

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7551610号
(P7551610)

(45)発行日 令和6年9月17日(2024.9.17)

(24)登録日 令和6年9月6日(2024.9.6)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 H	17/08 (2006.01)	C 0 7 H	17/08	A C S P
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	33/00 (2006.01)	A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 K	31/7052(2006.01)	A 6 1 K	31/7052	
請求項の数 18 (全400頁)				
(21)出願番号	特願2021-527829(P2021-527829)	(73)特許権者	521213509	
(86)(22)出願日	令和1年11月18日(2019.11.18)		ジカニ セラピューティクス, インコー	
(65)公表番号	特表2022-507776(P2022-507776		ポレイテッド	
	A)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2	
(43)公表日	令和4年1月18日(2022.1.18)		4 7 2, ウォータータウン, アーセナ	
(86)国際出願番号	PCT/US2019/062030		ル ストリート 4 8 0, スイート 1 3 0	
(87)国際公開番号	WO2020/106627	(73)特許権者	507044516	
(87)国際公開日	令和2年5月28日(2020.5.28)		プレジデント アンド フェローズ オブ	
審査請求日	令和4年11月18日(2022.11.18)		ハーバード カレッジ	
(31)優先権主張番号	62/769,383		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2	
(32)優先日	平成30年11月19日(2018.11.19)		1 3 8, ケンブリッジ, クインシー	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ストリート 1 7	
		(74)代理人	100106518	
			弁理士 松谷 道子	
		(74)代理人	100156144	
				最終頁に続く

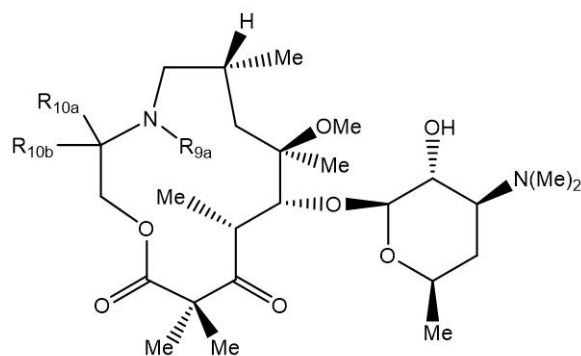
(54)【発明の名称】 C 1 0 - アルキレン置換された 1 3 員マクロライド及びそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

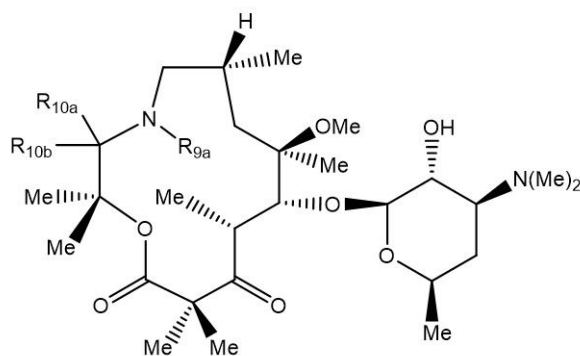
【請求項 1】

式 I I A、I I B、I I C または I I D の化合物

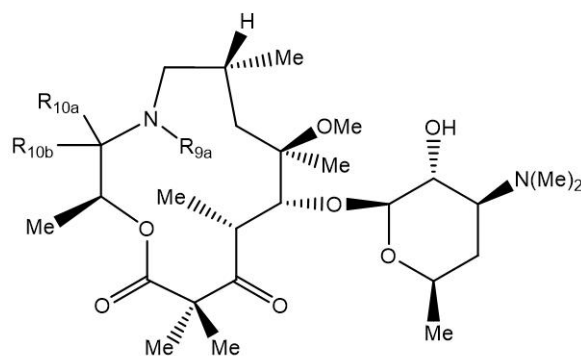
【化 1】



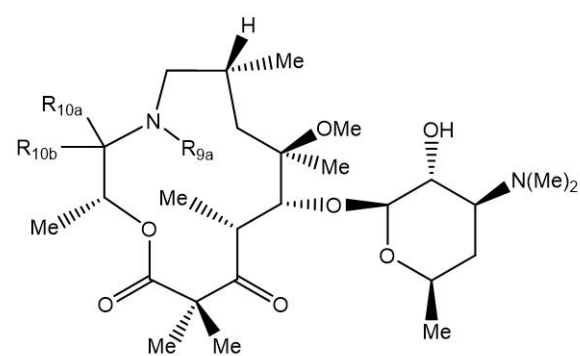
I I A、



I I B、



I I C、



I I D

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

R_{10b} は H であり；そして

(a) R_{10a} は任意に置換された C_3 アルキレン- R_{101} または任意に置換された C_2 アルキレン- R_{101a1} であり；式中、

R_{101} は -H、-OH、-O-アルキル、-NR_xR_x、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリールおよび任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

R_{101a1} は ($C_1 \sim 6$ アルキル)-S-、($C_1 \sim 6$ アルキル)-SO-、($C_1 \sim 6$ アルキル)-SO₂-、-OH、-O-アルキル、-NR_xR_x、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリールおよび任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、式中、 R_x および R_x は互いに独立して -H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール、-C(=O)-アルキルおよび -C(=O)-アルキレン-N(R_y)(R_y)、からなる群から選択され；または R_x および R_x は、それらが結合する原子と共に、任意に、O、S、SO、SO₂、NR_y および N- $C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された 3 員、4 員、5 員、6 員、または 7 員環を形成し；そして

各 R_y は独立して -H および任意に置換された $C_1 \sim 10$ アルキルからなる群から選択されるか；あるいは

(b) R_{10a} は $R_{101a2}-CH_2-$ であり；そして

R_{101a2} は NR_xR_x であり、式中、 R_x および R_x は互いに独立して H、任意に置換

10

20

30

40

50

されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレンーシクロアルキル、任意に置換されたアルキレンーヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレンーアリールおよび任意に置換されたアルキレンーヘテロアリール基および $-C(=O)-$ アルキレン $-N(R_y)(R_{y'})$ からなる群から選択されるか；または

R_{101a2} は任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリールおよび任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；そして

各 R_y は独立して $-H$ および任意に置換された $C_{1\sim 10}$ アルキルからなる群から選択される、

10

前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R_{10a} が任意に置換された $R_{101}-CH_2CH_2CH_2-$ 、任意に置換された $R_{101}-CH_2CH_2CH-OH-$ および任意に置換された $R_{101}-CH_2CH_2CH-OMe-$ からなる群から選択され、そして

R_{101} が $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-N(Me)(Et)$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-N(Me)(t-Bu)$ 、 $-N(Me)(iPr)$ 、 $-NH(Me)$ 、 $-NH(iPr)$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(Me)(シクロプロピル)$ 、 $-NH(シクロプロピル)$ 、 $-N(Me)(シクロブチル)$ 、 $-NH(シクロブチル)$ 、 $-N(Me)(シクロペンチル)$ 、 $-NH(シクロペンチル)$ 、 $-N(Me)(シクロヘキシル)$ 、 $-NH(シクロヘキシル)$ 、任意に置換されたアジリジニル、任意に置換されたアゼチジニル、任意に置換されたピロリジニル、任意に置換されたピペリジニル、任意に置換されたピペラジニル、任意に置換されたモルホリニル、任意に置換されたピペラジニル-2-オン、任意に置換されたテトラヒドロイソキノリニル、任意に置換されたインドリニルおよび任意に置換されたイソインドリニルからなる群から選択される、

20

請求項 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

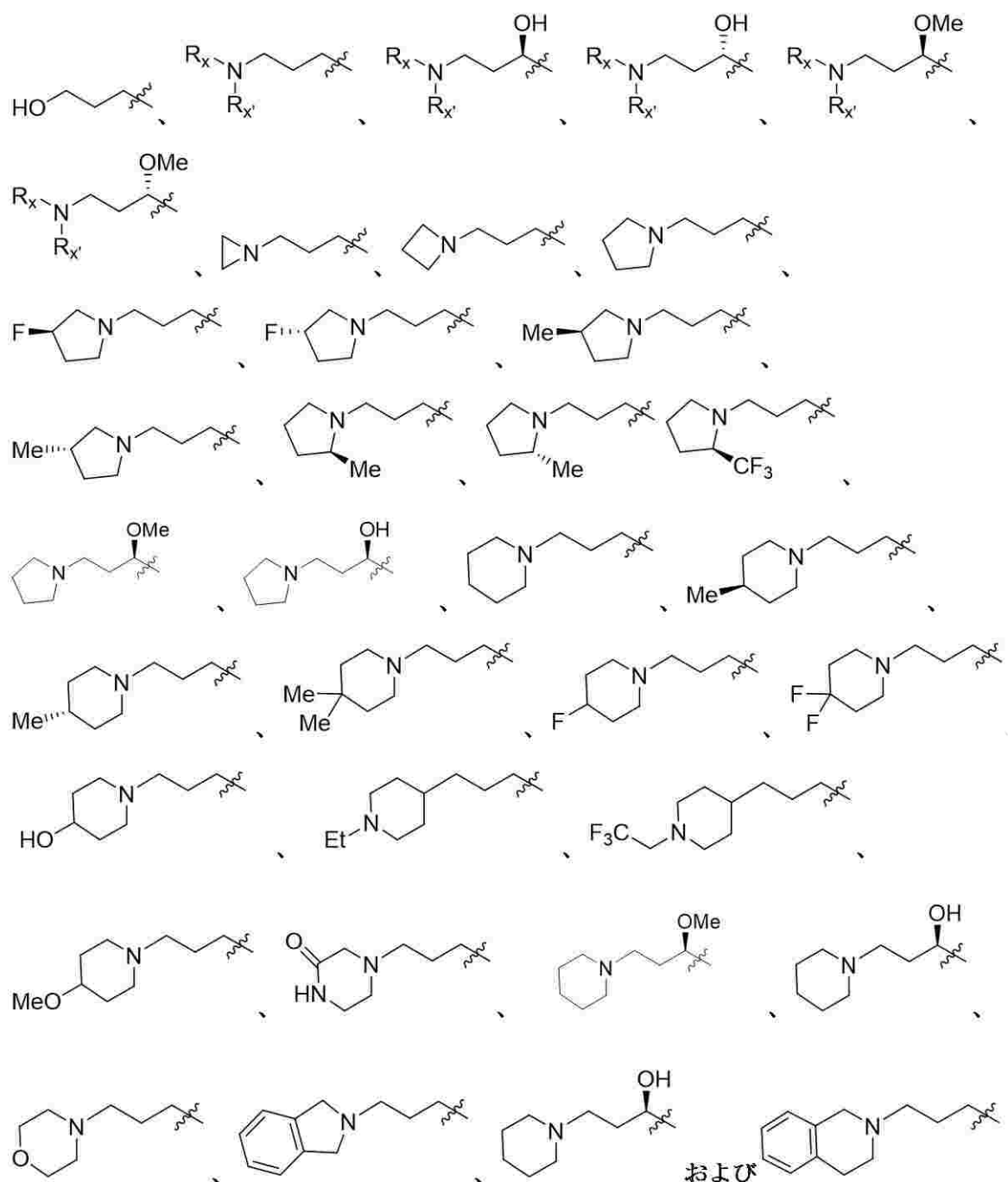
R_{10a} が

30

40

50

【化 2】



からな群から選択され；式中、

NR_xR_x が $-\text{N}(\text{Me})(\text{Et})$ 、 $-\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{N}(\text{Me})(t\text{-Bu})$ 、 $-\text{N}(\text{Me})(i\text{Pr})$ 、 $-\text{NH}(\text{Me})$ 、 $-\text{NH}(i\text{Pr})$ 、 $-\text{N}(\text{Et})_2$ 、 $-\text{N}(\text{Me})(\text{シクロプロピル})$ 、 $-\text{NH}(\text{シクロプロピル})$ 、 $-\text{N}(\text{Me})(\text{シクロブチル})$ 、 $-\text{NH}(\text{シクロブチル})$ 、 $-\text{N}(\text{Me})(\text{シクロペンチル})$ 、 $-\text{NH}(\text{シクロペンチル})$ 、 $-\text{N}(\text{Me})(\text{シクロヘキシル})$ および $-\text{NH}(\text{シクロヘキシル})$ からなる群から選択され；そして「

【化 3】

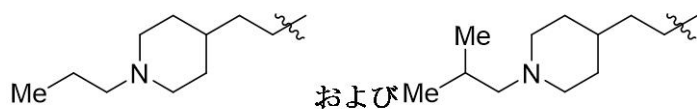


」が、結合点を示す、

請求項 1 または請求項 2 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R_{10a} が $MeSCH_2CH_2-$ 、 $MeSOCH_2CH_2-$ 、 $MeSO_2CH_2CH_2-$ 、
【化4】



からなる群から選択され；そして「

【化5】



10

」が、結合点を示す、

請求項1の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

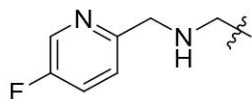
R_{101a2} が $-NHR_z$ および $-NMeR_z$ からなる群から選択され、式中、
 R_z が任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された $-CH_2-$ シクロアルキル、任意に置換された $-CH_2-$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された $-CH_2-$ アリール、任意に置換された $-CH_2-$ ヘテロアリール、 $-(C=O)-$ シクロアルキルまたは $-(C=O)-$ アルキレン $-NR_z$ 、 R_z であり；式中、 R_z および R_z は互いに独立して H またはアルキルであるか；または
 R_z が任意に置換されたアルキレン $-R_{101a2}$ であり、式中、 R_{101a2} が任意に置換されたヘテロアリールである、

20

請求項1の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

$R_{101a2}-CH_2-$ が $-CH_2NHMe$ 、 $-CH_2N(Me)_2$ 、 $-CH_2N(Me)$ (シクロプロピル)、 $-CH_2NH$ (オキセタニル)、 $-CH_2NHCH_2$ (シクロプロピル) および
【化6】



30

からなる群から選択され、「

【化7】



」が、結合点を示す、

請求項5の化合物またはその薬学的に許容される塩。

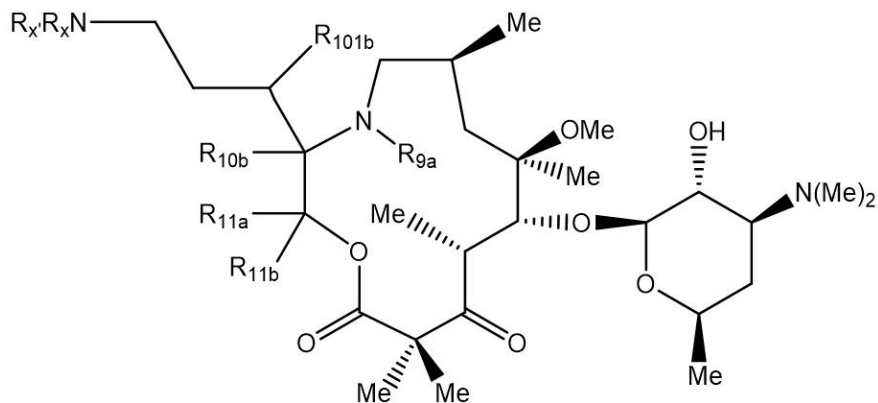
【請求項7】

式IIIの化合物

40

50

【化 8】



I II I

である、請求項 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R_{101b} が $-H$ 、メチルまたはメトキシであり；

R_{10b} が $-H$ であり；

R_{11a} および R_{11b} が独立して $-H$ およびメチルからなる群から選択され；

R_x および R_x が互いに独立して $-H$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール、 $-C(=O)-$ アルキルおよび $-C(=O)-$ アルキレン- $N(R_y)_2$ からなる群から選択されるか；または

R_x および R_x が、それらが結合する原子と共に、任意に、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NR_y および $N-C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された 3 員、4 員、5 員、6 員、または 7 員環を形成し；そして各 R_y が独立して $-H$ および任意に置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択される、

前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

NR_xR_x が $-N(Me)(Et)$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-N(Me)(t-Bu)$ 、 $-N(Me)(iPr)$ 、 $-NH(Me)$ 、 $-NH(iPr)$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(Me)$ (シクロプロピル)、 $-NH$ (シクロプロピル)、 $-N(Me)$ (シクロブチル)、 $-NH$ (シクロブチル)、 $-N(Me)$ (シクロペンチル)、 $-NH$ (シクロペンチル)、 $-N(Me)$ (シクロヘキシル) および NH (シクロヘキシル) からなる群から選択される、請求項 7 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

式 I V の化合物

10

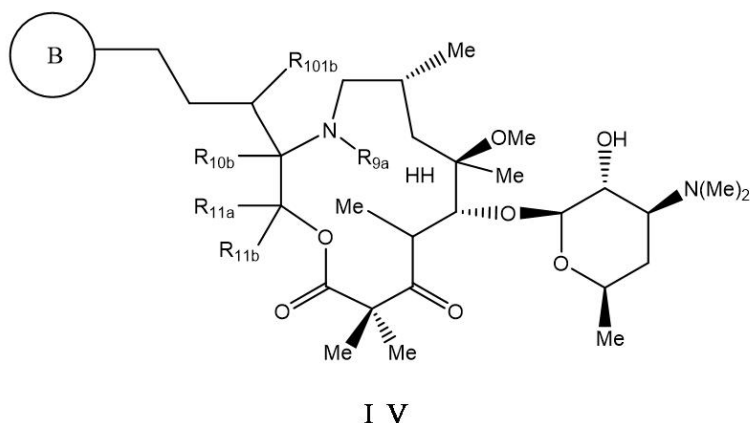
20

30

40

50

【化 9】



10

である、請求項 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

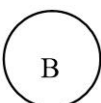
R_{101b} が $-H$ 、メチルまたはメトキシであり；

R_{10b} が $-H$ ；

R_{11a} および R_{11b} が独立して $-H$ およびメチルからなる群から選択され；そして

【化 10】

20

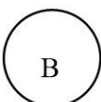


が任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリールおよび任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択される、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

【化 11】

30



が任意に置換されたアジリジニル、任意に置換されたアゼチジニル、任意に置換されたピロリジニル、任意に置換されたピペリジニル、任意に置換されたピペラジニル、任意に置換されたモルホリニル、任意に置換されたピペラジニル-2-オン、任意に置換されたテトラヒドロイソキノリニル、任意に置換されたインドリニルおよび任意に置換されたイソインドリニルからなる群から選択される、請求項 9 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

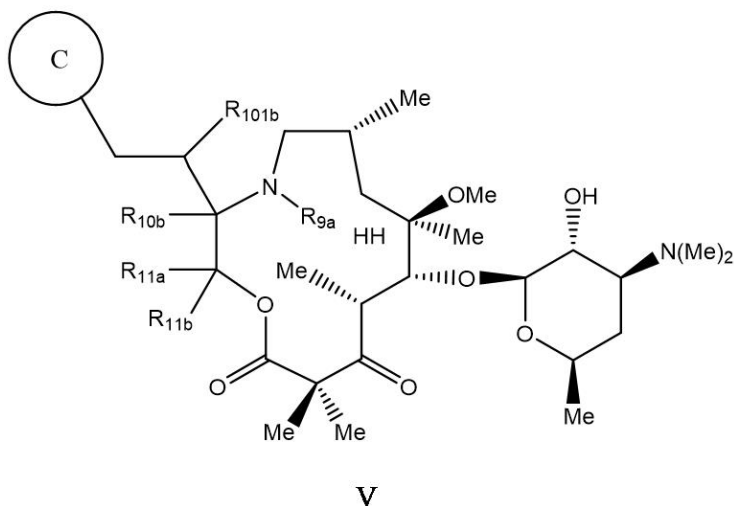
【請求項 11】

式 V の化合物

40

50

【化 1 2】



10

である、請求項 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

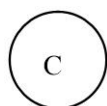
R_{101b} が $-H$ 、メチルまたはメトキシであり；

R_{10b} が $-H$ であり；

R_{11a} および R_{11b} が独立して $-H$ およびメチルからなる群から選択され；そして

20

【化 1 3】

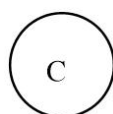


が任意に置換されたヘテロシクロアルキルからなる群から選択される、

前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

【化 1 4】



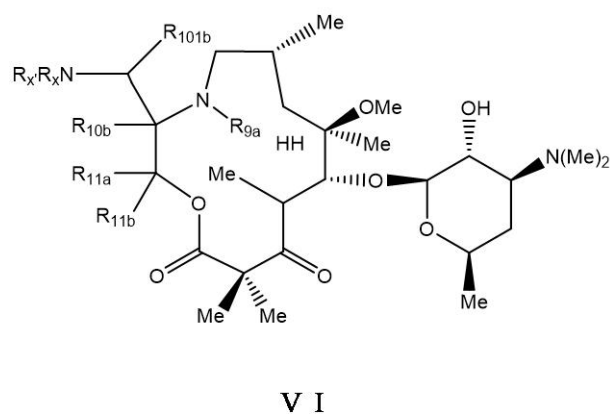
30

が任意に置換されたピペリジニルである、請求項 1 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

式 V I の化合物

【化 1 5】



40

50

である、請求項 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R_{10b} が $-H$ であり；

R_{10b} が $-H$ であり；

R_{11a} および R_{11b} が独立して $-H$ およびメチルからなる群から選択され；そして

R_x および R_x が互いに独立して $-H$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール、 $-C(=O)-$ アルキルおよび $-C(=O)-$ アルキレン- $N(R_y)(R_{y'})$ からなる群から選択されるか；あるいは

R_x および R_x が、それらが結合する原子と共に、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NR_y および $N-C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された 3 員、4 員、5 員、6 員、または 7 員環を形成し；

各 R_y が独立して $-H$ および任意に置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択されるか；あるいは

R_x および R_x のうち一方が $-H$ またはアルキルであり、他方が R_z であり、式中、

R_z が $-(C=O)-$ シクロアルキルまたは $-(C=O)-$ アルキレン- $NR_z, R_{z'}$ であり； $R_{z'}$ および $R_{z'}$ が互いに独立して $-H$ またはアルキルであるか；あるいは

R_z が $-$ アルキレン- R_{101a} であり、式中、 R_{101a} が任意に置換されたヘテロアリールである、

前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

R_{9a} が $-H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 R_{10b} が H であり；そして R_{11a} および R_{11b} は互いに独立して H またはメチルである、

請求項 6 ～ 13 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

化合物が次のものからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

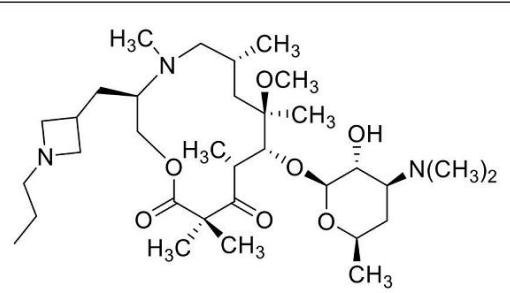
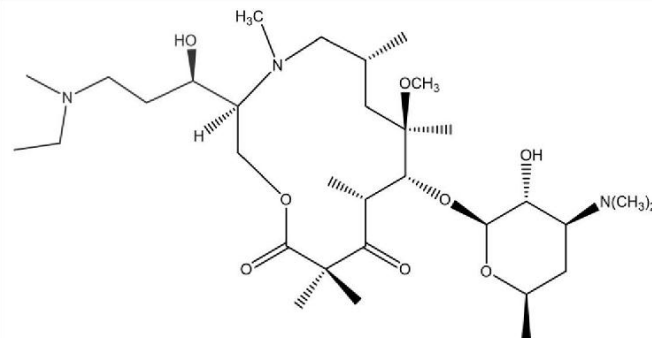
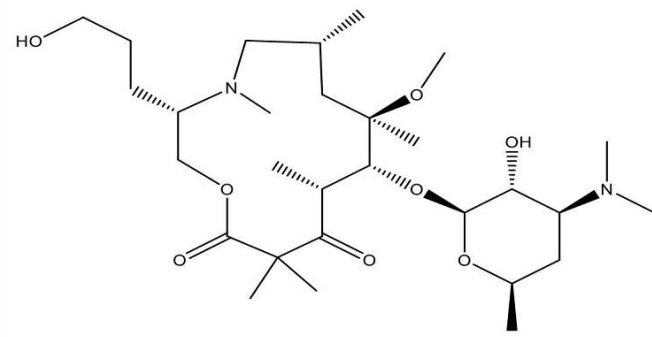
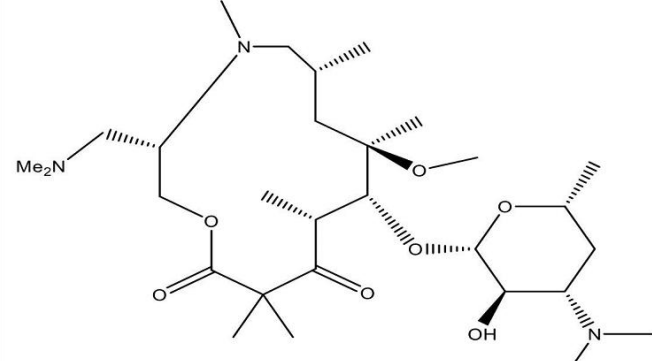
20

30

40

50

【化 1 6】

化合物番号	構造
1	
3	
4	
5	

10

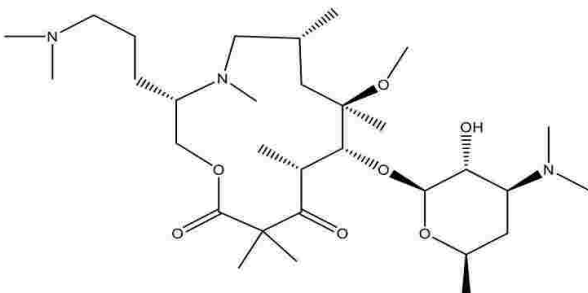
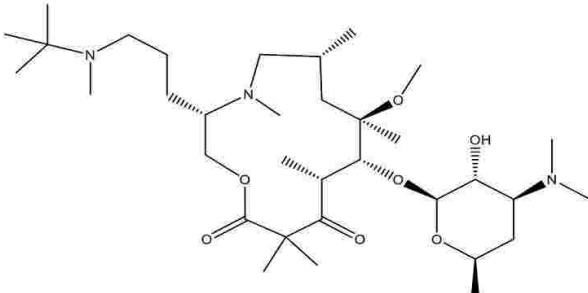
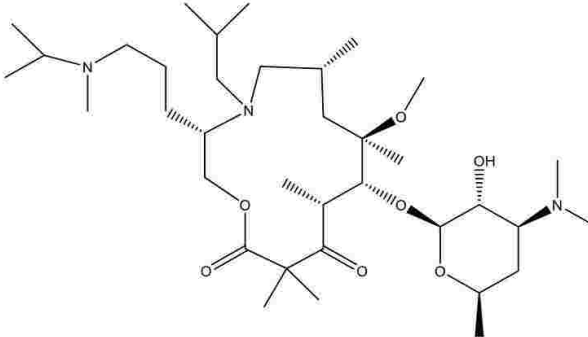
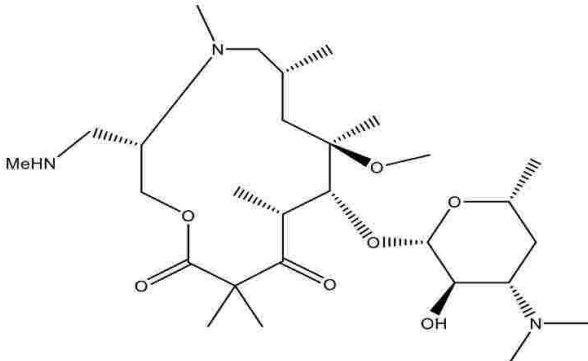
20

30

40

50

【化 1 7】

化合物番号	構造
6	
7	
8	
9	

10

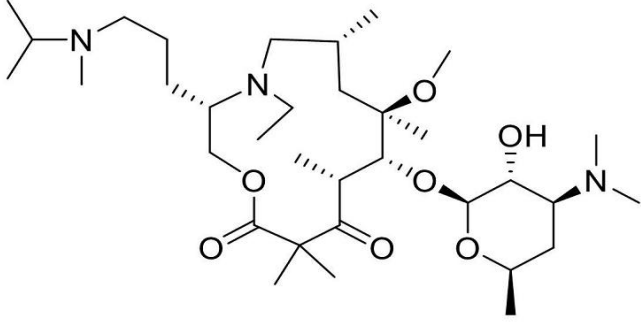
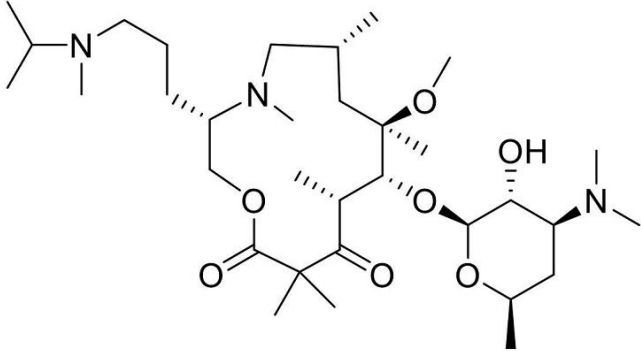
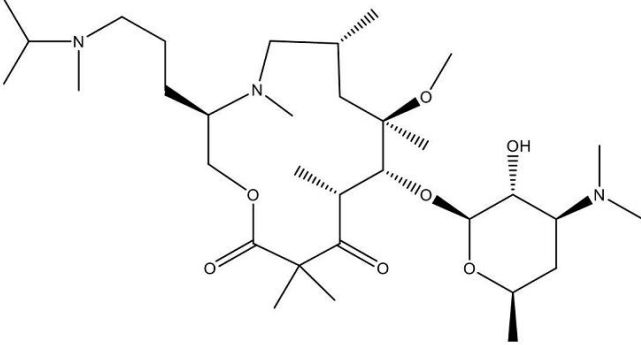
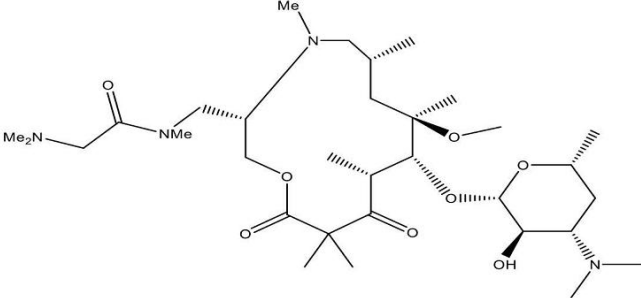
20

30

40

50

【化 1 8】

化合物番号	構造
1 0	
1 1	
1 2	
1 3	

10

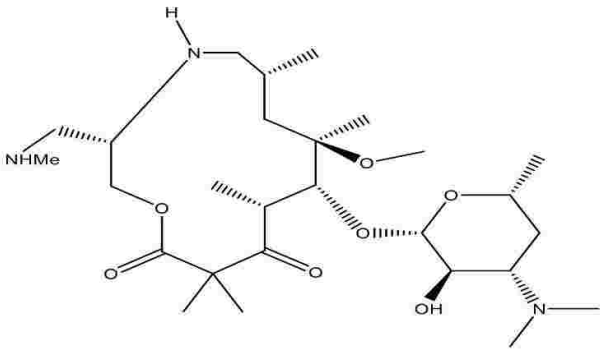
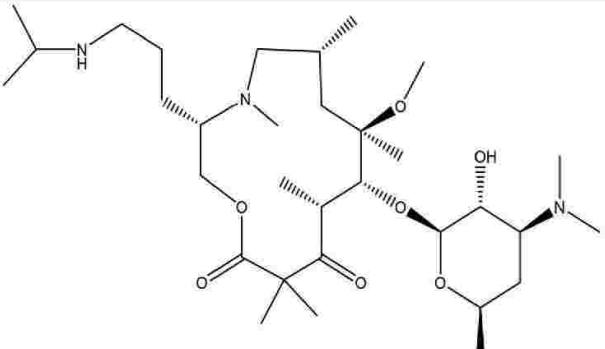
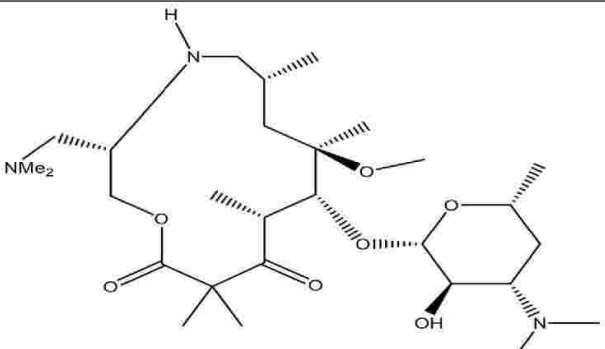
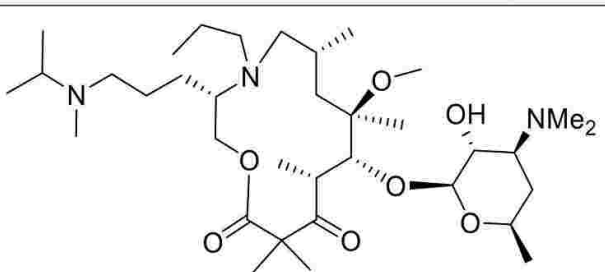
20

30

40

50

【化 1 9】

化合物番号	構造
1 5	
1 6	
1 7	
1 8	

10

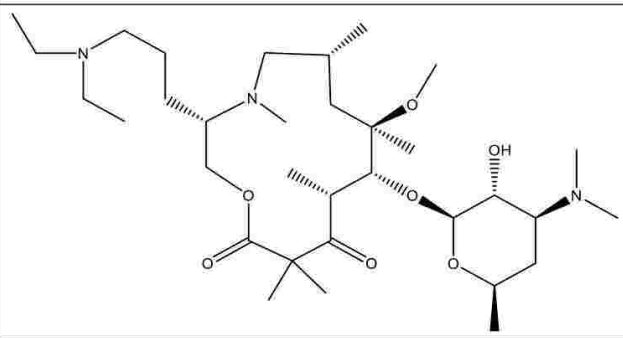
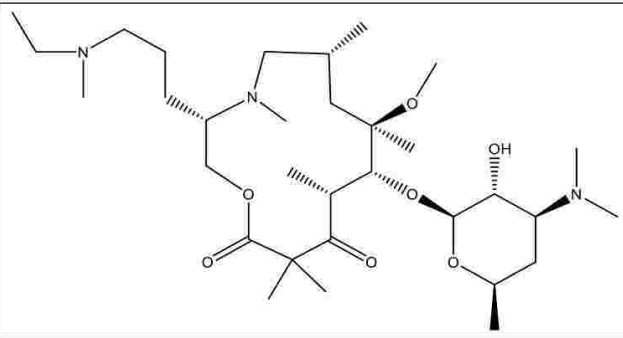
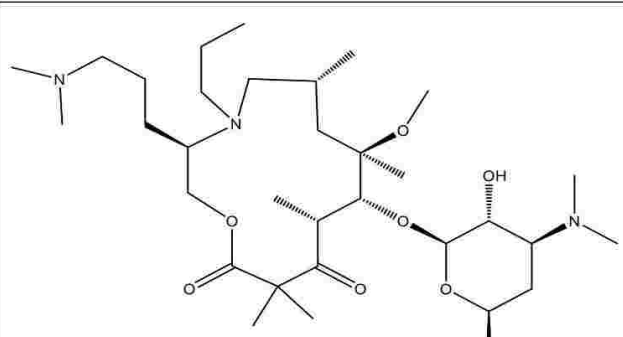
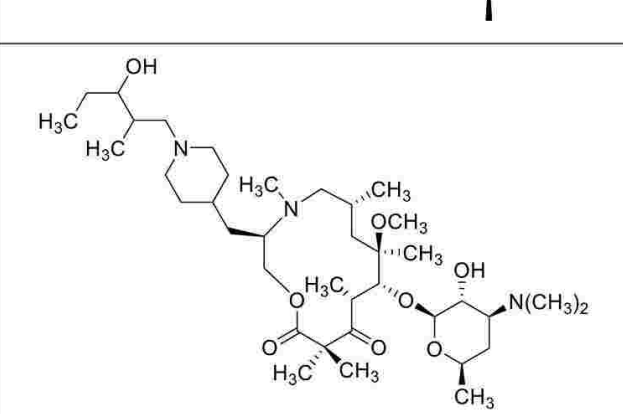
20

30

40

50

【化 2 0】

化合物番号	構造
1 9	
2 0	
2 1	
3 5	

10

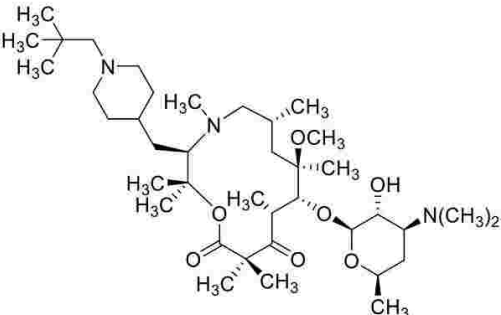
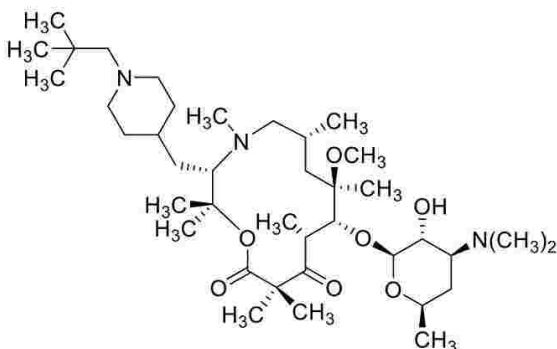
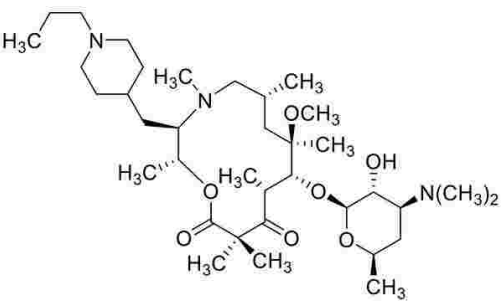
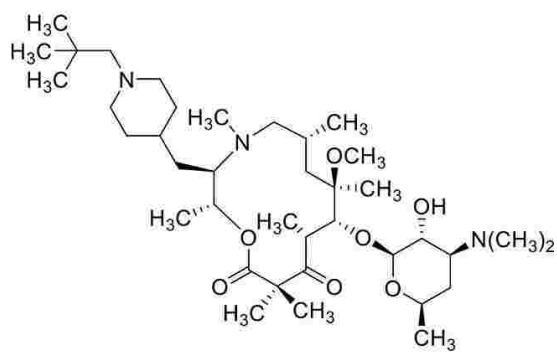
20

30

40

50

【化 2 1】

化合物番号	構造
3 6	
3 7	
3 8	
3 9	

10

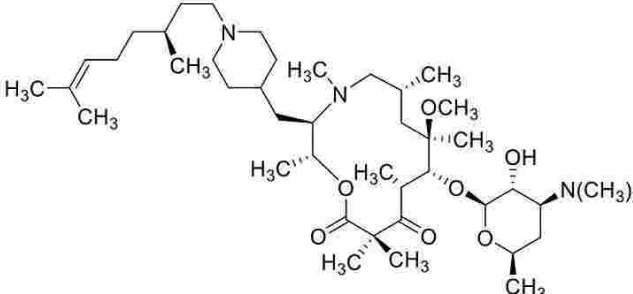
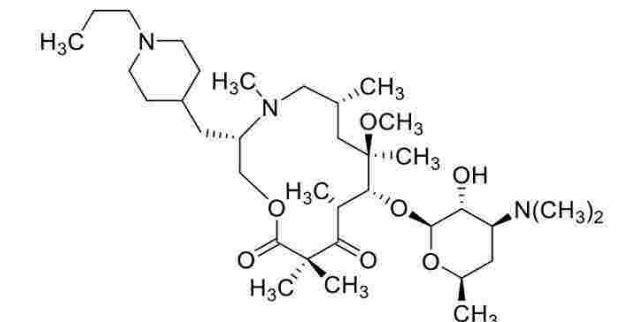
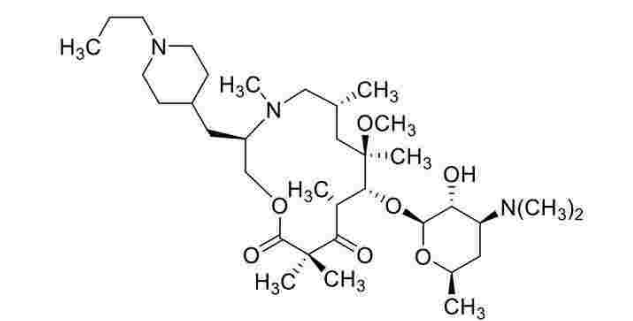
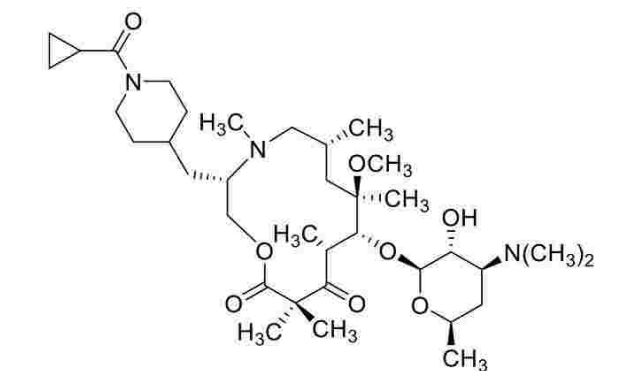
20

30

40

50

【化 2 2】

化合物番号	構造
4 0	
4 1	
4 2	
4 4	

10

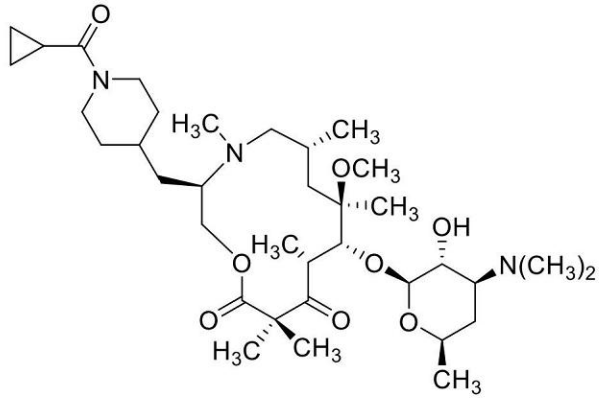
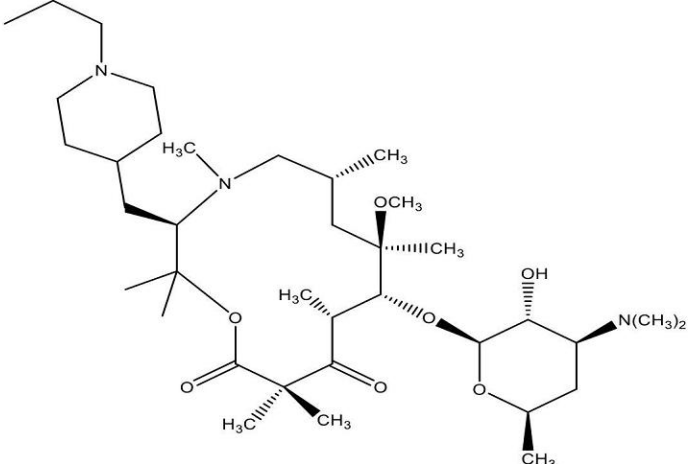
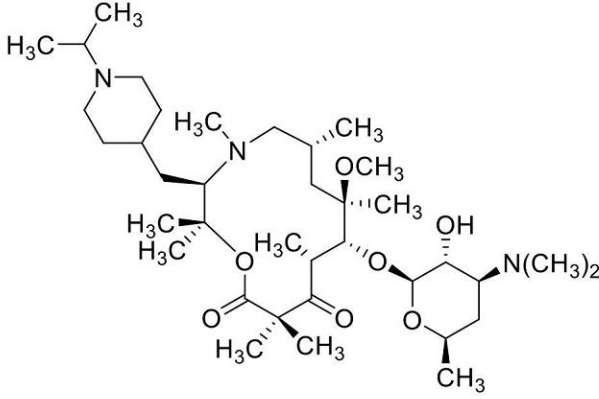
20

