
] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'Z, 11'R, 12'S) -6-クロロ-7'-
ヒドロキシ-11'-メチル-12'-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-
スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテト
ラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24]
] テトラエン] -15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化212】



表題化合物は、実施例68における逆相分取HPLCによる分離から、第2溶出異性体
として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.71
(d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.11 - 7.08 (m, 1 H

10

20

30

40

50

), 7.00 – 6.87 (m, 2 H), 6.84 (br s, 1 H), 6.14 (br s, 1 H), 5.81 (br s, 1 H), 4.23 (br s, 1 H), 4.19 – 4.04 (m, 3 H), 3.69 (d, $J=14.4$ Hz, 2 H), 3.58 (br s, 1 H), 3.40 – 3.18 (br, 2 H), 3.15 – 3.00 (br s, 1 H), 2.85 – 2.70 (m, 2 H), 2.44 (br s, 1 H), 2.35 (br s, 2 H), 2.18 (br s, 1 H), 2.10 – 1.90 (m, 3 H), 1.80 – 1.63 (m, 6 H), 1.63 – 1.54 (m, 1 H), 1.48 (br s, 1 H), 1.11 (br s, 3 H), 1.05 – 0.99 (m, 3 H)。m/z (ESI, 陽イオン) 627.2 (M+H)⁺。

【0325】

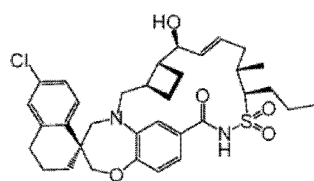
[実施例70]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-プロピル-3,4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-プロピル-3,4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

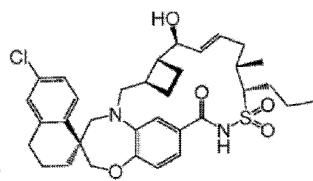
(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-プロピル-3,4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) – 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-12'-プロピル-3,4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ [14.7.2.0³, 6.0¹⁹, 2⁴]ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15'-オン13', 13'-ジオキシド

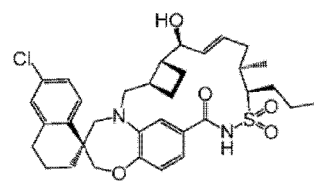
【化213】



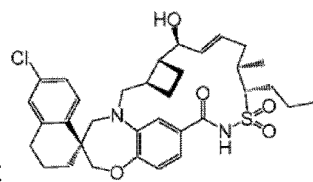
または



または



または



表題化合物は、実施例68における逆相分取HPLCによる分離から、第3溶出異性体として得た。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (br s, 1 H), 7.70 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.23 – 7.16 (m, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 6.97 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.66 (br s, 1 H), 6.08 (br s, 1 H), 5.66 (dd, $J=6.2, 15.3$ Hz

, 1 H), 4.21 (br s, 1 H), 4.15 – 4.00 (m, 2 H), 3.83 – 3.60 (m, 3 H), 3.42 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 3.25 (br s, 1 H), 2.85 – 2.74 (m, 2 H), 2.60 – 2.47 (m, 2 H), 2.38 – 2.18 (m, 2 H), 2.15 – 2.00 (m, 3 H), 2.00 – 1.58 (m, 9 H), 1.46 (br s, 1 H), 1.17 – 1.08 (m, 3 H), 1.07 – 0.96 (m, 3 H)。m/z (ESI, 陽イオン) 627.2 (M+H)⁺。

【0326】

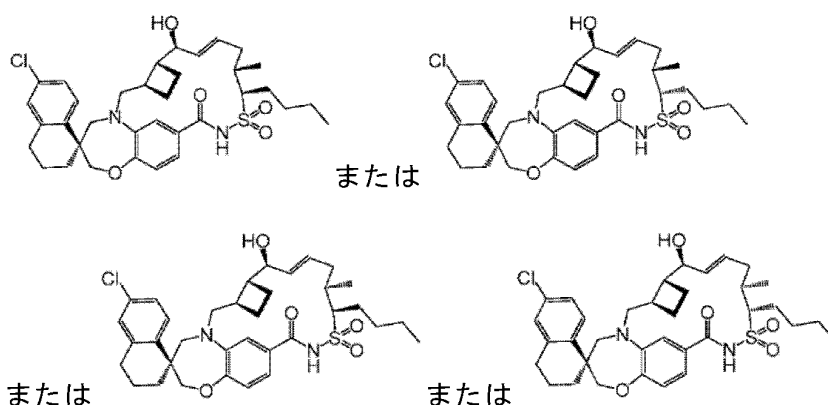
[実施例71]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) – 12' – ブチル – 6 – クロロ – 7' – ヒドロキシ – 11' – メチル – 3, 4 – ジヒドロ – 2H, 15'H – スピロ [ナフタレン – 1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン 13', 13' – ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S) – 12' – ブチル – 6 – クロロ – 7' – ヒドロキシ – 11' – メチル – 3, 4 – ジヒドロ – 2H, 15'H – スピロ [ナフタレン – 1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン 13', 13' – ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R) – 12' – ブチル – 6 – クロロ – 7' – ヒドロキシ – 11' – メチル – 3, 4 – ジヒドロ – 2H, 15'H – スピロ [ナフタレン – 1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン 13', 13' – ジオキシド、または

(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S) – 12' – ブチル – 6 – クロロ – 7' – ヒドロキシ – 11' – メチル – 3, 4 – ジヒドロ – 2H, 15'H – スピロ [ナフタレン – 1, 22' – [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン 13', 13' – ジオキシド

【化214】



段階1: (4S, 5R) – N, N – ビス (4 – メトキシベンジル) – 4 – メチル – 1 – ノネン – 5 – スルホンアミド、及び

(4R, 5R) – N, N – ビス (4 – メトキシベンジル) – 4 – メチル – 1 – ノネン – 5 – スルホンアミド、及び

(4S, 5S) – N, N – ビス (4 – メトキシベンジル) – 4 – メチル – 1 – ノネン – 5 – スルホンアミド、及び

(4R, 5S) – N, N – ビス (4 – メトキシベンジル) – 4 – メチル – 1 – ノネン – 5 – スルホンアミド

表題化合物は、実施例 58、段階 2 に記載したものと同様の手順に従って、1-ブロモブタンを使用して、(2S)-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-メチルペンタ-4-エン-1-スルホンアミド、及び(2R)-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-メチルペンタ-4-エン-1-スルホンアミド(実施例 58、段階 1 由来)から調製した。