30

40

50

【化 2 3】

化合物番号	構造
4 5	
4 6	
4 7	

10

20

30

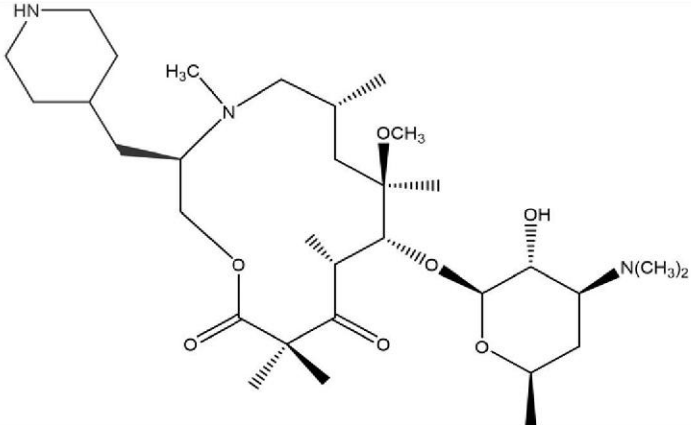
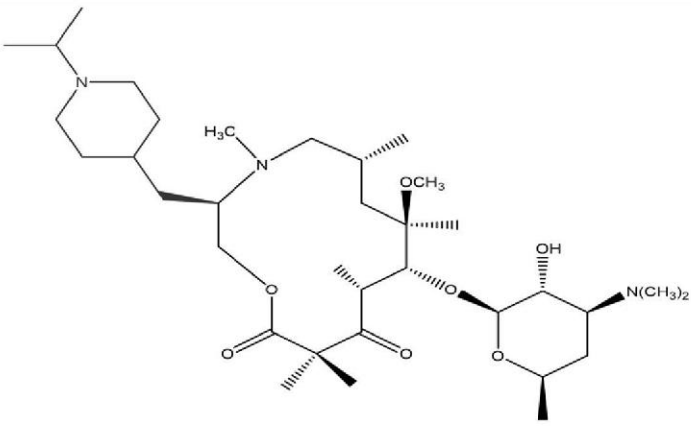
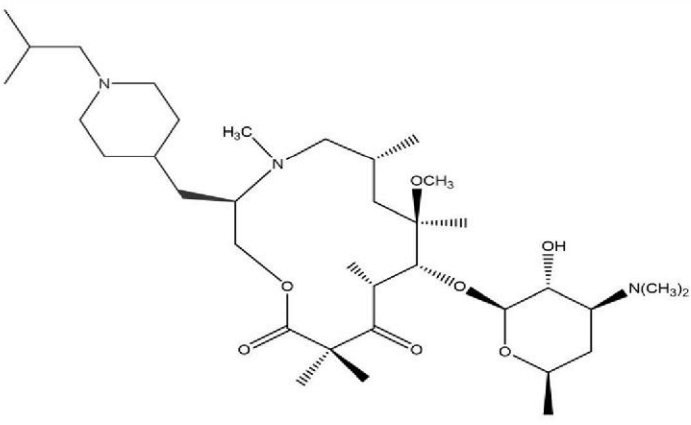
40

50

化合物番号	構造
48	
49	
50	

50

【化 2 5】

化合物番号	構造
5 1	
5 2	
5 3	

10

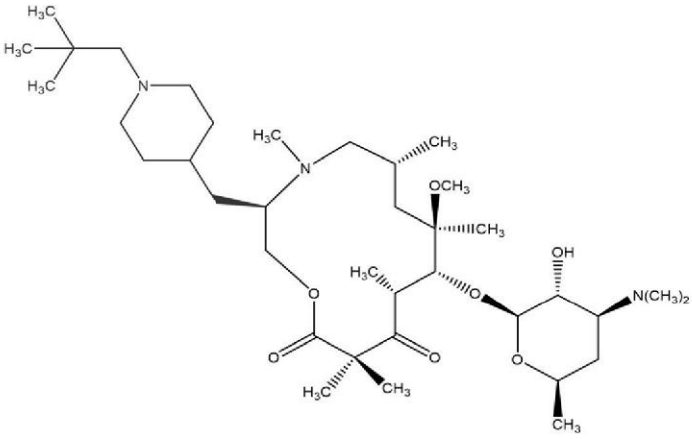
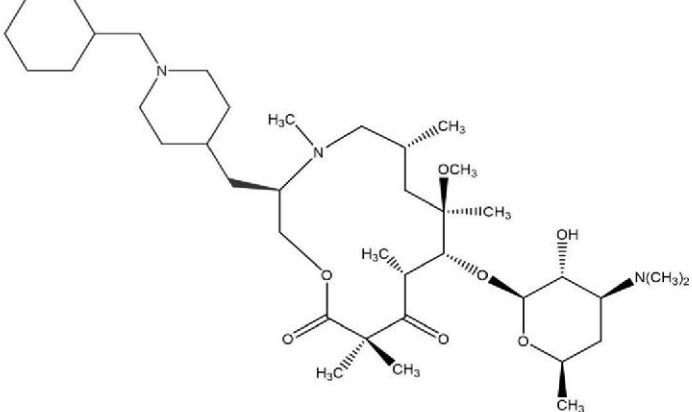
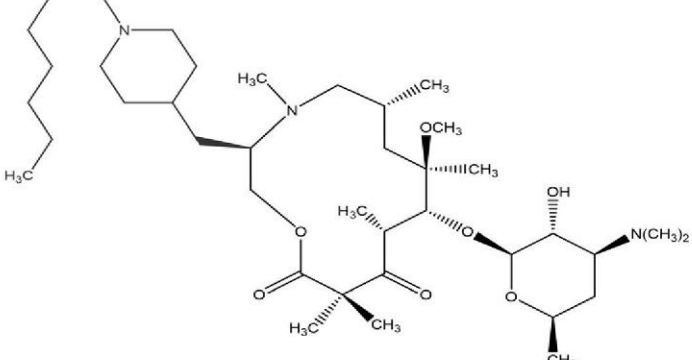
20

30

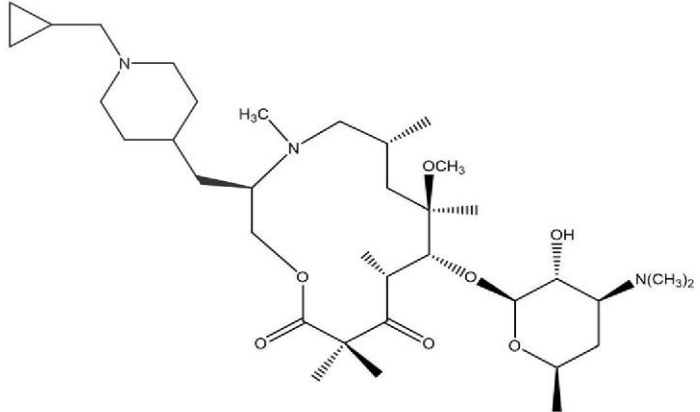
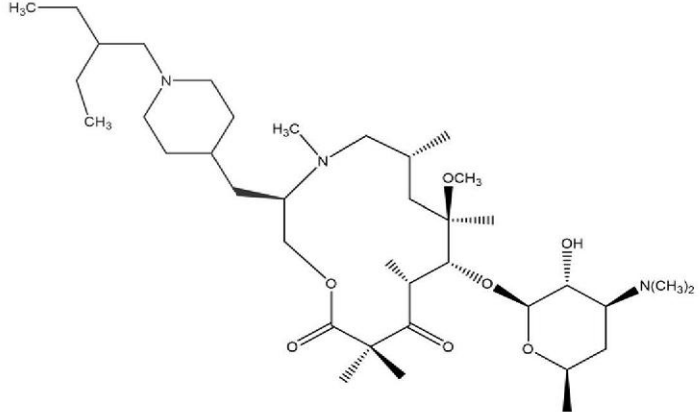
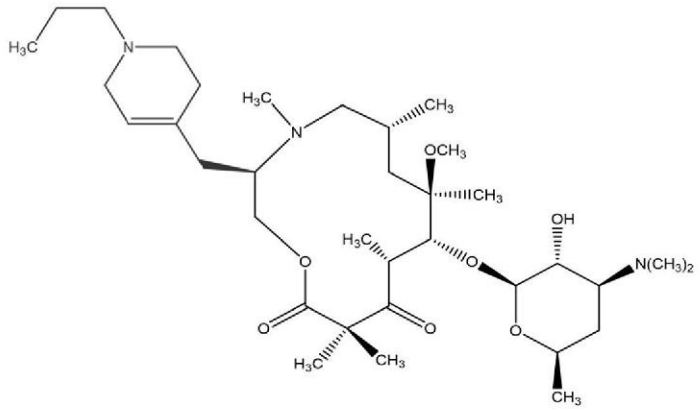
40

50

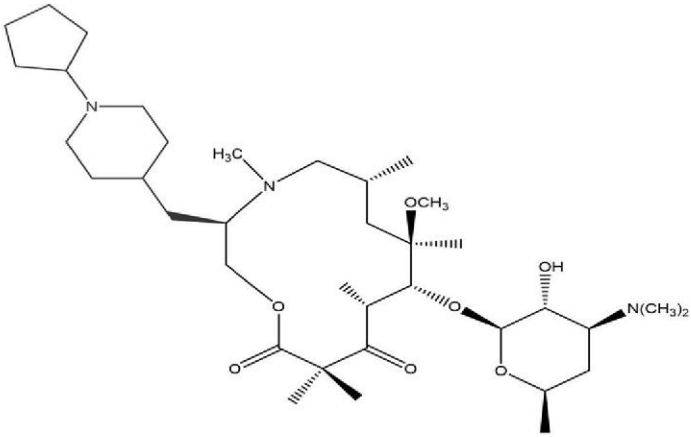
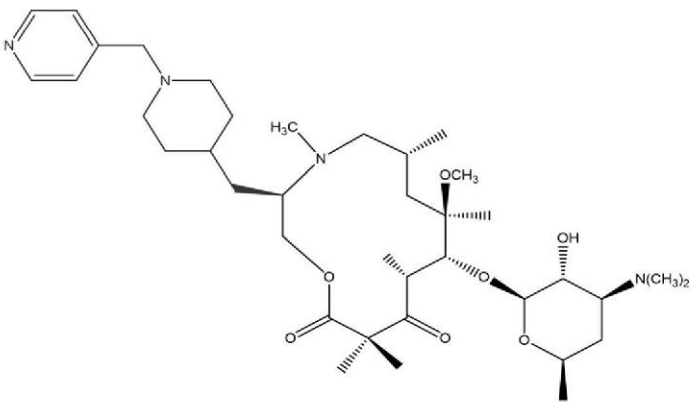
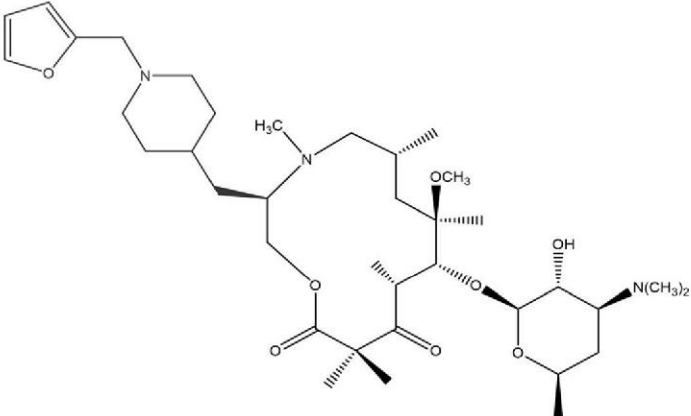
【化 2 6】

化合物番号	構造
5 4	
5 5	
5 6	

【化 2 7】

化合物番号	構造
5 7	
5 8	
5 9	

【化 2 8】

化合物番号	構造
6 0	
6 1	
6 2	

10

20

30

40

50

【化 2 9】

化合物番号	構造
6 3	
6 4	
6 5	

10

20

30

40

50

【化 3 0】

化合物番号	構造
6 6	
6 7	
6 8	
6 9	

10

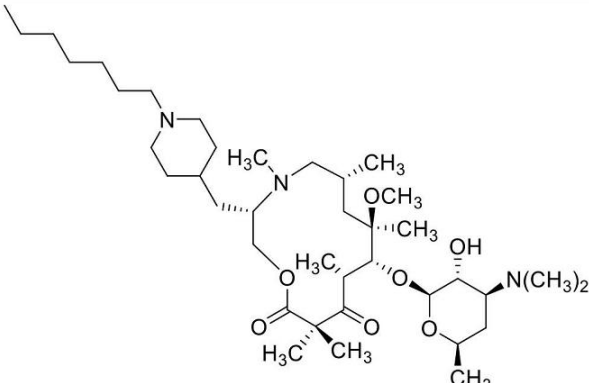
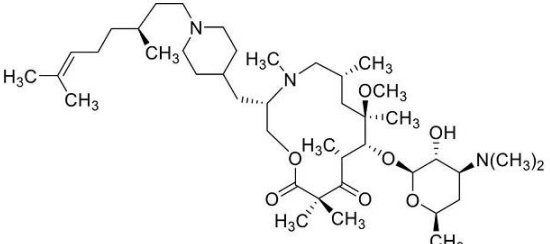
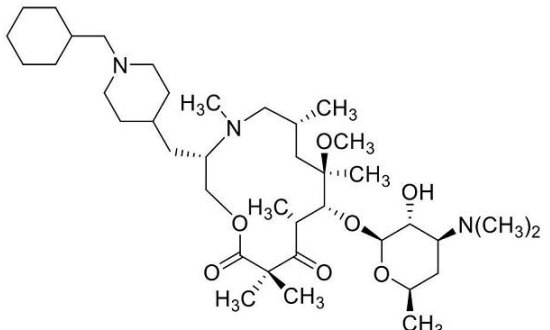
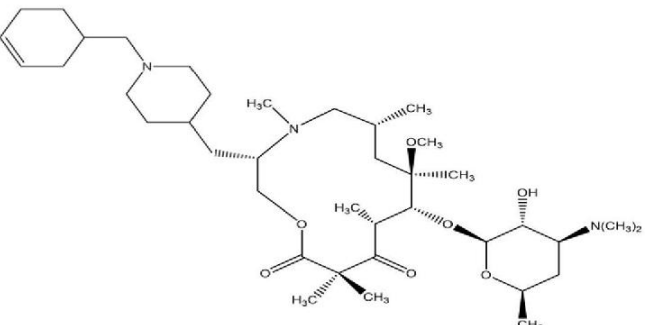
20

30

40

50

【化 3 1】

化合物番号	構造
7 0	
7 1	
7 2	
7 3	

10

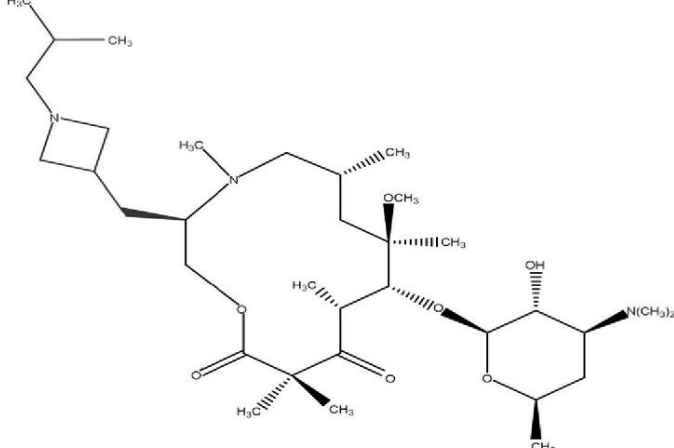
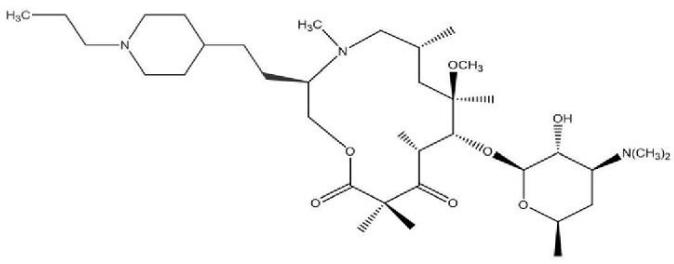
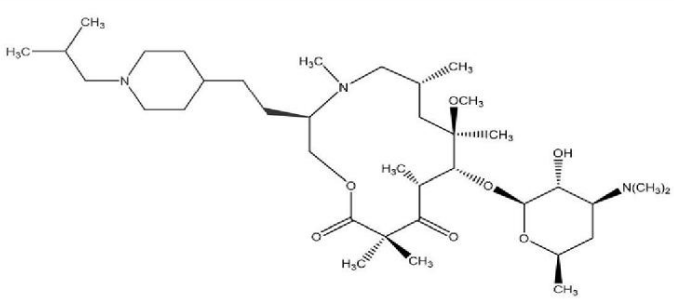
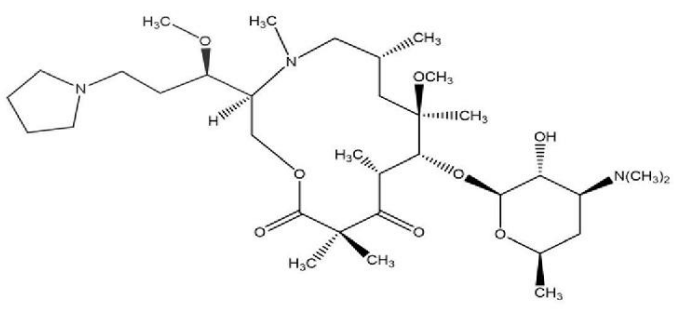
20

30

40

50

【化 3 2】

化合物番号	構造
7 4	
7 5	
7 6	
7 7	

10

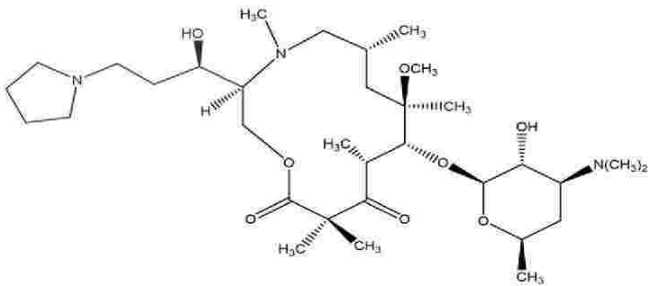
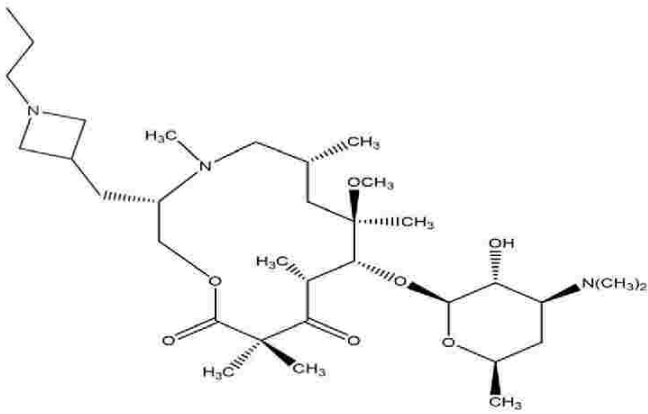
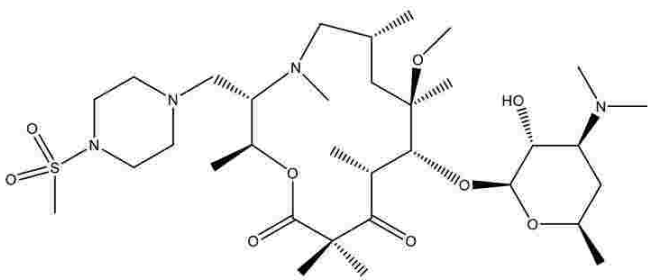
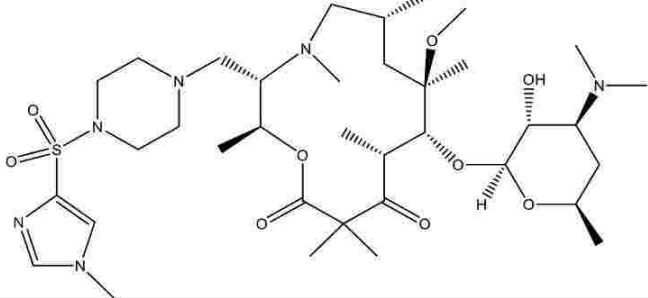
20

30

40

50

【化 3 3】

化合物番号	構造
7 8	
7 9	
8 0	
8 1	

10

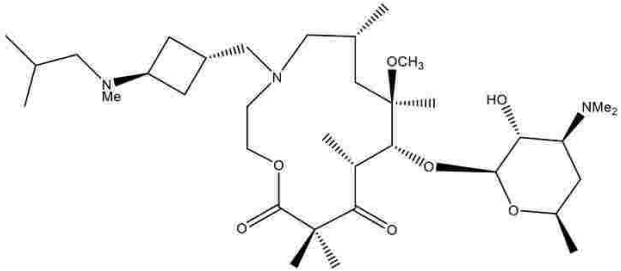
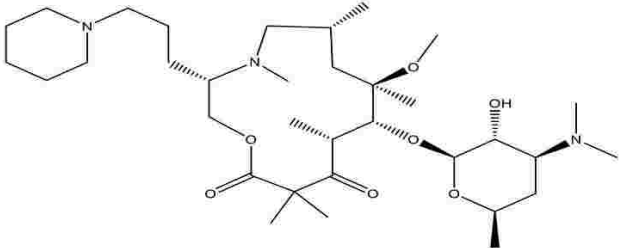
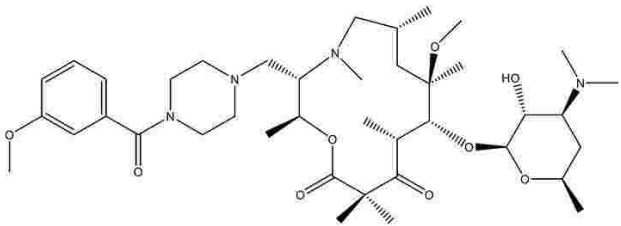
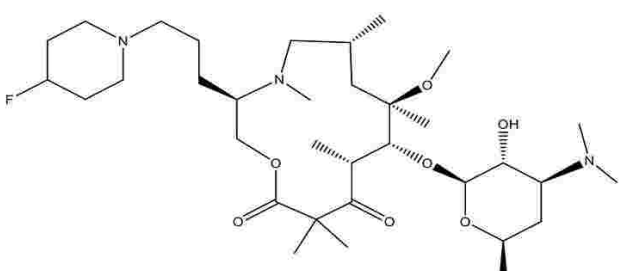
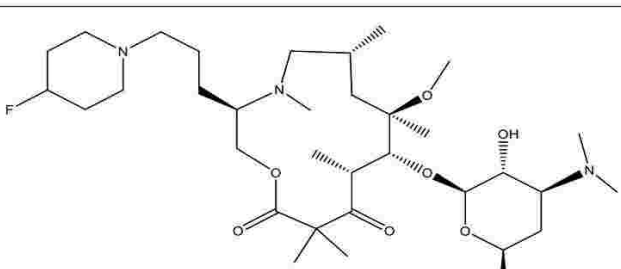
20

30

40

50

【化 3 4】

化合物番号	構造
8 2	
8 3	
8 4	
8 5	
8 6	

10

20

30

40

50

【化 3 5】

化合物番号	構造
8 7	
8 8	
8 9	
9 0	

10

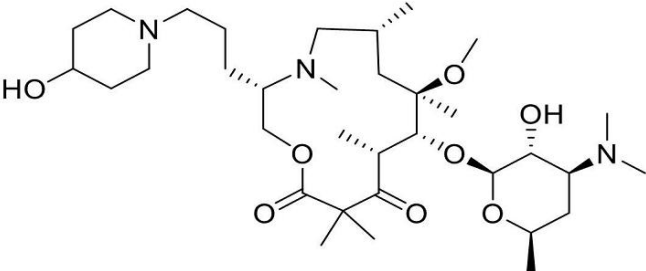
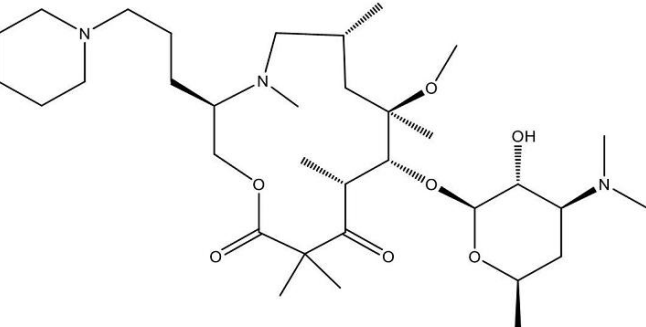
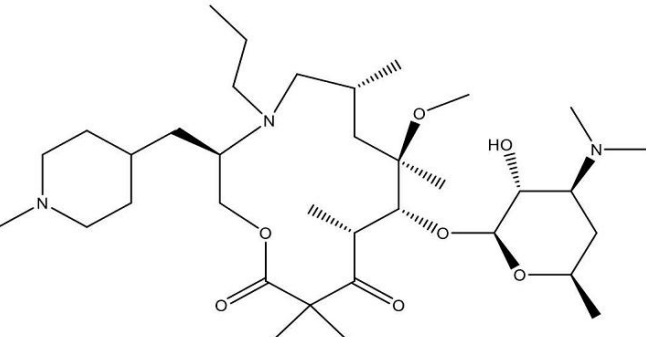
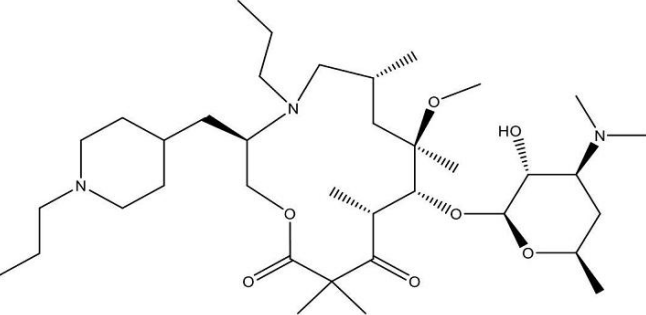
20

30

40

50

【化 3 6】

化合物番号	構造
9 2	
9 3	
9 5	
9 6	

10

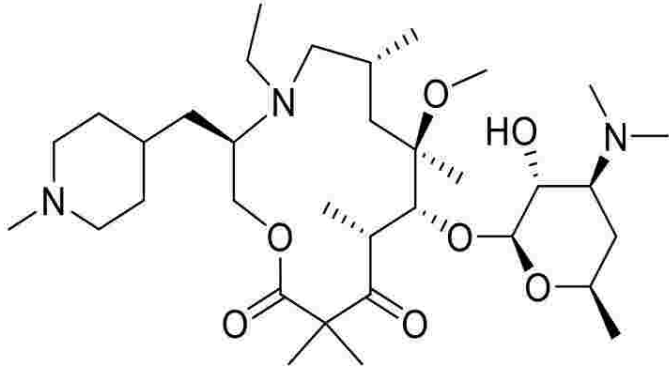
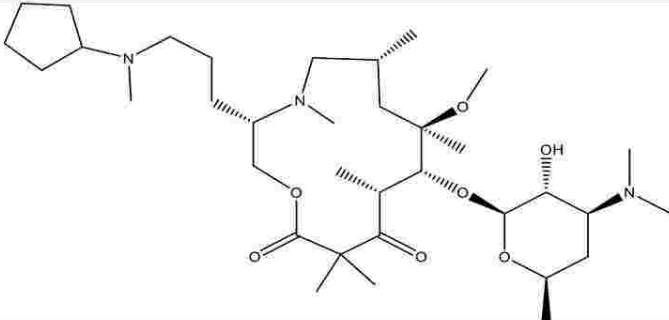
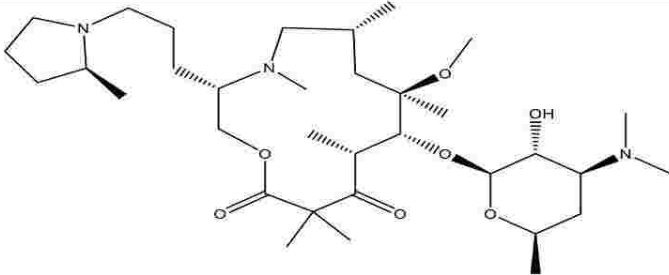
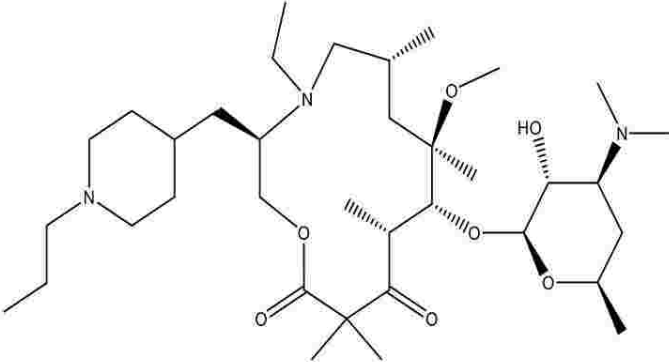
20

30

40

50

【化 3 7】

化合物番号	構造
9 8	
9 9	
1 0 1	
1 0 2	

10

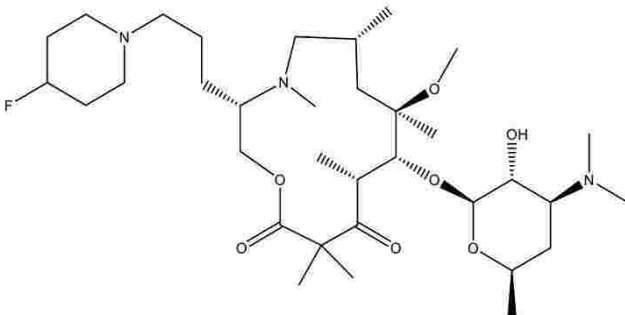
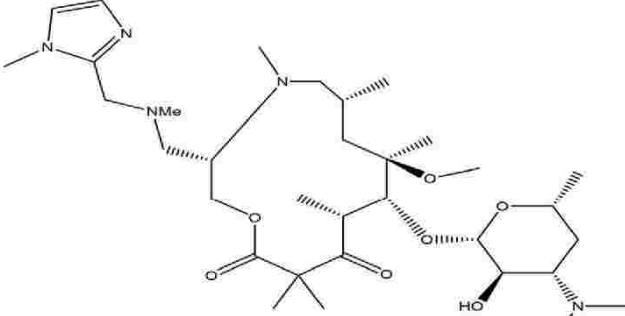
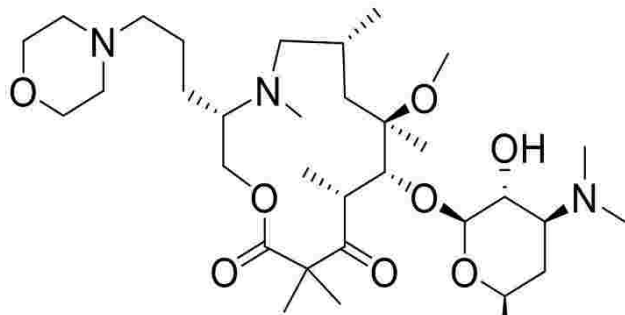
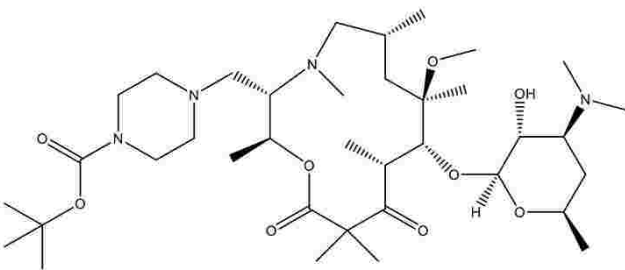
20

30

40

50

【化 3 8】

化合物番号	構造
103	
104	
105	
106	

10

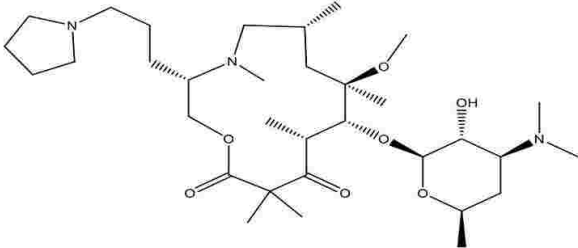
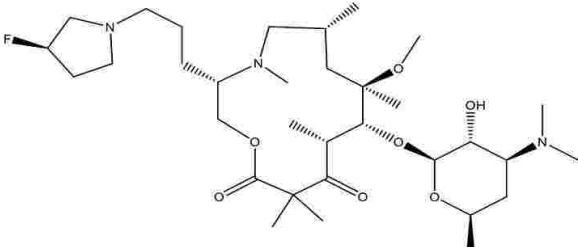
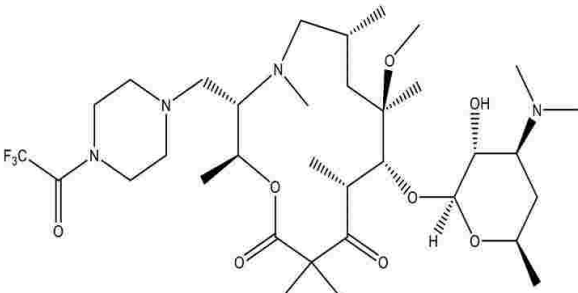
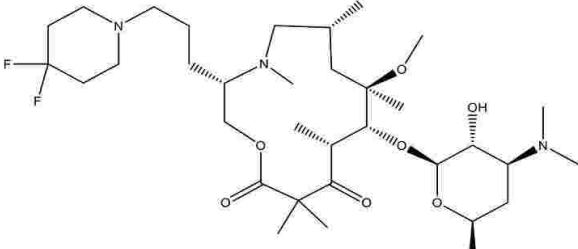
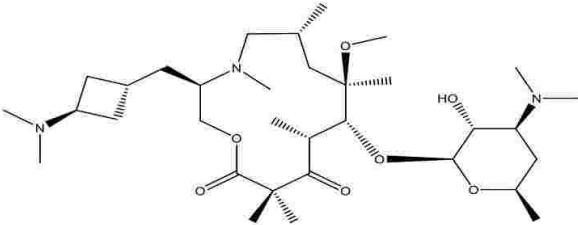
20

30

40

50

【化 3 9】

化合物番号	構造
1 0 7	
1 0 8	
1 0 9	
1 1 0	
1 1 1	

10

20

30

40

50

【化 4 0】

化合物番号	構造
1 1 2	
1 1 3	
1 1 4	
1 1 5	
1 1 6	

10

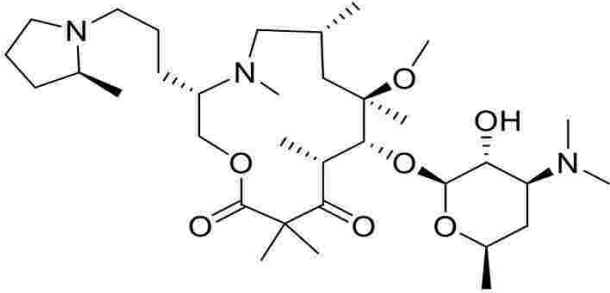
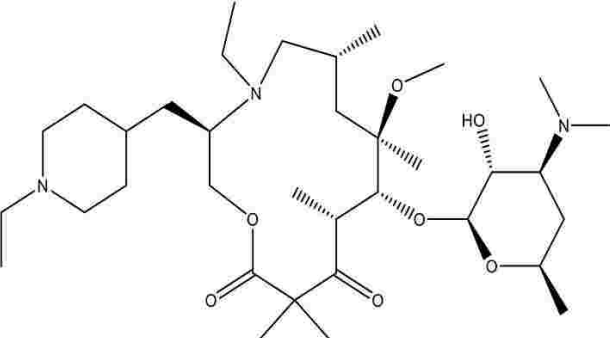
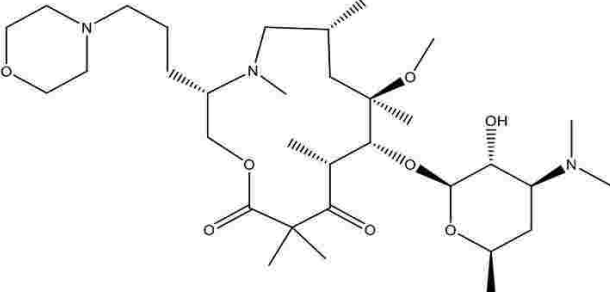
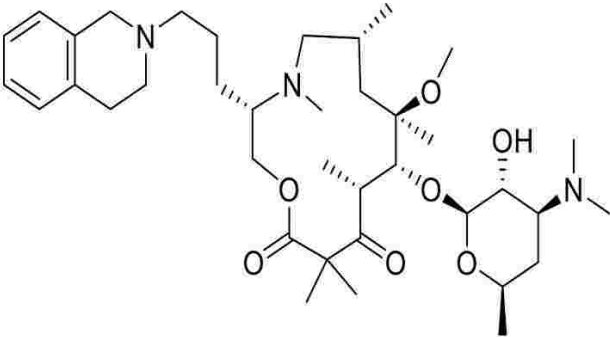
20

30

40

50

【化 4 1】

化合物番号	構造
1 1 7	
1 1 8	
1 1 9	
1 2 0	

10

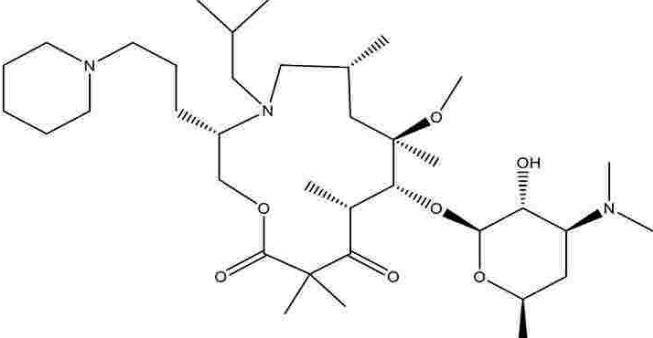
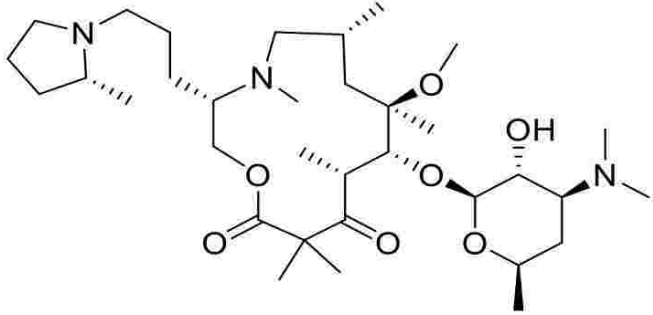
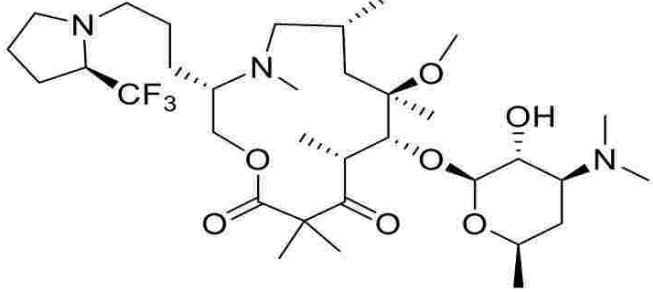
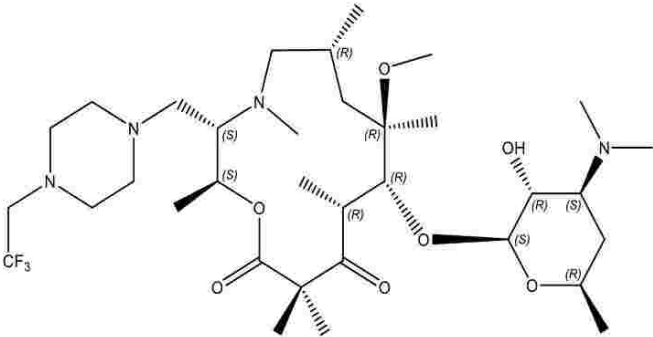
20

30

40

50

【化 4 2】

化合物番号	構造
1 2 1	
1 2 2	
1 2 3	
1 2 4	

10

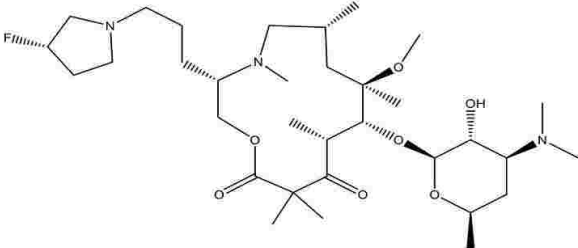
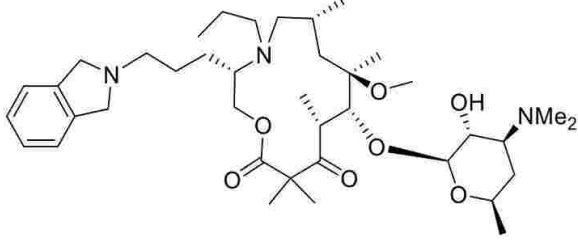
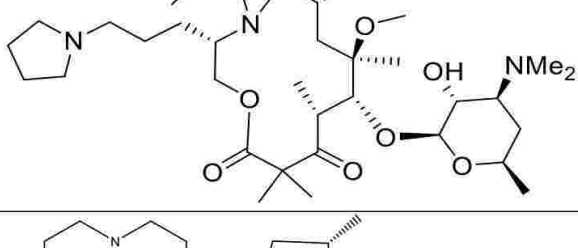
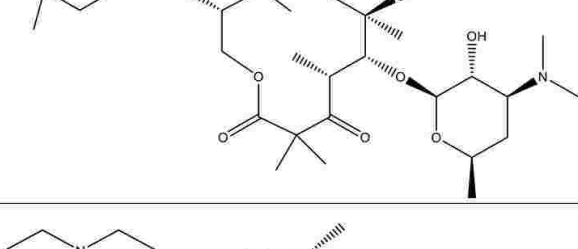
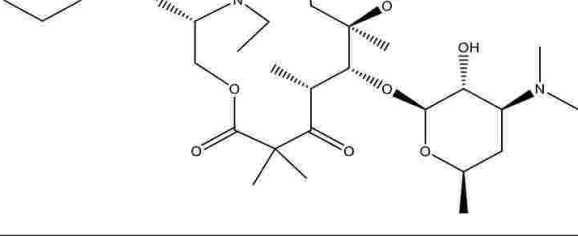
20

30

40

50

【化 4 3】

化合物番号	構造
1 2 5	
1 2 6	
1 2 7	
1 2 8	
1 2 9	

10

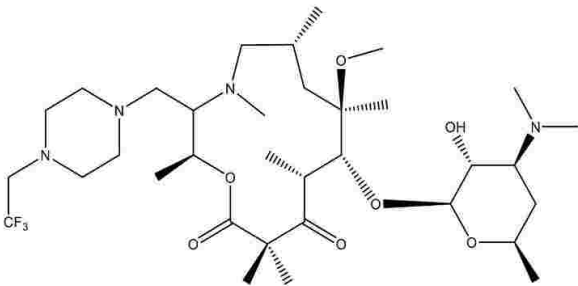
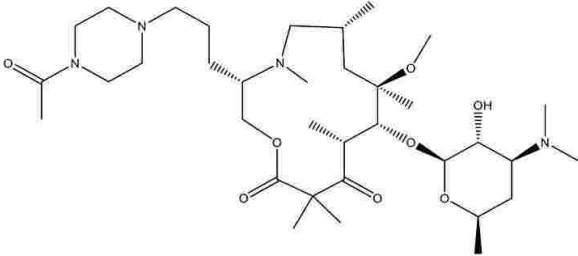
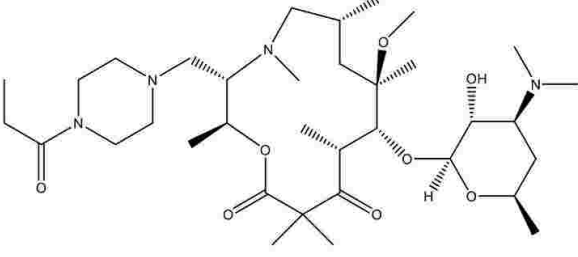
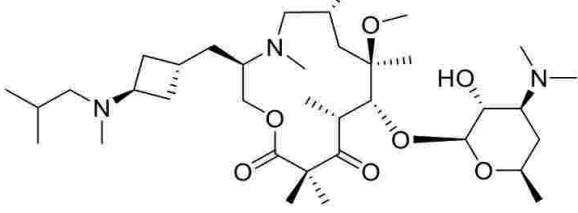
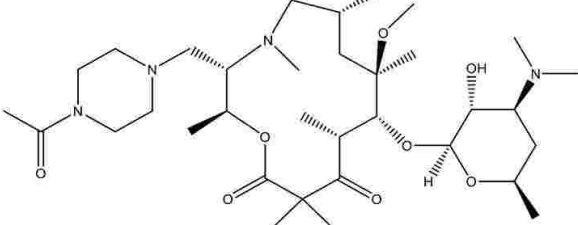
20

30

40

50

【化 4 4】

化合物番号	構造
1 3 1	
1 3 2	
1 3 3	
1 3 4	
1 3 5	

10

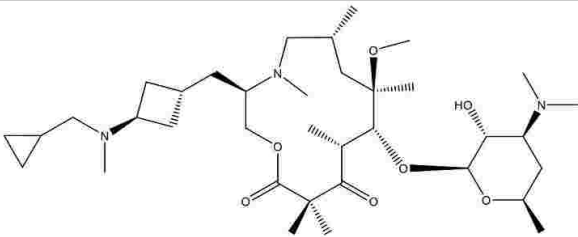
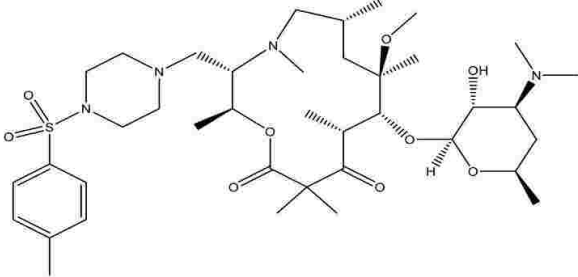
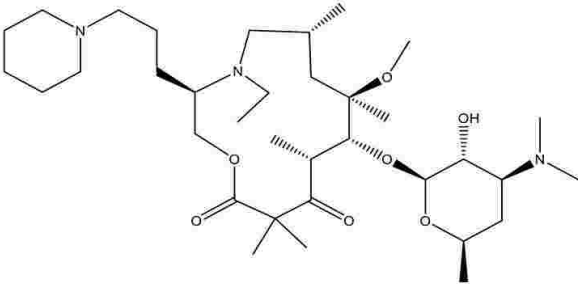
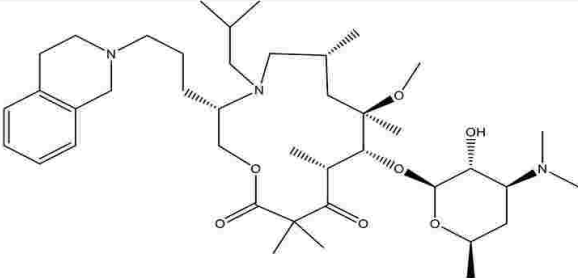
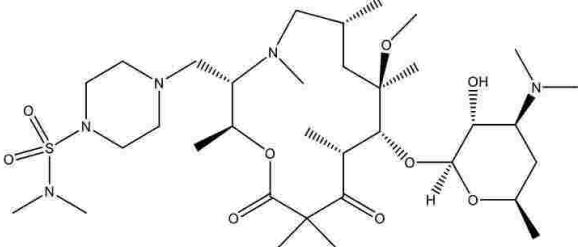
20

30

40

50

【化 4 5】

化合物番号	構造
1 3 8	
1 3 9	
1 4 0	
1 4 1	
1 4 2	

10

20

30

40

50

【化 4 6】

化合物番号	構造
1 4 3	
1 4 4	
1 4 5	
1 4 6	
1 4 7	

10

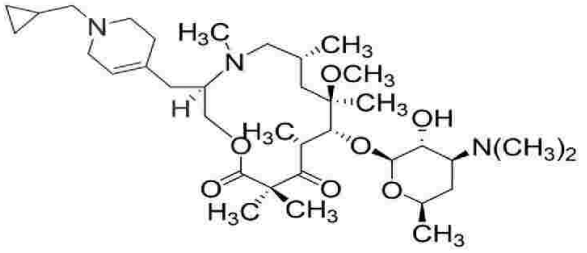
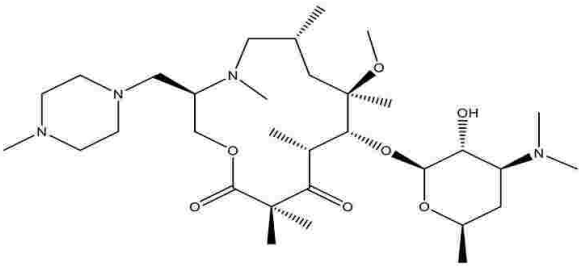
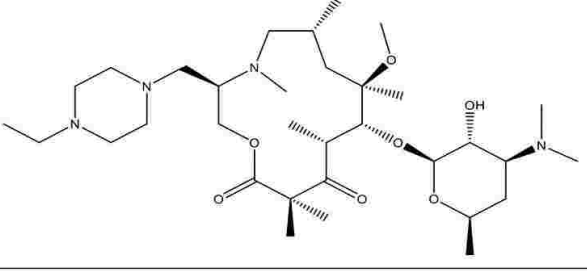
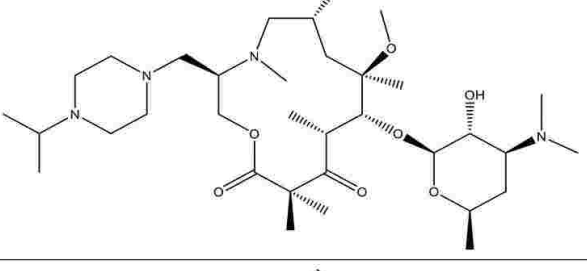
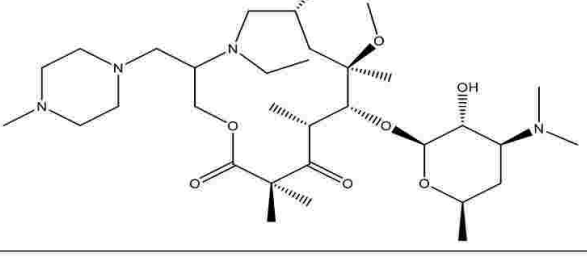
20

30

40

50

【化 4 7】

化合物番号	構造
1 4 8	
1 5 4	
1 5 5	
1 5 6	
1 5 7	

10

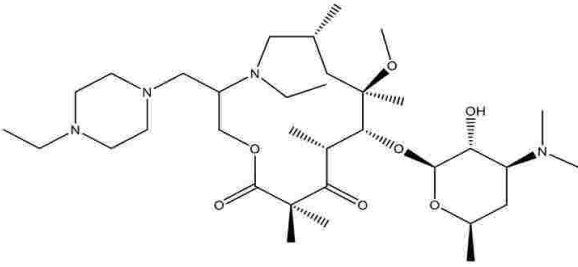
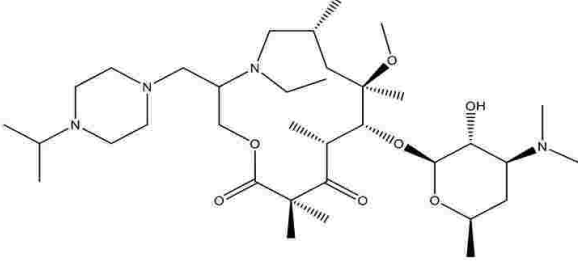
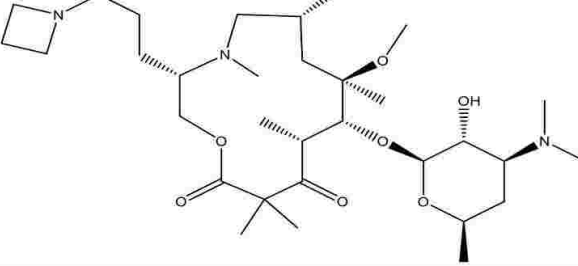
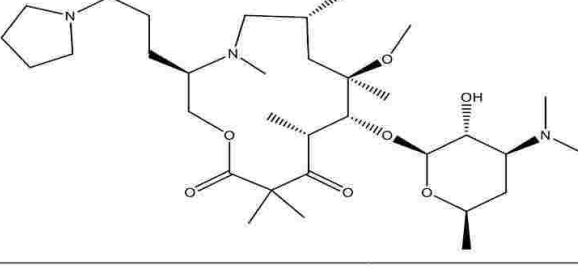
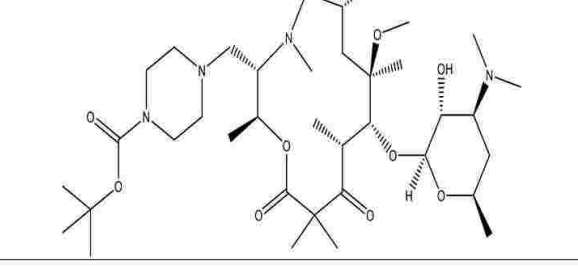
20

30

40

50

【化 4 8】

化合物番号	構造
1 5 8	
1 5 9	
1 6 0	
1 6 1	
1 6 2	

10

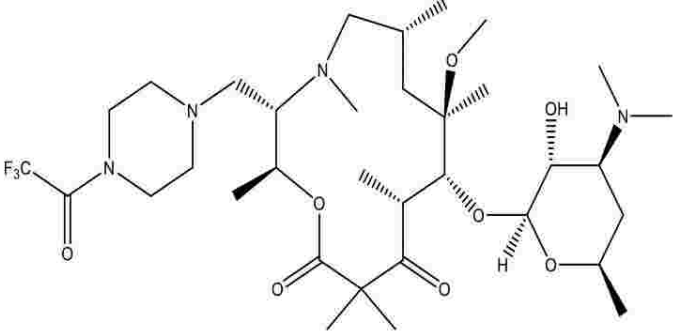
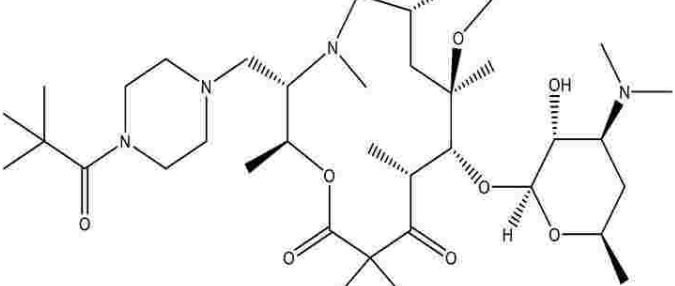
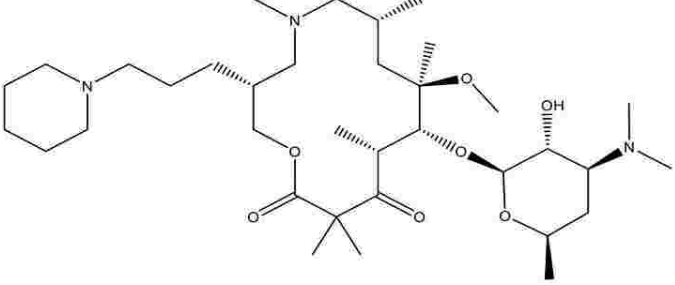
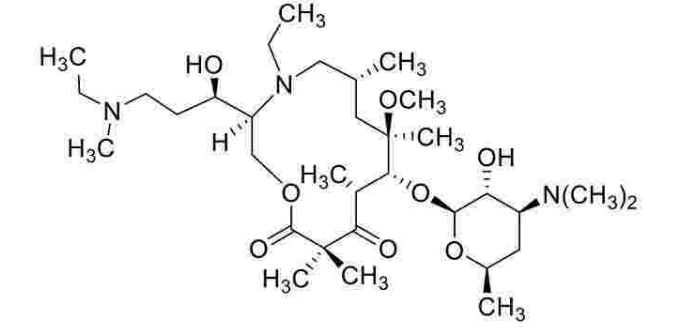
20

30

40

50

【化 4 9】

化合物番号	構造
1 6 3	
1 6 4	
1 6 5	
1 6 8	

10

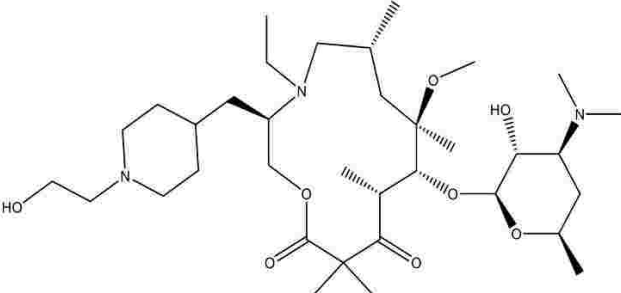
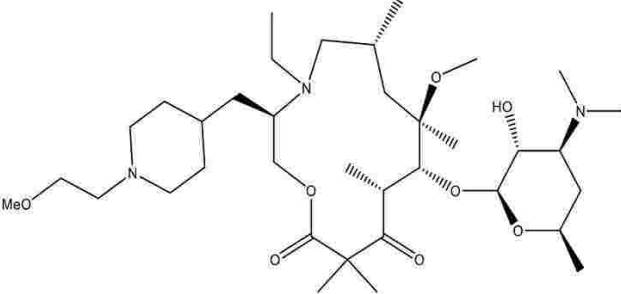
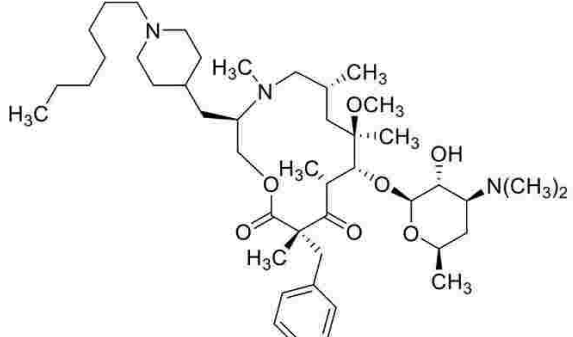
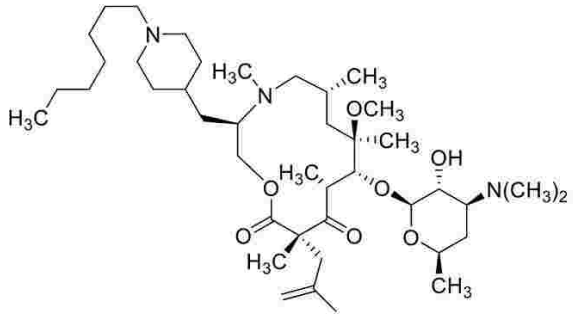
20

30

40

50

【化 5 0】

化合物番号	構造
1 6 9	
1 7 0	
1 7 1	
1 7 2	

10

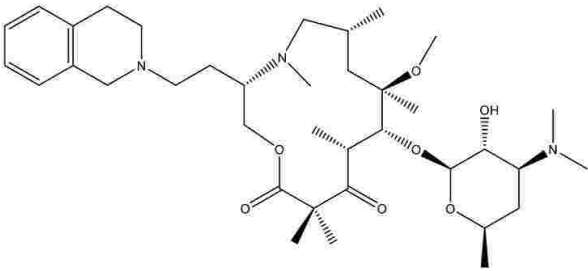
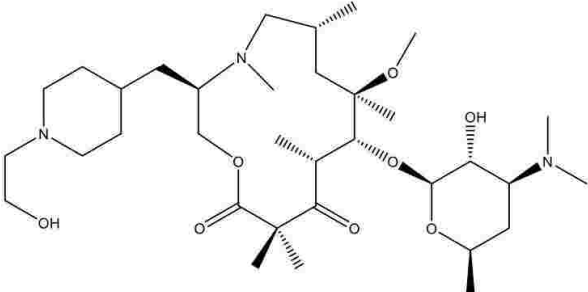
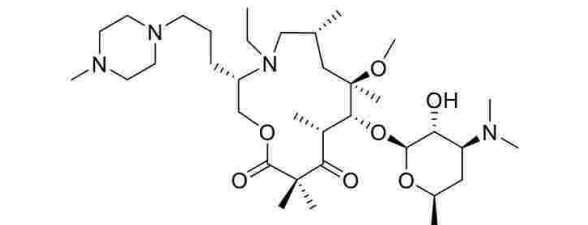
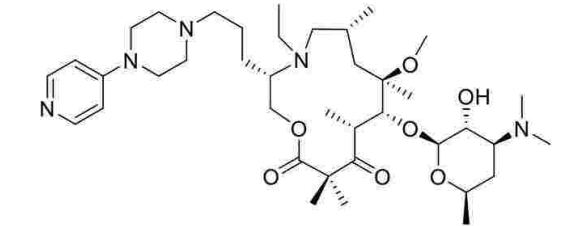
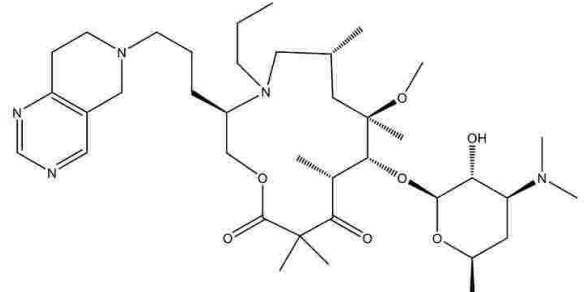
20

30

40

50

【化 5 2】

化合物番号	構造
177	
178	
180	
181	
182	

10

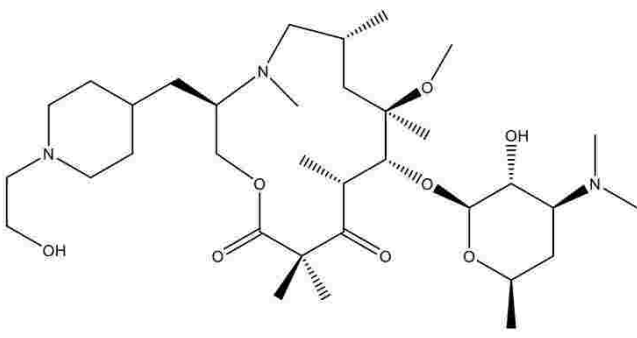
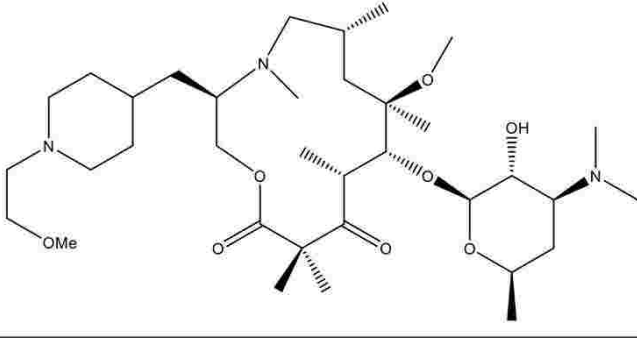
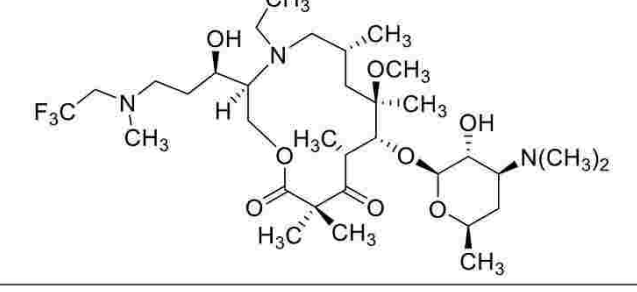
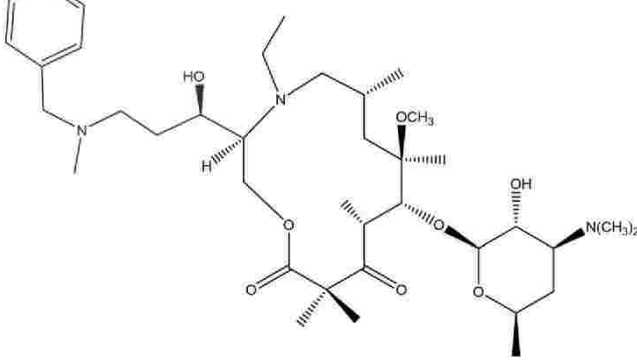
20

30

40

50

【化 5 3】

化合物番号	構造
1 8 9	
1 9 0	
1 9 3	
1 9 4	

10

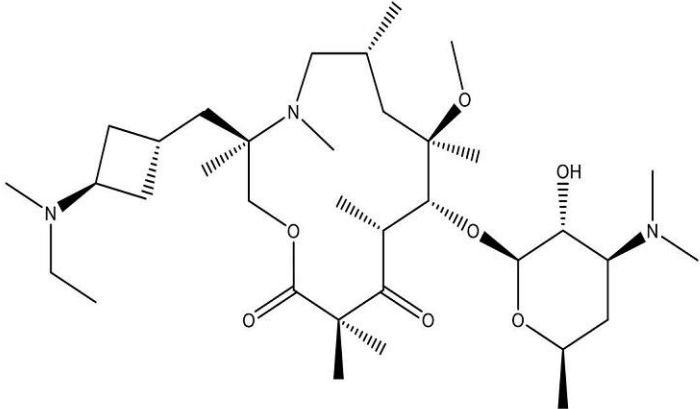
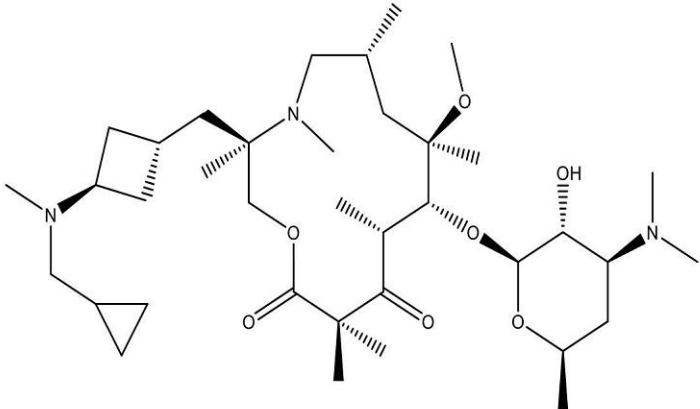
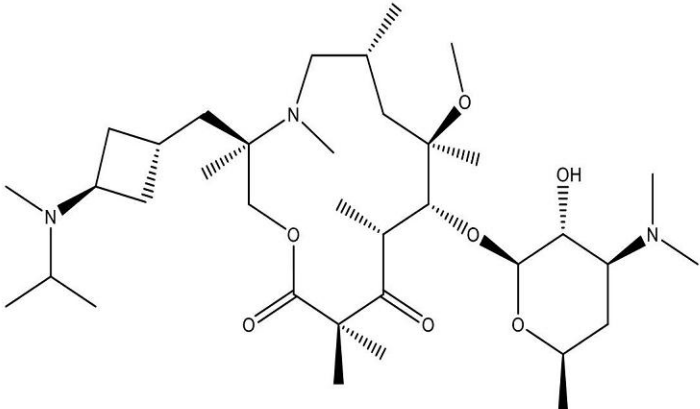
20

30

40

50

【化 5 4】

化合物番号	構造
1 9 6	 Chemical structure of compound 196. It features a central 1,3-dioxane-5,6-dione ring substituted with a methyl group and a methoxy group. This central ring is connected via ether linkages to two side chains. The left side chain consists of a 4-(diethylamino)cyclobutyl group attached to a 1,3-dioxane ring. The right side chain consists of a 4-(diethylamino)-2-methyl-1,3-dioxane ring attached to a 1,3-dioxane ring.
1 9 7	 Chemical structure of compound 197. It is similar to compound 196, but the left side chain is a 4-(diethylamino)cyclopropyl group instead of a cyclobutyl group.
1 9 8	 Chemical structure of compound 198. It is similar to compound 196, but the left side chain is a 4-(diisopropylamino)cyclobutyl group instead of a diethylamino group.

10

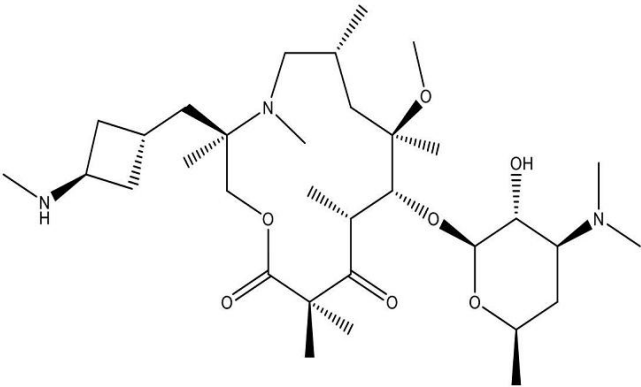
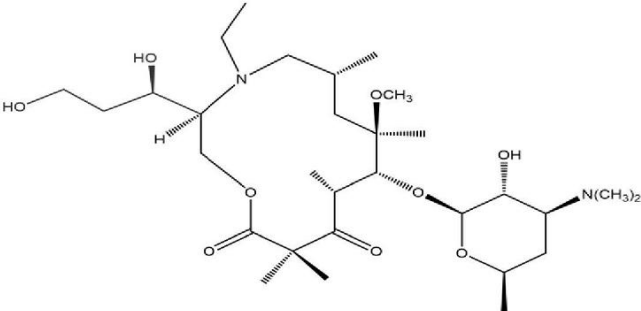
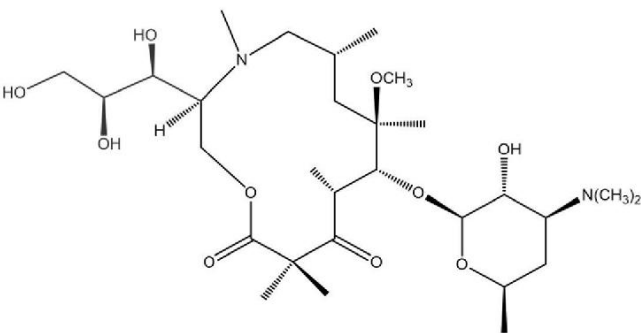
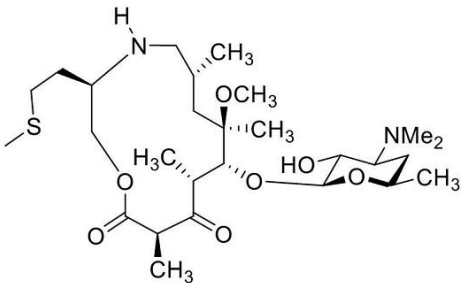
20

30

40

50

【化 5 5】

化合物番号	構造
1 9 9	
2 0 0	
2 0 1	
2 0 2	

10

20

30

40

50

【化 5 6】

化合物番号	構造
2 0 3	
2 0 5	
2 0 8	
2 0 9	
2 1 5	

10

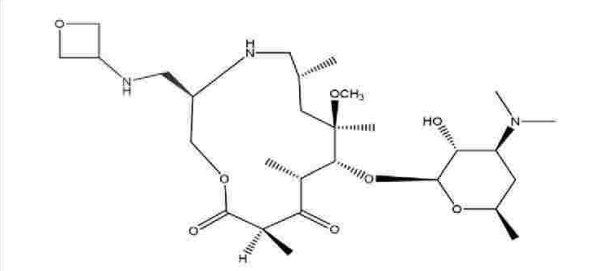
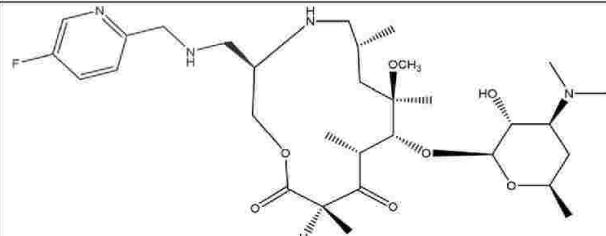
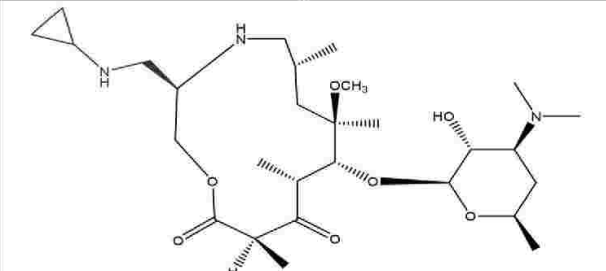
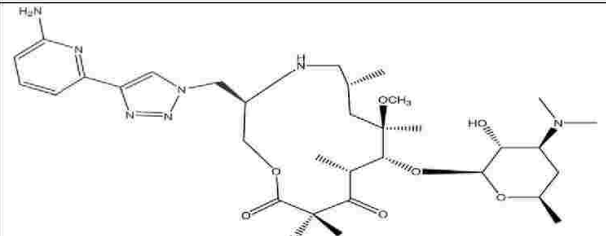
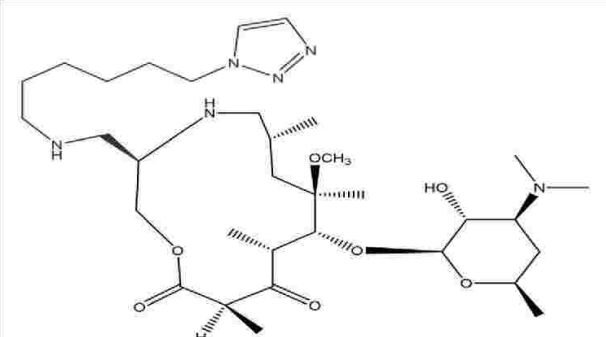
20

30

40

50

【化 5 7】

化合物番号	構造
2 1 6	
2 1 7	
2 1 8	
2 1 9	
2 2 0	

10

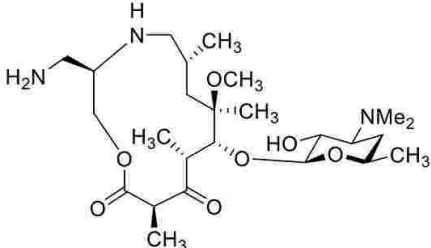
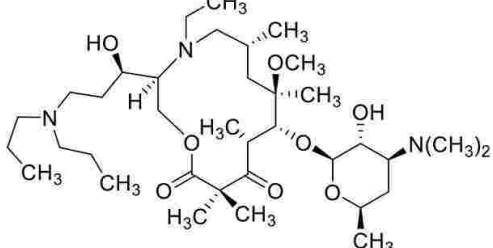
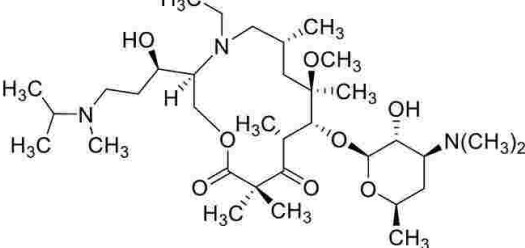
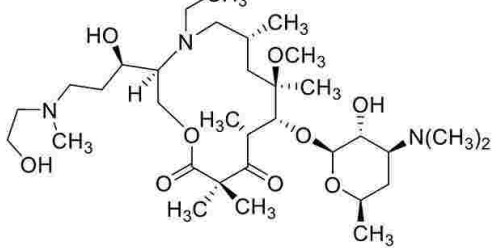
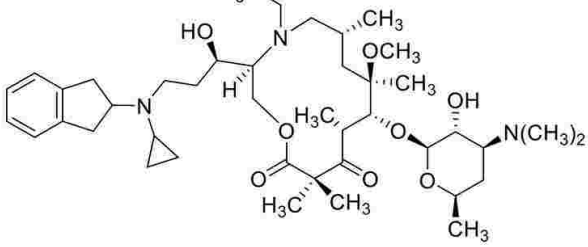
20

30

40

50

【化 5 8】

化合物番号	構造
2 2 1	
2 2 3	
2 2 4	
2 2 5	
2 2 6	

10

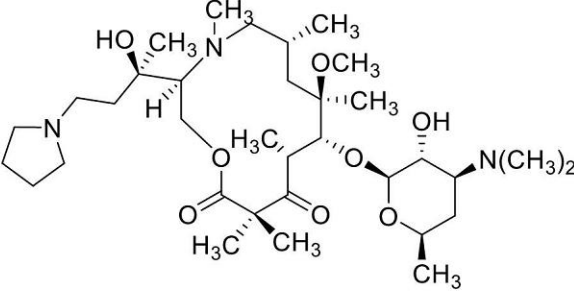
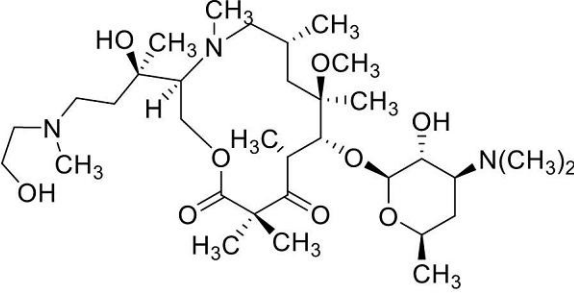
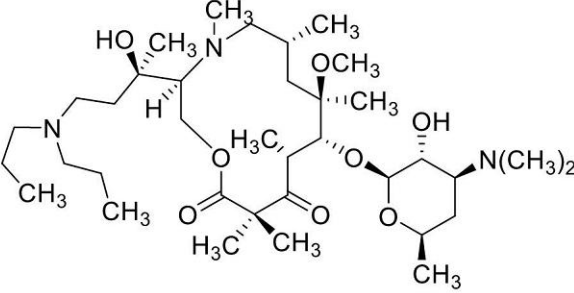
20

30

40

50

【化 5 9】

化合物番号	構造
2 2 7	
2 2 8	
2 2 9	

【請求項 1 6】

請求項 1 ～ 1 5 いずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 1 7】

感染性疾患の治療に使用するための請求項 1 6 の薬学的組成物であって、前記感染性疾患がグラム陽性細菌もしくはグラム陰性細菌による感染症であるかまたは前記感染性疾患が寄生虫感染症である、薬学的組成物。

【請求項 1 8】

前記細菌感染症が、*Staphylococcus* 感染症、*Acinetobacter* 感染症、*Klebsiella* 感染症、*Escherichia* 感染症、または *Pseudomonas* 感染症である、請求項 1 7 の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2018年11月19日に出願された米国仮出願第62／769,383号に対する米国特許法第119条(e)に基づく優先権を主張する。本先行出願の開示は、本出願の開示の一部と見なされ、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

既存の抗生物質に対する新たに出現した耐性は、世界規模の危機として、特に薬剤耐性グラム陰性細菌に由来する感染症については急速に発展している。病原性細菌は、垂直方向（その子孫に）及び水平方向（異なる系統の隣接細菌に）の両方に抗生物質耐性をコードする遺伝子を伝達することができ、その結果、特に院内（病院）環境において、抗生物質耐性は急速に拡張し得る。例えば、Wright, Chem. Commun. (2011) 47:4055-4061を参照されたい。米国では年間99,000人以上が医療関連の感染症で死亡しており、自動車事故、HIV、乳癌による全ての死傷者の合計よりも多く、米国の医療費の最大450億ドルの負担が見積られている。例えば、Klevens et al., Public Health Rep (2007) 122:160-166を参照されたい。現在の危機は、ほとんどの大手製薬会社による新しい抗生物質の開発に関する研究の減少によって悪化している。例えば、Projan, Curr. Opin. Microbiol. (2003) 6:427-430を参照されたい。現在の新しい抗生物質の導入率は、耐性の増加に十分に対処しておらず、海外旅行の容易さ及び人口密度の増加に伴い、この分野での革新の必要性はかつてないほど高くなっている。

【0003】

マクロライドは、16工程までの経路において、構造的に複雑な発酵産物の半合成または化学的操作を通じて唯一の実用的なアクセスが得られた数少ない主な臨床的に重要な抗生物質のクラスの1つである。例えば、Paterson, Tetrahedron (1985) 41:3569-3624、Omura, Ed., Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology, and Practice, Second Edition; Academic Press, 2002を参照されたい。マクロライドクラスの抗生物質は、60年以上前にエリスロマイシンが発見されて以来、病原性細菌との戦いにおいて安全かつ有効であることが証明されている例えば、Wu et al., Curr. Med. Chem. (2001) 8:1727-1758を参照されたい。エリスロマイシンは、ペニシリンと同様にグラム陽性細菌に対する抗菌活性のスペクトルを示しているが、アレルギー相互作用を誘発する傾向は低く、上気道感染症及び下気道感染症ならびに尿生殖器感染症に対して日常的に処方されている。例えば、Washington et al., Mayo. Clin. Proc. (1985) 60:189-203、Washington et al., Mayo. Clin. Proc. (1985) 60:271-278を参照されたい。しかしながら、エリスロマイシンは、胃腸内で酸促進性内部ケトン化（C6及びC12ヒドロキシル基のC9ケトンへの環化）を受けることが知られており、これは有害な胃腸事象をもたらす。例えば、Kurath et al., Experientia (1971) 27:362を参照されたい。第二世代マクロライド抗生物質クラリスロマイシン及びアジスロマイシンは、酸不安定性の問題に対処し、大規模発酵により容易に入手可能なエリスロマイシンから4～6工程で半合成的に調製された。例えば、Ma et al., Curr. Med. Chem. (2011) 18:1993-2015; Wu et al., Curr. Pharm. Des. (2000) 6:181-223; Ma et al., Mini-Rev. Med. Chem. (2010) 10:272-286; Asaka et al., Curr. Top. Med. Chem. (Sharjah, United Arab Emirates) (2003) 3:961-989; Morimoto et al., J. Antibiot. (1990) 43:286-294; Morimoto et al., J. Antibiot. (1984) 37:187-189; Watanabe et al., J. Antibiot. (1993) 46:1163-1167; Watanabe et al., J. Antibiot. (1993) 46:647-660; Bright et al., J. Antibiot. (1988) 41:1029-1047; Djokic et al., J. Antibiot. (1987) 40:1006-1015; Mutak et al., J. Antibiot. (2007) 60:85-122; 及び Rets ema et al., Antimicrob. Agents Chemother. (1

10

20

30

40

50

987) 31:1939-1947を参照されたい。アジスロマイシンは、グラム陰性生物に対して顕著に改善された有効性を示すことが示されており、三級アミンを含有するその15員環と相関すると考えられる他のマクロライド抗生物質よりも長い半減期及び高い組織分布を有する。例えば、Ferwerda et al., J. Antimicrob. Chemother. (2001) 47:441-446; Girard et al., Antimicrob. Agents Chemother. (1987) 31:1948-1954を参照されたい。獣医学で使用する16員マクロライドである天然産物のチロシンは、エリスロマイシン及びアジスロマイシンと同じ結合ポケットを占めることがX線結晶学によって示されており、マクロサイクルのリングサイズ及び組成の変動性に高い耐性があることが示唆されている。

10

【0004】

細菌性生物におけるマクロライドに対する耐性の3つの主な原因は、erm遺伝子によってコードされるリボソームメチル化、リボソームRNAまたはペプチドにおける変異、ならびにmef及びmsr遺伝子によって媒介される細胞流出である。例えば、Leclercq et al., Antimicrob. Agents Chemother. (1991) 35:1273-1276; Leclercq et al., Antimicrob. Agents Chemother. (1991) 35:1267-1272; Weisblum, Antimicrob. Agents Chemother. (1995) 39:577-585; Vester et al., Antimicrob. Agents Chemother. (2001) 45:1-12; Prunier et al., Antimicrob. Agents Chemother. (2002) 46:3054-3056; Li et al., J. Antimicrob. Chemother. (2011) 66:1983-1986; Sutcliffe et al., Antimicrob. Agents Chemother. (1996) 40:1817-1824; Wondrack et al., Antimicrob. Agents Chemother. (1996) 40:992-998を参照されたい。テリスロマイシン及びソリスロマイシンなどのケトライドは、C3クラジノース糖をカルボニル基で置き換えることによって(したがって「ケトライド」という名称)、抵抗性の流出機構を打倒し、新規のアリールアルキル側鎖とリボソームとの間の良好な相互作用によって、大幅に増加した結合を示すと考えられる。例えば、Ma et al., Curr. Med. Chem. (2011) 18:1993-2015; Ma et al., Mini-Rev. Med. Chem. (2010) 10:272-286を参照されたい。リボソーム結合が大幅に改善されたにもかかわらず、テリスロマイシン及びソリスロマイシンなどのケトライドは、院内設定、特にリボソームメチル化及びRNA点変異において進化したいくつかの最新形態のマクロライド耐性に対処していない。

20

30

したがって、薬物耐性細菌、特にグラム陰性細菌に対して有効な新しい抗生物質の発見及び開発は、現在満たされていない医学的ニーズを表す。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

40

【文献】Wright, Chem. Commun. (2011) 47:4055-4061

【文献】Klevens et al., Public Health Rep (2007) 122:160-166

【文献】Projan, Curr. Opin. Microbiol. (2003) 6:427-430

【文献】Wu et al., Curr. Med. Chem. (2001) 8:1727-1758

【文献】Washington et al., Mayo. Clin. Proc. (1985) 60:189-203

【文献】Washington et al., Mayo. Clin. Proc. (198

50

5) 60:271-278

【文献】Kurath et al., *Experientia* (1971) 27:362

【文献】Ma et al., *Curr. Med. Chem.* (2011) 18:1993-2015

【文献】Wu et al., *Curr. Pharm. Des.* (2000) 6:181-223

【文献】Ma et al., *Mini-Rev. Med. Chem.* (2010) 10:272-286

【文献】Asaka et al., *Curr. Top. Med. Chem. (Sharjah, United Arab Emirates)* (2003) 3:961-989

【文献】Morimoto et al., *J. Antibiot.* (1990) 43:286-294

【文献】Morimoto et al., *J. Antibiot.* (1984) 37:187-189

【文献】Watanabe et al., *J. Antibiot.* (1993) 46:163-167

【文献】Watanabe et al., *J. Antibiot.* (1993) 46:647-660

【文献】Bright et al., *J. Antibiot.* (1988) 41:1029-1047

【文献】Djokic et al., *J. Antibiot.* (1987) 40:1006-1015

【文献】Mutak et al., *J. Antibiot.* (2007) 60:85-122

【文献】Retsema et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* (1987) 31:1939-1947

【文献】Ferwerda et al., *J. Antimicrob. Chemother.* (2001) 47:441-446

【文献】Girard et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* (1987) 31:1948-1954

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

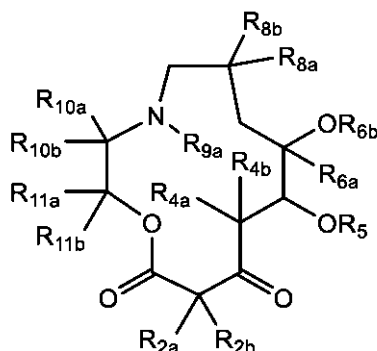
【0006】

本明細書では、新規で、合成的にアクセス可能な13員マクロライドである化合物が開示される。本化合物は、予期せぬ強力な抗菌活性を有する新規抗生物質である。

【0007】

一態様では、本開示は、式(I)の化合物：

【化1】



I

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

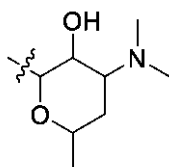
R_{2a} 及び R_{2b} のうち一方は、H、ハロ、任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルキル、任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルコキシ、及び任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルケニルからなる群から選択され、 $C_{1\sim10}$ アルキル、 $C_{1\sim10}$ アルコキシ、及び $C_{1\sim10}$ アルケニルが、ハロ、アリール、アミノ、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の基で任意に置換されており、

R_{2a} 及び R_{2b} のうち他方は、ハロ、任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルキル、任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルコキシ、及び任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルケニルからなる群から選択され、 $C_{1\sim10}$ アルキル、 $C_{1\sim10}$ アルコキシ、及び $C_{1\sim10}$ アルケニルが、ハロ、アリール、アミノ、置換アミノ、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の基で任意に置換されており、

R_{4a} 及び R_{4b} のそれぞれは、独立して、H及び任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルキルからなる群から選択され、

R_5 は、H、酸素保護基、及び

【化2】



からなる群から選択され、「

【化3】



」は、結合点を示し、

R_{6a} は、任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルキルであり、

R_{6b} は、H、 $C_{1\sim10}$ アルキル、 $C_{1\sim10}$ ヒドロキシアルキル、アリル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、これらのいずれも、ハロ、アリール、アミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の基で任意に置換されており、

R_{8a} 及び R_{8b} は、それぞれ独立して、H及び任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルキルからなる群から選択され、