【0327】

段階 2: (4S, 5R)-4-メチル-1-ノネン-5-スルホンアミド、及び

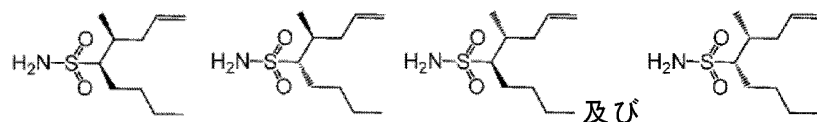
(4S, 5R)-4-メチル-1-ノネン-5-スルホンアミド、及び

(4S, 5R)-4-メチル-1-ノネン-5-スルホンアミド、及び

(4S, 5R)-4-メチル-1-ノネン-5-スルホンアミド

10

【化 215】



表題化合物は、実施例 58、段階 3 に記載したものと同様の手順によって、(4S, 5R)-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-メチル-1-ノネン-5-スルホンアミド、(4R, 5R)-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-メチル-1-ノネン-5-スルホンアミド、(4S, 5S)-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-メチル-1-ノネン-5-スルホンアミド、(4R, 5S)-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-メチル-1-ノネン-5-スルホンアミドの混合物から調製した。

20

【0328】

段階 3: (3S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((1S, 2E)-1-ヒドロキシ-2-ヘキセン-1-イル)シクロブチル)メチル)-N-(((2R, 3S)-3-(2-プロペン-1-イル)-2-ヘプタニル)スルホニル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2'H-スピロ[1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミド、及び

(3S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((1S, 2E)-1-ヒドロキシ-2-ヘキセン-1-イル)シクロブチル)メチル)-N-(((2R, 3S)-3-(2-プロペン-1-イル)-2-ヘプタニル)スルホニル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2'H-スピロ[1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミド、及び

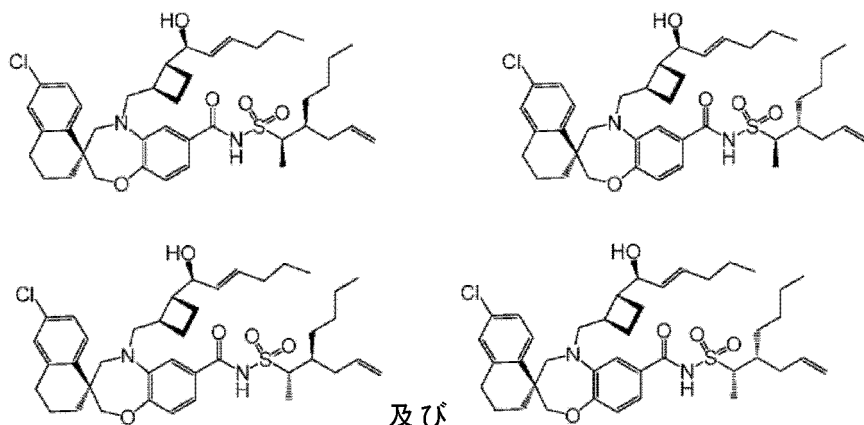
30

(3S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((1S, 2E)-1-ヒドロキシ-2-ヘキセン-1-イル)シクロブチル)メチル)-N-(((2R, 3S)-3-(2-プロペン-1-イル)-2-ヘプタニル)スルホニル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2'H-スピロ[1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミド、及び

(3S)-6'-クロロ-5-(((1R, 2R)-2-((1S, 2E)-1-ヒドロキシ-2-ヘキセン-1-イル)シクロブチル)メチル)-N-(((2R, 3S)-3-(2-プロペン-1-イル)-2-ヘプタニル)スルホニル)-3', 4, 4', 5-テトラヒドロ-2'H-スピロ[1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1'-ナフタレン]-7-カルボキサミド

40

【化 2 1 6】



10

表題化合物は、実施例 58、段階 4 に記載したものと同様の手順を使用して、(4 S, 5 R) - 4 - メチル - 1 - ノネン - 5 - スルホンアミド、(4 R, 5 R) - 4 - メチル - 1 - ノネン - 5 - スルホンアミド、(4 S, 5 S) - 4 - メチル - 1 - ノネン - 5 - スルホンアミド、及び (4 R, 5 R) - 4 - メチル - 1 - ノネン - 5 - スルホンアミドの混合物 (段階 2)、ならびに (S) - 6' - クロロ - 5 - ((1 R, 2 S) - 2 - ((S, E) - 1 - ヒドロキシヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) シクロブチル) メチル - 3', 4, 4', 5 - テトラヒドロ - 2 H, 2' H - スピロ [ベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3, 1' - ナフタレン] - 7 - カルボン酸 (中間体 AA 12 A) から調製した。

20

【0 3 2 9】

段階 4: (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S, 12' R) - 12' - ブチル - 6 - クロロ - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S, 12' S) - 12' - ブチル - 6 - クロロ - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または

30

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R, 12' R) - 12' - ブチル - 6 - クロロ - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または

(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R, 12' S) - 12' - ブチル - 6 - クロロ - 7' - ヒドロキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド

40

表題化合物は、実施例 58、段階 5 に記載したものと同様の手順を使用して、(3 S) - 6' - クロロ - 5 - ((1 R, 2 R) - 2 - ((1 S, 2 E) - 1 - ヒドロキシ - 2 - ヘキセン - 1 - イル) シクロブチル) メチル - N - ((2 R, 3 S) - 3 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 2 - ヘプタニル) スルホニル - 3', 4, 4', 5 - テトラヒドロ - 2' H - スピロ [1, 5 - ベンゾオキサゼピン - 3, 1' - ナフタレン] - 7 - カルボキサミド、及び (3 S) - 6' - クロロ - 5 - ((1 R, 2 R) - 2 - ((1 S, 2 E) - 1 - ヒドロキシ - 2 - ヘキセン - 1 - イル) シクロブチル) メチル - N - ((2 R, 3 S) - 3 - (2 - プロペン - 1 - イル) - 2 - ヘプタニル) スルホニル - 3