R_{9a} は、H、任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルキル、ヒドロキシアルキル、任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルキレン- $NR_T R_T$ 、任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルキレン-シクロアルキル- $NR_T R_T$ 、及び任意に置換されたアルコキシアルキルからなる群から選択され、式中、 R_T 及び R_T は、それぞれ独立して、H、任意に置換されたアルキル、及び任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルキレン-ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R_{10a} 及び R_{10b} のうち一方は、H、任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルキル、任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルコキシからなる群から選択され、 R_{10a} 及び R_{10b} のうち他方は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-$ 任意に置換されたアルキル、 $-CON(R_z)(R_z)$ 、任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルキレン- R_{101} 、任意に置換された $C_{2\sim10}$ アルケニレン- R_{101} 、及び任意に置換された $C_{2\sim10}$ アルキニレン- R_{101} からなる群から選択され、式中、

R_{101} は、H、($C_{1\sim6}$ アルキル)-S-、($C_{1\sim6}$ アルキル)-SO-、($C_{1\sim6}$ アルキル)-SO₂-、-OH、任意に置換された-O- ($C_{1\sim6}$ アルキル)、-NR_xR_x 任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意

に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、式中、

R_z 及び $R_{z'}$ は、それぞれ独立して、H または任意に置換されたアルキルであり、

R_x 及び $R_{x'}$ は、それぞれ独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレンーシクロアルキル、任意に置換されたアルキレンーヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレンーアリール、任意に置換されたアルキレンーヘテロアリール、 $-C(=O)-$ アルキル、及び $-C(=O)-$ アルキレンー $N(R_y)$ ($R_{y'}$) からなる群から選択され、式中、 R_y 及び $R_{y'}$ は、それぞれ独立して、H または任意に置換されたアルキルであるか、あるいは

R_x 及び $R_{x'}$ は、それらが結合する原子と共に、任意に、O、S、SO、SO₂、NR_y、及び N-C₁~C₁₀ アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された3員、4員、5員、6員、または7員環を形成し、式中、

各 R_y は、独立して、 $-H$ 及び任意に置換された C₁~C₁₀ アルキルからなる群から選択され、

R_{11a} 及び R_{11b} が、それぞれ独立して、 $-H$ 及び任意に置換された C₁~C₁₀ アルキルからなる群から選択される。

【0008】

開示される化合物は、抗微生物活性を有し、感染性疾患を治療及び／または予防するために使用され得る。化合物の薬学的組成物、ならびに化合物またはその組成物を使用する治療及び予防方法が本明細書に提供される。本発明の化合物で治療することができる感染性疾患としては、Staphylococcus、Acinetobacter、Klebsiella、Escherichia、及びPseudomonas種によって引き起こされる細菌感染症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0009】

化合物を調製する方法もまた、本明細書で提供される。本開示はまた、本明細書に記載の化合物の調製における中間体を提供する。

【0010】

本発明の特定の実施形態の詳細は、以下に記載される発明を実施するための形態に示される。本発明の他の特性、目的、及び利点は、定義、図面、実施例、及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本明細書に開示される化合物としては、13員アザケトライドが含まれる。開示される化合物は、既知のマクロライドよりも低下した構造的複雑性を有することができ、他のマクロライドに必要な経路よりも要求が少ない合成経路によってアクセスされ得る化合物を提供する。構造的複雑性の低下にもかかわらず、開示される13員アザケトライドは、グラム陰性細菌を含む様々な微生物に対して予期せぬかつ強力な活性を提供する。化合物の調製方法、化合物を含む薬学的組成物、及び化合物の使用方法（例えば、感染性疾患の治療）も開示される。

【0012】

ある特定の実施形態では、式Iの化合物、

10

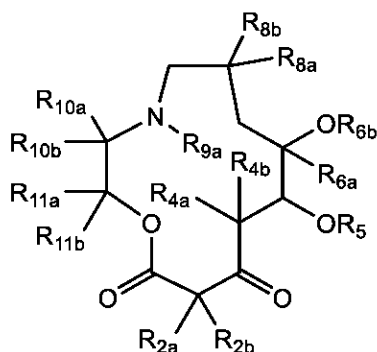
20

30

40

50

【化 4】



I

またはその薬学的に許容される塩が提供され、式中、

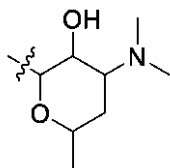
R_{2a}及びR_{2b}のうち一方は、H、ハロ、任意に置換されたC₁~₁₀アルキル、任意に置換されたC₁~₁₀アルコキシ、及び任意に置換されたC₁~₁₀アルケニルからなる群から選択され、C₁~₁₀アルキル、C₁~₁₀アルコキシ、及びC₁~₁₀アルケニルが、ハロ、アリール、アミノ、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の基で任意に置換されており、

R_{2a}及びR_{2b}のうち他方は、ハロ、任意に置換されたC₁~₁₀アルキル、任意に置換されたC₁~₁₀アルコキシ、及び任意に置換されたC₁~₁₀アルケニルからなる群から選択され、C₁~₁₀アルキル、C₁~₁₀アルコキシ、及びC₁~₁₀アルケニルが、ハロ、アリール、アミノ、置換アミノ、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の基で任意に置換されており、

R_{4a}及びR_{4b}のそれぞれは、独立して、H及び任意に置換されたC₁～₁₀アルキルからなる群から選択され、

R₅は、H、酸素保護基、及び

【化 5】



からなる群から選択され、「

【化 6】

」は、結合点を示し、

R_{6a}は、任意に置換されたC₁~₁₀アルキルであり、

R_{6b}は、H、C₁~₁₀アルキル、C₁~₁₀ヒドロキシアルキル、アリル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、これらのいずれも、ハロ、アリール、アミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の基で任意に置換されており、

R_{8a}及びR_{8b}は、それぞれ独立して、H及び任意に置換されたC₁~₁₀アルキルからなる群から選択され、

R_{9a}は、H、任意に置換されたC₁~₁₀アルキル、ヒドロキシアルキル、任意に置換

された $C_1 \sim 10$ アルキレン- $NR_T R_T$ 、任意に置換された $C_1 \sim 10$ アルキレン-シクロアルキル- $NR_T R_T$ 、及び任意に置換されたアルコシアルキルからなる群から選択され、式中、 R_T 及び R_T は、それぞれ独立して、H、任意に置換されたアルキル、及び任意に置換された $C_1 \sim 10$ アルキレン-ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R_{10a} 及び R_{10b} のうち一方は、H、任意に置換された $C_1 \sim 10$ アルキル、(任意に置換された) からなる群から選択され、 R_{10a} 及び R_{10b} のうち他方は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -任意に置換されたアルキル、 $-CON(R_z)$ (R_z 、 $\cdot$)、任意に置換された $C_1 \sim 10$ アルキレン- R_{101} 、任意に置換された $C_2 \sim 10$ アルケニレン- R_{101} 、及び任意に置換された $C_2 \sim 10$ アルキニレン- R_{101} からなる群から選択され、式中、

R_{101} は、H、($C_1 \sim 6$ アルキル)-S-、($C_1 \sim 6$ アルキル)-SO-、($C_1 \sim 6$ アルキル)-SO₂-、-OH、任意に置換された-O- ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-NR_x R_x$ 、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、式中、

R_z 及び R_z は、それぞれ独立して、Hまたは任意に置換されたアルキルであり、

R_x 及び R_x は、それぞれ独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール、 $-C(=O)$ -アルキル、及び $-C(=O)$ -アルキレン- $N(R_y)$ (R_y 、 $\cdot$) からなる群から選択され、式中、 R_y 及び R_y は、それぞれ独立して、Hまたは任意に置換されたアルキルであるか、あるいは

R_x 及び R_x は、それらが結合する原子と共に、任意に、O、S、SO、SO₂、 NR_y 、及び $N-C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された3員、4員、5員、6員、または7員環を形成し、

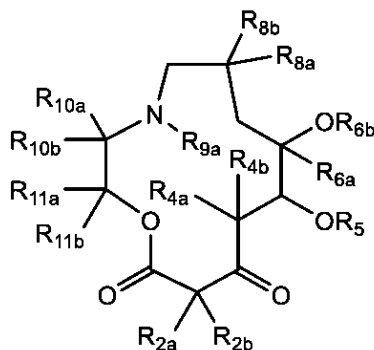
各 R_y は、独立して、-H及び任意に置換された $C_1 \sim 10$ アルキルからなる群から選択され、

R_{11a} 及び R_{11b} が、それぞれ独立して、-H及び任意に置換された $C_1 \sim 10$ アルキルからなる群から選択される。

【0013】

ある特定の実施形態では、式Iの化合物、

【化7】



I

またはその薬学的に許容される塩が提供され、式中、

R_{2a} 及び R_{2b} のうち一方は、H、ハロ、任意に置換された $C_1 \sim 10$ アルキル、任意に置換された $C_1 \sim 10$ アルコキシ、及び任意に置換された $C_1 \sim 10$ アルケニルからなる群から選択され、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 10$ アルコキシ、及び $C_1 \sim 10$ アルケニルが、ハロ、アリール、アミノ、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の基で任意に置換さ

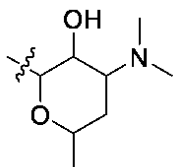
れており、

R_{2a} 及び R_{2b} のうち他方は、ハロ、任意に置換された $C_{1\sim 10}$ アルキル、任意に置換された $C_{1\sim 10}$ アルコキシ、及び任意に置換された $C_{1\sim 10}$ アルケニルからなる群から選択され、 $C_{1\sim 10}$ アルキル、 $C_{1\sim 10}$ アルコキシ、及び $C_{1\sim 10}$ アルケニルが、ハロ、アリール、アミノ、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の基で任意に置換されており、

R_{4a} 及び R_{4b} のそれぞれは、独立して、H 及び任意に置換された $C_{1\sim 10}$ アルキルからなる群から選択され、

R_5 は、H、酸素保護基、及び

【化 8】



からなる群から選択され、「

【化 9】



」は、結合点を示し、

R_{6a} は、任意に置換された $C_{1\sim 10}$ アルキルであり、

R_{6b} は、H、 $C_{1\sim 10}$ アルキル、 $C_{1\sim 10}$ ヒドロキシアルキル、アリル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、これらのいずれも、ハロ、アリール、アミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の基で任意に置換されており、

R_{8a} 及び R_{8b} は、それぞれ独立して、H 及び任意に置換された $C_{1\sim 10}$ アルキルからなる群から選択され、

R_{9a} は、H、任意に置換された $C_{1\sim 10}$ アルキル、ヒドロキシアルキル、及び任意に置換されたアルコキシアルキルからなる群から選択され、

R_{10a} 及び R_{10b} のうち一方は、H、任意に置換された $C_{1\sim 10}$ アルキル、（任意に置換された）からなる群から選択され、 R_{10a} 及び R_{10b} のうち他方は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-$ 任意に置換されたアルキル、 $-CON(R_z)(R_z')$ 、任意に置換された $C_{1\sim 10}$ アルキレン- R_{101} 、任意に置換された $C_{2\sim 10}$ アルケニレン- R_{101} 、及び任意に置換された $C_{2\sim 10}$ アルキニレン- R_{101} からなる群から選択され、式中、

R_{101} は、H、 $(C_{1\sim 6}$ アルキル) $-S-$ 、 $(C_{1\sim 6}$ アルキル) $-SO-$ 、 $(C_{1\sim 6}$ アルキル) $-SO_2-$ 、 $-OH$ 、任意に置換された $-O-(C_{1\sim 6}$ アルキル)、 $-NR_xR_x$ 、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、式中、

R_z 及び R_z' は、それぞれ独立して、H または任意に置換されたアルキルであり、

R_x 及び R_x は、それぞれ独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール、 $-C(=O)-$ アルキル、及び $-C(=O)-$ アルキレン- $N(R_y)(R_y')$ からなる群から選択され、式中、 R_y 及び R_y' は、それぞれ独立して、H または任意に置換されたアルキルであるか、あるいは

R_x 及び R_x は、それらが結合する原子と共に、任意に、O、S、SO、SO₂、NR_y、及び N-C₁~C₁₀ アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、3員、4員、5員、6員、または7員環を形成し、式中、

各 R_y は、独立して、-H 及び任意に置換された C₁~C₁₀ アルキルからなる群から選択され、

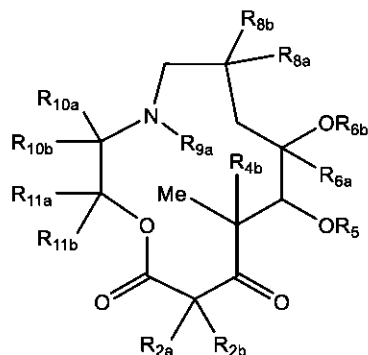
R_{11a} 及び R_{11b} が、それぞれ独立して、-H 及び任意に置換された C₁~C₁₀ アルキルからなる群から選択される。

【0014】

式 I の化合物の一実施形態は、式 I A の化合物である。

【化10】

10



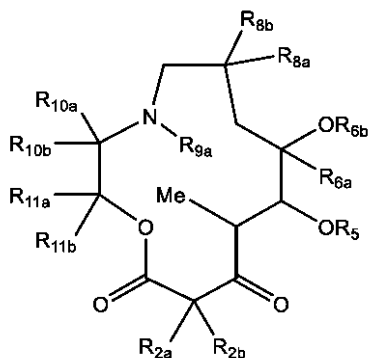
20

I A

【0015】

式 I 及び I A の化合物の別の実施形態は、式 I B の化合物である。

【化11】



30

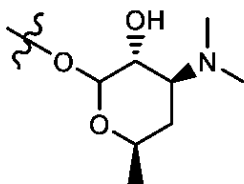
I B

【0016】

式 I、I A、及び I B の化合物のある特定の実施形態では、R₅ は、

40

【化12】



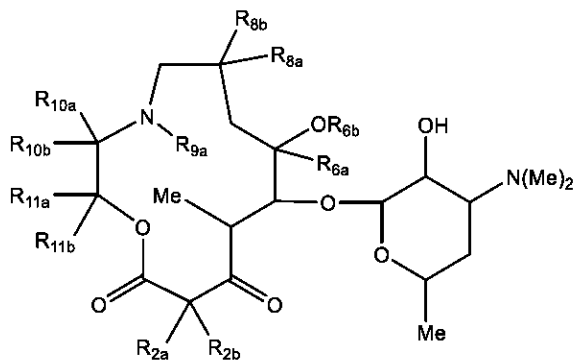
である。

【0017】

式 I、I A、及び I B の化合物の別の実施形態は、式 I C の化合物である。

50

【化 13】



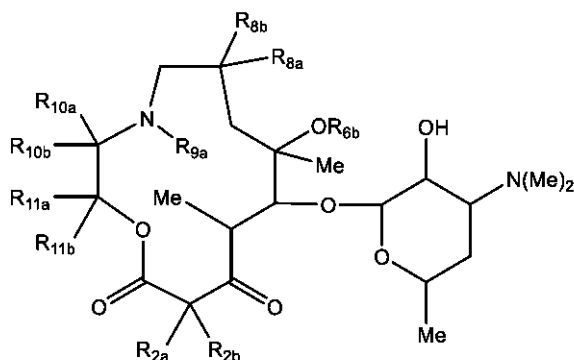
10

I C

【0018】

式 I、I A、I B、及び I C の化合物の別の実施形態は、式 I D の化合物である。

【化 14】



20

I D

【0019】

式 I、I A、I B、I C、及び I D の化合物の別の実施形態では、R_{6b} は、-H、任意に置換された C₁~C₁₀ アルキル、任意に置換された C₁~C₁₀ ヒドロキシアルキル、及びアリルからなる群から選択される。

30

【0020】

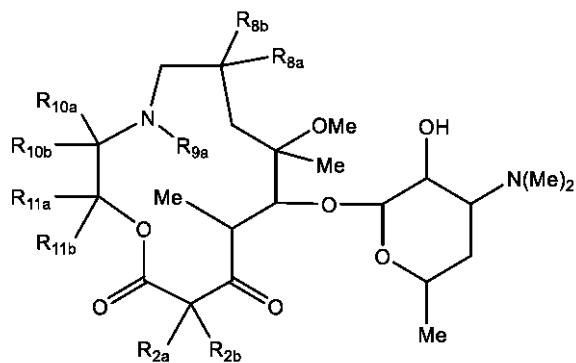
式 I、I A、I B、I C、及び I D の化合物の別の実施形態では、R_{6b} は、メチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシル、-CH₂CHOHCH₂OH、及びアリルからなる群から選択される。

【0021】

式 I、I A、I B、I C、及び I D の化合物の別の実施形態は、式 I E の化合物である。

40

【化 1 5】



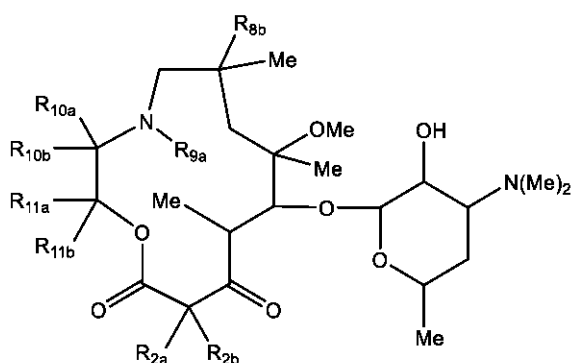
10

I E

【 0 0 2 2】

式 I、I A、I B、I C、I D、及び I E の化合物の別の実施形態は、式 I F の化合物である。

【化 1 6】



20

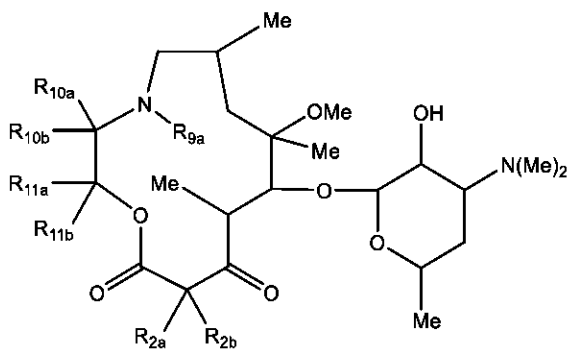
I F

【 0 0 2 3】

式 I、I A、I B、I C、I D、I E、及び I F の化合物の別の実施形態は、式 I G の化合物である。

30

【化 1 7】



40

I G

【 0 0 2 4】

式 I、I A、I B、I C、I D、I E、I F、または I G の化合物の別の実施形態では、R_{9a} は、-H または任意に置換された C₁~4 アルキルである。

【 0 0 2 5】

式 I、I A、I B、I C、I D、I E、I F、または I G の化合物の別の実施形態では

50

、 R_{9a} は、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、及びIGの化合物の別の実施形態では、 R_{9a} は、 $-H$ 、またはメチルである。

【0026】

式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、またはIGの化合物の別の実施形態では、 R_{11a} 及び R_{11b} は、 $-H$ である。

【0027】

式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、またはIGの化合物の別の実施形態では、 R_{11a} 及び R_{11b} のうち一方は、 $-H$ であり、他方は、任意に置換された $C_1 \sim 10$ アルキルである。

【0028】

式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、またはIGの化合物の別の実施形態では、 R_{11a} 及び R_{11b} のうち一方は、 $-H$ であり、他方は、メチルである。

【0029】

式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、またはIGの化合物の別の実施形態では、 R_{11a} 及び R_{11b} は、それぞれ独立して、任意に置換された $C_1 \sim 10$ アルキルである。

【0030】

式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、またはIGの化合物の別の実施形態では、 R_{11a} 及び R_{11b} は、それぞれメチルである。

【0031】

式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、またはIGの化合物の別の実施形態では、 R_{2a} 及び R_{2b} のうち一方は、任意に置換された $C_1 \sim 10$ アルキルである。

【0032】

式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、またはIGの化合物の別の実施形態では、 R_{2a} 及び R_{2b} のうち一方は、任意に置換されたアミノアルキルである。

【0033】

式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、またはIGの化合物の別の実施形態では、 R_{2a} 及び R_{2b} のうち一方は、任意に置換された $C_1 \sim 10$ アルキルであり、 R_{2a} 及び R_{2b} のうち他方は、 H である。

【0034】

式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、またはIGの化合物の別の実施形態では、 R_{2a} 及び R_{2b} の両方とも、任意に置換された $C_1 \sim 10$ アルキルである。

【0035】

式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、またはIGの化合物の別の実施形態では、 R_{2a} 及び R_{2b} のうち一方は、メチルである。

【0036】

式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、またはIGの化合物の別の実施形態では、 R_{2a} 及び R_{2b} のうち一方は、メチルであり、 R_{2a} 及び R_{2b} のうち他方は、 H である。

【0037】

式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、またはIGの化合物の別の実施形態では、 R_{2a} 及び R_{2b} の両方とも、メチルである。

【0038】

式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、またはIGの化合物の別の実施形態では、 R_{2a} 及び R_{2b} のうち一方は、メチルであり、他方は、ハロである。さらなる実施形態では、ハロは、F及びClからなる群から選択される。

【0039】

式I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、またはIGの化合物の別の実施形態では、 R_{2a} 及び R_{2b} のうち一方は、メチルであり、他方は、任意に置換された $C_1 \sim 10$ ア

10

20

30

40

50

ルキルである。

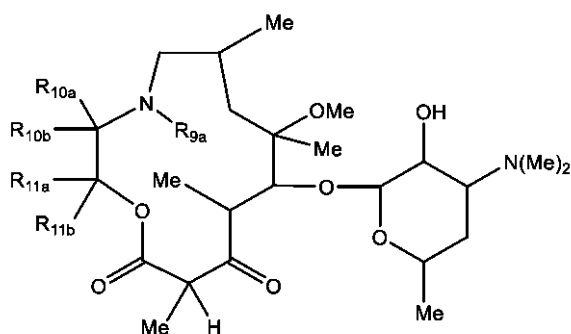
【0040】

式Ⅰ、ⅠＡ、ⅠＢ、ⅠＣ、ⅠＤ、ⅠＥ、ⅠＦ、またはⅠＧの化合物の別の実施形態では、 R_{2a} 及び R_{2b} のうち一方は、メチルであり、他方は、任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルキル、任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルコキシ、及び任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルケニルからなる群から選択され、 $C_{1\sim10}$ アルキル、 $C_{1\sim10}$ アルコキシ、及び $C_{1\sim10}$ アルケニルが、ハロ、アリール、及びヘテロアリールから選択される1つ以上の基で任意に置換されている。

【0041】

式Ⅰ、ⅠＡ、ⅠＢ、ⅠＣ、ⅠＤ、ⅠＥ、ⅠＦ、またはⅠＧの化合物の別の実施形態は、式ⅠＧ－１の化合物である。

【化18】

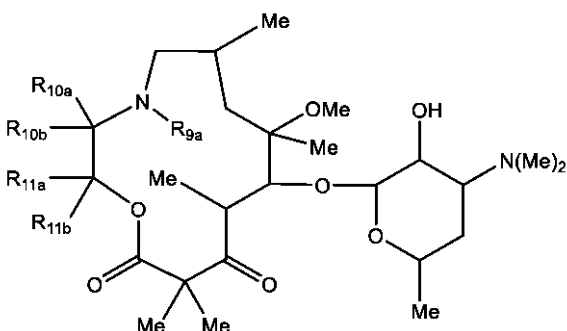


ⅠＧ－１

【0042】

式Ⅰ、ⅠＡ、ⅠＢ、ⅠＣ、ⅠＤ、ⅠＥ、ⅠＦ、またはⅠＧの化合物の別の実施形態は、式ⅠＨ－１の化合物である。

【化19】



ⅠＨ

【0043】

式Ⅰ、ⅠＡ、ⅠＢ、ⅠＣ、ⅠＤ、ⅠＥ、ⅠＦ、ⅠＧ、ⅠＧ－１、またはⅠＨの化合物の別の実施形態では、 R_{9a} は、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式Ⅰ、ⅠＡ、ⅠＢ、ⅠＣ、ⅠＤ、ⅠＥ、ⅠＦ、及びⅠＧの化合物の別の実施形態では、 R_{9a} は、 $-H$ 、またはメチルである。

【0044】

式Ⅰ、ⅠＡ、ⅠＢ、ⅠＣ、ⅠＤ、ⅠＥ、ⅠＦ、ⅠＧ、ⅠＧ－１、またはⅠＨの化合物の別の実施形態では、 R_{10a} 及び R_{10b} のうち一方は、 H または任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルキルである。

【0045】

式Ⅰ、ⅠＡ、ⅠＢ、ⅠＣ、ⅠＤ、ⅠＥ、ⅠＦ、ⅠＧ、ⅠＧ－１、またはⅠＨの化合物の別の実施形態では、 R_{10a} 及び R_{10b} のうち一方は、 H である。

【００４６】

式Ⅰ、ⅠＡ、ⅠＢ、ⅠＣ、ⅠＤ、ⅠＥ、ⅠＦ、ⅠＧ、ⅠＧ－１、またはⅠＨの化合物の別の実施形態では、 R_{10a} 及び R_{10b} のうち一方は、任意に置換された $C_{1\sim 10}$ アルキルである。

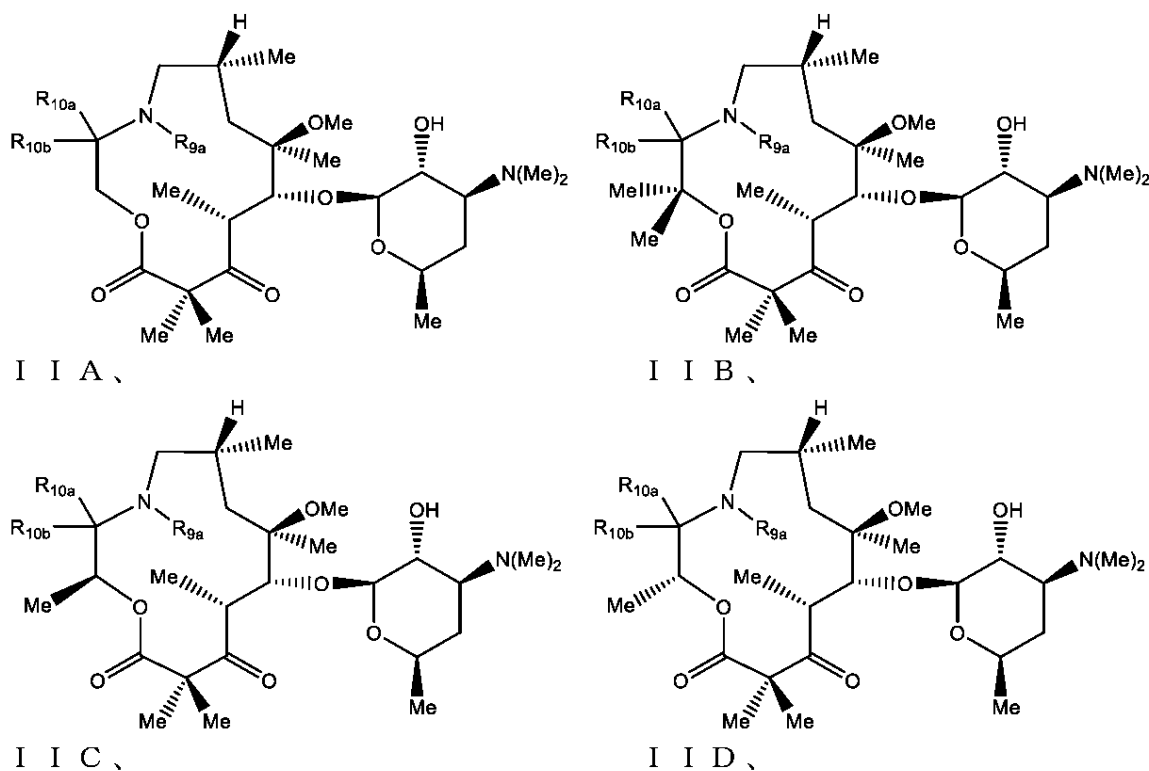
【００４７】

式Ⅰ、ⅠＡ、ⅠＢ、ⅠＣ、ⅠＤ、ⅠＥ、ⅠＦ、ⅠＧ、ⅠＧ－１、またはⅠＨの化合物の別の実施形態では、 R_{10a} 及び R_{10b} のうち一方は、メチルである。

【００４８】

式Ⅰ、ⅠＡ、ⅠＢ、ⅠＣ、ⅠＤ、ⅠＥ、ⅠＦ、ⅠＧ、またはⅠＨの化合物の別の実施形態は、式ⅠⅠＡ、ⅠⅠＢ、ⅠⅠＣ、またはⅠⅠＤの化合物であり、

【化２０】



式中、 R_{10a} 及び R_{10b} のうち一方は、 H 及び任意に置換された $C_{1\sim 10}$ アルキルからなる群から選択され、

R_{10a} 及び R_{10b} のうち他方は、 $-CO_2H$ 、及び $-CO_2$ -アルキル、任意に置換された $C_{1\sim 10}$ アルキレン- R_{101} 、 $C_{2\sim 10}$ アルケニレン- R_{101} 、ならびに $C_{2\sim 10}$ アルキニレン- R_{101} からなる群から選択され、式中、

R_{101} は、 H 、 $(C_{1\sim 6}$ アルキル)- S -、 $(C_{1\sim 6}$ アルキル)- SO -、 $(C_{1\sim 6}$ アルキル)- SO_2 -、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-NR_xR_x$ 、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

R_x 及び R_x は、それぞれ独立して、 $-H$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール、 $-C(=O)$ -アルキル、及び $-C(=O)$ -アルキレン- $N(R_y)$ (R_y)からなる群から選択されるか、あるいは

R_x 及び R_x は、それらが結合する原子と共に、任意に、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NR_y

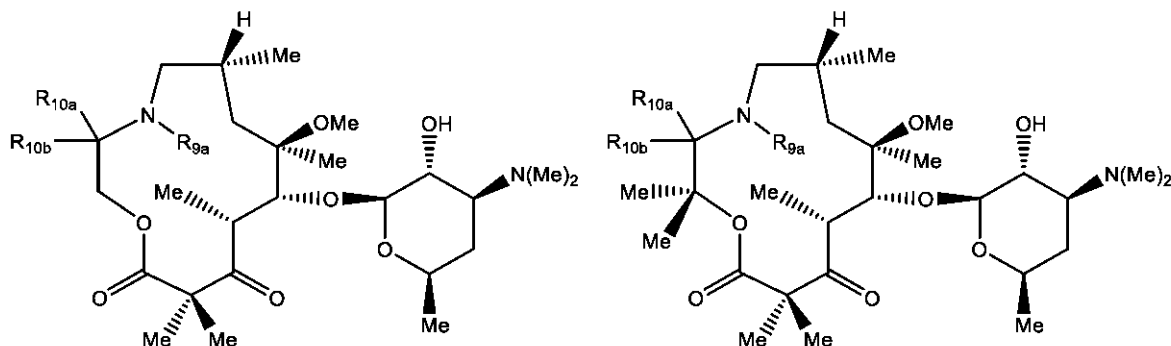
、及び $N-C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された 3 員、4 員、5 員、6 員、または 7 員環を形成し、式中、

各 R_y は、独立して、H 及び任意に置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択される。

【0049】

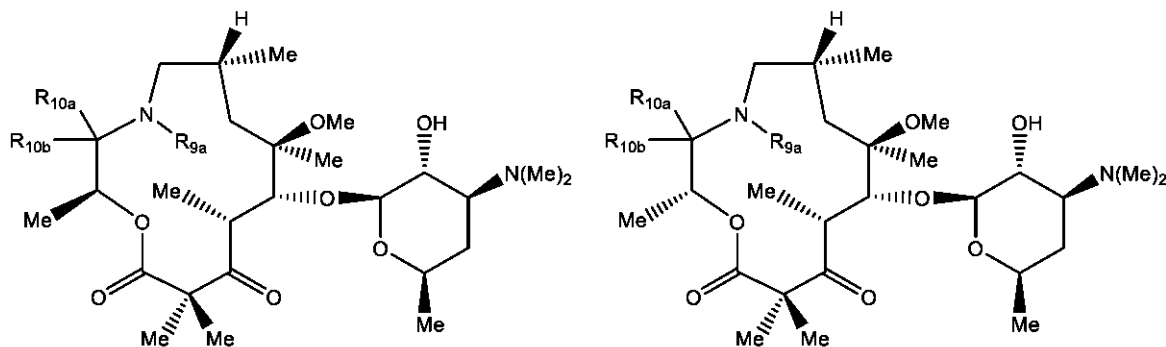
式 I、IA、IB、IC、ID、IE、IF、IG、または IH の化合物の別の実施形態は、式 IIA、IIB、IIC、または IID の化合物であり、

【化 21】



IIA、

IIB、



IIC、

IID、

式中、 R_{10a} 及び R_{10b} のうち一方は、H 及び任意に置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択され、

R_{10a} 及び R_{10b} のうち他方は、 $-CO_2H$ 、及び $-CO_2$ -アルキル、任意に置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン- R_{101} 、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレン- R_{101} 、ならびに $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレン- R_{101} からなる群から選択され、式中、

R_{101} は、H、($C_1 \sim C_6$ アルキル)-S-、($C_1 \sim C_6$ アルキル)-SO-、($C_1 \sim C_6$ アルキル)-SO₂-、-OH、-O-アルキル、-NR_xR_x、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

R_x 及び R_x は、それぞれ独立して、-H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール、 $-C(=O)$ -アルキル、及び $-C(=O)$ -アルキレン- $N(R_y)(R_y)$ からなる群から選択されるか、あるいは

R_x 及び R_x は、それらが結合する原子と共に、任意に、O、S、SO、SO₂、NR_y、及び $N-C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、3 員、4 員、5 員、6 員、または 7 員環を形成し、式中、

各 R_y は、独立して、H 及び任意に置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択される。

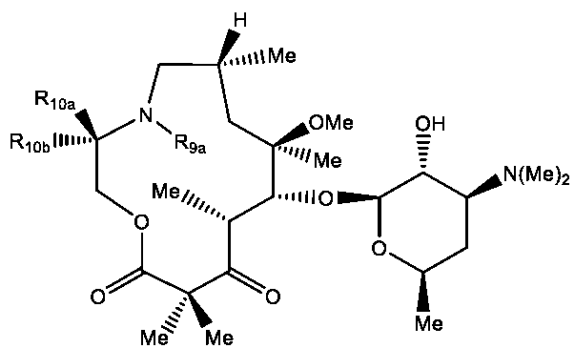
【0050】

式IIA、IIB、IIC、及びIIDの化合物の一実施形態では、R_{9a}は、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式IIA、IIB、IIC、及びIIDの化合物の別の実施形態では、R_{9a}は、-H、またはメチルである。

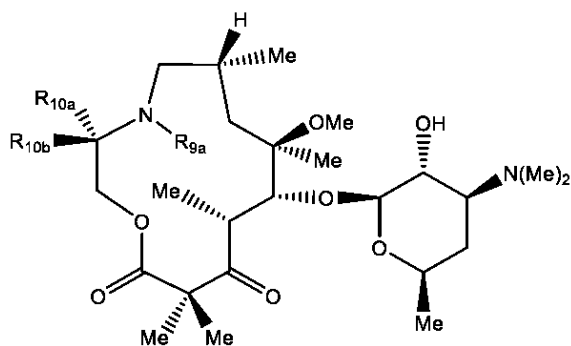
【0051】

式IIA、IIB、IIC、及びIIDの化合物の別の実施形態は、式IIA-1、IIA-2、IIB-1、IIB-2、IIC-1、IIC-2、IID-1、またはIID-2の化合物である。

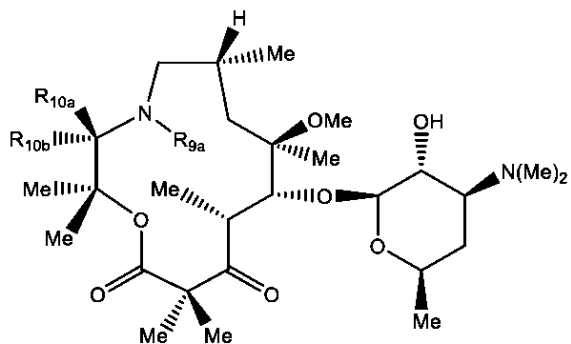
【化22】



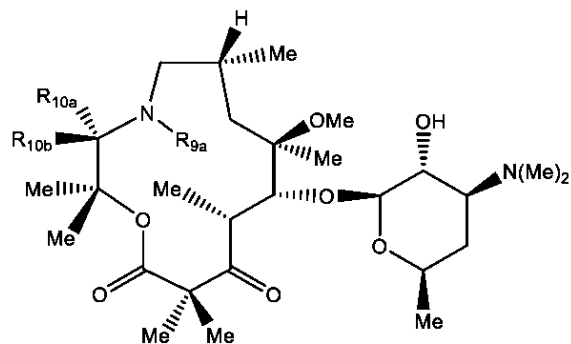
IIA-1、



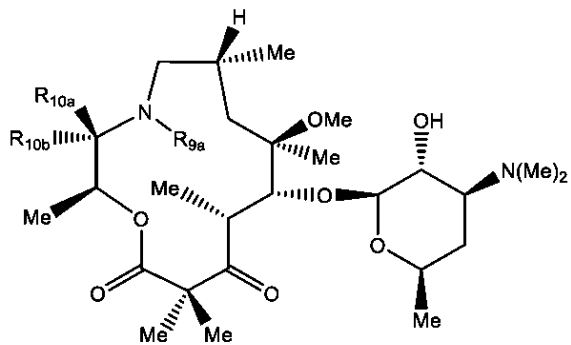
IIA-2、



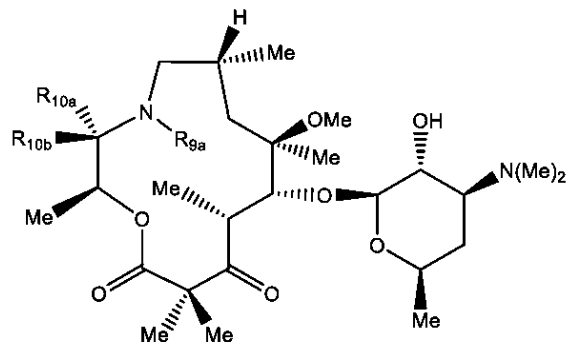
IIB-1、



IIB-2、



IIC-1、



IIC-2、

10

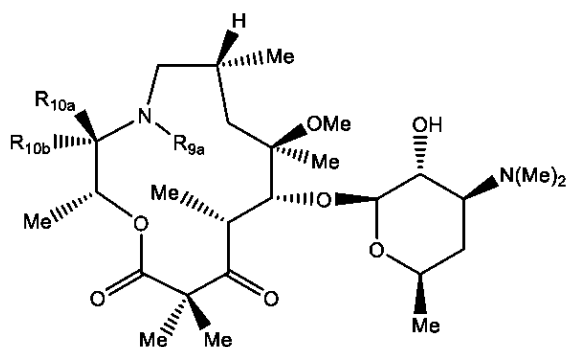
20

30

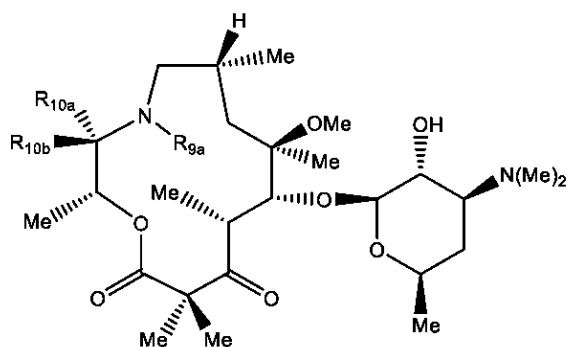
40

50

【化 2 3】



I I D - 1、



I I D - 2

10

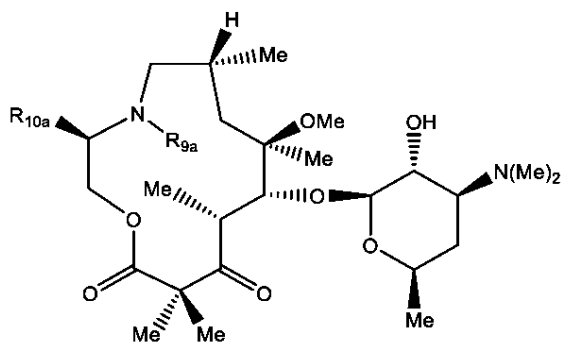
【 0 0 5 2】

式 I I A - 1、I I A - 2、I I B - 1、I I B - 2、I I C - 1、I I C - 2、I I D - 1、または I I D - 2 の化合物の一実施形態では、 R_{9a} は、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式 I I A - 1、I I A - 2、I I B - 1、I I B - 2、I I C - 1、I I C - 2、I I D - 1、または I I D - 2 の化合物の別の実施形態では、 R_{9a} は、 $-H$ 、またはメチルである。

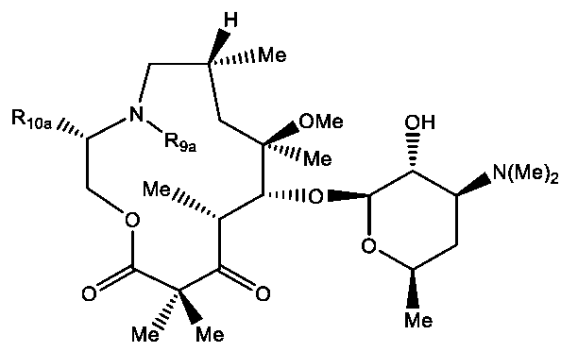
【 0 0 5 3】

式 I I A、I I B、I I C、及び I I D の化合物の別の実施形態は、式 I I A - 1 a、I I A - 2 a、I I B - 1 a、I I B - 2 a、I I C - 1 a、I I C - 2 a、I I D - 1 a、または I I D - 2 a の化合物である。

【化 2 4】

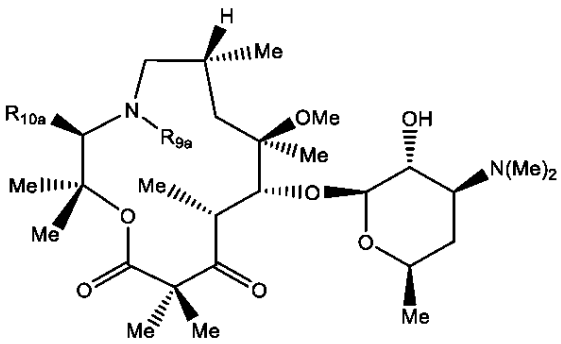


I I A - 1 a、

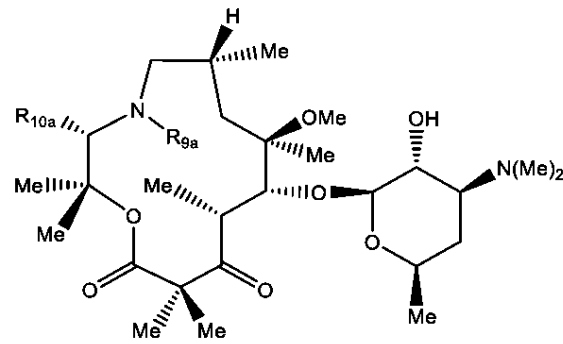


I I A - 2 a、

30



I I B - 1 a、

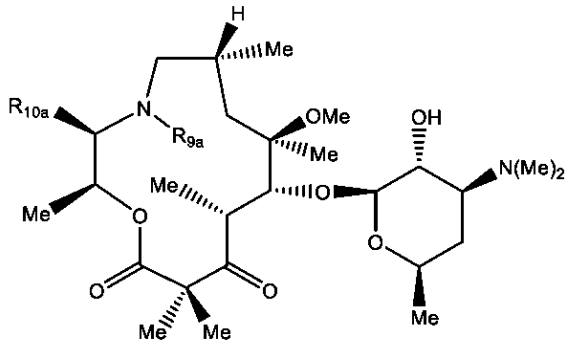


I I B - 2 a、

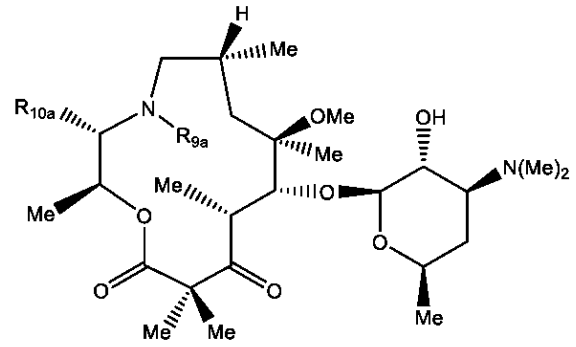
40

50

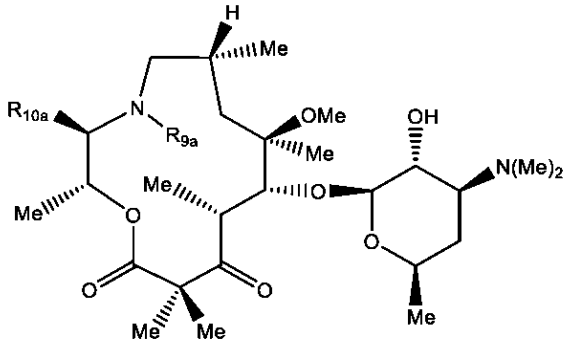
【化 2 5】



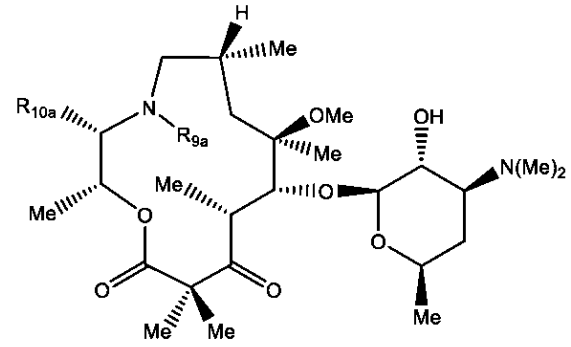
I I C - 1 a、



I I C - 2 a、



I I D - 1 a、



I I D - 2 a

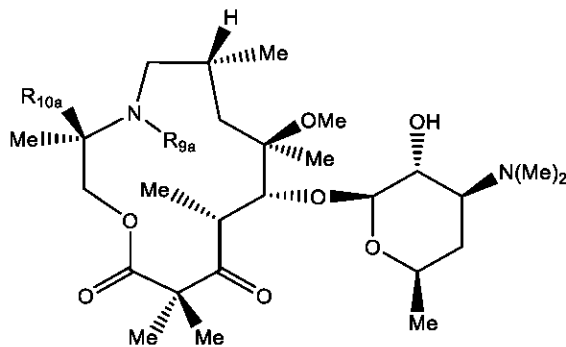
【0054】

式IIA-1a、IIA-2a、IIB-1a、IIB-2a、IIC-1a、IIC-2a、IID-1a、またはIID-2aの化合物の一実施形態では、R_{9a}は、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式IIA-1a、IIA-2a、IIB-1a、IIB-2a、IIC-1a、IIC-2a、IID-1a、またはIID-2aの化合物の別の実施形態では、R_{9a}は、-H、またはメチルである。