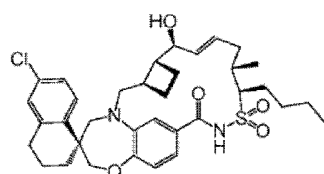
50

’, 4, 4’, 5-テトラヒドロ-2’H-スピロ [1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1’-ナフタレン] -7-カルボキサミド、及び (3S) -6’-クロロ-5-(((1R, 2R) -2-((1S, 2E) -1-ヒドロキシ-2-ヘキセン-1-イル) シクロブチル) メチル) -N-(((R, 3S) -3-(2-プロペン-1-イル) -2-ヘプタニル) スルホニル) -3’, 4, 4’, 5-テトラヒドロ-2’H-スピロ [1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1’-ナフタレン] -7-カルボキサミド、及び (3S) -6’-クロロ-5-(((1R, 2R) -2-((1S, 2E) -1-ヒドロキシ-2-ヘキセン-1-イル) シクロブチル) メチル) -N-(((2R, 3S) -3-(2-プロペン-1-イル) -2-ヘプタニル) スルホニル) -3’, 4, 4’, 5-テトラヒドロ-2’H-スピロ [1, 5-ベンゾオキサゼピン-3, 1’-ナフタレン] -7-カルボキサミドの上記混合物から調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)
 δ ppm 8.07 (br s, 1 H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.11 - 7.09 (m, 1 H), 6.99 - 6.87 (m, 3 H), 5.93 - 5.86 (m, 1 H), 5.72 (dd, J=8.2, 15.3 Hz, 1 H), 4.26 (dd, J=3.9, 8.3 Hz, 1 H), 4.13 - 4.07 (m, 3 H), 3.83 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 3.70 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 3.24 (d, J=14.2 Hz, 1 H), 3.03 (dd, J=9.5, 15.2 Hz, 1 H), 2.83 - 2.72 (m, 2 H), 2.51 - 2.39 (m, 1 H), 2.32 (t, J=9.4 Hz, 1 H), 2.20 - 1.64 (m, 6 H), 1.63 - 1.63 (m, 7 H), 1.63 - 1.53 (m, 1 H), 1.50 - 1.33 (m, 3 H), 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3 H)。m/z (ESI, 陽イオン) 641.2 (M+H)⁺。

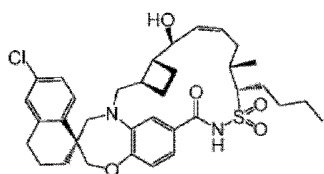
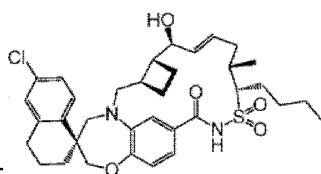
【0330】

[実施例72]. (1S, 3’R, 6’R, 7’S, 8’Z, 11’R, 12’R) -12’-ブチル-6-クロロ-7’-ヒドロキシ-11’-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15’H-スピロ [ナフタレン-1, 22’-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15’-オン13’, 13’-ジオキシド、または
 (1S, 3’R, 6’R, 7’S, 8’Z, 11’R, 12’S) -12’-ブチル-6-クロロ-7’-ヒドロキシ-11’-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15’H-スピロ [ナフタレン-1, 22’-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15’-オン13’, 13’-ジオキシド、または
 (1S, 3’R, 6’R, 7’S, 8’Z, 11’S, 12’R) -12’-ブチル-6-クロロ-7’-ヒドロキシ-11’-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15’H-スピロ [ナフタレン-1, 22’-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15’-オン13’, 13’-ジオキシド、または
 (1S, 3’R, 6’R, 7’S, 8’Z, 11’S, 12’S) -12’-ブチル-6-クロロ-7’-ヒドロキシ-11’-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15’H-スピロ [ナフタレン-1, 22’-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] -15’-オン13’, 13’-ジオキシド

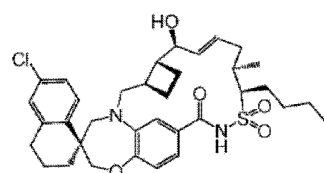
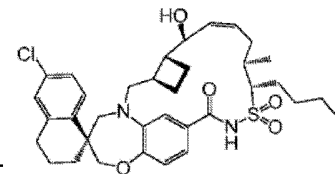
【化 2 1 7】



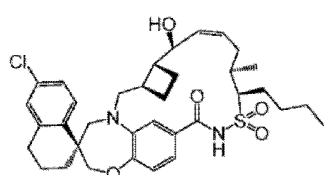
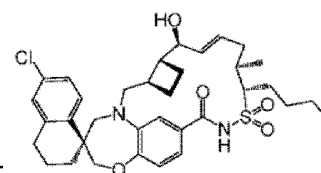
または



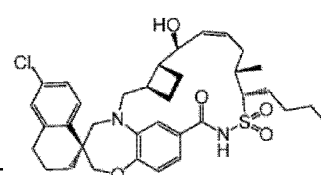
または



または



または

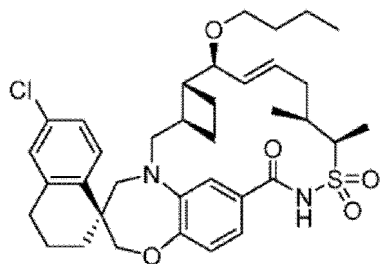


表題化合物は、実施例 7 1 における逆相分取 HPLC による分離から、単一異性体（第 2 溶出ピーク）として得た。 ^1H NMR（500MHz, CDCl_3 ） δ = 9.92（br s, 1 H）, 7.71（d, $J=8.6$ Hz, 1 H）, 7.47（d, $J=8.1$ Hz, 1 H）, 7.20 – 7.12（m, 1 H）, 7.12 – 7.06（m, 2 H）, 6.98（d, $J=8.3$ Hz, 1 H）, 5.75（br s, 1 H）, 5.53（td, $J=2.4, 2.4, 11.8$ Hz, 1 H）, 4.41（br s, 1 H）, 4.13 – 4.01（m, 2 H）, 3.88（d, $J=15.4$ Hz, 1 H）, 3.64（d, $J=14.4$ Hz, 1 H）, 3.57（br s, 1 H）, 3.19 – 2.99（m, 2 H）, 2.83 – 2.71（m, 2 H）, 2.29 – 2.15（m, 2 H）, 2.13 – 2.02（m, 2 H）, 2.02 – 1.87（m, 4 H）, 1.77 – 1.63（m, 7 H）, 1.62 – 1.50（m, 1 H）, 1.49 – 1.31（m, 3 H）, 1.12 – 1.03（m, 3 H）, 1.02 – 0.88（m, 3 H）。 m/z （ESI, 陽イオン）641.2（ $M+H$ ） $^+$ 。