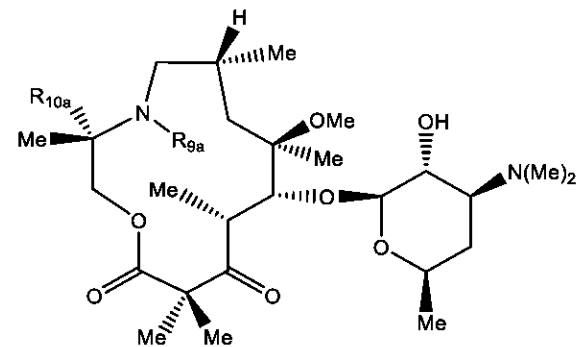
【0055】

式IIA、IIB、IIC、及びIIDの化合物の別の実施形態は、式IIA-1b、IIA-2b、IIB-1b、IIB-2b、IIC-1b、IIC-2b、IID-1b、またはIID-2bの化合物である。

【化 2 6】



I I A - 1 b、



I I A - 2 b、

10

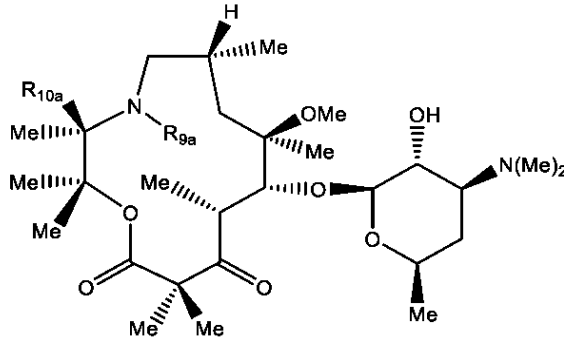
20

30

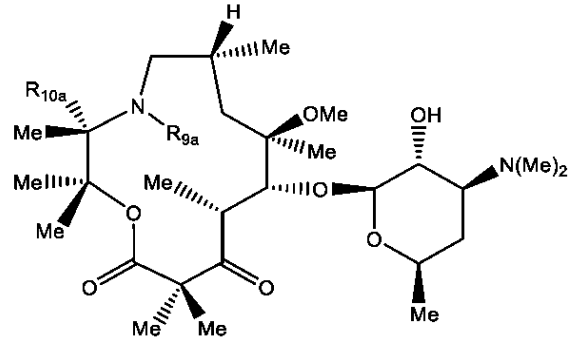
40

50

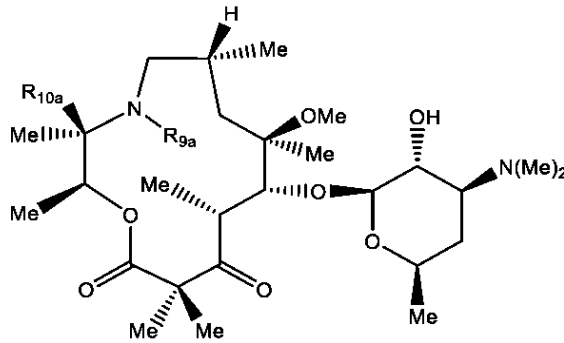
【化 27】



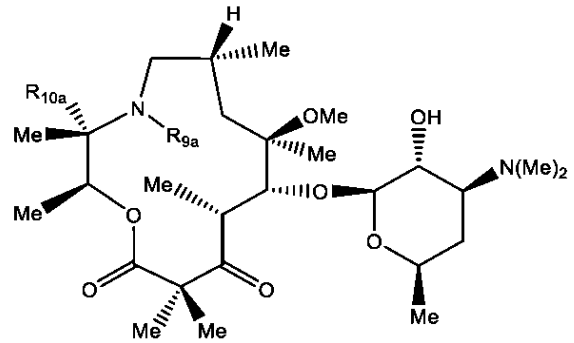
I I B - 1 b、



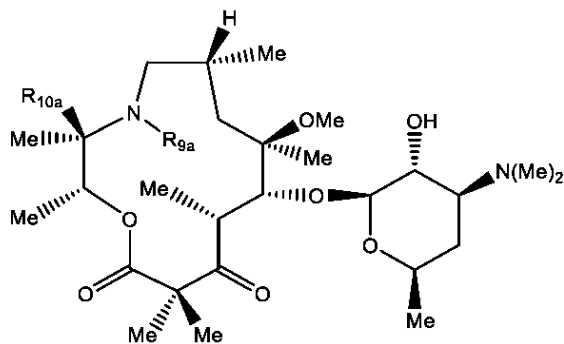
I I B - 2 b、



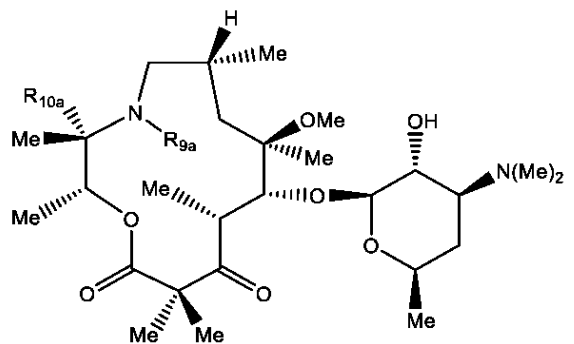
I I C - 1 b、



I I C - 2 b、



I I D - 1 b、



I I D - 2 b

【0056】

式IIA-1b、IIA-2b、IIB-1b、IIB-2b、IIC-1b、IIC-2b、IID-1b、またはIID-2bの化合物の一実施形態では、 R_{9a} は、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。式IIA-1b、IIA-2b、IIB-1b、IIB-2b、IIC-1b、IIC-2b、IID-1b、またはIID-2bの化合物の別の実施形態では、 R_{9a} は、-H、またはメチルである。

【0057】

式IIA、IIB、IIC、IID、IIA-1a、IIA-2a、IIB-1a、IIB-2a、IIC-1a、IIC-2a、IID-1a、IID-2a、IIA-1b、IIA-2b、IIB-1b、IIB-2b、IIC-1b、IIC-2b、IID-1b、またはIID-2bの化合物の一実施形態では、

R_{10a} は、 $-C_1 \sim C_{10}$ アルキレン- R_{101a} であり、

R_{101a} は、-H、($C_1 \sim 6$ アルキル)-S-、($C_1 \sim 6$ アルキル)-SO-、($C_1 \sim 6$ アルキル)-SO₂-、-OH、-O-アルキル、($C_1 \sim 6$ アルキル)-S-、($C_1 \sim 6$ アルキル)-SO-、($C_1 \sim 6$ アルキル)-SO₂-、-NR_xR_x、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたア

リール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、式中、 R_x 及び R_x は、それぞれ独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレンーシクロアルキル、任意に置換されたアルキレンーヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレンーアリール、任意に置換されたアルキレンーヘテロアリール、 $-C(=O)-$ アルキル、及び $-C(=O)-$ アルキレンー $N(R_y)$ (R_y) からなる群から選択されるか、あるいは R_x 及び R_x は、それらが結合している原子と共に、任意に、O、S、SO、SO₂、NR_y、及びN-C₁~C₁₀アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された3員、4員、5員、6員、または7員環を形成し、式中、各 R_y は、独立して、 $-H$ 及び任意に置換されたC₁~C₁₀アルキルからなる群から選択される。

10

【0058】

別の実施形態では、

R_{10a} は、任意に置換されたC₃アルキレンー R_{101a} であり、

R_{101a} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキル、(C₁~C₆アルキル) $-S-$ 、(C₁~C₆アルキル) $-SO-$ 、(C₁~C₆アルキル) $-SO_2-$ 、 $-NR_xR_x$ 、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、式中、 R_x 及び R_x は、それぞれ独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレンーシクロアルキル、任意に置換されたアルキレンーヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレンーアリール、任意に置換されたアルキレンーヘテロアリール、 $-C(=O)-$ アルキル、及び $-C(=O)-$ アルキレンー $N(R_y)$ (R_y) からなる群から選択されるか、あるいは R_x 及び R_x は、それらが結合している原子と共に、任意に、O、S、SO、SO₂、NR_y、及びN-C₁~C₁₀アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された3員、4員、5員、6員、または7員環を形成し、式中、各 R_y は、独立して、 $-H$ 及び任意に置換されたC₁~C₁₀アルキルからなる群から選択される。

20

【0059】

別の実施形態では、

R_{10a} は、任意に置換された $R_{101a}-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $R_{101a}-CH_2CH_2CH(OH)-$ 、及び $R_{101a}-CH_2CH_2CH(OMe)-$ からなる群から選択され、

R_{101a} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O-$ 任意に置換されたアルキル、 $-N(Me)(Et)$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-N(Me)(t-Bu)$ 、 $-N(Me)(iPr)$ 、 $-NH(Me)$ 、 $-NH(iPr)$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(Me)$ (シクロプロピル)、 $-NH$ (シクロプロピル)、 $-N(Me)$ (シクロブチル)、 $-NH$ (シクロブチル)、 $-N(Me)$ (シクロペンチル)、 $-NH$ (シクロペンチル)、 $-N(Me)$ (シクロヘキシル)、 $-NH$ (シクロヘキシル)、任意に置換されたアジリジニル、任意に置換されたアゼチジニル、任意に置換されたピロリジニル、任意に置換されたピペリジニル、任意に置換されたピペラジニル、任意に置換されたモルホリニル、任意に置換されたピペラジニル-2-オン、任意に置換されたテトラヒドロイソキノリニル、任意に置換されたインドリニル、及び任意に置換されたイソインドリニルからなる群から選択される。

40

【0060】

別の実施形態では、

R_{10a} は、任意に置換された $R_{101a}-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $R_{101a}-CH_2CH_2CH_2CH(OH)-$ 、及び $R_{101a}-CH_2CH_2CH_2CH(OMe)-$ からなる群から選択され、

R_{101a} は、 NR_xR_x であり、式中、 R_x 及び R_x のうち一方は、H、メチル、また

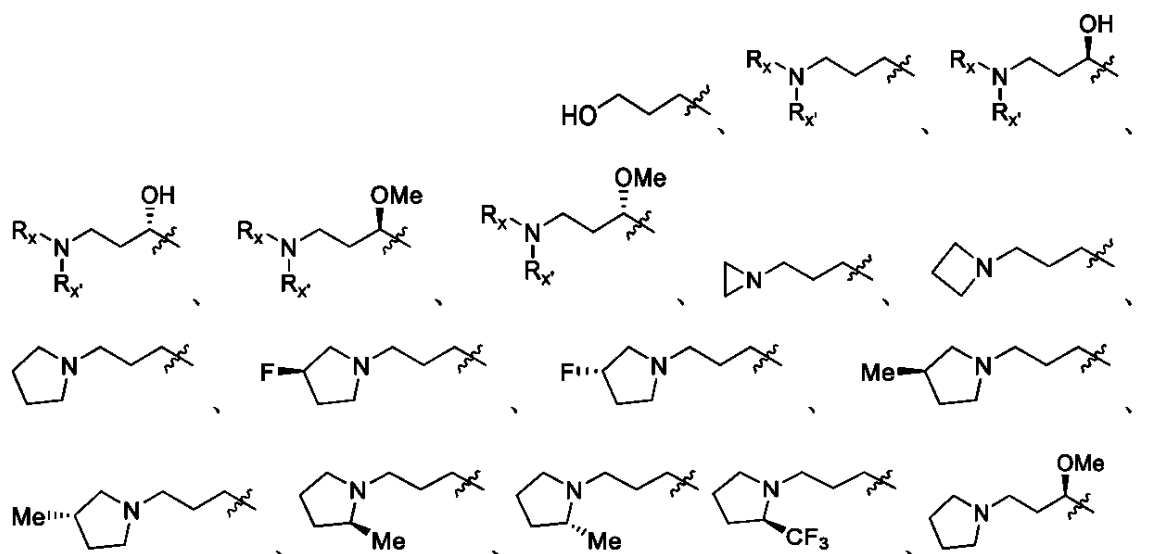
50

はエチルであり、 R_x 及び R_x のうち他方は、H、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、ペンチル、ネオペンチル、または $-CH_2C(CH_3)_3$ である。別の実施形態では、 R_x 及び R_x のうち一方は、H、メチル、またはエチルであり、 R_x 及び R_x のうち他方は、 $-C(=O)-CH_2-N(R_y)(R_y')$ であり、式中、 R_y 及び R_y' は、それぞれ独立して、H または メチル である。別の実施形態では、 R_x 及び R_x のうち一方は、H、メチル、またはエチルであり、 R_x 及び R_x のうち他方は、 $-C(=O)-CH_2-N(R_y)(R_y')$ であり、式中、 R_y 及び R_y' のうち一方は、H または メチル であり、 R_y 及び R_y' のうち他方は、H、メチル、シクロプロピル、または $-CH_2$ -シクロプロピル である。さらなる実施形態では、 NR_xR_x は、 $-N(Me)(Et)$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-N(Me)(t-Bu)$ 、 $-N(Me)(iPr)$ 、 $-NH(Me)$ 、 $-NH(iPr)$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(Me)(シクロプロピル)$ 、 $-NH(シクロプロピル)$ 、 $-N(Me)(シクロブチル)$ 、 $-NH(シクロブチル)$ 、 $-N(Me)(シクロペンチル)$ 、 $-NH(シクロペンチル)$ 、 $-N(Me)(シクロヘキシル)$ 、及び $-NH(シクロヘキシル)$ からなる群から選択される。

【0061】

さらなる実施形態では、 R_{10a} は、

【化28】



10

20

30

40

50

[illegible]

【化 3 0】



【 0 0 6 2 】

R_{10a}は、任意に置換された-C₂アルキレン-R_{101a1}であり、

R₁O₁a₁は、H、(C₁~₆アルキル) - S -、(C₁~₆アルキル) - SO -、(C₁~₆アルキル) - SO₂ -、-OH、-O-任意に置換されたアルキル、-NR_xR_x、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、式中、R_x及びR_xは、それぞれ独立して、-H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール、-C(=O)-アルキル、及び-C(=O)-アルキレン-N(R_y)(R_y)からなる群から選択されるか、あるいはR_x及びR_xは、それらが結合している原子と共に、任意に、O、S、SO、SO₂、NR_y、及びN-C₁~₁₀アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された3員、4員、5員、6員、または7員環を形成し、式中、各R_yは、独立して、-H及び任意に置換されたC₁~₁₀アルキルからなる群から選択される。

【 0 0 6 3 】

別の実施形態では、 R_{10a} は、任意に置換された $R_{101a1}-CH_2CH_2-$ である。

【 0 0 6 4 】

さらなる実施形態では、R_{101a1}は、-S(Me)、-SO(Me)、または-SO₂(Me)である。

【 0 0 6 5 】

別の実施形態では、R_{10a}は、MeSCH₂CH₂—、MeSOCH₂CH₂—、またはMeSO₂CH₂CH₂—である。

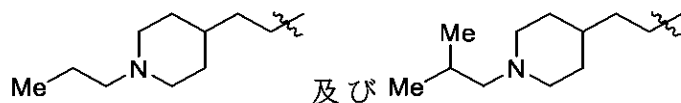
【0066】

さらなる実施形態では、 R_{101a1} は、任意に置換されたヘテロシクロアルキルである。

【0067】

別の実施形態では、 R_{10a} は、

【化31】



10

からなる群から選択され、式中、「

【化32】



」は、結合点を示す。

【0068】

式IIA、IIB、IIC、及びIIDの化合物の別の実施形態では、

R_{10a} は、任意に置換された C_1 アルキレン- R_{101a2} であり、

R_{101a2} は、-H、-OH、-O-アルキル、- NR_xR_x 、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、式中、 R_x 及び R_x が、それぞれ独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール、-C(=O)-アルキル、及び-C(=O)-アルキレン-N(R_y)(R_y '), からなる群から選択されるか、あるいは R_x 及び R_x が、それらが結合している原子と共に、任意に、O、S、SO、SO₂、 NR_y 、及びN-C₁~C₁₀アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された3員、4員、5員、6員、または7員環を形成し、式中、各 R_y は、独立して、H及び任意に置換されたC₁~C₁₀アルキルからなる群から選択される。

20

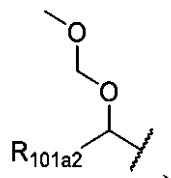
30

【0069】

別の実施形態では、

R_{10a} は、任意に置換された $R_{101a2}-CH_2-$ 、 $R_{101a2}-CH(OH)-$ 、 $R_{101a2}-CH(OMe)-$ 、

【化33】



40

または $R_{101a2}-C(=O)-$ であり、式中、「

【化34】



」は、結合点を示し、

R_{101a2} は、-H、-OH、-O-アルキル、- NR_xR_x 、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び

50

任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、式中、 R_x 及び R_x が、それぞれ独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール、 $-C(=O)-$ アルキル、及び $-C(=O)-$ アルキレン- $N(R_y)$ (R_y) からなる群から選択されるか、あるいは R_x 及び R_x が、それらが結合している原子と共に、任意に、O、S、SO、SO₂、NR_y、及び N-C₁~C₁₀アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された3員、4員、5員、6員、または7員環を形成し、式中、各 R_y は、独立して、H及び任意に置換されたC₁~₁₀アルキルからなる群から選択される。

10

【0070】

別の実施形態では、

R_{10a} は、 $R_{101a2}-CH_2-$ であり、

R_{101a2} は、 NR_xR_x であり、式中、 R_x 及び R_x は、それぞれ独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、及び任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール基、ならびに $-C(=O)-$ アルキレン- $N(R_y)$ (R_y) からなる群から選択される。

20

【0071】

さらなる実施形態では、

R_{10a} は、任意に置換された $R_{101a2}-CH_2-$ であり、

R_{101a2} は、 $-NHR_z$ 、及び $-NMeR_z$ からなる群から選択され、式中、

R_z は、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された $-CH_2-$ シクロアルキル、任意に置換された $-CH_2-$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換された $-CH_2-$ アリール、任意に置換された $-CH_2-$ ヘテロアリール、 $-(C=O)-$ シクロアルキル、または $-(C=O)-$ アルキレン- NR_z (R_z) であり、式中、 R_z 及び R_z は、それぞれ独立して、Hまたはアルキルであるか、あるいは

30

R_z は、任意に置換されたアルキレン- R_{101a2} であり、式中、 R_{101a2} は、任意に置換されたヘテロアリールである。

【0072】

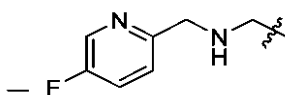
さらなる実施形態では、 $R_{101a2}-CH_2-$ は、 $-(CH_2)_6-$ ヘテロアリールである。別の実施形態では、 $R_{101c}-CH_2-$ は、 $-(CH_2)_6-$ トリアゾリルである。

【0073】

さらなる実施形態では、 $R_{101a2}-CH_2-$ は、 $-CH_2NHMe$ 、 $-CH_2N(Me)_2$ 、 $-CH_2N(Me)$ (シクロプロピル)、 $-CH_2NH$ (オキセタニル)、 $-CH_2NHCH_2$ (シクロプロピル)、または-

40

【化35】



であり、式中、「

【化36】



50

」は結合点を示す。

【0074】

さらなる実施形態では、

R_{10a} は、任意に置換された $R_{101a2}-CH_2-$ であり、

R_{101a2} は、 $-(C=O)-シクロアルキル$ または $-(C=O)-アルキレン-NR_z \cdot R_z$ であり、式中、 R_z 及び R_z は、それぞれ独立して、 $-H$ またはアルキルである。

【0075】

さらなる実施形態では、

R_{10a} は、任意に置換された $R_{101a2}-CH_2-$ であり、

R_{101a2} は、 $-(C=O)-CH_2-NR_z \cdot R_z$ であり、式中、 R_z 及び R_z は、それぞれ独立して、 $-H$ またはアルキルである。

【0076】

さらなる実施形態では、

R_{10a} は、任意に置換された $R_{101a2}-CH_2-$ であり、

R_{101a2} は、 $-(C=O)-CH_2-NH_2$ 、 $-(C=O)-CH_2-NHMe$ 、または $-(C=O)-CH_2-N(Me)_2$ である。

【0077】

別の実施形態では、

R_{10a} は、 $R_{101a2}-CH_2-$ であり、

R_{101a2} は、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択される。

【0078】

別の実施形態では、

R_{10a} は、 $R_{101a2}-CH_2-$ であり、

R_{101a2} は、任意に置換されたシクロブチル、任意に置換されたアゼチニル、任意に置換されたピロリジニル、任意に置換されたピペリジニル、任意に選択されたピペラジニル、任意に置換されたモルホリニル、及び任意に置換されたトリアゾリルからなる群から選択される。

【0079】

別の実施形態では、

R_{10a} は、 $R_{101a2}-CH_2-$ であり、

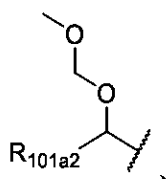
R_{101a2} は、任意に置換されたシクロブチル、任意に置換されたアゼチニル、任意に置換されたピロリジニル、任意に置換されたピペリジニル、任意に選択されたピペラジニル、任意に置換されたモルホリニル、及び任意に置換されたトリアゾリルからなる群から選択される。

【0080】

別の実施形態では、

R_{10a} は、任意に置換された $R_{101a2}-CH_2-$ 、 $R_{101a2}-CH(OH)-$ 、 $R_{101a2}-CH(OMe)-$ 、

【化37】



または $R_{101a2}-C(=O)-$ であり、式中、「

【化 38】

~~~~

」は、結合点を示し、

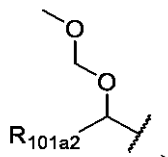
$R_{101a2}$  は、任意に置換されたピペリジニル (piperidinyl) または任意に置換されたピペリズニル (piperizinyl) である。

## 【0081】

別の実施形態では、

$R_{10a}$  は、任意に置換された  $R_{101a2}-CH_2-$ 、 $R_{101a2}-CH(OH)-$ 、 $R_{101a2}-CH(OMe)-$ 、

## 【化 39】



または  $R_{101a2}-C(=O)-$  であり、式中、「

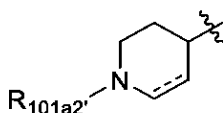
## 【化 40】

~~~~

」は、結合点を示し、

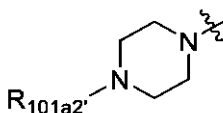
R_{101a2} は、任意に置換された

【化 41】



または任意に置換された

【化 42】



であり、式中、 R_{101a2} は、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)-H$ 、 $-C(=O)-$ 任意に置換されたシクロアルキル、 $-C(=O)-$ 任意に置換されたアルキレン- R_{101a2}' 、または任意に置換されたアルキレン- R_{101a2}' であり、式中、 R_{101a2}' は、H、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたアルケニルからなる群から選択され、式中、「

【化 43】

~~~~

」は、結合点を示す。

## 【0082】

別の実施形態では、

10

20

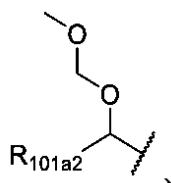
30

40

50

$R_{10a}$  は、 $R_{101a2}-CH_2-$ 、 $R_{101a2}-CH(OH)-$ 、 $R_{101a2}-CH(OMe)-$ 、

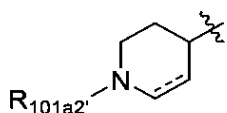
【化 4 4】



または  $R_{101a2}-C(=O)-$  であり、

$R_{101a2}$  は、

【化 4 5】



であり、式中、 $R_{101a2}$  は、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)-H$ 、 $-C(=O)-$  任意に置換されたシクロアルキル、 $-C(=O)-$  任意に置換されたアルキレン- $R_{101a2}'$ 、または任意に置換されたアルキレン- $R_{101a2}'$  であり、式中、 $R_{101a2}'$  は、H、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたアルケニルからなる群から選択され、式中、「

【化 4 6】

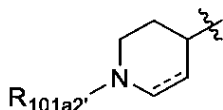
www

」は、結合点を示す。

【0083】

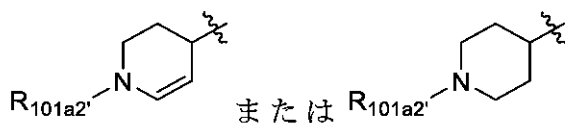
別の実施形態では、

【化 4 7】

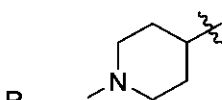


は、

【化 4 8】



または



であり、

$R_{101a2}$  は、 $-アルキレン-OH$  及び  $-アルキレンO-アルキル$  からなる群から選択される。別の実施形態では、 $R_{101a}$  は、 $-(CH_2)_3-OH$ 、 $-(CH_2)_3-OMe$ 、 $-(CH_2)_2-OH$ 、及び  $-(CH_2)_2-OMe$  からなる群から選択され、式中、「

10

20

30

40

50



【化 4 9】

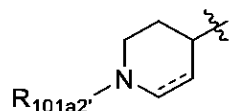
~~~~~

」は、結合点を示す。

【 0 0 8 4】

別の実施形態では、

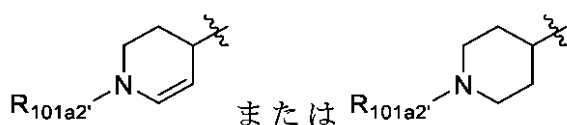
【化 5 0】



10

は、

【化 5 1】



であり、

R 1 0 1 a 2 は、H、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、ネオペンチル、CH₂(Me)₃ヘキシル、及びヘプチルからなる群から選択され、式中、「

【化 5 2】

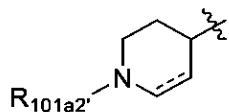
~~~~~

」は結合点を示す。

【 0 0 8 5】

別の実施形態では、

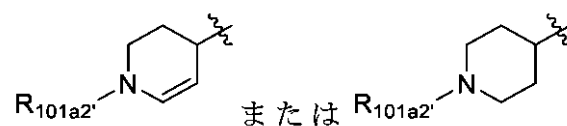
【化 5 3】



30

は、

【化 5 4】

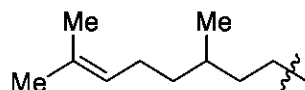


40

であり、

R 1 0 1 a 2 は、アルケニルである。さらなる実施形態では、R 1 0 1 a は、

【化 5 5】



であり、式中、「

50

【化 5 6】

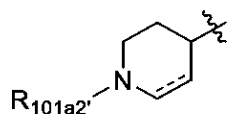
~~~~~

」は、結合点を示す。

【 0 0 8 6】

別の実施形態では、

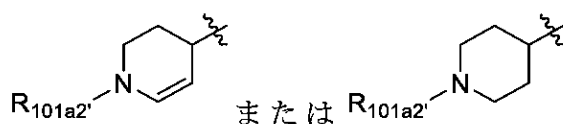
【化 5 7】



10

は、

【化 5 8】



であり、

R 1 0 1 a 2 は、シクロプロピル、シクロブチル、シロペンチル、及びシクロヘキシルからなる群から選択され、式中、「

【化 5 9】

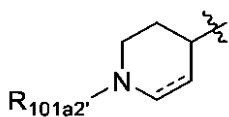
~~~~~

」は結合点を示す。

【 0 0 8 7】

別の実施形態では、

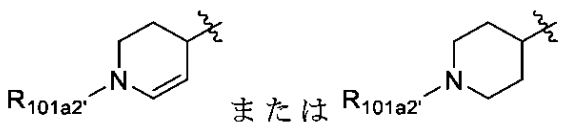
【化 6 0】



30

は、

【化 6 1】



40

であり、

R 1 0 1 a 2 は、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキルである。さらなる実施形態では、R 1 0 1 a は、任意に置換された-CH<sub>2</sub>-シクロアルキルである。さらなる実施形態では、R 1 0 1 a は、任意に置換された-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、任意に置換された-CH<sub>2</sub>-シクロブチル、任意に置換された-CH<sub>2</sub>-シクロペンチル、及び任意に置換された-CH<sub>2</sub>-シクロヘキシルであり、式中、「

【化 6 2】

~~~~~

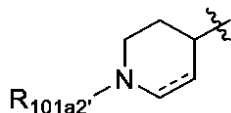
50

」は、結合点を示す。

【0088】

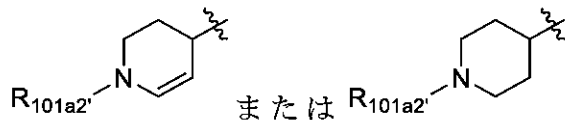
別の実施形態では、

【化63】



は、

【化64】



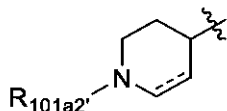
であり、

R_{101a2} は、 $-C(=O)-$ シクロアルキルである。

【0089】

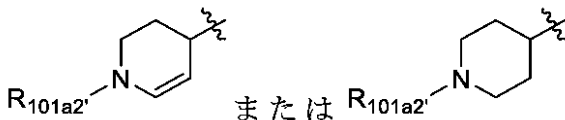
別の実施形態では、

【化65】



は、

【化66】



であり、

R_{101a2} は、 $-C(=O)-$ シクロプロピル、 $-C(=O)-$ シクロブチル、 $-C(=O)-$ シクロペンチル、または $-C(=O)-$ シクロヘキシルであり、式中、「

【化67】

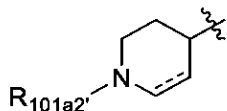
www

」は、結合点を示す。

【0090】

別の実施形態では、

【化68】



は、

10

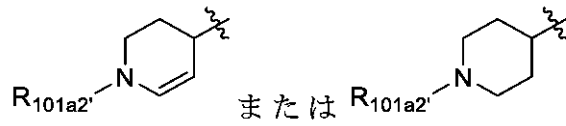
20

30

40

50

【化 6 9】



であり、

R_{101a2} は、任意に置換されたアルキレン-アリールまたは任意に置換された-CH₂-アリールである。さらなる実施形態では、 R_{101a} は、-CH₂-フェニル、-CH₂-フラニル、-CH₂-ピリジル、任意に置換された-CH₂-シクロブチル、任意に置換された-CH₂-シクロペンチル、または任意に置換された-CH₂-シクロヘキシルであり、式中、「

【化 7 0】

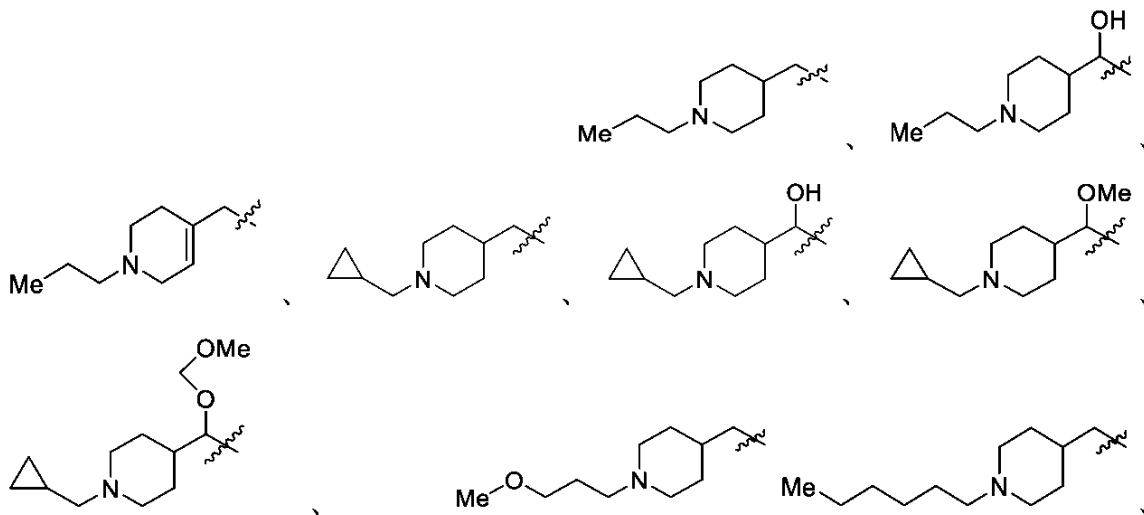
www

」は、結合点を示す。

【0091】

別の実施形態では、 R_{10a} は、

【化 7 1】



10

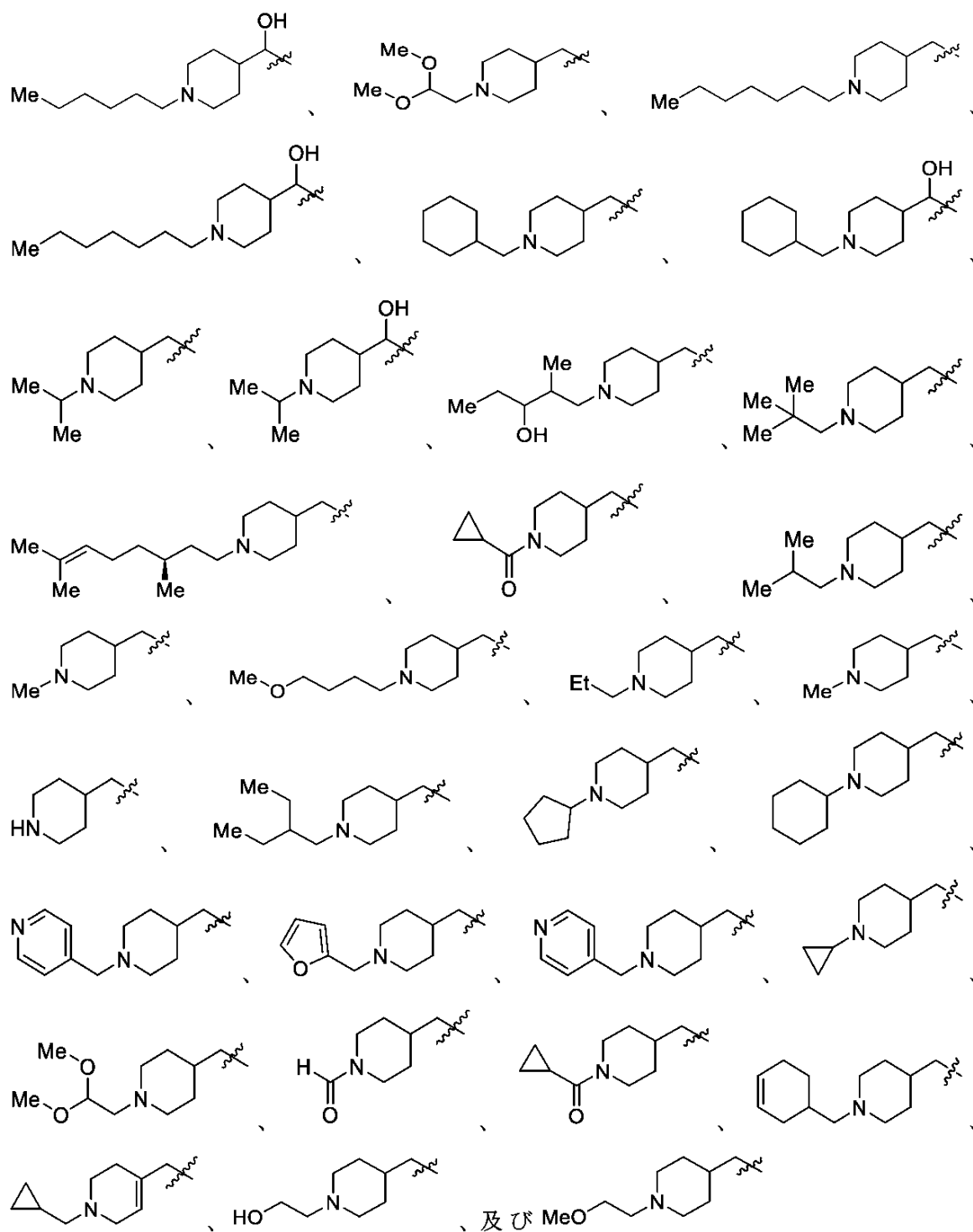
20

30

40

50

【化 7 2】



からなる群から選択され、式中、「

【化 7 3】



」は、結合点を示す。

【0092】

別の実施形態では、

R_{10a} は、 $R_{101a2}-CH_2-$ 、 $R_{101a2}-CH(OH)-$ 、 $R_{101a2}-CH(OMe)-$ 、

10

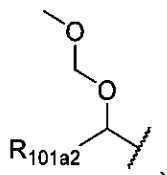
20

30

40

50

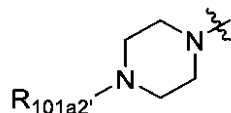
【化 7 4】



または $R_{101a2} - C(=O) -$ であり、

R_{101a2} は、

【化 7 5】



であり、式中、 R_{101a2} は、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)-H$ 、 $-C(=O)-$ 任意に置換されたシクロアルキル、 $-C(=O)-$ 任意に置換されたアルキレン- R_{101a2}' 、または任意に置換されたアルキレン- R_{101a2}' であり、式中、 R_{101a2}' は、H、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたアルケニルからなる群から選択され、式中、「

【化 7 6】

www

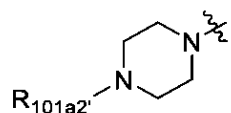
」は、結合点を示す。

【0093】

別の実施形態では、

R_{10a} は、

【化 7 7】



であり、

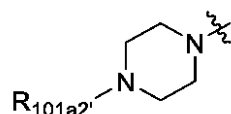
R_{101a2} は、 $-アルキレン-OH$ 及び $-アルキレンO-アルキル$ からなる群から選択される。

【0094】

さらなる実施形態では、

R_{10a} は、

【化 7 8】



であり、

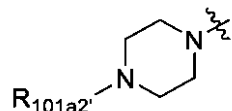
R_{101a2} は、 $-(CH_2)_3-OH$ 、 $-(CH_2)_3-OMe$ 、 $-(CH_2)_2-OH$ 、及び $-(CH_2)_2-OMe$ からなる群から選択される。

【0095】

別の実施形態では、

 R_{10a} は、

【化79】



であり、

R_{101a2} は、H、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、ネオペンチル、 $CH_2(Me)_3$ ヘキシル、及びヘプチルからなる群から選択され、式中、「

【化80】

~~~~~

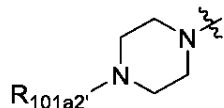
」は結合点を示す。

【0096】

別の実施形態では、

 $R_{10a}$  は、

【化81】



であり、

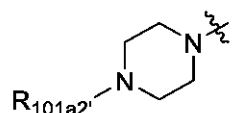
 $R_{101a2}$  は、アルケニルである。

【0097】

別の実施形態では、

 $R_{10a}$  は、

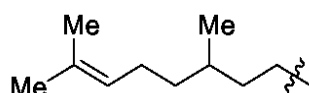
【化82】



であり、

 $R_{101a2}$  は、

【化83】



であり、式中、「

【化84】

~~~~~

」は、結合点を示す。

【0098】

別の実施形態では、

 R_{10a} は、

10

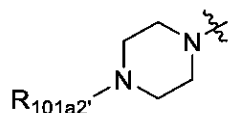
20

30

40

50

【化 8 5】



であり、

R 1 0 1 a 2 は、シクロプロピル、シクロブチル、シロペンチル、及びシクロヘキシルからなる群から選択され、式中、「

【化 8 6】

www

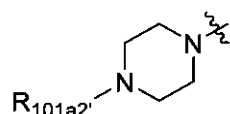
」は結合点を示す。

【 0 0 9 9】

別の実施形態では、

R 1 0 a は、

【化 8 7】



であり、

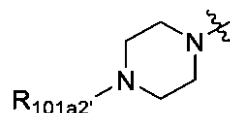
R 1 0 1 c a 2 は、任意に置換されたアルキレンーシクロアルキルである。

【 0 1 0 0】

別の実施形態では、

R 1 0 a は、

【化 8 8】



であり、

R 1 0 1 a 2 は、任意に置換された－CH₂－シクロプロピル、任意に置換された－CH₂－シクロブチル、任意に置換された－CH₂－シクロペンチル、または任意に置換された－CH₂－シクロヘキシルであり、式中、「

【化 8 9】

www

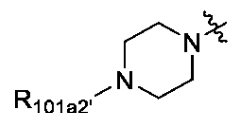
」は、結合点を示す。

【 0 1 0 1】

別の実施形態では、

R 1 0 a は、

【化 9 0】



であり、

R 1 0 1 c a 2 は、－C(=O)－シクロアルキルである。別の実施形態では、R 1 0 1 a は、－C(=O)－シクロプロピル、－C(=O)－シクロブチル、－C(=O)－シ

10

20

30

40

50

クロペンチル、または $-C(=O)-$ シクロヘキシルであり、式中、「

【化 9 1】

~~~~~

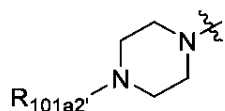
」は、結合点を示す。

【0 1 0 2】

別の実施形態では、

$R_{10a}$  は、

【化 9 2】



10

であり、

$R_{101a2}$  は、任意に置換されたアルキレン-アリールまたは任意に置換された  $-CH_2-$  アリールである。さらなる実施形態では、 $R_{101a}$  は、 $-CH_2-$  フェニル、 $-CH_2-$  フラニル、 $-CH_2-$  ピリジル、任意に置換された  $-CH_2-$  シクロブチル、任意に置換された  $-CH_2-$  シクロペンチル、または任意に置換された  $-CH_2-$  シクロヘキシルであり、式中、「

【化 9 3】