【0331】

[実施例 7 3]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) – 7' – ブトキシ – 6 – クロロ – 11', 12' – ジメチル – 3, 4 – ジヒドロ – 2H, 15' H – スピロ [ナフタレン – 1, 22' [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] – 15' – オン 13', 13' – ジオキシド

【化 2 1 8】

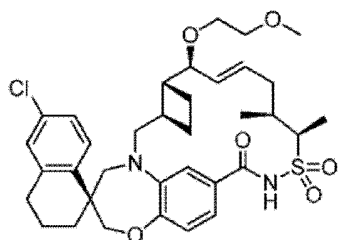


THF (2 mL) 中に (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2h, 15'h-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド (実施例 2、60 mg、0.1 mmol) を含む溶液に対して、60%の水素化ナトリウムを含む鉱物油 (20 mg、0.5 mmol) を 0℃ で添加した。混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。1-ヨードブタン (92 mg、54 μ L、0.5 mmol) を添加して得られた混合物を 0℃ で 4 時間攪拌した後、HPLC-MS により分析したところ、反応は完了していた。反応物の反応を飽和 NH₄Cl で停止し、反応物を EtOAc で抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を SiO₂ ゲル (24 g、HP SiO₂、Teledyne ISCO) でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中の EtOAc 含量を 15%~65% として溶出することで、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) - 7'-ブトキシ-6-クロロ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2h, 15'h-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシドを白色の固体 (15 mg、収率 23%) として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.92 - 6.95 (m, 2 H), 6.89 (s, 1 H), 5.80 (ddd, J = 15.1, 9.6, 3.2 Hz, 1 H), 5.54 (dd, J = 15.1, 9.6 Hz, 1 H), 4.31-4.36 (m, 1 H), 4.07-4.11 (m, 2 H), 3.84 (d, J = 15.4 Hz, 1 H), 3.68-3.74 (m, 2 H), 3.39 (dt, J = 9.3, 6.7 Hz, 1 H), 3.22-3.27 (m, 2 H), 3.00 (dd, J = 15.2, 10.3 Hz, 1 H), 2.75-2.83 (m, 2 H), 2.41-2.47 (m, 1 H), 2.30-2.36 (m, 1 H), 2.14-2.21 (m, 1 H), 1.94-2.12 (m, 2 H), 1.73-1.88 (m, 4 H), 1.58-1.62 (m, 1 H), 1.48-1.55 (m, 4 H), 1.20-1.42 (m, 4 H), 1.05 (d, J = 10.0 Hz, 3 H), 0.92 (t, J = 10.0 Hz, 3 H); MS m/z (ESI, 陽イオン) 656.0 (M+H)⁺.

【0332】

[実施例 74]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) - 6-クロロ-7'-(2-メトキシエトキシ)-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン-13', 13'-ジオキシド

【化 2 1 9】

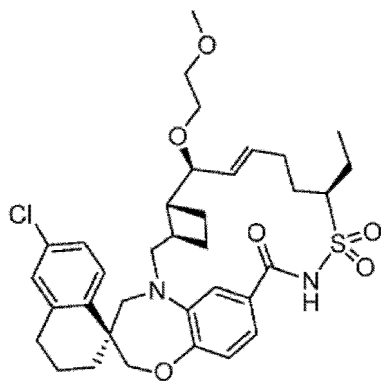


DMF (3.34 mL) 中に (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド (実施例 2, 100 mg、0.167 mmol) を含む、0℃に冷却した溶液に対して、鉱物油中に 60% の水素化ナトリウム (66.8 mg、1.67 mmol) を含む分散液を添加した。反応混合物を 0℃で 15 分間攪拌した後、2-ブロモエチルメチルエーテル (Alfa Aesar、0.078 mL、0.834 mmol) を添加した。反応混合物を環境温度で攪拌した。48 時間後、混合物の反応を NH₄Cl 水溶液で停止し、混合物を水で希釈した後、EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ で脱水してから濃縮した。未精製の材料を、Redi-Sep の充填済シリカゲルカラム (12 g) を介したクロマトグラフィーによって精製し、EtOAc (0.3% の AcOH 含有) / ヘプタンを 10~40% として溶出することで、表題化合物 (61 mg、0.093 mmol、収率 55.6%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.02 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.79 (dd, J=3.3, 9.6, 15.2 Hz, 1H), 5.54 (dd, J=9.8, 14.4 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J=1.0, 7.3, 14.4 Hz, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.82 (d, J=15.2 Hz, 1H), 3.75 (dd, J=3.3, 9.2 Hz, 1H), 3.69 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.53 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.25 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.02 (dd, J=10.3, 15.4 Hz, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 2.05 (d, J=13.7 Hz, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 3H), 1.89 - 1.77 (m, 3H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.44 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.39 (t, J=13.1 Hz, 1H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 657.1 (M+H)⁺。

【0333】

[実施例 75]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 12'R) - 6-クロロ-12'-エチル-7'-(2-メトキシエトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド

【化 2 2 0】



10

表題化合物は、実施例 74 に記載したものと類似の様式で、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 12'R) - 6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド (実施例 17)、及び 1-ブロモ-2-メトキシエタン (Aldrich) を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.89 (ddd, J = 6.1, 13.1, 21.5 Hz, 1H), 5.60 (dd, J = 9.0, 15.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 12.7, 15.3 Hz, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 3.69 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 4.1, 8.0 Hz, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.08 (dd, J = 10.3, 15.2 Hz, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.55 - 2.40 (m, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 2.11 (dd, J = 7.4, 15.1 Hz, 2H), 1.98 - 1.65 (m, 10H), 1.46 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。m/z (ESI, 陽イオン) 657.2 (M+H)⁺。