~~~~~

20

」は、結合点を示し、式中、「

【化 9 4】

~~~~~

」は、結合点を示す。

【0 1 0 3】

別の実施形態では、 $R_{10a}$  は、

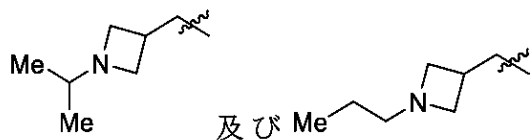
30

40

50



【化 9 8】



からなる群から選択され、式中、「

【化 9 9】

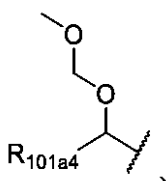


」は、結合点を示す。

【0106】

別の実施形態では、 $R_{10a}$ は、 $R_{101a4}-CH_2-$ 、 $R_{101a4}-CH(OH)-$ 、 $R_{101a4}-CH(OMe)-$ 、

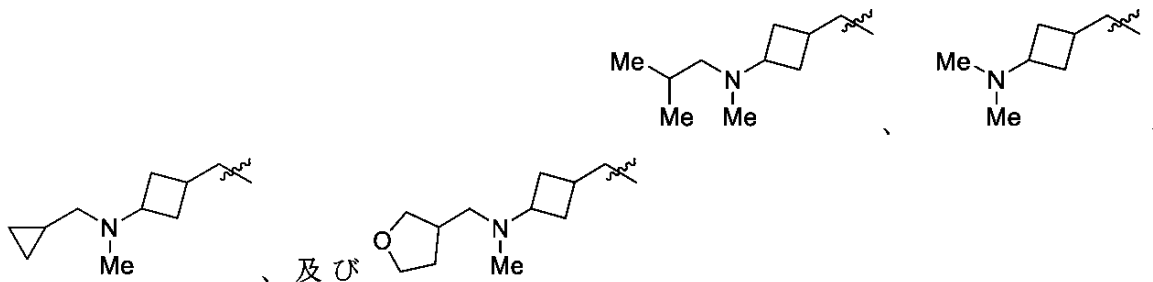
【化 100】

または  $R_{101a4}-C(=O)-$  であり、 $R_{101a5}$ は、任意に置換されたシクロブチルである。

【0107】

別の実施形態では、 $R_{10a}$ は

【化 101】



からなる群から選択され、式中、「

【化 102】



」は結合点を示す。

【0108】

別の実施形態では、

$R_{10a}$ は、 $R_{101a5}-CH_2-$ 、 $R_{101a5}-CH(OH)-$ 、 $R_{101a5}-CH(OMe)-$ 、

10

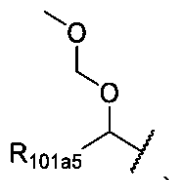
20

30

40

50

## 【化103】



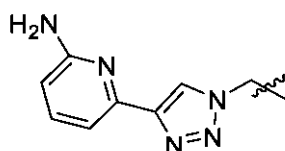
または  $R_{101a5}-C(=O)-$  であり、

$R_{101a5}$  は、任意に置換されたトリアゾリルである。

## 【0109】

別の実施形態では、 $R_{10a}$  は、

## 【化104】



であり、式中、「

## 【化105】



」は、結合点を示す。

## 【0110】

別の実施形態では、 $R_{10a}$  は、任意に置換された  $C_2 \sim 10$  アルケニレン- $R_{101}$  であり、式中、 $R_{101}$  は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-NR_xR_x$ 、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、式中、

$R_x$  及び  $R_x$  は、それぞれ独立して、 $H$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール、 $-C(=O)$ -アルキル、及び  $-C(=O)$ -アルキレン- $N(R_y)$  ( $R_y$ ) からなる群から選択されるか、あるいは

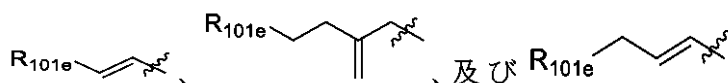
$R_x$  及び  $R_x$  は、それらが結合する原子と共に、任意に、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR_y$ 、及び  $N-C_1 \sim C_{10}$  アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された3員、4員、5員、6員、または7員環を形成し、式中、

各  $R_y$  は、独立して、 $-H$  及び任意に置換された  $C_1 \sim 10$  アルキルからなる群から選択される。

## 【0111】

別の実施形態では、 $R_{10a}$  は、

## 【化106】



からなる群から選択される、任意に置換された  $C_2 \sim 5$  アルケニレン- $R_{101e}$  であり、式中、

$R_{101e}$  は、 $H$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテ

ロアリール、及び  $\text{NR}_x\text{R}_x$  から選択され、 $\text{R}_x$  及び  $\text{R}_x$  は、それぞれ独立して、 $\text{H}$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{アルキル}$ 、及び  $-\text{C}(=\text{O})-\text{アルキレン}-\text{N}(\text{R}_y)$  ( $\text{R}_y$ 、 $\text{R}_y$ ) からなる群から選択されるか、あるいは

$\text{R}_x$  及び  $\text{R}_x$  は、それらが結合する原子と共に、任意に、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NR}_y$ 、及び  $\text{N}-\text{C}_{1\sim 10}$  アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された 3 員、4 員、5 員、6 員、または 7 員環を形成し、式中、

各  $\text{R}_y$  は、独立して、 $-\text{H}$  及び任意に置換された  $\text{C}_{1\sim 10}$  アルキルからなる群から選択され、

式中、「

【化 107】

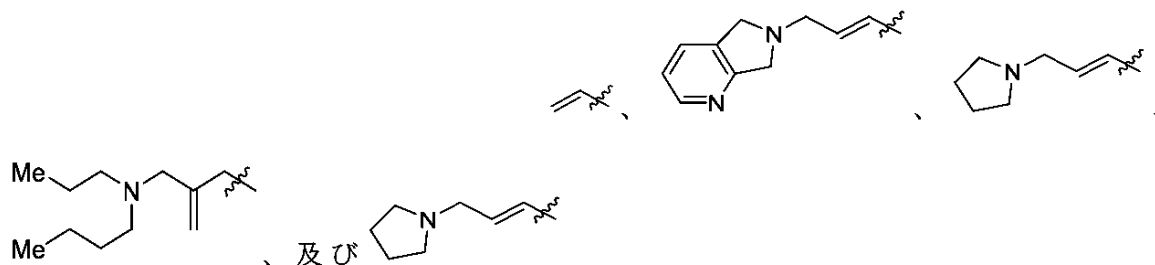


」は、結合点を示す。

【0112】

別の実施形態では、 $\text{R}_{10a}$  は、

【化 108】



からなる群から選択される、任意に置換された  $\text{C}_{2\sim 5}$  アルケニレン- $\text{R}_{101}$  であり、式中、「

【化 109】

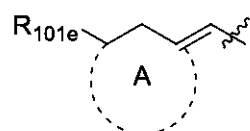


」は、結合点を示す。

【0113】

別の実施形態では、 $\text{R}_{10a}$  は、任意に置換されたアルケニレン- $\text{R}_{101}$

【化 110】



であり、式中、 $\text{A}$  は、任意に置換されたシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、 $\text{R}_{101e}$  は、 $\text{H}$ 、ハロ、アルキル、ハロアルキル及び  $-\text{NR}_x\text{R}_x$  からなる群から選択され、式中、 $\text{R}_x$  及び  $\text{R}_x$  は、それぞれ独立して、 $\text{H}$  及び任意に置換されたアルキルからなる群から選択され、式中、「

【化 111】



10

20

30

40

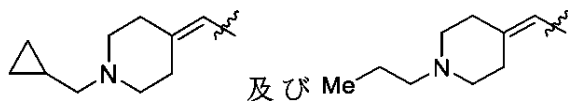
50

」は、結合点を示す。

【0114】

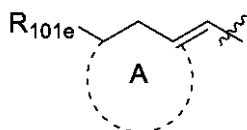
別の実施形態では、 $R_{10a}$ は、

【化112】



からなる群から選択される、任意に置換されたアルケニレン— $R_{101}$

【化113】

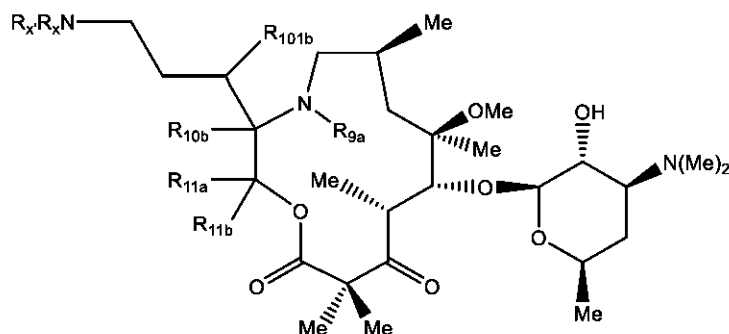


である。

【0115】

式Iの化合物の別の実施形態は、式IIIの化合物、

【化114】



III

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

$R_{101b}$ は、H、任意に置換されたアルキルまたはアルコキシであり、

$R_{10b}$ は、—Hまたはアルキルであり、

$R_{11a}$ 及び $R_{11b}$ は、独立して、H及びメチルからなる群から選択され、

$R_x$ 及び $R_x$ は、それぞれ独立して、—H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン—シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン—ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン—アリール、任意に置換されたアルキレン—ヘテロアリール、—C(=O)—アルキル、及び—C(=O)—アルキレン—N( $R_y$ )<sub>2</sub>からなる群から選択されるか、あるいは、

$R_x$ 及び $R_x$ は、それらが結合する原子と共に、任意に、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sub>y</sub>、及びN—C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された3員、4員、5員、6員、または7員環を形成し、式中、

各 $R_y$ は、独立して、H及び任意に置換されたC<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキルからなる群から選択される。

【0116】

式IIIのいくつかの実施形態では、 $R_{9a}$ は、—H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。IIIのいくつかの実施形態では、 $R_{9a}$ は、—Hまたはメチルであり、 $R_{10b}$ は、Hまたはメチルである。いくつかの実施形態で

は、 $R_{11a}$ 及び $R_{11b}$ は、それぞれ独立してHまたはメチルである。いくつかの実施形態では、 $R_{10b}$ は、Hであり、 $R_{11a}$ 及び $R_{11b}$ は、それぞれ独立して、Hである。

【0117】

一実施形態では、

$R_{101b}$ は、H、メチル、またはメトキシである。

【0118】

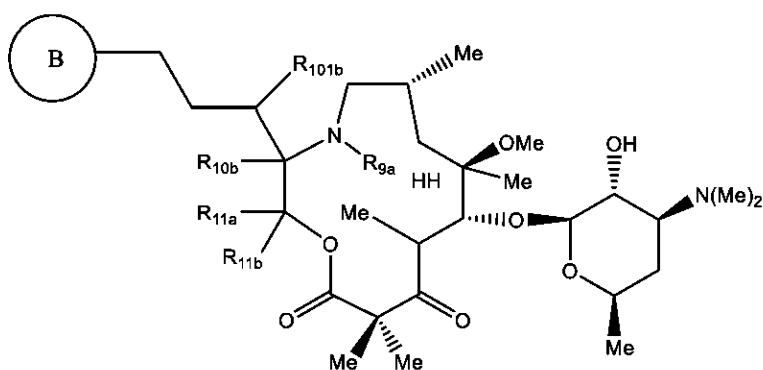
式IIIの一実施形態では、 $NR_xR_x$ は、 $-N(Me)(Et)$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-N(Me)(t-Bu)$ 、 $-N(Me)(iPr)$ 、 $-NH(Me)$ 、 $-NH(iPr)$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(Me)(シクロプロピル)$ 、 $-NH(シクロプロピル)$ 、 $-N(Me)(シクロブチル)$ 、 $-NH(シクロブチル)$ 、 $-N(Me)(シクロペンチル)$ 、 $-NH(シクロペンチル)$ 、 $-N(Me)(シクロヘキシル)$ 、及び $-NH(シクロヘキシル)$ からなる群から選択される。

10

【0119】

式Iの化合物の別の実施形態は、式IVの化合物、

【化115】



20

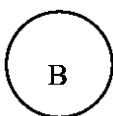
IV

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

$R_{101b}$ は、H、任意に置換されたアルキルまたはアルコキシであり、

$R_{11a}$ 及び $R_{11b}$ は、独立して、 $-H$ 及びメチルからなる群から選択され、

【化116】



30

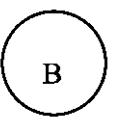
は、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択される。

【0120】

式IVの一実施形態では、

$R_{101b}$ は、H、メチル、またはメトキシであり、

【化117】



40

は、任意に置換されたアジリジニル、任意に置換されたアゼチジニル、任意に置換されたピロリジニル、任意に置換されたピペリジニル、任意に置換されたピペラジニル、任意に置換されたモルホリニル、任意に置換されたピペラジニル-2-オン、任意に置換された

50

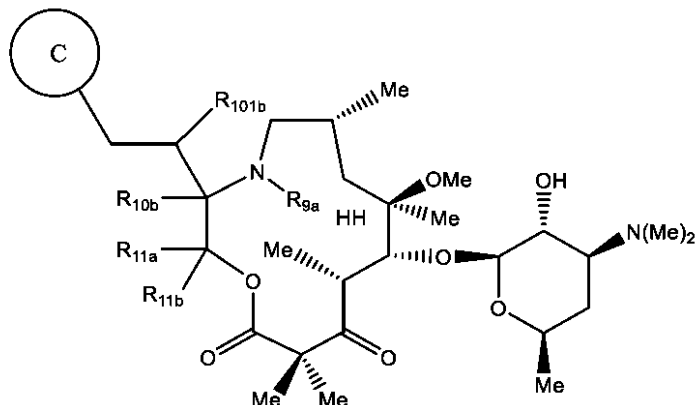
テトラヒドロイソキノリニル、任意に置換されたインドリニル、及び任意に置換されたイソインドリニルからなる群から選択される。

【0121】

式IVのいくつかの実施形態では、 $R_{9a}$ は、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。IVのいくつかの実施形態では、 $R_{9a}$ は、 $-H$ 、またはメチルであり、 $R_{10b}$ は、 $H$ またはメチルである。いくつかの実施形態では、 $R_{11a}$ 及び $R_{11b}$ は、それぞれ独立して、 $H$ またはメチルである。いくつかの実施形態では、 $R_{10b}$ は、 $H$ であり、 $R_{11a}$ 及び $R_{11b}$ は、それぞれ独立して、 $H$ である。

【0122】

式Iの化合物の別の実施形態は、式Vの化合物、  
【化118】



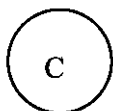
V

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

$R_{10b}$ は、 $H$ 、任意に置換されたアルキルまたはアルコキシであり、

$R_{11a}$ 及び $R_{11b}$ は、独立して、 $-H$ 及びメチルからなる群から選択され、

【化119】



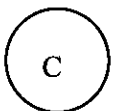
は、任意に置換されたヘテロシクロアルキルである。

【0123】

式Vの一実施形態では、

$R_{10b}$ は、 $H$ 、または任意に置換されたアルキルであり、

【化120】



は、任意に置換されたピペリジニルである。

【0124】

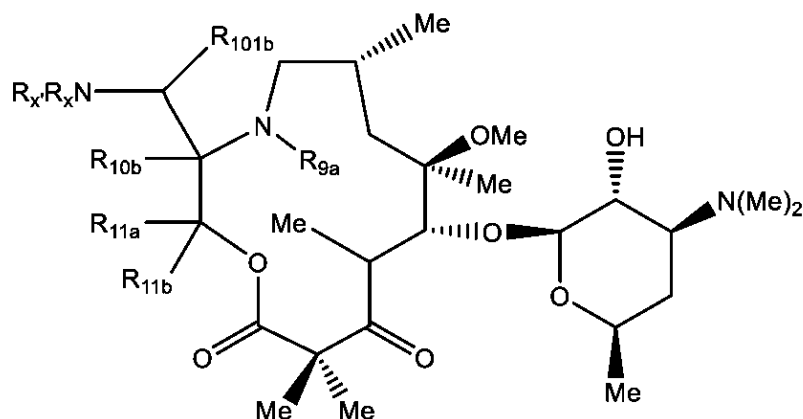
式Vのいくつかの実施形態では、 $R_{9a}$ は、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。Vのいくつかの実施形態では、 $R_{9a}$ は $-H$ 、またはメチルであり、 $R_{10b}$ は $H$ またはメチルである。いくつかの実施形態では、 $R_{11a}$ 及び $R_{11b}$ は、それぞれ独立して、 $H$ またはメチルである。いくつかの実施形態では、 $R_{10b}$ は、 $H$ であり、 $R_{11a}$ 及び $R_{11b}$ は、それぞれ独立して、 $H$ である。



【0125】

式Ⅰの化合物の別の実施形態は、式ⅤⅠの化合物、

【化121】



ⅤⅠ

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R<sub>101b</sub>は、Hであり、R<sub>10b</sub>は、Hまたはアルキルであり、R<sub>11a</sub>及びR<sub>11b</sub>は、独立して、-H及びメチルからなる群から選択され、

R<sub>x</sub>及びR<sub>x</sub>は、それぞれ独立して、-H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール、-C(=O)-アルキル、及び-C(=O)-アルキレン-N(R<sub>y</sub>)<sub>2</sub>からなる群から選択されるか、あるいは、

R<sub>x</sub>及びR<sub>x</sub>は、それらが結合する原子と共に、任意に、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sub>y</sub>、及びN-C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された3員、4員、5員、6員、または7員環を形成し、式中、

各R<sub>y</sub>は、独立して、-H及び任意に置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキルからなる群から選択されるか、あるいは

R<sub>x</sub>及びR<sub>x</sub>のうち一方が、-Hまたはアルキルであり、他方が、R<sub>z</sub>であり、式中、

R<sub>z</sub>は、-(C=O)-シクロアルキルまたは-(C=O)-アルキレン-NR<sub>z'</sub>R<sub>z'</sub>であり、式中、R<sub>z'</sub>及びR<sub>z'</sub>が、それぞれ独立して、-Hまたはアルキルであるか、あるいは

R<sub>z</sub>は、-アルキレン-R<sub>101a</sub>であり、式中、R<sub>101a</sub>は、任意に置換されたヘテロアリールである。

【0126】

式ⅤⅠのいくつかの実施形態では、R<sub>9a</sub>は、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。ⅤⅠのいくつかの実施形態では、R<sub>9a</sub>は、-H、またはメチルであり、R<sub>10b</sub>は、Hまたはメチルである。いくつかの実施形態では、R<sub>11a</sub>及びR<sub>11b</sub>は、それぞれ独立して、Hまたはメチルである。いくつかの実施形態では、R<sub>10b</sub>は、Hであり、R<sub>11a</sub>及びR<sub>11b</sub>は、それぞれ独立して、Hである。

【0127】

式Ⅰの化合物の別の実施形態は、式ⅤⅠⅠの化合物、

10

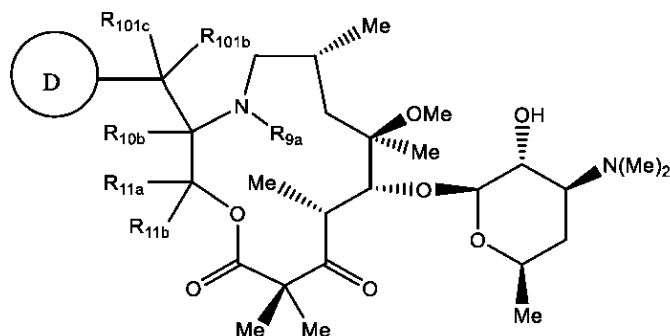
20

30

40

50

## 【化 1 2 2】



## V I I

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

$R_{101c}$  は、Hであり、

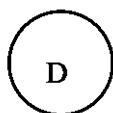
$R_{101b}$  は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、または $-OCH_2OMe$ であるか、あるいは

$R_{101b}$  及び  $R_{101c}$  は、 $=O$ を形成し、

$R_{10b}$  は、 $-H$ または任意に置換されたアルキルであり、

$R_{11a}$  及び  $R_{11b}$  は、独立して、 $-H$ 及びメチルからなる群から選択され、

## 【化 1 2 3】



は、任意に置換されたシクロブチル、任意に置換されたアゼチニル、任意に置換されたピロリジニル、任意に置換されたピペリジニル、任意に置換されたピペラジニル、任意に置換されたモルホリニル、及び任意に置換されたトリアゾリルからなる群から選択される（からなる群から選択される）。

## 【0 1 2 8】

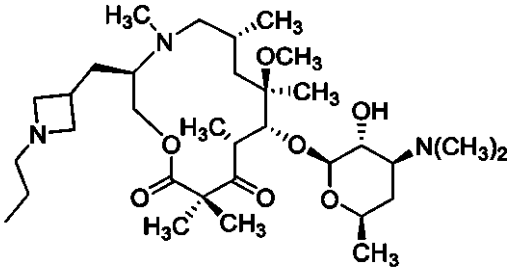
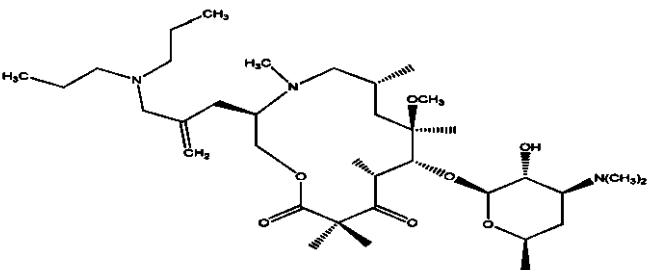
式VIIのいくつかの実施形態では、 $R_{9a}$  は、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである。VIIのいくつかの実施形態では、 $R_{9a}$  は、 $-H$ 、またはメチルであり、 $R_{10b}$  は、 $H$ またはメチルである。いくつかの実施形態では、 $R_{11a}$  及び  $R_{11b}$  は、それぞれ独立して、 $H$ またはメチルである。いくつかの実施形態では、 $R_{10b}$  は、 $H$ であり、 $R_{11a}$  及び  $R_{11b}$  は、それぞれ独立して、 $H$ である。

## 【0 1 2 9】

別の実施形態では、式I、II、III、IV、V、VI、またはVIIの化合物は、表Aから選択されるか、またはその薬学的に許容される塩である。

## 【表 A - 1】

表 A

| 化合物番号 | 構造                                                                                 |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     |  |
| 2     |  |

10

20

30

40

50

【表 A - 2】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 3     |    |
| 4     |    |
| 5     |    |
| 6     |    |
| 7     |    |

10

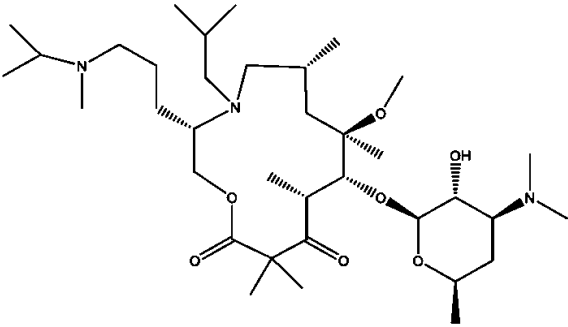
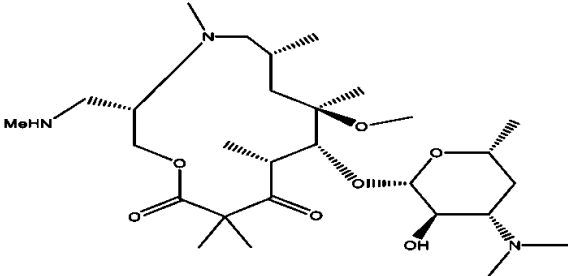
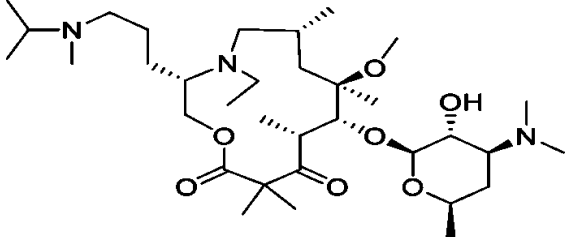
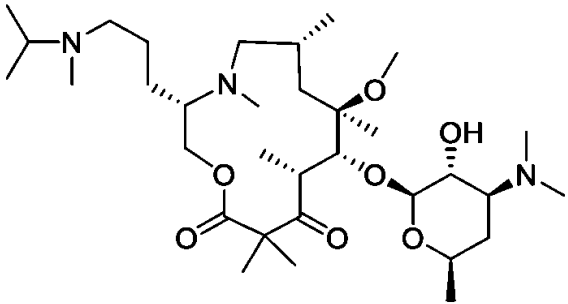
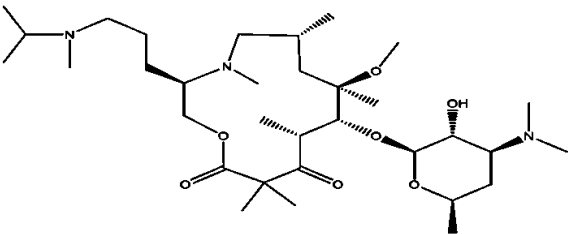
20

30

40

50

【表 A - 3】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 8     |    |
| 9     |    |
| 10    |   |
| 11    |  |
| 12    |  |

10

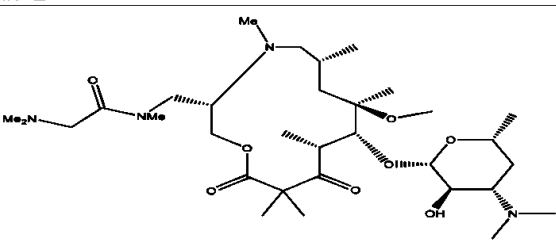
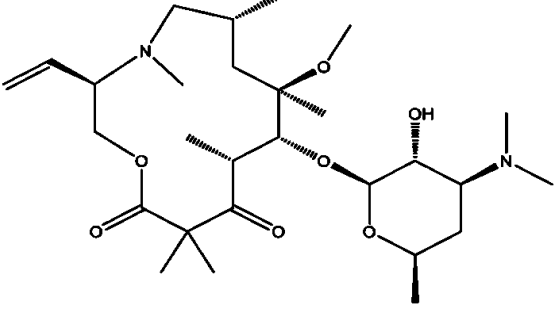
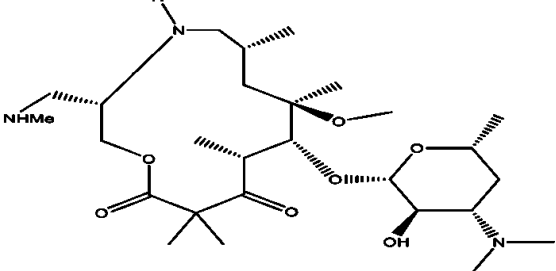
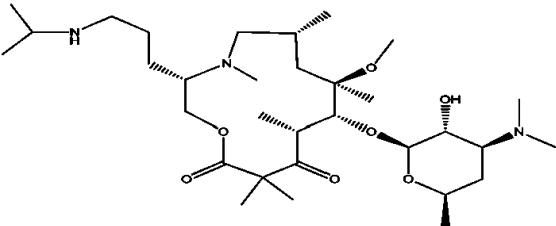
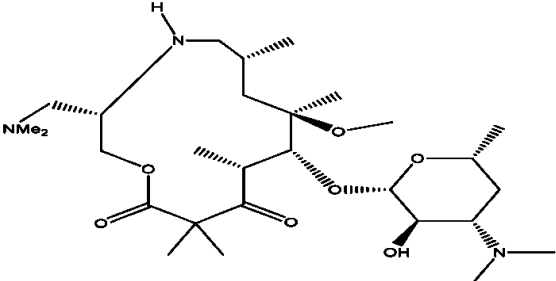
20

30

40

50

【表 A - 4】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 3   |    |
| 1 4   |    |
| 1 5   |   |
| 1 6   |  |
| 1 7   |  |

10

20

30

40

50

【表 A - 5】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 1 8   |    |
| 1 9   |    |
| 2 0   |    |
| 2 1   |    |
| 2 2   |    |

10

20

30

40

50

【表 A - 6】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 2 3   |    |
| 2 4   |    |
| 2 5   |    |
| 2 6   |    |
| 2 7   |    |

10

20

30

40

50



【表 A - 7】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 2 8   |    |
| 2 9   |    |
| 3 5   |    |
| 3 6   |    |

10

20

30

40

50

【表 A - 8】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 3 7   |    |
| 3 8   |    |
| 3 9   |    |
| 4 0   |    |

10

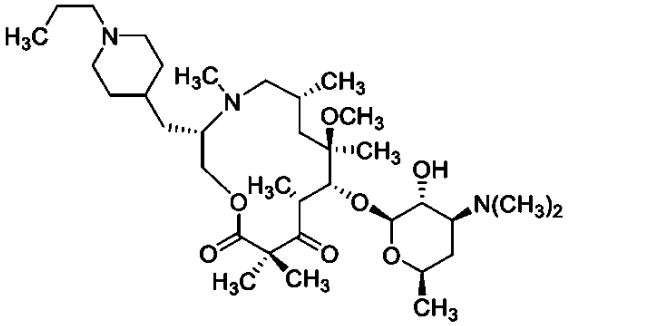
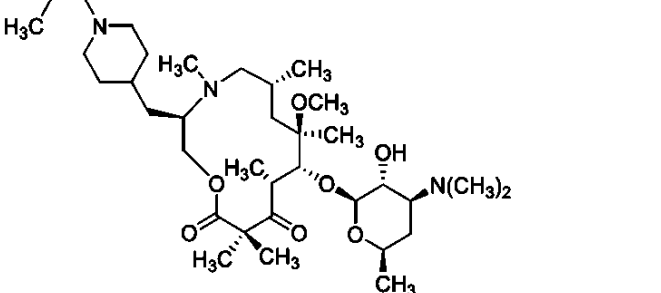
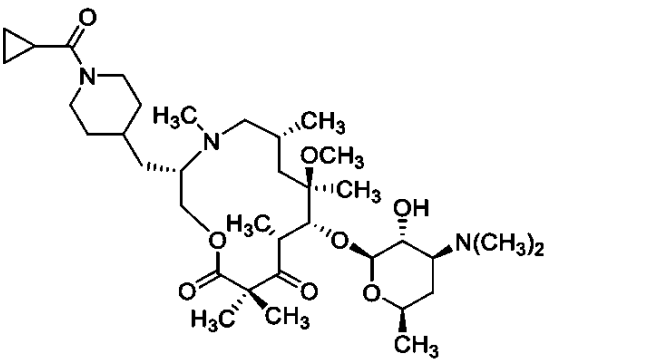
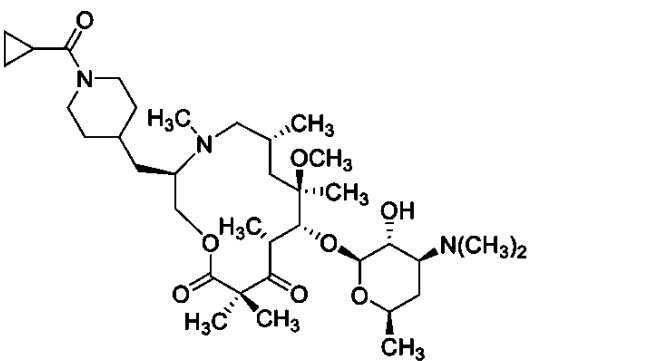
20

30

40

50

【表 A - 9】

| 化合物番号 | 構造                                                                                   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 4 1   |    |
| 4 2   |    |
| 4 4   |   |
| 4 5   |  |

10

20

30

40

50

【表 A - 10】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 4 6   |    |
| 4 7   |    |
| 4 8   |    |
| 4 9   |    |
| 5 0   |    |

10

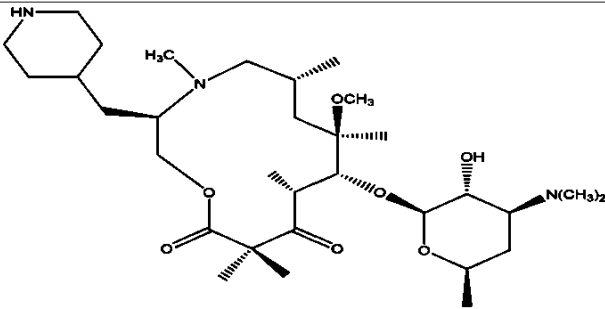
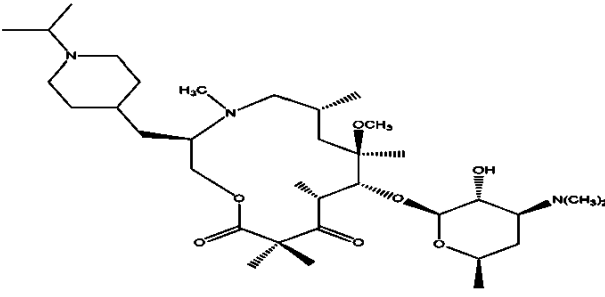
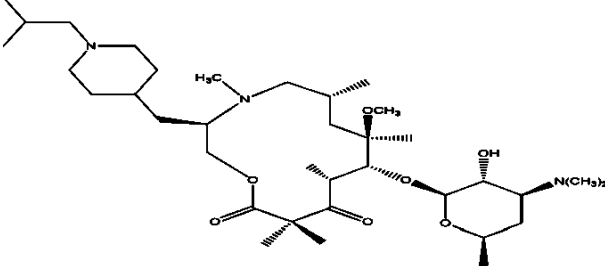
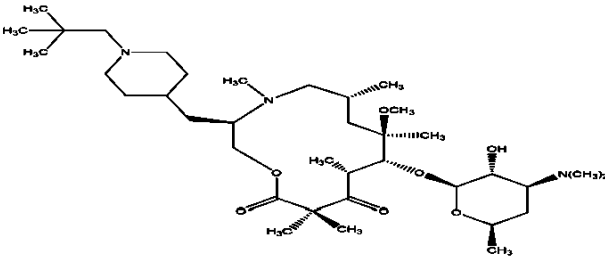
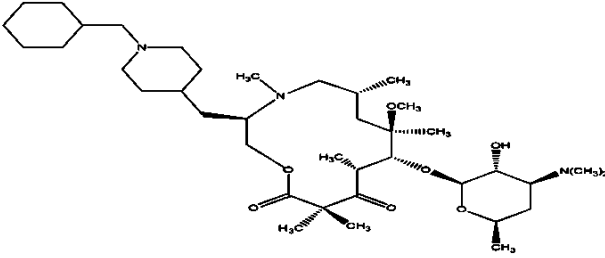
20

30

40

50

【表 A - 1 1】

| 化合物番号 | 構造                                                                                   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 1   |    |
| 5 2   |    |
| 5 3   |   |
| 5 4   |  |
| 5 5   |  |

10

20

30

40

50

【表 A - 1 2】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 5 6   |    |
| 5 7   |    |
| 5 8   |    |
| 5 9   |    |
| 6 0   |    |

10

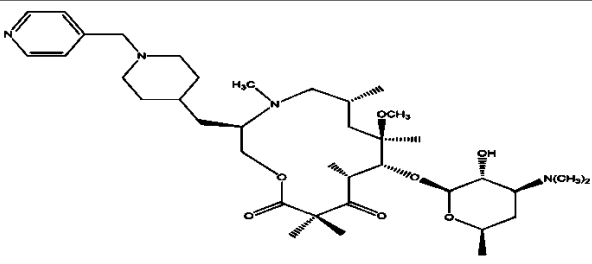
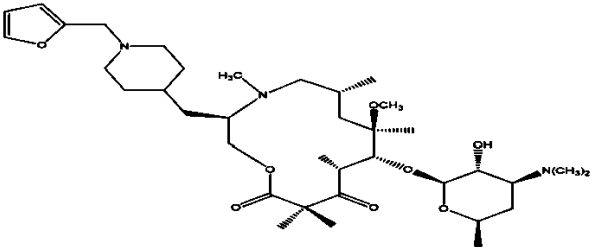
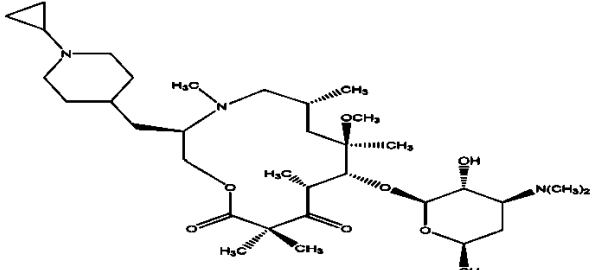
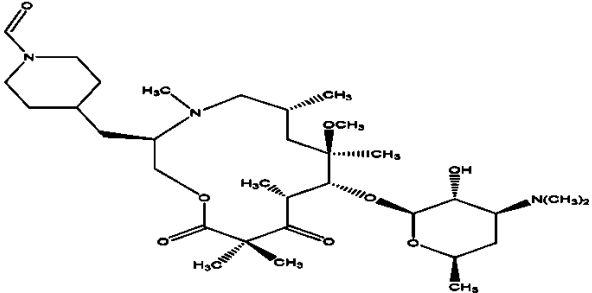
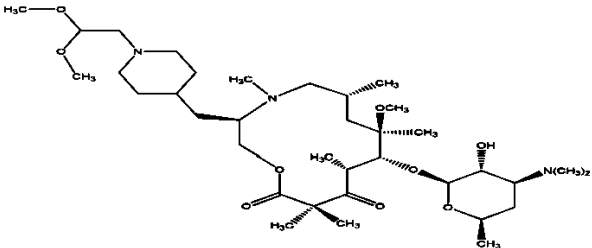
20

30

40

50

【表 A - 1 3】

| 化合物番号 | 構造                                                                                   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 6 1   |    |
| 6 2   |    |
| 6 3   |   |
| 6 4   |  |
| 6 5   |  |

10

20

30

40

50

【表 A - 1 4】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 6 6   |    |
| 6 7   |    |
| 6 8   |    |
| 6 9   |    |

10

20

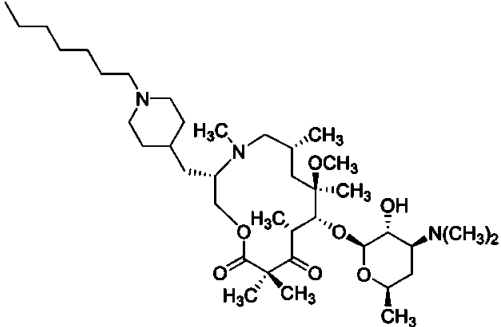
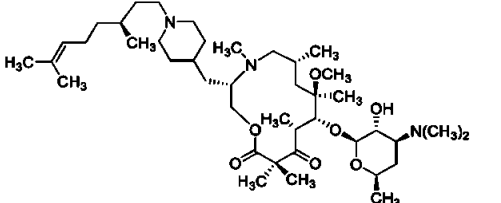
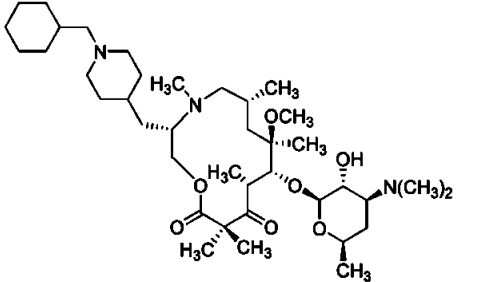
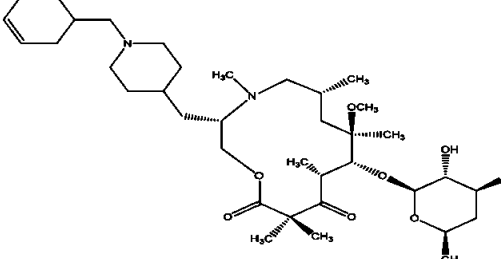
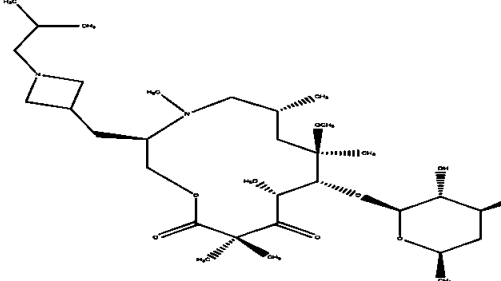
30

40

50



【表 A - 15】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 7 0   |    |
| 7 1   |    |
| 7 2   |   |
| 7 3   |  |
| 7 4   |  |

10

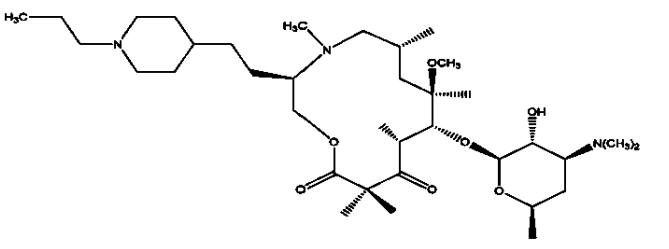
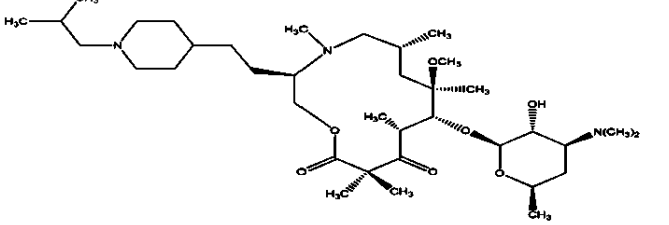
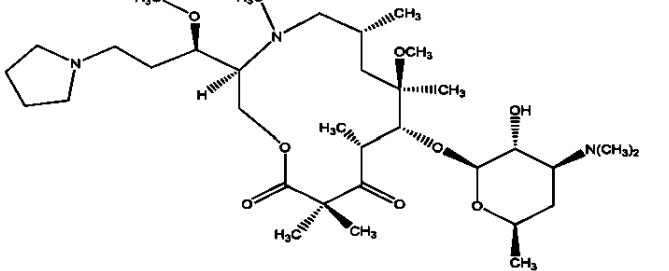
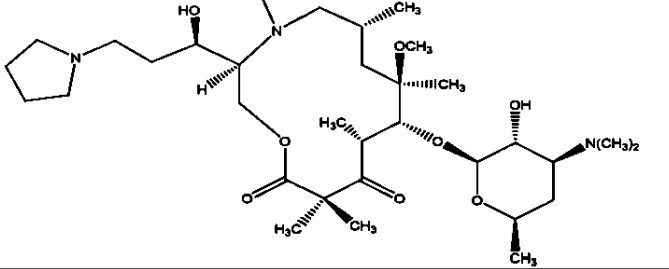
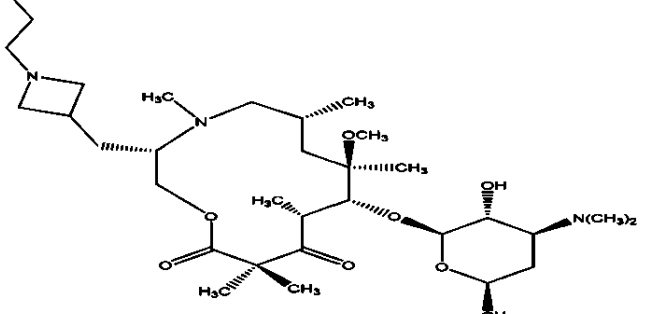
20

30

40

50

【表 A - 1 6】

| 化合物番号 | 構造                                                                                   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 7 5   |    |
| 7 6   |    |
| 7 7   |   |
| 7 8   |  |
| 7 9   |  |

10

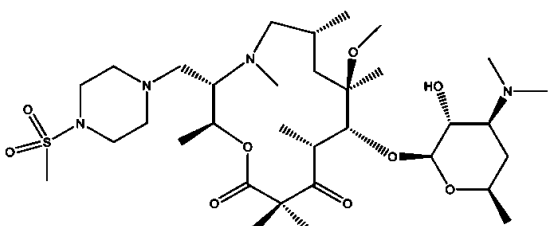
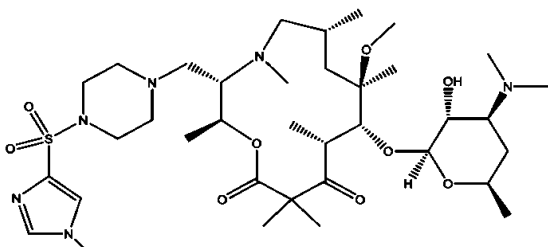
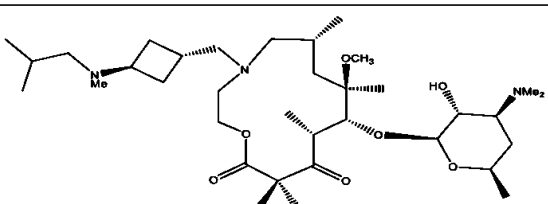
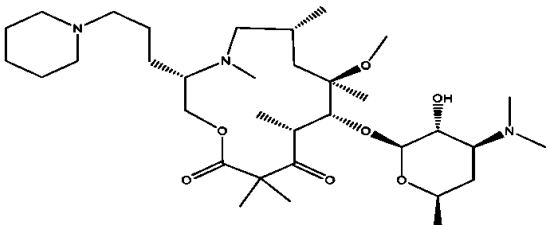
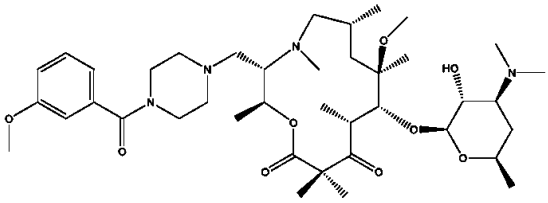
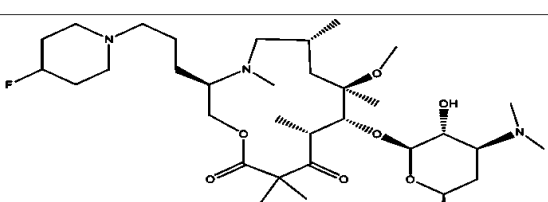
20

30

40

50

【表 A - 1 7】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 8 0   |    |
| 8 1   |    |
| 8 2   |    |
| 8 3   |   |
| 8 4   |  |
| 8 5   |  |

10

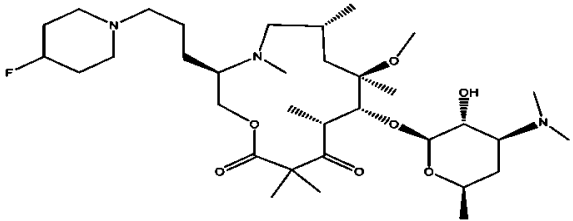
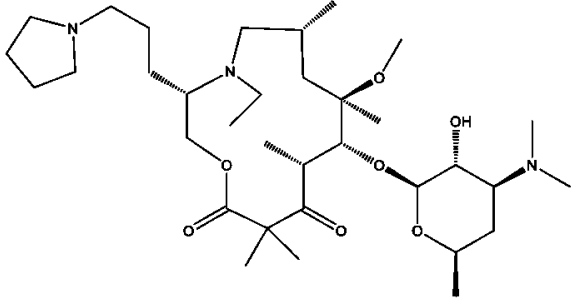
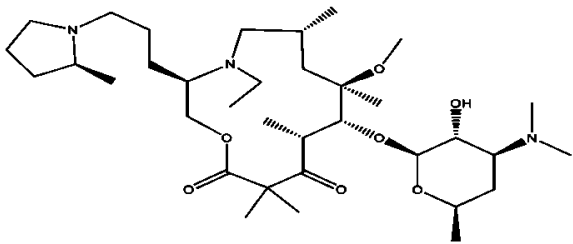
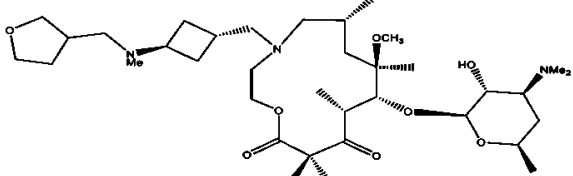
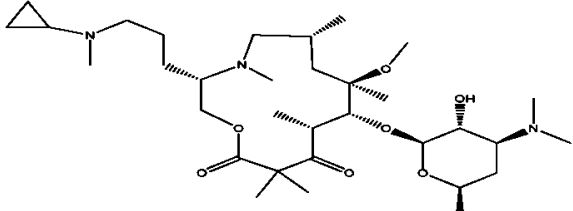
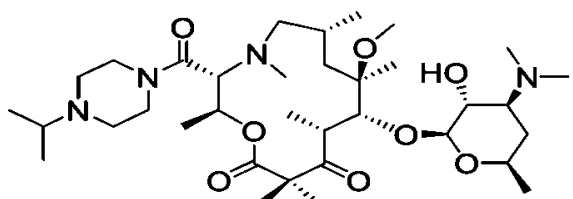
20

30

40

50

【表 A - 18】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 8 6   |    |
| 8 7   |    |
| 8 8   |   |
| 8 9   |  |
| 9 0   |  |
| 9 1   |  |

10

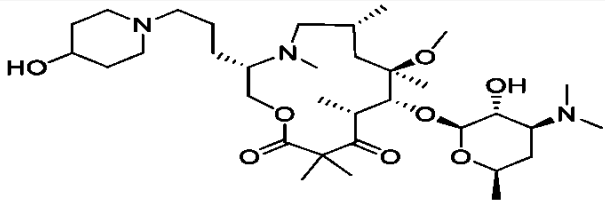
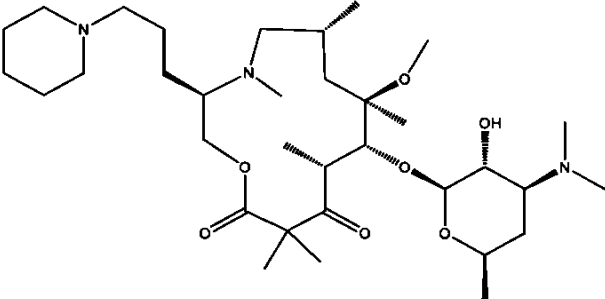
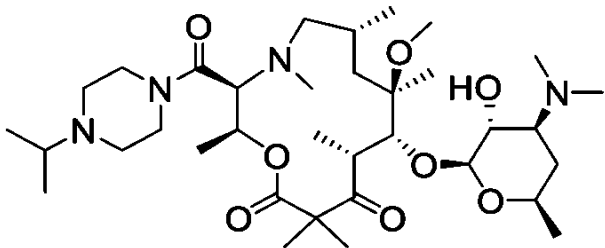
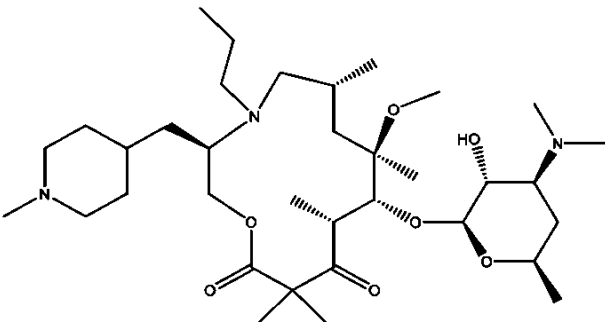
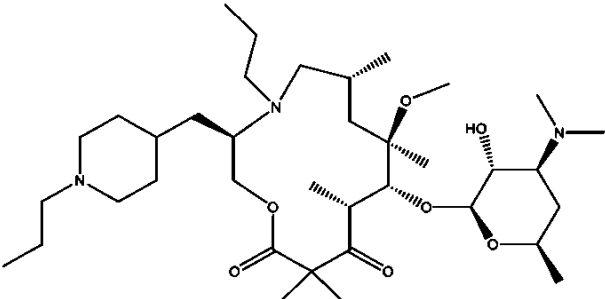
20

30

40

50

【表 A - 1 9】

| 化合物番号 | 構造                                                                                   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 9 2   |    |
| 9 3   |    |
| 9 4   |   |
| 9 5   |  |
| 9 6   |  |

10

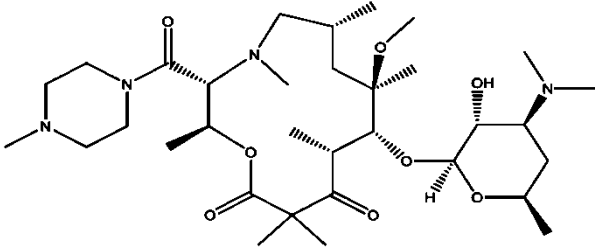
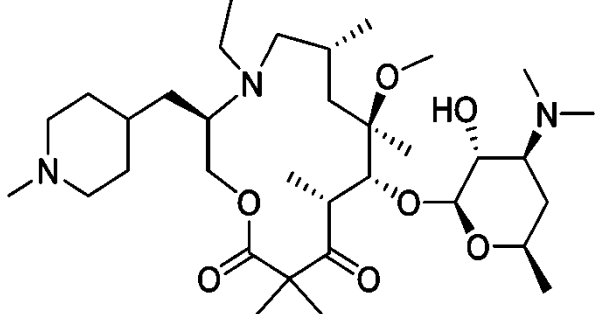
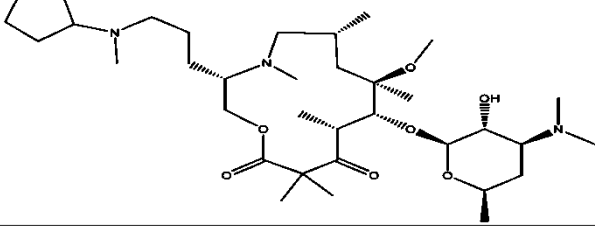
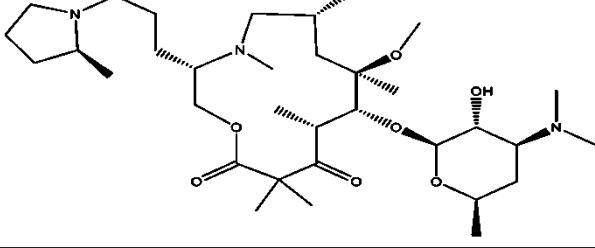
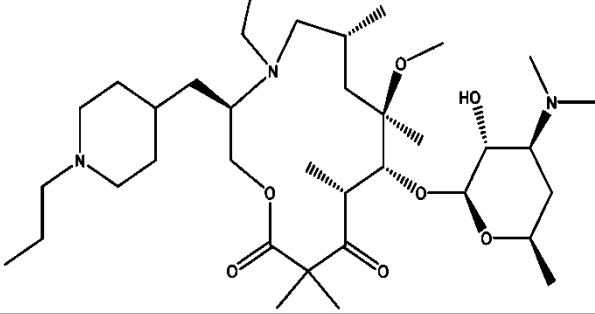
20

30

40

50

【表 A - 2 0】

| 化合物番号 | 構造                                                                                   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 9 7   |    |
| 9 8   |    |
| 9 9   |   |
| 1 0 1 |  |
| 1 0 2 |  |

10

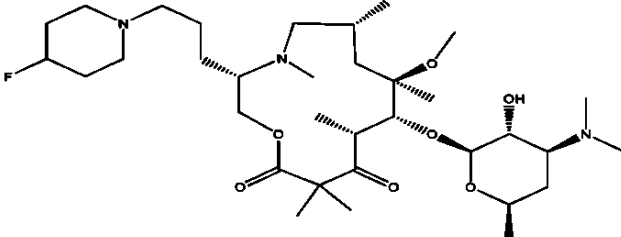
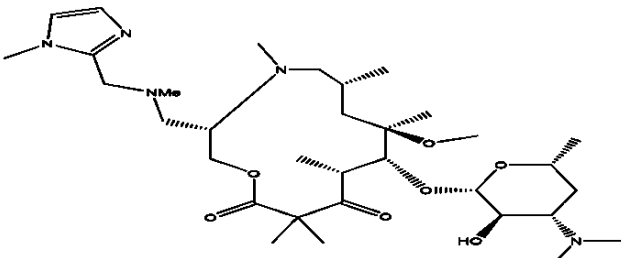
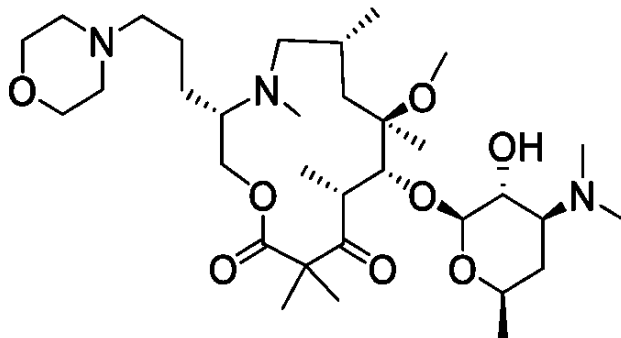
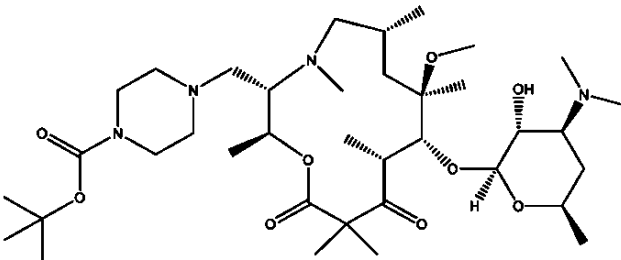
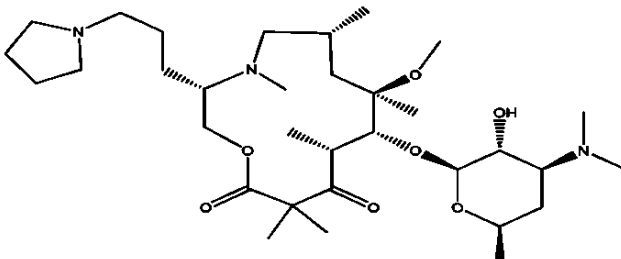
20

30

40

50

【表 A - 2 1】

| 化合物番号 | 構造                                                                                   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 0 3 |    |
| 1 0 4 |    |
| 1 0 5 |   |
| 1 0 6 |  |
| 1 0 7 |  |

10

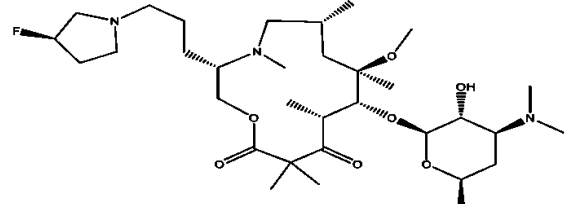
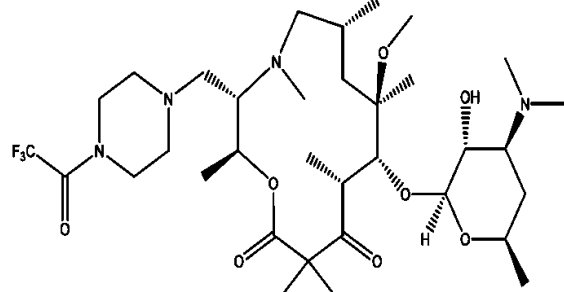
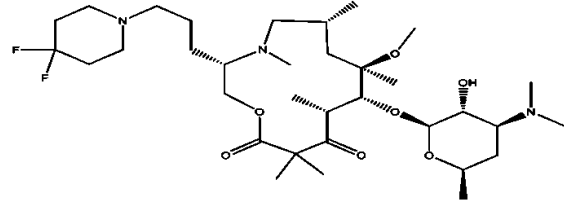
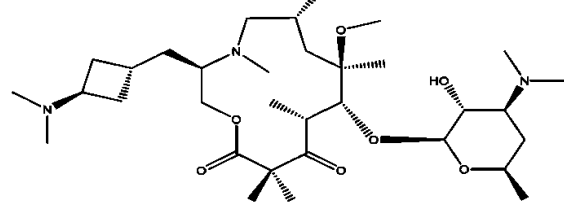
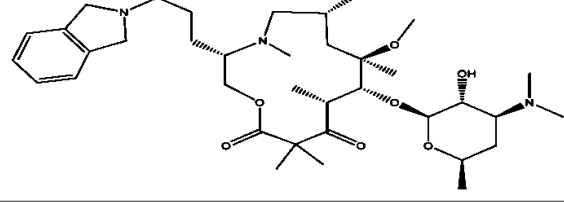
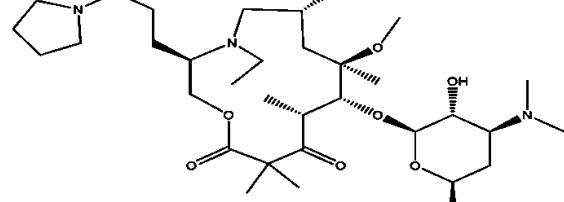
20

30

40

50

【表 A - 2 2】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 0 8 |    |
| 1 0 9 |    |
| 1 1 0 |    |
| 1 1 1 |  |
| 1 1 2 |  |
| 1 1 3 |  |

10

20

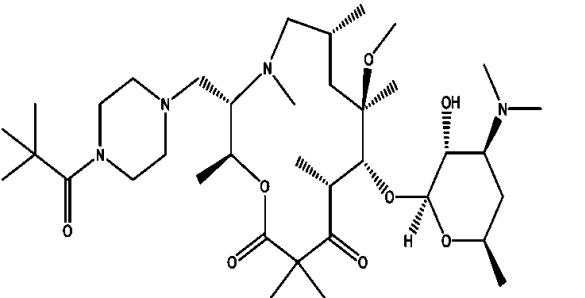
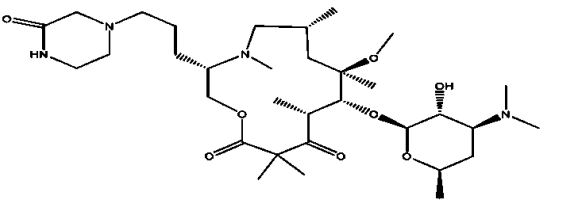
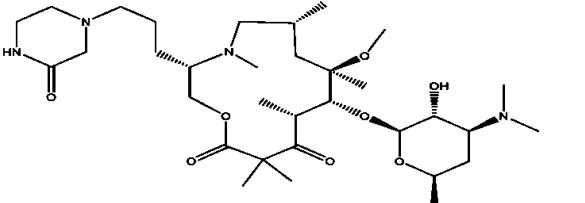
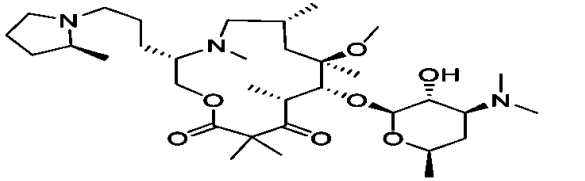
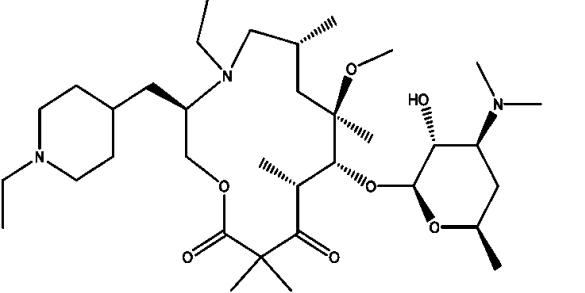
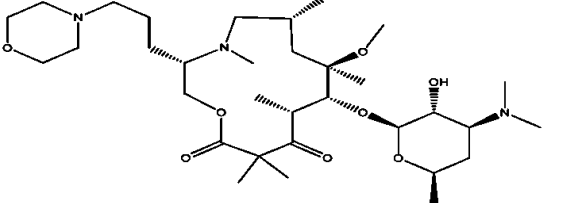
30

40

50



【表 A - 2 3】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 1 4 |    |
| 1 1 5 |    |
| 1 1 6 |    |
| 1 1 7 |   |
| 1 1 8 |  |
| 1 1 9 |  |

10

20

30

40

50

【表 A - 2 4】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 1 2 0 |    |
| 1 2 1 |    |
| 1 2 2 |    |
| 1 2 3 |    |
| 1 2 4 |    |
| 1 2 5 |    |

10

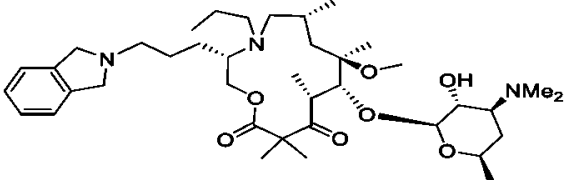
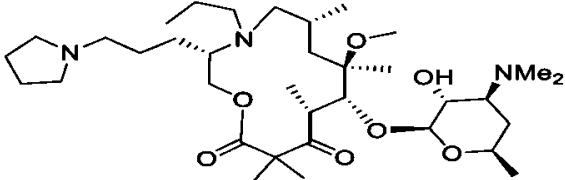
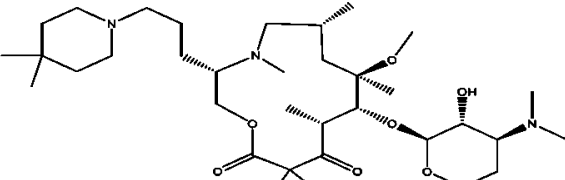
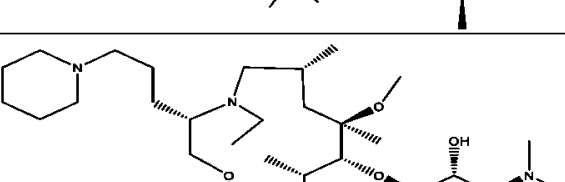
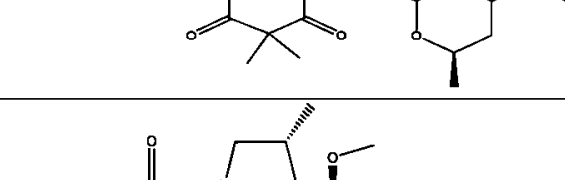
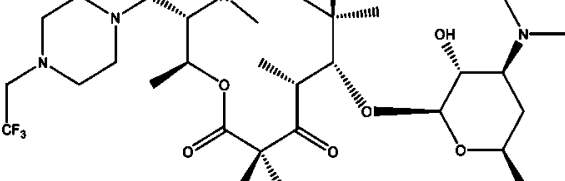
20

30

40

50

【表 A - 2 5】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 2 6 |    |
| 1 2 7 |    |
| 1 2 8 |    |
| 1 2 9 |   |
| 1 3 0 |  |
| 1 3 1 |  |

10

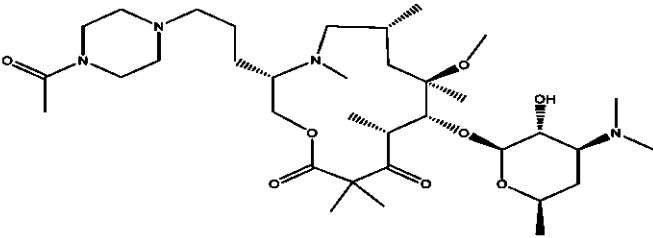
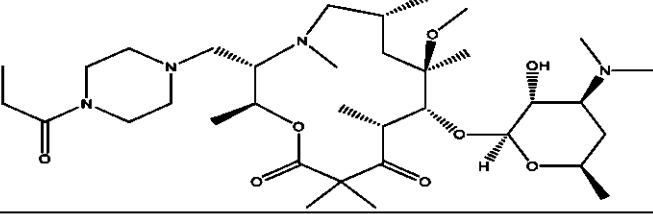
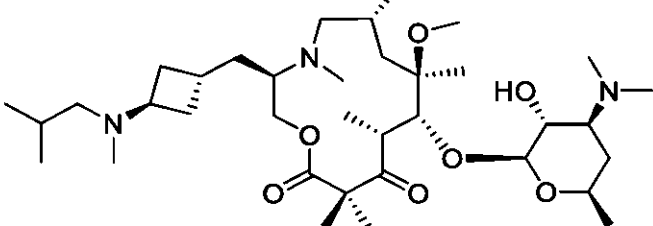
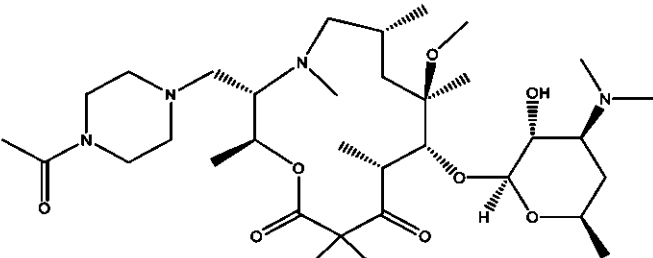
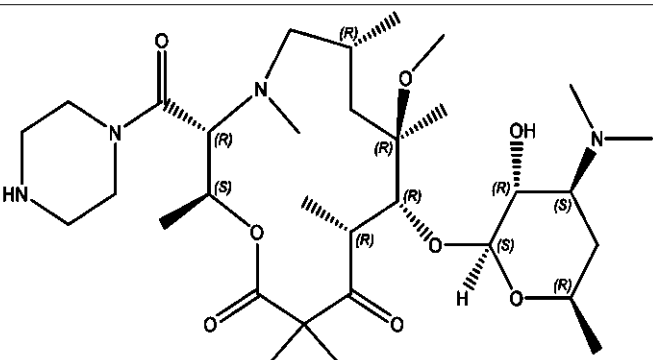
20

30

40

50

【表 A - 2 6】

| 化合物番号 | 構造                                                                                   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 3 2 |    |
| 1 3 3 |    |
| 1 3 4 |    |
| 1 3 5 |  |
| 1 3 6 |  |

10

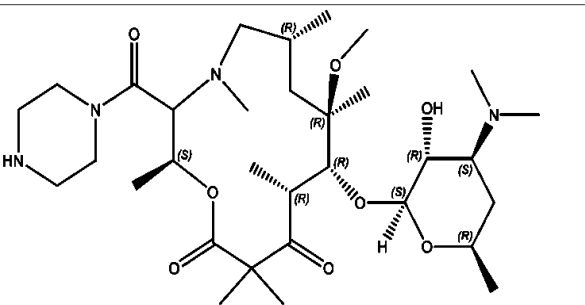
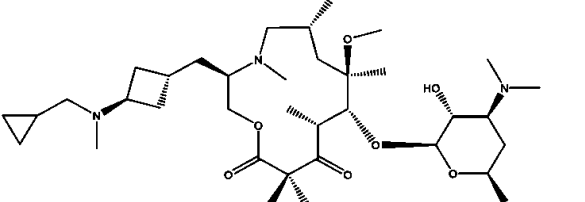
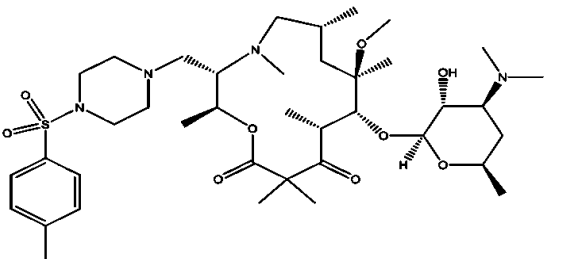
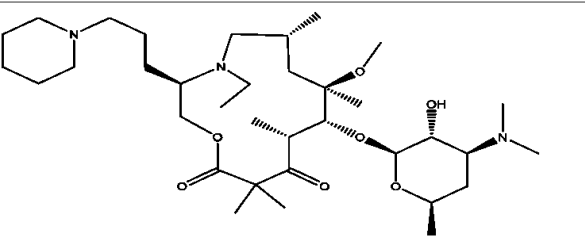
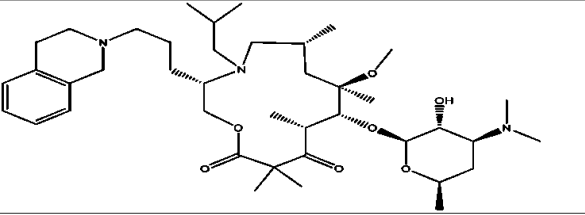
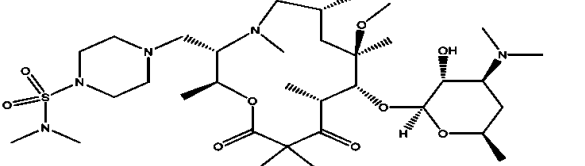
20

30

40

50

【表 A - 2 7】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 3 7 |    |
| 1 3 8 |    |
| 1 3 9 |   |
| 1 4 0 |  |
| 1 4 1 |  |
| 1 4 2 |  |

10

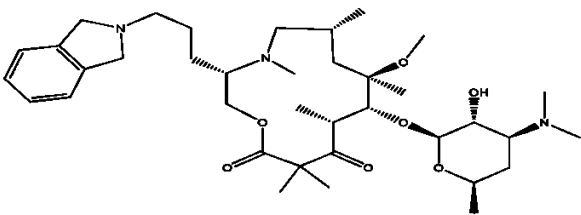
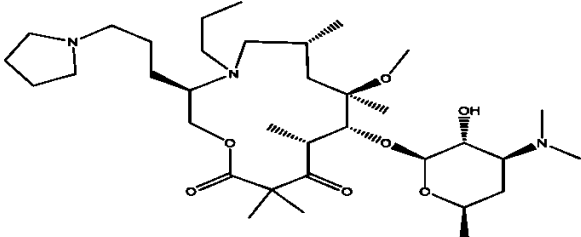
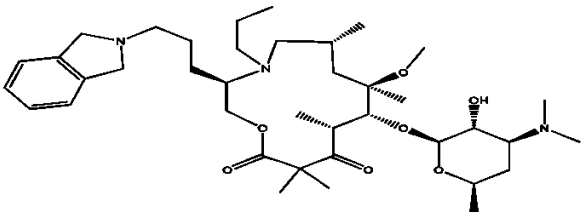
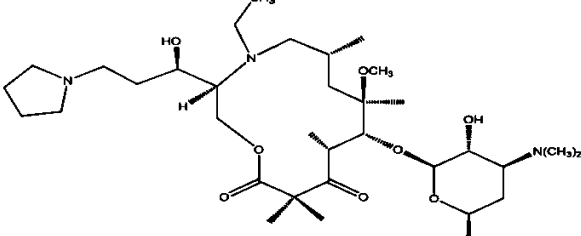
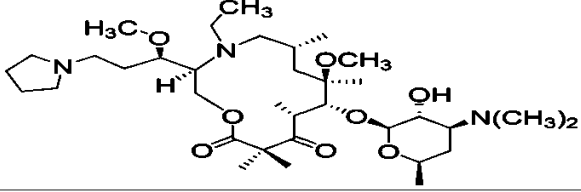
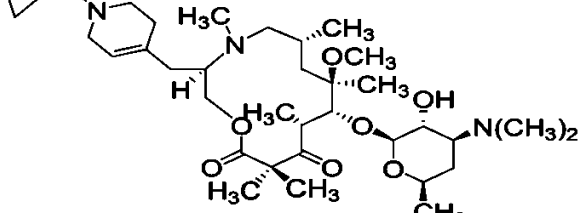
20

30

40

50

【表 A - 2 8】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 4 3 |    |
| 1 4 4 |    |
| 1 4 5 |    |
| 1 4 6 |   |
| 1 4 7 |  |
| 1 4 8 |  |

10

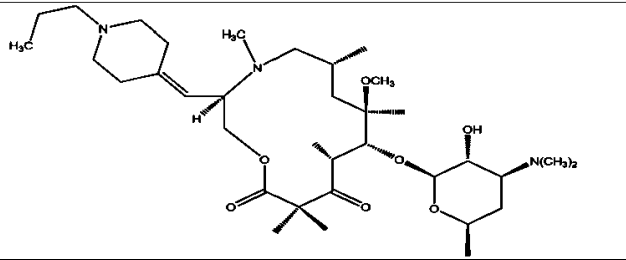
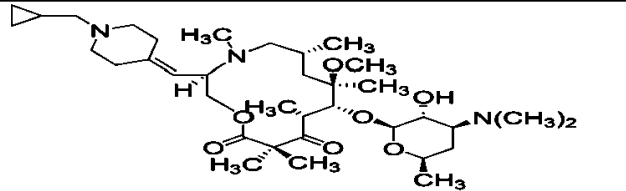
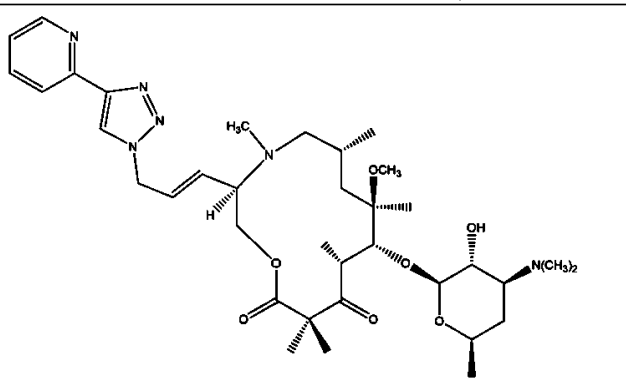
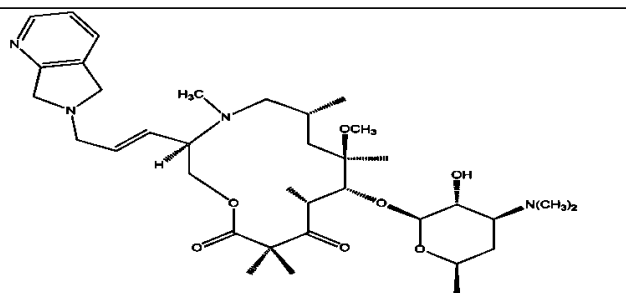
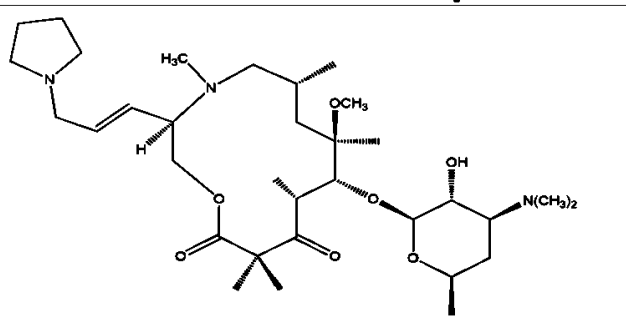
20

30

40

50

【表 A - 2 9】

| 化合物番号 | 構造                                                                                   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 4 9 |    |
| 1 5 0 |    |
| 1 5 1 |   |
| 1 5 2 |  |
| 1 5 3 |  |

10

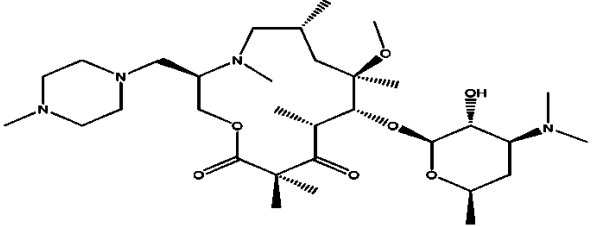
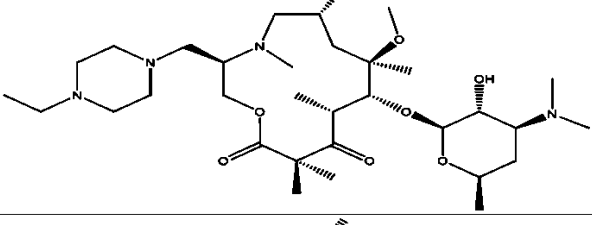
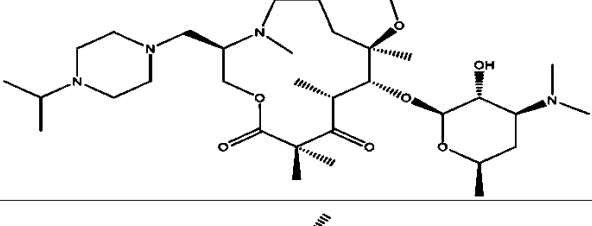
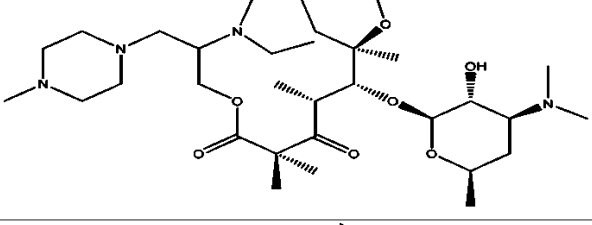
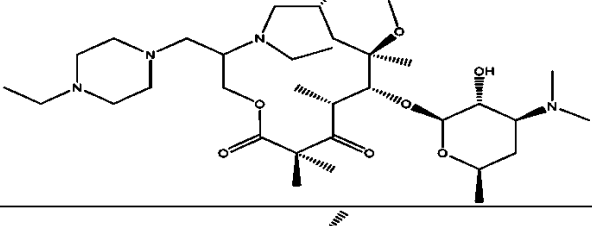
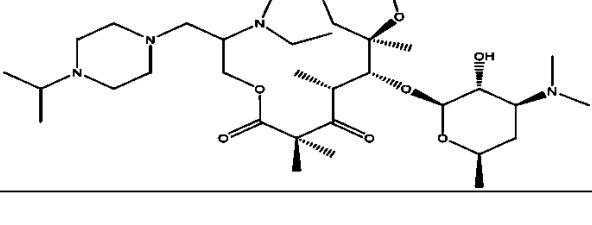
20

30

40

50

【表 A - 3 0】

| 化合物番号 | 構造                                                                                   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 5 4 |    |
| 1 5 5 |    |
| 1 5 6 |    |
| 1 5 7 |  |
| 1 5 8 |  |
| 1 5 9 |  |

10

20

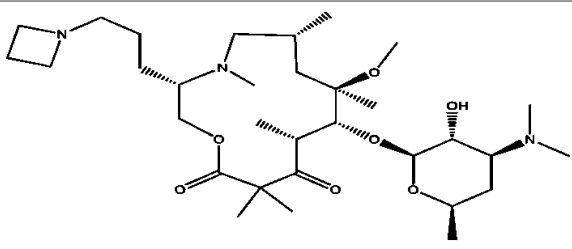
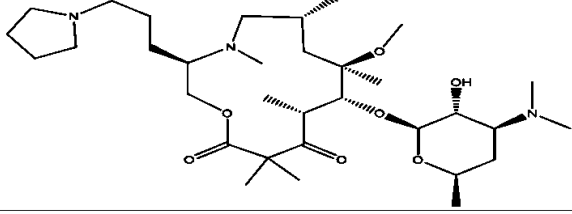
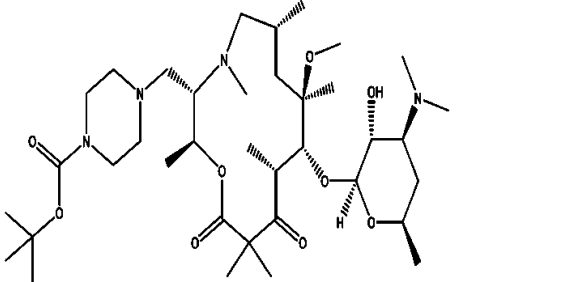
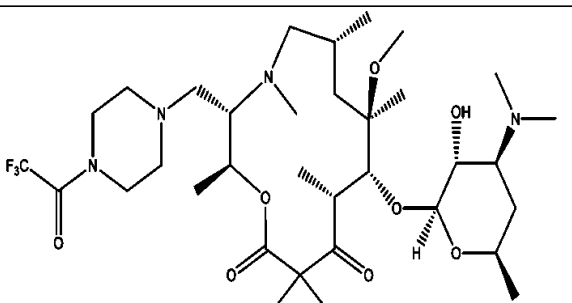
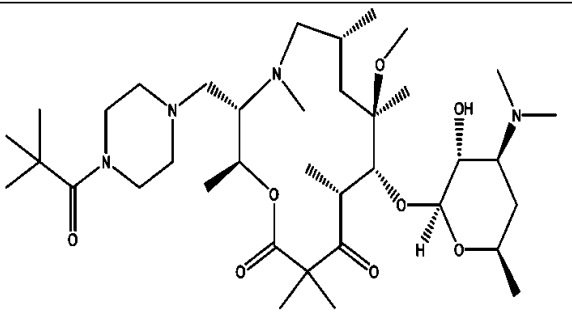
30

40

50



【表 A - 3 1】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 6 0 |    |
| 1 6 1 |    |
| 1 6 2 |   |
| 1 6 3 |  |
| 1 6 4 |  |

10

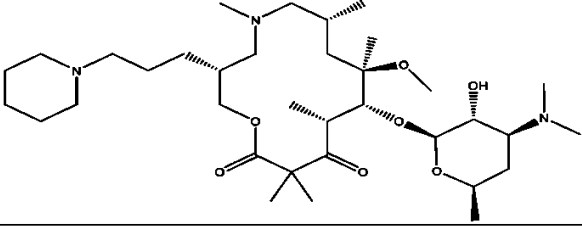
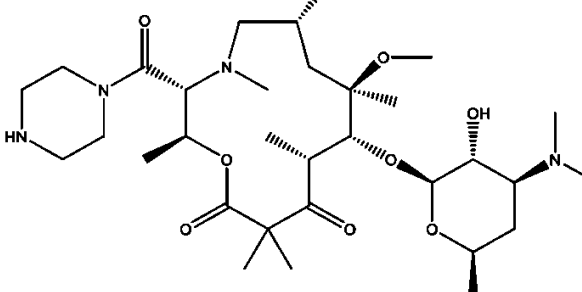
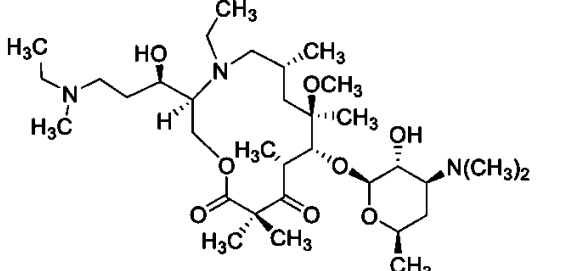
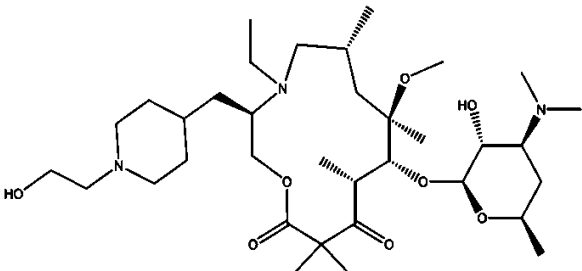
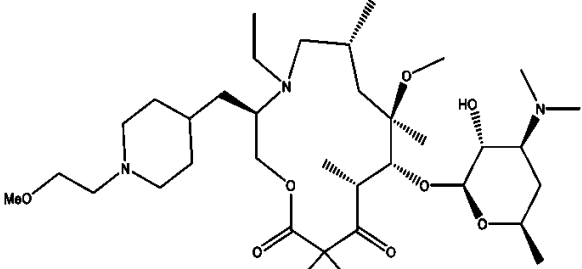
20

30

40

50

【表 A - 3 2】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 6 5 |    |
| 1 6 6 |    |
| 1 6 8 |   |
| 1 6 9 |  |
| 1 7 0 |  |

10

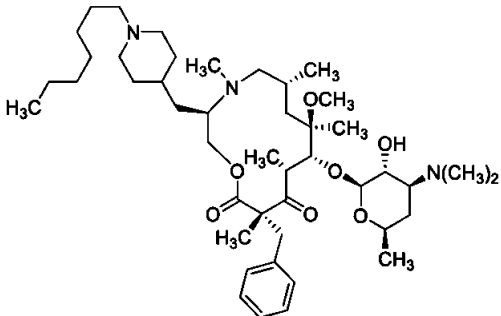
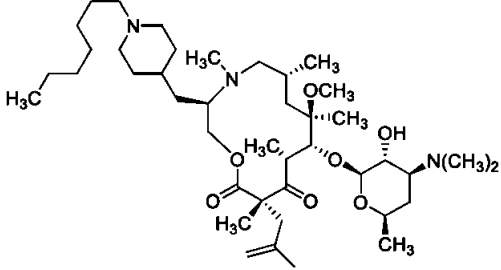
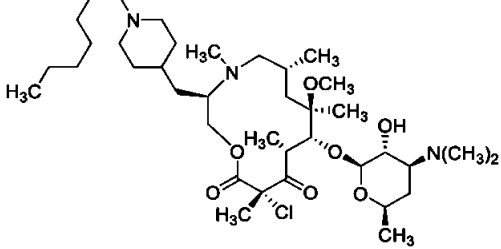
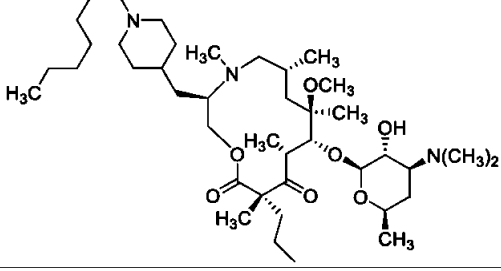
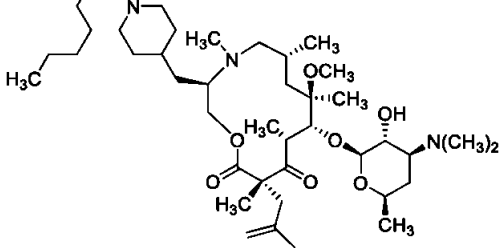
20

30

40

50

【表 A - 3 3】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 7 1 |    |
| 1 7 2 |    |
| 1 7 3 |   |
| 1 7 4 |  |
| 1 7 5 |  |

10

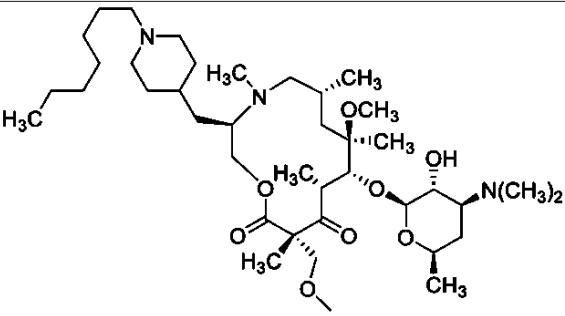
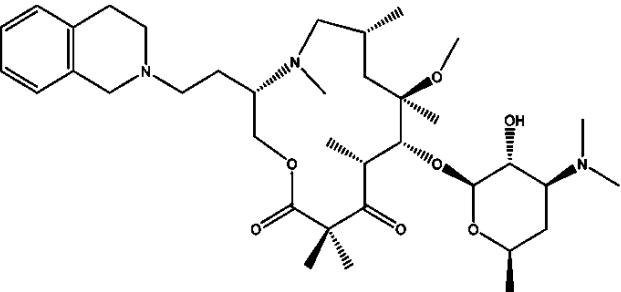
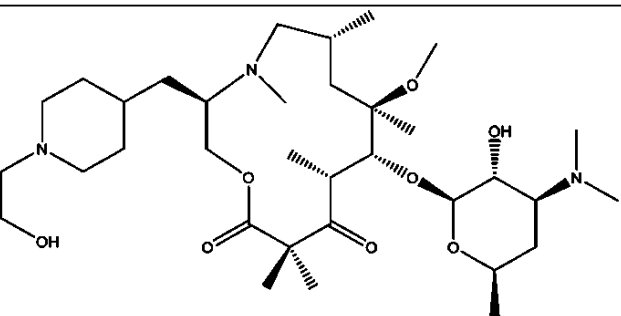
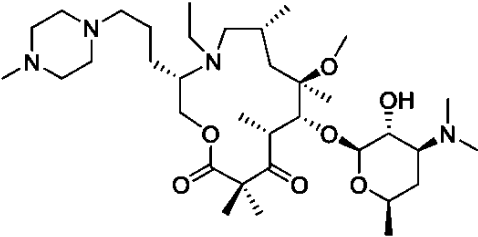
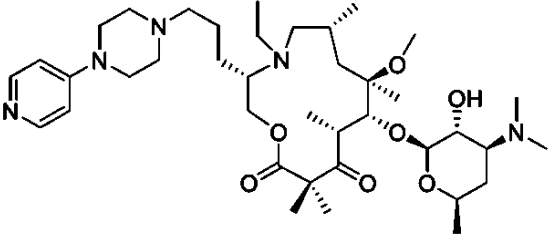
20

30

40

50

【表 A - 3 4】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 176   |    |
| 177   |   |
| 178   |  |
| 180   |  |
| 181   |  |

10

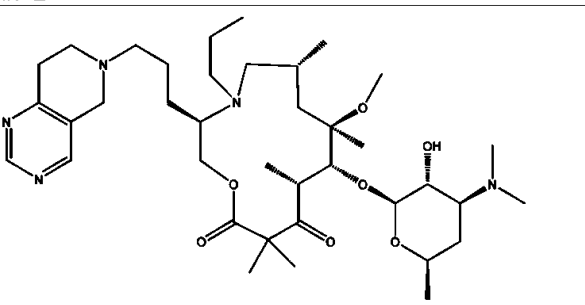
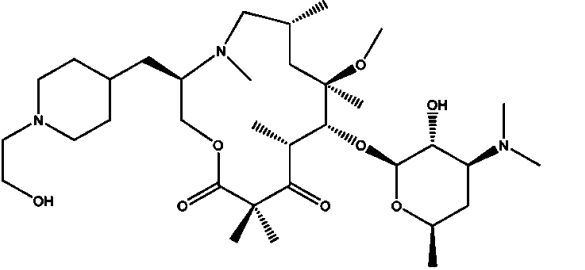
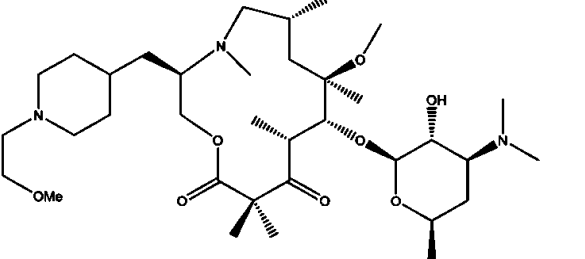
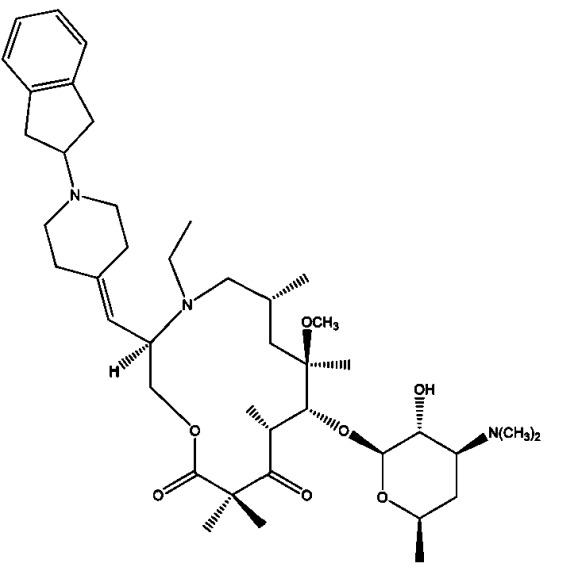
20

30

40

50

【表 A - 3 5】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 182   |    |
| 189   |    |
| 190   |   |
| 191   |  |

10

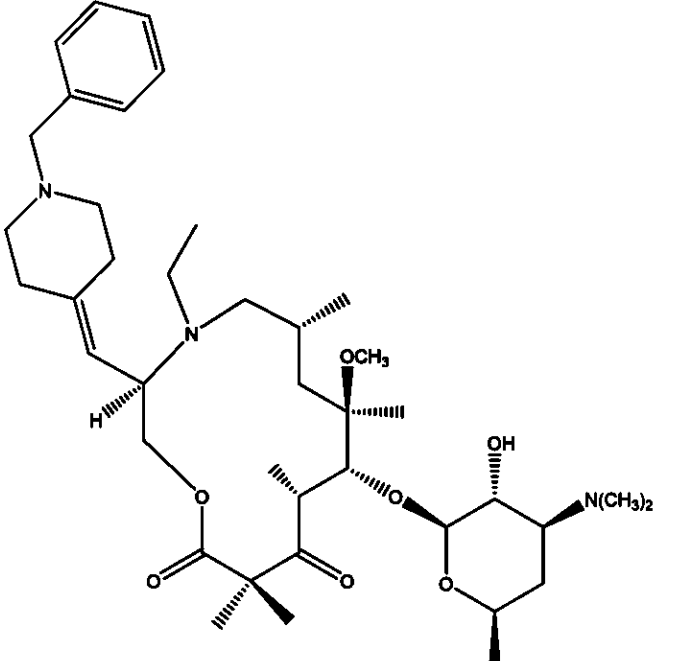
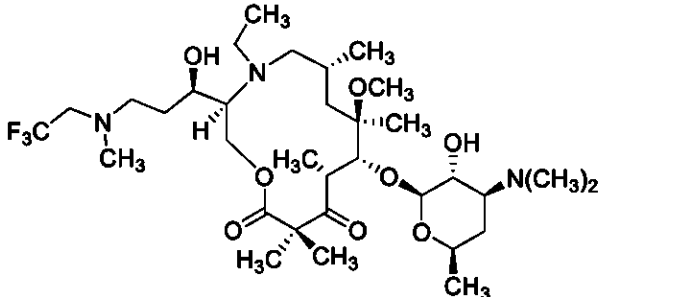
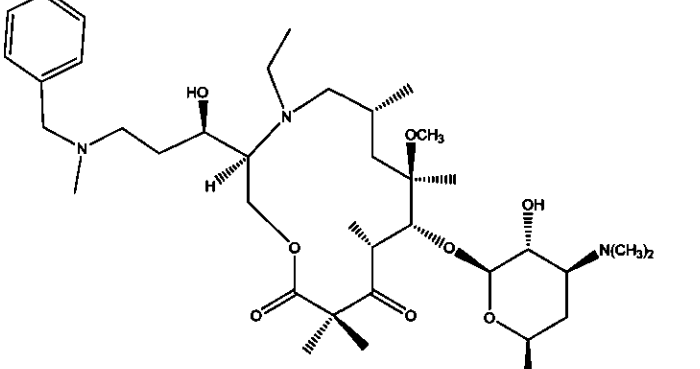
20

30

40

50

【表 A - 3 6】

| 化合物番号 | 構造                                                                                   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 9 2 |    |
| 1 9 3 |   |
| 1 9 4 |  |

10

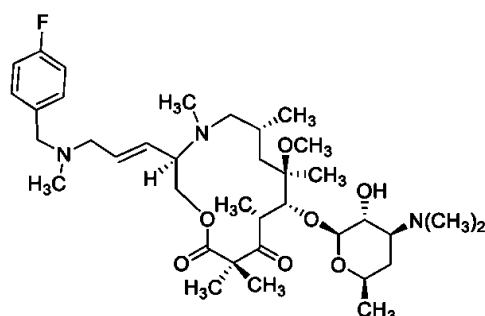
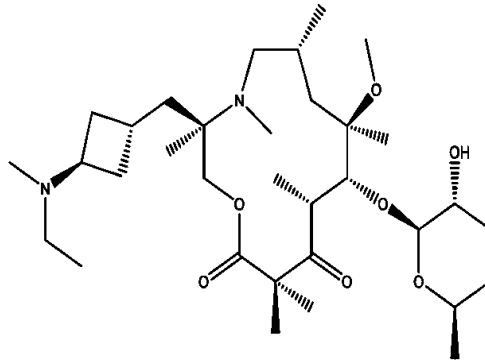
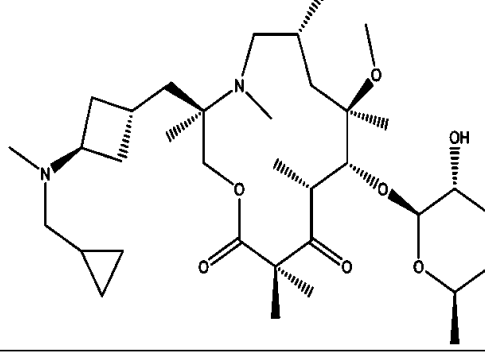
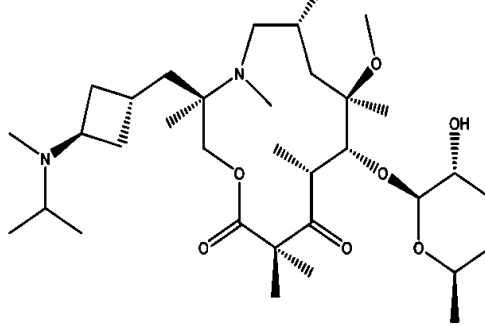
20

30

40

50

【表 A - 3 7】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 9 5 |    |
| 1 9 6 |    |
| 1 9 7 |   |
| 1 9 8 |  |

10

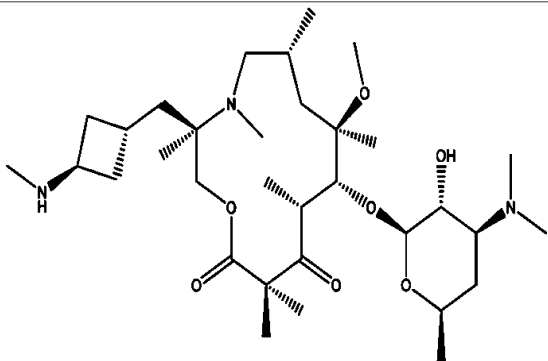
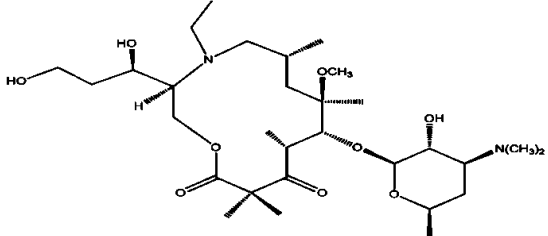
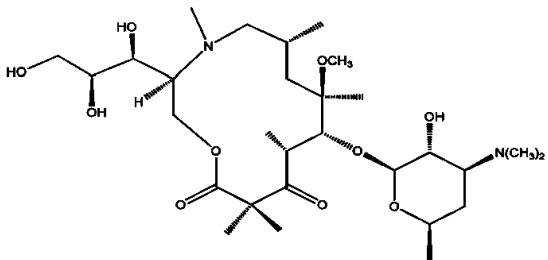
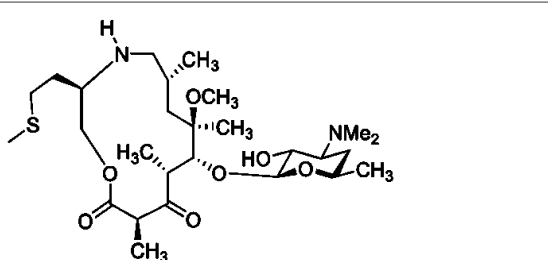
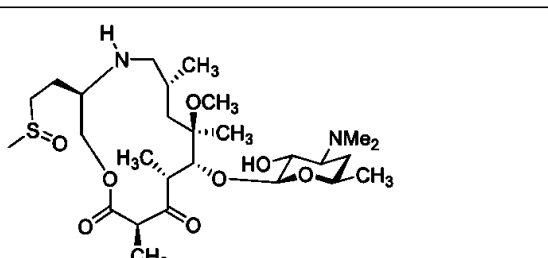
20

30

40

50

【表 A - 3 8】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 9 9 |    |
| 2 0 0 |    |
| 2 0 1 |   |
| 2 0 2 |  |
| 2 0 3 |  |

10

20

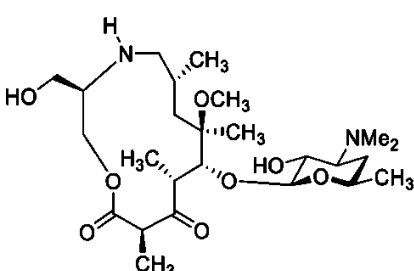
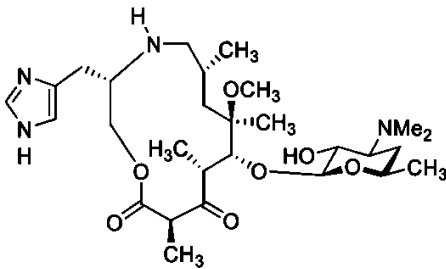
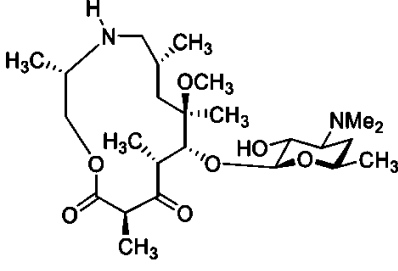
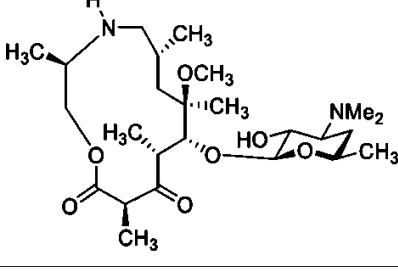
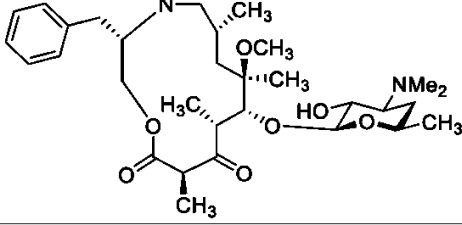
30

40

50



【表 A - 3 9】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 0 4 |    |
| 2 0 5 |    |
| 2 0 6 |   |
| 2 0 7 |  |
| 2 0 8 |  |

10

20

30

40

50

【表 A - 4 0】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 2 0 9 |    |
| 2 1 0 |    |
| 2 1 1 |    |
| 2 1 2 |    |
| 2 1 3 |    |

10

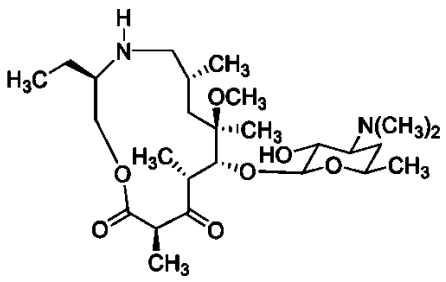
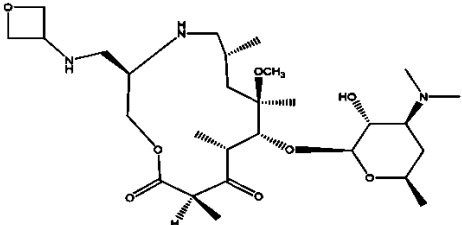
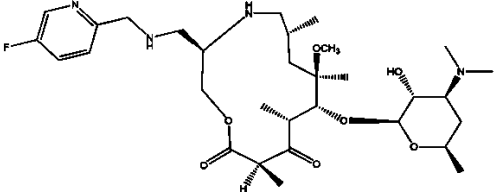
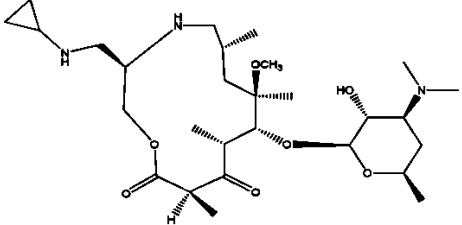
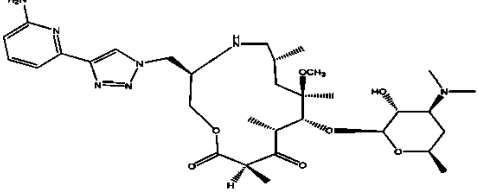
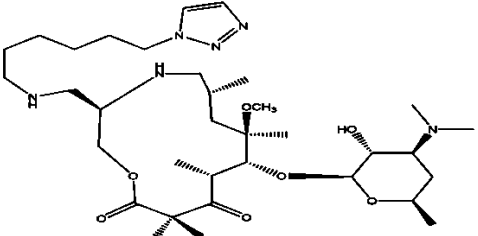
20

30

40

50

【表 A - 4 1】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 1 5 |    |
| 2 1 6 |    |
| 2 1 7 |    |
| 2 1 8 |   |
| 2 1 9 |  |
| 2 2 0 |  |

10

20

30

40

50

【表 A - 4 2】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 2 2 1 |    |
| 2 2 2 |    |
| 2 2 3 |    |
| 2 2 4 |    |
| 2 2 5 |    |

10

20

30

40

50

【表 A - 4 3】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 2 2 6 |    |
| 2 2 7 |    |
| 2 2 8 |    |
| 2 2 9 |    |
| 2 3 0 |    |

10

20

30

40

50

【表 A - 4 4】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 2 3 1 |    |
| 2 3 2 |    |
| 2 3 3 |    |
| 2 3 4 |    |
| 2 3 5 |    |

10

20

30

40

50

【表 A - 4 5】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 2 3 6 |    |
| 2 3 7 |    |
| 2 3 8 |    |
| 2 3 9 |    |

10

20

30

40

50

【表 A - 4 6】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 2 4 0 |    |

10

## 【0130】

別段の記載がない限り、本明細書に記載される任意の式はまた、その塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、及び同位体標識誘導体を含むことを意味する。ある特定の実施形態では、提供される化合物は、本明細書に記載の式のいずれかの塩である。ある特定の実施形態では、提供される化合物は、本明細書に記載の式のいずれかの薬学的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、提供される化合物は、本明細書に記載の式のいずれかの溶媒和物である。ある特定の実施形態では、提供される化合物は、本明細書に記載の式のいずれかの水和物である。ある特定の実施形態では、提供される化合物は、本明細書に記載の式のいずれかの多形体である。ある特定の実施形態では、提供される化合物は、本明細書に記載の式のいずれかの共結晶である。ある特定の実施形態では、提供される化合物は、本明細書に記載の式のいずれかの互変異性体である。ある特定の実施形態では、提供される化合物は、本明細書に記載の式のいずれかの立体異性体である。ある特定の実施形態では、提供される化合物は、本明細書に記載の式のいずれかの同位体標識形態のものである。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置き換え、 $^{19}\text{F}$ の $^{18}\text{F}$ との置き換え、または $^{13}\text{C}$ もしくは $^{14}\text{C}$ による $^{12}\text{C}$ の置き換えを除いて、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。ある特定の実施形態では、提供される化合物は、本明細書に記載の式または化合物のいずれかの重水素化形態である。

20

30

## 【0131】

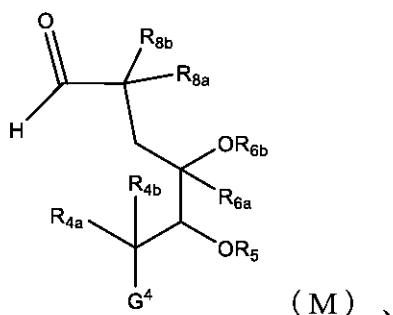
追加の式

本明細書に記載されるマクロライドの調製中に調製され得る特定の間体が本明細書に提供される。

## 【0132】

一態様では、本開示は、式 (M) のマクロライド右半分中間体、

## 【化124】



40

50

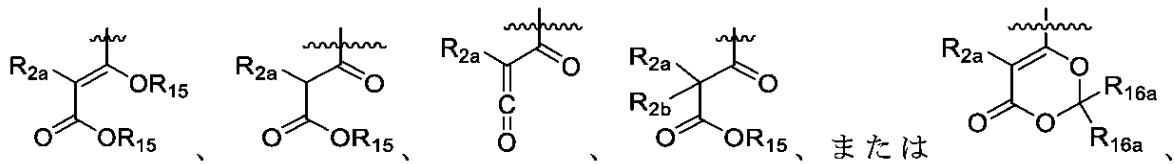


またはその塩を提供し、式中、

$R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^5$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{8a}$ 、及び $R^{8b}$ は、本明細書に記載の通りであり、

$G^4$ は、次式のものであり、

【化125】



10

$R^{15}$ の各例は、独立して、シリル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであるか、あるいは、2つの $R^{15}$ 基は結合して、任意に置換されたヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し、

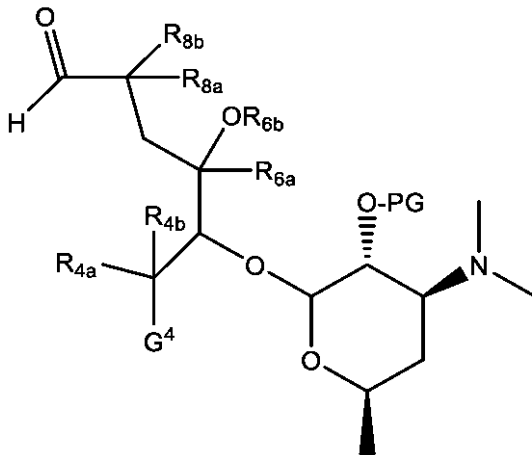
$R^{16a}$ の各例が、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールである。

20

【0133】

別の態様では、本開示は、式(N)の非環化マクロライド中間体、

【化126】



30

(N)、

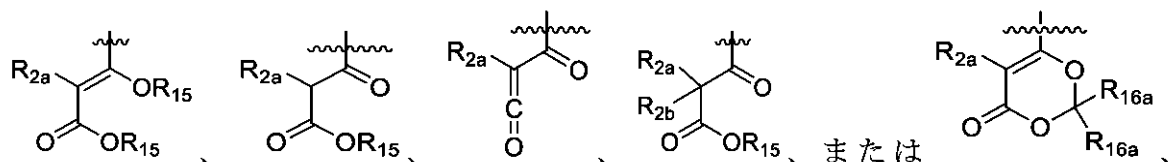
またはその塩を提供し、式中、

PGは、保護基であり、

$R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^5$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{8a}$ 、及び $R^{8b}$ は、本明細書に記載の通りであり、

$G^4$ は、次式のものであり、

【化127】



50

$R^{15}$  の各例は、独立して、シリル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであるか、あるいは、2つの  $R^{15}$  基は連結して、任意に置換されたヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し、

$R^{16a}$  の各例が、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールである。

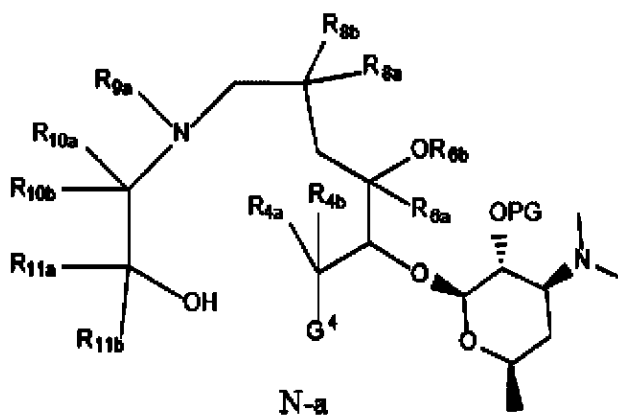
【0134】

いくつかの実施形態では、 $-OPG$  は、 $-OBz$  である。

【0135】

ある特定の実施形態では、式 (N) の化合物は、式 (N-a) の化合物、

【化128】



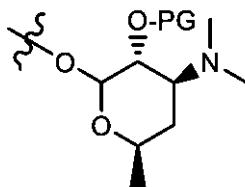
またはその塩であって、式中、変数は本明細書で定義される通りである。

【0136】

カップリング及びマクロラクトン化による調製

ある特定の実施形態では、本開示のマクロライドは、 $R_s$  が糖残基

【化129】



であり、 $PG$  が保護基であり、「

【化130】