20

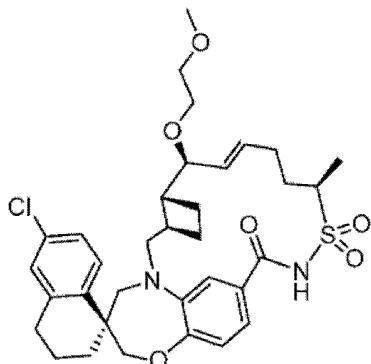
30

【0334】

[実施例 76]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 12'R) - 6-クロロ-7'-(2-メトキシエトキシ)-12'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド

40

【化 2 2 1】



10

表題化合物は、実施例 74 に記載したものと類似の様式で、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 12'R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-12'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド (実施例 11)、及び 1-ブromo-2-メトキシエタン (Aldrich) を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.85 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 5.80 - 5.87 (m, 1 H), 5.58 (dd, J=15.5, 8.8 Hz, 1 H), 4.03 - 4.18 (m, 3 H), 3.80 - 3.86 (m, 2 H), 3.41 - 3.68 (m, 5 H), 3.35 (s, 3 H), 3.06 (dd, J=15.3, 10.4 Hz, 1 H), 2.70 - 2.81 (m, 2 H), 2.24 - 2.53 (m, 4 H), 2.09 (d, J=13.7 Hz, 1 H), 1.68 - 1.96 (m, 7 H), 1.50 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.39 - 1.47 (m, 2 H)。m/z (ESI, 陽イオン) 643.2 (M+H)⁺

20

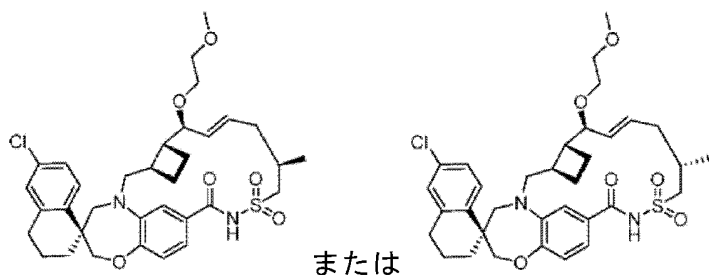
30

【0335】

[実施例 77]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R) - 6-クロロ-7'-(2-メトキシエトキシ) - 11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S) - 6-クロロ-7'-(2-メトキシエトキシ) - 11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド

40

【化 2 2 2】

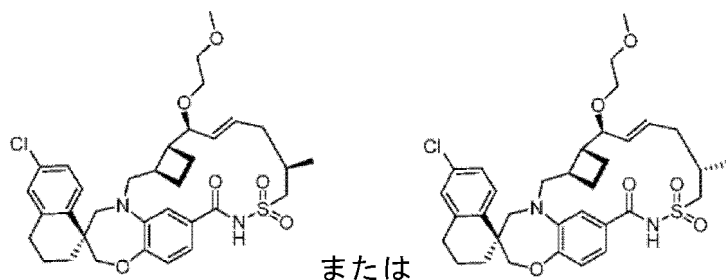


表題化合物は、実施例 7 4 に記載したものと類似の様式で、(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H, 15' H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド、または (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H, 15' H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド (実施例 30)、及び 1-ブロモ-2-メトキシエタン (Aldrich) を使用して調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1 H), 7.68 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.05 - 6.97 (m, 1 H), 6.92 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 5.94 - 5.85 (m, 1 H), 5.51 (dd, J=7.0, 15.3 Hz, 1 H), 4.17 - 4.04 (m, 2 H), 3.75 - 3.68 (m, 2 H), 3.66 - 3.46 (m, 7 H), 3.44 - 3.34 (m, 4 H), 2.80-2.72 (m 2 H), 2.45 - 2.40 (m, 2 H), 2.22 - 2.10 (m, 3 H), 2.00 - 1.75 (m, 6 H), 1.75-1.55 (m, 2 H), 1.53-1.48 (m, 1 H), 1.18 (d, J=6.4 Hz, 3 H)。m/z (ESI, 陽イオン) 643.2 (M+H)⁺。

【0336】

[実施例 78]. (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S) - 6-クロロ-7'-(2-メトキシエトキシ)-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H, 15' H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド、または (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R) - 6-クロロ-7'-(2-メトキシエトキシ)-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H, 15' H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15'-オン 13', 13'-ジオキシド

【化 2 2 3】

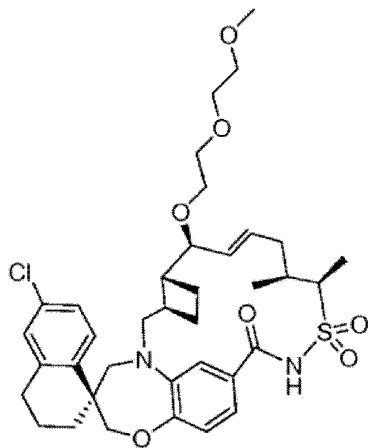


表題化合物は、実施例 7 4 に記載したものと類似の様式で、(1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S) - 6 - クロロ - 7' - メトキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド、または (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' R) - 6 - クロロ - 7' - メトキシ - 11' - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド (実施例 3 1)、及び 1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン (Aldrich) を使用して調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.22 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.95 - 6.88 (m, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 5.88 - 5.80 (m, 1 H), 5.56 (dd, J=9.0, 15.2 Hz, 1 H), 4.36 (dd, J=4.8, 15.3 Hz, 1 H), 4.14 - 4.04 (m, 2 H), 3.85 - 3.78 (m, 2 H), 3.71 (d, J=14.2 Hz, 1 H), 3.60 - 3.48 (m, 3 H), 3.45 - 3.34 (m, 4 H), 3.23 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 3.09 - 2.91 (m, 2 H), 2.84 - 2.71 (m, 2 H), 2.53 - 2.44 (m, 1 H), 2.36 - 2.23 (m, 2 H), 2.13 - 1.92 (m, 5 H), 1.89 - 1.74 (m, 3 H), 1.69 - 1.54 (m, 1 H), 1.39 (t, J=12.6 Hz, 1 H), 1.16 (d, J=6.6 Hz, 3 H)。m/z (ESI, 陽イオン) 643.2 (M+H)⁺。

【0337】

[実施例 7 9]. (1 S, 3' R, 6' R, 7' S, 8' E, 11' S, 12' R) - 6 - クロロ - 7' - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ) - 11', 12' - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 15' H - スピロ [ナフタレン - 1, 22' - [20] オキサ [13] チア [1, 14] ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0³, 6. 0¹⁹, 2⁴] ペンタコサ [8, 16, 18, 24] テトラエン] - 15' - オン 13', 13' - ジオキシド

【化 2 2 4】



10

DMF中に、乾燥した(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) - 6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド(15mg、0.025mmol)(実施例2)、及び鉍物油中に60%の水素化ナトリウム(9.9mg、0.43mmol)を含む分散液、を含む混合物をアルゴン雰囲気下で10分間撹拌した。1-(2-ブロモエトキシ)-2-メトキシエタン(22.6mg、0.124mmol)を環境温度で添加した。反応混合物18時間撹拌し、飽和NH₄Cl水溶液で反応混合物の反応を停止し、反応混合物をEtOAcで抽出(3回)した。一緒にした有機層を脱水(MgSO₄)してから濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、0~50%、EtOAc+0.3%HOAc/ヘキサン)によって精製することで、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.09 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.95 - 6.87 (m, 3 H), 5.82 (ddd, J=3.2, 9.4, 15.1 Hz, 1 H), 5.54 (dd, J=9.1, 15.2 Hz, 1 H), 4.35 - 4.24 (m, 1 H), 4.16 - 4.05 (m, 2 H), 3.87 - 3.74 (m, 2 H), 3.70 - 3.54 (m, 8 H), 3.45 - 3.44 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.23 (d, J=14.3 Hz, 1 H), 2.99 (dd, J=10.2, 15.3 Hz, 1 H), 2.84 - 2.71 (m, 2 H), 2.53 - 2.42 (m, 1 H), 2.38 - 2.24 (m, 1 H), 2.15 - 1.93 (m, 4 H), 1.90 - 1.72 (m, 3 H), 1.72 - 1.57 (m, 3 H), 1.49 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 1.42 - 1.35 (m, 1 H), 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3 H)。m/z (ESI, 陽イオン) 701.2 (M+H)⁺。

20

30

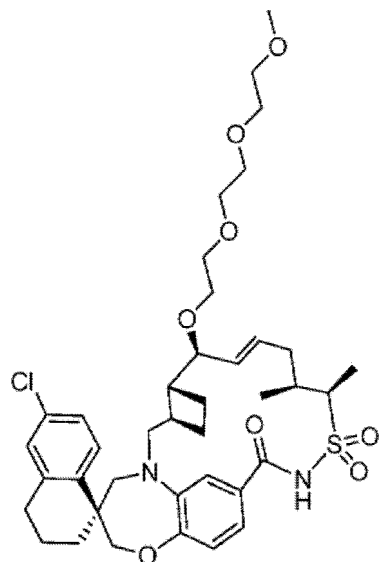
40

【0338】

[実施例80]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R) - 6-クロロ-7'-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン] - 15'-オン13', 13'-ジオキシド

50

【化 2 2 5】



10

表題化合物は、実施例 79 に記載したものと同様の手順で、1-(2-ブロモエトキシ)-2-メトキシエタンの代わりに 1-ブロモ-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エタンを使用し、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド(実施例 2)から調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=2.2, 8.4 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.95 - 6.87 (m, 3 H), 5.86 - 5.75 (m, 1 H), 5.54 (dd, J=9.0, 15.1 Hz, 1 H), 4.35 - 4.22 (m, 1 H), 4.13 - 4.05 (m, 2 H), 3.86 - 3.76 (m, 2 H), 3.72 - 3.63 (m, 7 H), 3.63 - 3.54 (m, 5 H), 3.44 - 3.42 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.23 (d, J=14.3 Hz, 1 H), 2.99 (dd, J=10.1, 15.4 Hz, 1 H), 2.84 - 2.71 (m, 2 H), 2.48 (d, J=10.6 Hz, 1 H), 2.38 - 2.26 (m, 1 H), 2.21 - 1.90 (m, 4 H), 1.89 - 1.72 (m, 3 H), 1.70 - 1.58 (m, 3 H), 1.50 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 1.45 - 1.32 (m, 1 H), 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3 H)。m/z (ESI, 陽イオン) 745.2 (M+H)⁺。

20

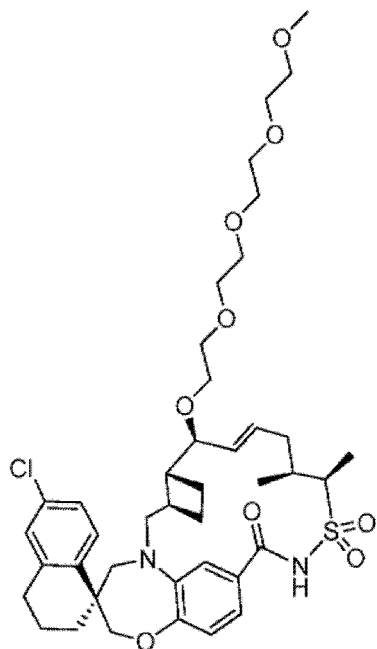
30

40

【0339】

[実施例 81]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-11', 12'-ジメチル-7'-(3, 6, 9, 12-テトラオキサトリデカ-1-イルオキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ[ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド

【化 2 2 6】



10

表題化合物は、実施例 79 に記載したものと同様の手順で、1-(2-ブロモエトキシ)-2-メトキシエタンの代わりにトリエチレングリコール 2-ブロモエチルメチルエーテルを使用し、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-7'-ヒドロキシ-11', 12'-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン 13', 13'-ジオキシド (実施例 2) から調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=2.2, 8.4 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.94 - 6.88 (m, 3 H), 5.85 - 5.77 (m, 1 H), 5.54 (dd, J=8.5, 15.4 Hz, 1 H), 4.31 (q, J=7.4 Hz, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.85 - 3.75 (m, 2 H), 3.74 - 3.62 (m, 11 H), 3.62 - 3.50 (m, 5 H), 3.45 - 3.42 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.23 (d, J=14.3 Hz, 1 H), 3.03 - 2.95 (m, 1 H), 2.83 - 2.72 (m, 2 H), 2.52 - 2.43 (m, 1 H), 2.32 (t, J=9.5 Hz, 1 H), 2.21 - 1.92 (m, 4 H), 1.90 - 1.74 (m, 3 H), 1.68 - 1.56 (m, 3 H), 1.50 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 1.40 (t, J=13.2 Hz, 1 H), 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3 H)。m/z (ESI, 陽イオン) 789.2 (M+H)⁺。

20

30

40

【0340】

[実施例 82]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-12'-(シクロプロピルメチル)-7'-(2-メトキシエトキシ)-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'-H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14. 7. 2. 0^{3, 6}. 0^{19, 24}]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン 13', 13'-ジオキシド、または (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S)-6-クロロ-12'

50

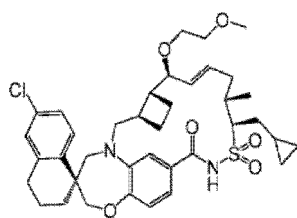
ー（シクロプロピルメチル）ー7'ー（2-メトキシエトキシ）ー11'ーメチルー3, 4-ジヒドロー2H, 15'H-スピロ[ナフタレンー1, 22'ー[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]ー15'ーオン13', 13'ージオキシド、または

（1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R）ー6-クロロー12'ー（シクロプロピルメチル）ー7'ー（2-メトキシエトキシ）ー11'ーメチルー3, 4-ジヒドロー2H, 15'H-スピロ[ナフタレンー1, 22'ー[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]ー15'ーオン13', 13'ージオキシド、または

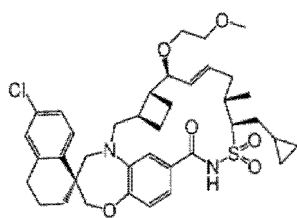
10

（1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S）ー6-クロロー12'ー（シクロプロピルメチル）ー7'ー（2-メトキシエトキシ）ー11'ーメチルー3, 4-ジヒドロー2H, 15'H-スピロ[ナフタレンー1, 22'ー[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]ー15'ーオン13', 13'ージオキシド

【化227】

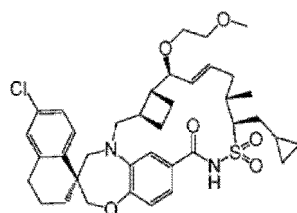


または

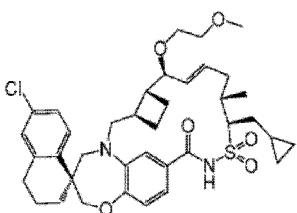


または

20



または



30

表題化合物は、実施例74に記載したものと類似の様式で、（1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R）ー6-クロロー12'ー（シクロプロピルメチル）ー7'ーヒドロキシー11'ーメチルー3, 4-ジヒドロー2h, 15'h-スピロ[ナフタレンー1, 22'ー[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]ー15'ーオン13', 13'ージオキシド、または（1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'S）ー6-クロロー12'ー（シクロプロピルメチル）ー7'ーヒドロキシー11'ーメチルー3, 4-ジヒドロー2h, 15'h-スピロ[ナフタレンー1, 22'ー[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]ー15'ーオン13', 13'ージオキシド、または（1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'R）ー6-クロロー12'ー（シクロプロピルメチル）ー7'ーヒドロキシー11'ーメチルー3, 4-ジヒドロー2h, 15'h-スピロ[ナフタレンー1, 22'ー[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]ー15'ーオン13', 13'ージオキシド、または（1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'R, 12'S）ー6-クロロー12'ー（シクロプロピルメチル）ー7'ーヒドロキシー11'ーメチルー3, 4-ジヒドロー2h, 15'h-スピロ[ナフタレンー1, 22'ー[20]オキサ[13]チア[1, 14]ジアザテトラシクロ[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ[8, 16, 18, 24]テトラエン]

40

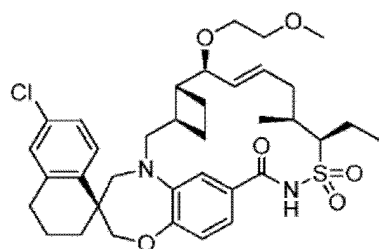
50

-15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例59)、及び1-ブロモ-2-メトキシエタン (Aldrich) を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.05 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.96 - 6.90 (m, 3 H), 5.91 - 5.83 (m, 1 H), 5.56 (dd, J=9.0, 15.1 Hz, 1 H), 4.30 (dd, J=4.5, 7.2 Hz, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.87 - 3.79 (m, 2 H), 3.74 - 3.67 (m, 1 H), 3.59 - 3.50 (m, 3 H), 3.48 - 3.41 (m, 1 H), 3.41 - 3.35 (s, 3 H), 3.23 (d, J=14.5 Hz, 1 H), 3.00 (dd, J=10.2, 15.3 Hz, 1 H), 2.84 - 2.71 (m, 2 H), 2.50 (d, J=10.6 Hz, 1 H), 2.37 - 2.16 (m, 3 H), 2.13 - 1.92 (m, 4 H), 1.91 - 1.73 (m, 3 H), 1.71 - 1.52 (m, 2 H), 1.51 - 1.34 (m, 2 H), 1.23 - 1.14 (m, 1 H), 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.67 - 0.58 (m, 2 H), 0.29 (dd, J=4.4, 9.1 Hz, 1 H), 0.08 (dd, J=4.1, 9.0 Hz, 1 H)。m/z (ESI, 陽イオン) 697.3 (M+H)⁺。

【0341】

[実施例83]. (1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-12'-エチル-7'-(2-メトキシエトキシ)-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン-13', 13'-ジオキシド

【化228】



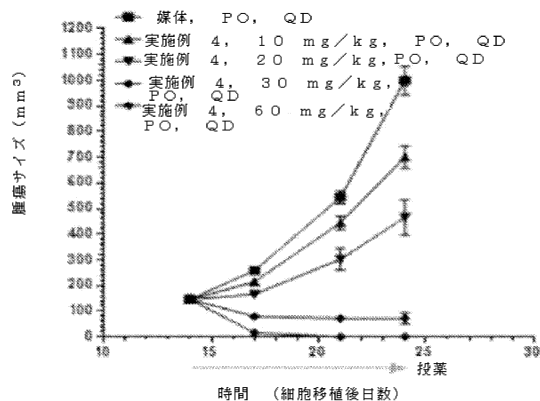
表題化合物は、実施例74に記載したものと類似の様式で、(1S, 3'R, 6'R, 7'S, 8'E, 11'S, 12'R)-6-クロロ-12'-エチル-7'-ヒドロキシ-11'-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 15'H-スピロ [ナフタレン-1, 22'-[20]オキサ [13]チア [1, 14]ジアザテトラシクロ [14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]ペンタコサ [8, 16, 18, 24]テトラエン]-15'-オン13', 13'-ジオキシド (実施例24)、及び1-ブロモ-2-メトキシエタン (Aldrich) を使用して調製した。¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.08 (s, 1 H), 7.71 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=2.4, 8.6 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=0.7 Hz, 2 H), 6.87 (s, 1 H), 5.82 (ddd, J=3.4, 9.4, 15.3 Hz, 1 H), 5.54 (dd, J=9.4, 15.8 Hz, 1 H), 4.11 - 4.05 (m, 2 H), 4.00 (dd, J=2.8, 9.4 Hz, 1 H), 3.82 (d, J=14.9 Hz, 1 H), 3.78 (dd, J=3.2, 9.0 Hz, 1 H), 3.69 (d, J=1

4. 4 Hz, 1 H), 3. 53 (d d d, J=3. 4, 5. 4, 9. 3 Hz, 1 H), 3. 45 (d t, J=3. 7, 5. 0 Hz, 2 H), 3. 38 (d d d, J=3. 4, 5. 9, 9. 5 Hz, 1 H), 3. 32 (s, 3 H), 3. 25 (d, J=14. 4 Hz, 1 H), 3. 02 (d d, J=10. 3, 15. 4 Hz, 1 H), 2. 84 – 2. 70 (m, 2 H), 2. 45 (d d d, J=3. 7, 10. 0, 19. 1 Hz, 1 H), 2. 37 – 2. 29 (m, 1 H), 2. 29 – 2. 19 (m, 1 H), 2. 13 – 2. 08 (m, 1 H), 2. 08 – 2. 01 (m, 2 H), 2. 00 – 1. 89 (m, 3 H), 1. 89 – 1. 77 (m, 4 H), 1. 66 (5重項, J=8. 6 Hz, 1 H), 1. 44 – 1. 35 (m, 1 H), 1. 28 (t, J=7. 3 Hz, 3 H), 1. 02 (d, J=6. 8 Hz, 3 H)。MS (ESI, 陽イオン) m/z 671. 1 (M+H)⁺; 693. 1 (M+Na)⁺。

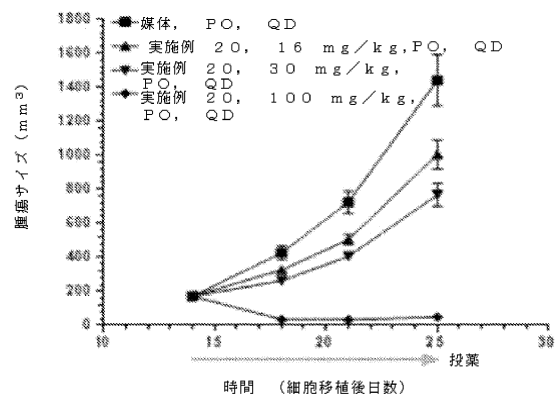
【0342】

前述の説明は、本発明の単なる例示にすぎず、本発明を、開示の化合物、組成物、及び方法に限定する意図はない。当業者に明らかである変形形態及び変更は、添付の特許請求の範囲に定義されるように、本発明の範囲及び性質の範囲内であることを意図する。前述の説明から、当業者は、本発明に必須となる特性を容易に確認することができると共に、その趣旨及び範囲から逸脱することなく、それをさまざまな用法及び条件に適応させるために、本発明のさまざまな変更及び変更形態を作ることができる。本明細書に示される特許及び出版物はすべて、参照によって、それらの全体が本明細書に組み込まれる。

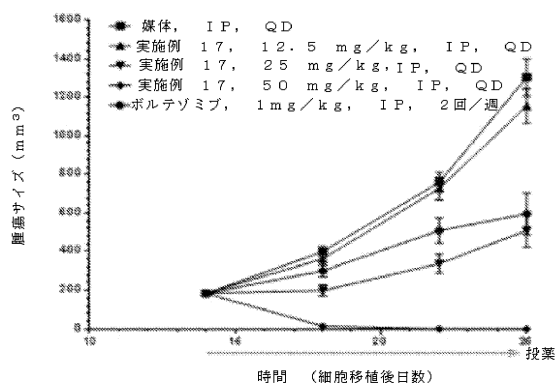
【図1】



【図3】



【図2】



フロントページの続き

- (72)発明者 リザーザブル, マイク・イライアス
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94044、パシフィカ、パルー・ドライブ・1159
- (72)発明者 ルーカス, ブライアン・エス
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02476、アーリントン、ブラントウッド・ロード・4
- (72)発明者 パラス, ニック・エイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94044、パシフィカ、シェイラ・レイン・1161
- (72)発明者 テイガーリー, ジョシュア
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94131、サン・フランシスコ、アケイディア・ストリート・213
- (72)発明者 ビモルラターナ, マルク
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・10021、ニュー・ヨーク、ファースト・アベニュー・1330、アパートメント・611
- (72)発明者 ワン, シアンホン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94568、ダブリン、シェルトン・ストリート・4915
- (72)発明者 ユイ, ミン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94404、フォスター・シティ、ウィリアムズ・レイン・42
- (72)発明者 ザンカネラ, マニエル
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94403、サン・マテオ、マリーナ・コート・1705、アパートメント・エイ
- (72)発明者 ジュウ, リウシュヨン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94404、フォスター・シティ、オリオン・レイン・752
- (72)発明者 ゴンザレス・ブエンロストロ, アナ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94403、サン・マテオ、パーシング・アベニュー・1409
- (72)発明者 リー, ジーホン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94030、ミルブレイ、アニータ・ドライブ・467

審査官 伊佐地 公美

- (56)参考文献 国際公開第2013/149124 (WO, A1)
特表2010-524956 (JP, A)
特表2009-501157 (JP, A)
特表2013-507380 (JP, A)
特表2013-518816 (JP, A)
特表2010-534636 (JP, A)
ZAPF, C. W. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011年, Vol. 21, pp. 3627-3631

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
A61P
CAplus/REGISTRY (STN)