~~~~~

」が結合点を示す式 (N-2) (右半分) の化合物と、スキーム 1 に示されるような式 (N-a) の非環化マクロライド前駆体を提供する式 (N-1) (左半分) の化合物とをカップリングすることによって調製される。

【0137】

スキーム 1.

10

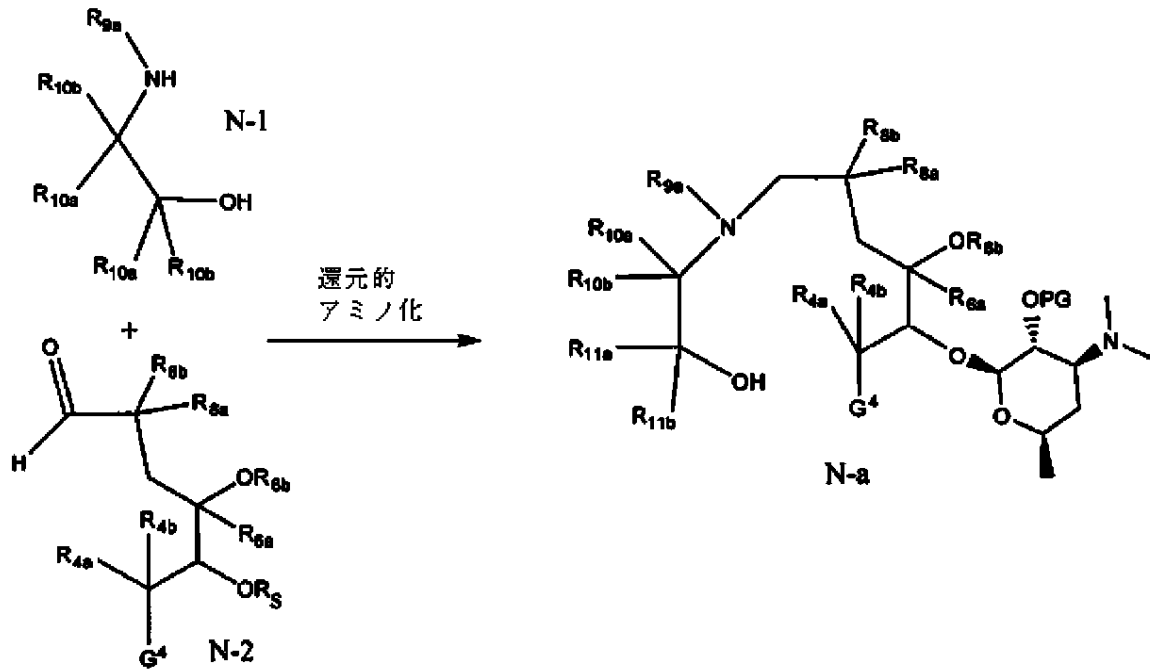
20

30

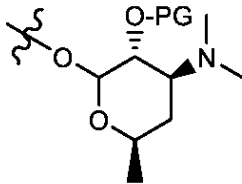
40

50

【化 1 3 1】



式 (N-a) を環化して、糖残基
【化 1 3 2】

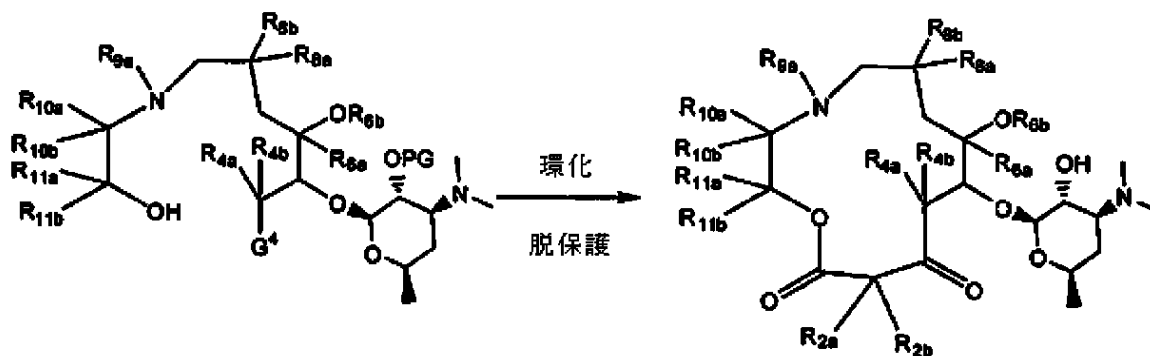


の脱保護後に、スキーム 2 に示されるような式 (I) のマクロライドを得る。

【0 1 3 8】

スキーム 2 .

【化 1 3 3】

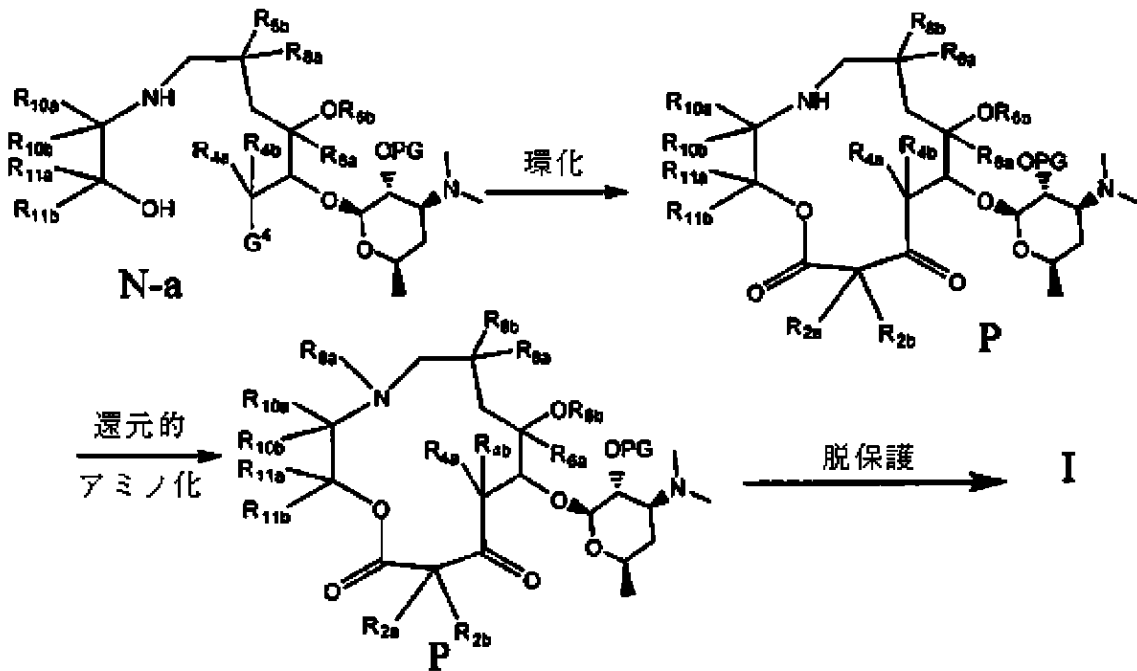


N-a

I .

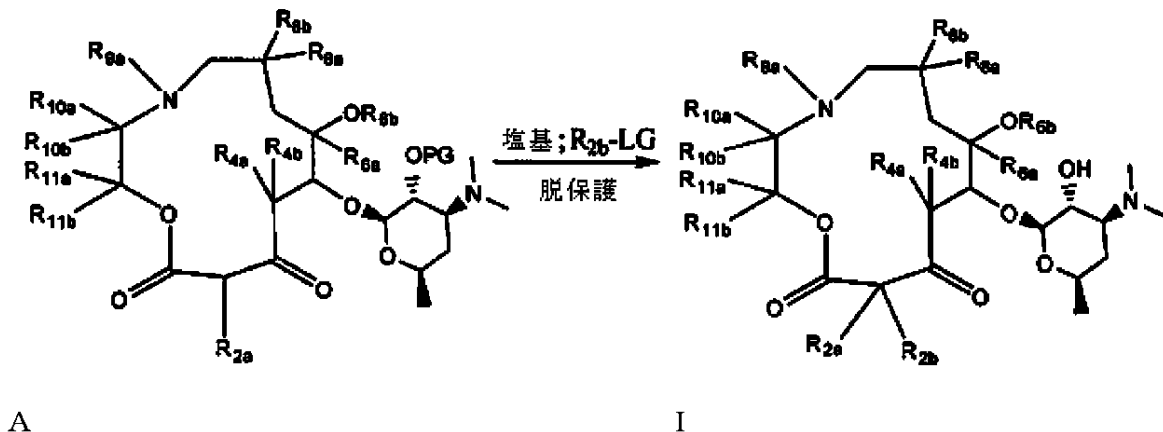
あるいは、式 (N-a) のマクロライド前駆体を環化して、式 (P) のマクロライド (すなわち、式 (I) の化合物 (式中、R_{9a} は水素である)) を提供し、還元のアミノ化を受けて、スキーム 3 に示される式 (I) の化合物を提供することができ、式中、R_{9a} は、式 I に対して別途定義されているように、H 以外である。

【0139】
スキーム3.
【化134】



R_{2b}基の後期分割は、スキーム4に示されるように、塩基及び好適な求電子基（例えば、ハロゲン化剤またはR₂-LG（式中、LGは脱離基である））を提供するように調製された式（A）の化合物の処理を介して達成することができる。式（A）の化合物は、R_{2a}またはR_{2b}のうち一方が水素であることを除いて、スキーム2及び3に示される式（I）の化合物と同じ方法で調製され得る。

【0140】
スキーム4.
【化135】



本開示のマクロライドの調製において使用され得る例示的な方法は、以下に記載されており、これは、限定的なものとして解釈されるべきではない。本明細書におけるマクロライドの調製における様々な工程のための右半分及び左半分の調製方法、半分のカップリング、マクロ環化、及び他の方法のさらなる説明は、PCT公開第WO2014/165792号及び同第WO2016/154591号に記載されており、これらの両方とも、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。本明細書におけるマクロライドは、当該技術分野において既知の他の合成方法によって調製され得、本明細書に記載の手順は、

他の既知の方法と修正または組み合わせられ得る。

【0141】

全ての中間体について、変数は、式（I）の化合物について本明細書で定義される通りである。

【0142】

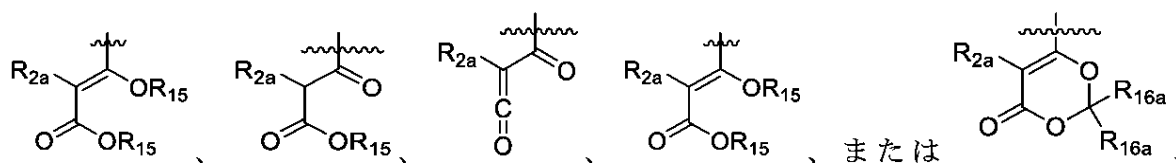
中間体及び前駆体について表示される他の変数は、以下のように定義される。

R_{2a} は、式 I について定義されたように H 以外であり、ハロ、任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルキル、任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルコキシ、及び任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルケニルからなる群から選択され、 $C_{1\sim10}$ アルキル、 $C_{1\sim10}$ アルコキシ、及び $C_{1\sim10}$ アルケニルが、ハロ、アリール、アミノ、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の基で任意に置換されており、

LG は、脱離基であり、

G^4 は、次式のものであり、

【化136】



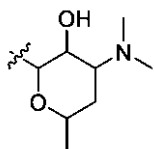
R^{15} の各例は、独立して、シリル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであるか、あるいは、2 つの R^{15} 基は連結して、任意に置換されたヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し、

R^{16a} の各例が、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールである。

【0143】

R_5 が糖部分

【化137】



であるいくつかの実施形態では、糖部分は典型的には、右半分の合成中にマクロライド骨格 (framework) に結合されるが、調製の他の段階で結合されてもよい。糖部分は、 $C5$ 位のヒドロキシル基とグリコシルドナーとの間の化学的または酵素的グリコシル化反応によって結合してもよい。ある特定の実施形態では、糖部分はチオグリコシドとしてマクロライド骨格に結合される。ある特定の実施形態では、糖部分の置換基は、マクロライドまたはマクロライド前駆体 (例えば、右半分) のグリコシル化後に修飾される。

【0144】

薬学的組成物及び投与

本開示は、本明細書に記載されるマクロライド、またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。

【0145】

薬学的に許容される賦形剤としては、所望の特定の剤形に適した、いずれか及び全ての溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散剤、懸濁助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、防腐剤、固体結合剤、潤滑剤などが挙げられる。製剤及び／または薬学的組成物剤の製造における一般的な考慮事項は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)、及びRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)に見出すことができる。

【0146】

本明細書に記載される薬学的組成物は、薬理学の技術分野において既知の任意の方法によって調製することができる。一般に、このような調製方法は、本発明のマクロライドを担体及び／または1つ以上の他の補助成分と会合させ、次いで、必要及び／または所望の場合、製品を所望の単回投与または複数回投与単位に成形及び／またはパッケージ化する工程を含む。

【0147】

薬学的組成物は、単一の単位用量として、及び／または複数の単一の単位用量として、バルクで調製、パッケージ化、及び／または販売することができる。本明細書で使用する場合、「単位用量」は、所定量の本発明のマクロライドを含む薬学的組成物の別個の量である。マクロライドの量は、対象に投与されるであろうマクロライドの投薬量、及び／または例えばそのような投薬量の2分の1もしくは3分の1などのそのような投薬量の好都合な画分と概して等しい。

【0148】

本発明の薬学的組成物中のマクロライド、薬学的に許容される賦形剤、及び／または任意の追加の成分の相対量は、治療される対象の同一性、サイズ、及び／または状態に応じて、ならびに組成物が投与される経路にさらに応じて変化する。一例として、組成物は、0.1%～100% (w/w) のマクロライドを含んでもよい。

【0149】

提供される薬学的組成物の製造で使用する薬学的に許容される賦形剤としては、不活性希釈剤、分散剤及び／または造粒剤、表面活性剤及び／または乳化剤、崩壊剤、結合剤、防腐剤、緩衝剤、潤滑剤、及び／または油が挙げられる。カカオバター及び坐剤ワックス、着色剤、コーティング剤、甘味料、香味剤、及び芳香剤などの賦形剤もまた、組成物中に存在し得る。

【0150】

経口及び非経口投与のための液体剤形としては、薬学的に許容される乳濁液、マイクロ乳濁液、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシルが挙げられる。マクロライドに加えて、液体剤形は、例えば水または他の溶媒、可溶化剤、及び乳化剤、ならびにこれらの混合物などの、当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤を含み得る。不活性希釈剤の他にも、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤、及び懸濁剤、甘味料、香味剤、ならびに芳香剤などのアジュバントを含むことができる。非経口投与のための特定の実施形態では、本発明のコンジュゲートは、可溶化剤、及びこれらの混合物と混合される。

【0151】

注射可能調製物、例えば、滅菌注射可能な水性または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤及び懸濁剤を使用して、既知の技術に従って製剤化され得る。無菌注射可能調製物は、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液としての、無菌注射可能溶液、懸濁液、または乳濁液であり得る。採用され得る許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル液、米国薬局方、及び等張塩化ナトリウム注射液がある。加えて、無菌の凝固油が、従来、溶媒または懸濁媒体として使用されている。

【0152】

経口投与のための固形の剤形としては、カプセル、錠剤、ピル、粉末、及び顆粒が挙げられる。このような固形の剤形において、マクロライドは、少なくとも1つの不活性で薬学的に許容される賦形剤または担体、例えばクエン酸ナトリウムまたはリン酸ニカルシウム、及び／または a) 充填剤または増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシア、c) 湿潤剤、例えばグリセロール、d) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えばパラフィン、f) 吸収促進剤、例えば、四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなど、h) 吸着剤、例えばカオリン及びベントナイト粘土、ならびに i) 滑沢剤、例えば、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、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤、及びピルの場合、剤形は、緩衝剤を含み得る。

10

【0153】

本発明のマクロライドの局所及び／または経皮投与のための剤形は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤及び／またはパッチを含んでもよい。一般に、マクロライドは、無菌条件下で、薬学的に許容される担体及び／または必要に応じて任意の必要な防腐剤及び／または緩衝剤と混合される。

20

【0154】

本明細書に提供される薬学的組成物の説明は、主に、ヒトへの投与に好適な薬学的組成物を対象とするが、かかる組成物は、概して、あらゆる種類の動物への投与に好適であることが当業者によって理解されるであろう。組成物を様々な動物への投与に適したものにするために、薬学的組成物の改変が十分に理解されており、当業者の獣医薬理学者は、通常の実験でこのような改変を設計及び／または実行することができる。

【0155】

本明細書で提供されるマクロライドは、投与の簡便性及び投薬量の均一性のために典型的に単位剤形で製剤化される。しかしながら、マクロライドの総1日量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることが理解されるであろう。任意の特定の対象のための特定の治療有効用量レベルは、治療される疾患、障害、または状態、ならびに障害の重症度；使用される特定のマクロライドの活性；使用される特定の組成物；対象の年齢、体重、全体的な健康状態、性別、及び食生活；使用される特定のマクロライドの投与時間、投与経路、及び排泄速度；治療期間；使用される特定のマクロライドと組み合わせるまたは同時に使用される薬物；ならびに医学技術分野において周知の同様の因子を含む様々な因子に依存するであろう。

30

【0156】

本明細書に提供されるマクロライド及び組成物は、経腸（例えば、経口）、非経口、静脈内、筋肉内、動脈内、脊髄内、髄腔内、皮下、脳室内、経皮、皮内、直腸、膣内、腹腔内、局所（粉末、軟膏、クリーム、及び／または点滴による）、粘膜、鼻腔、口腔内、舌下を含む任意の経路によって、気管内滴下、気管支点滴、及び／または吸入によって、及び／または経口スプレー、鼻腔スプレー、及び／またはエアロゾルとして投与され得る。一般に、最も適切な投与経路は、薬剤の性質、治療レジメン、及び／または対象の状態を含む様々な因子に依存するであろう。経口投与は、好ましい投与様式である。しかしながら、ある特定の実施形態では、対象は、経口投与に耐える状態ではない場合があり、したがって、静脈内、筋肉内、及び／または直腸投与も好ましい代替投与様式である。

40

【0157】

有効量は、単回用量（例えば、単回経口用量）または複数回用量（例えば、複数回経口用量）に含まれ得る。ある特定の実施形態では、複数回用量が対象に投与されるか、または組織または細胞に適用されるとき、複数回用量の任意の2つの用量は、本明細書に記載される化合物の異なる量または実質的に同じ量を含む。ある特定の実施形態では、複数の

50

用量が対象に投与されるか、または組織もしくは細胞に適用される場合、複数の用量を対象に投与する、または複数の用量を組織もしくは細胞に適用する頻度は、1日3回投与、1日2回投与、1日1回投与、一日おきに1回投与、3日毎に1回投与、1週間に1回投与、2週間に1回投与、3週間に1回投与、または4週間に1回投与である。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の用量（例えば、単回投与、または複数回投与の任意の用量）は、独立して、0.1 μ g $\sim$ 1 μ g、0.001mg $\sim$ 0.01mg、0.01mg $\sim$ 0.1mg、0.1mg $\sim$ 1mg、1mg $\sim$ 3mg、3mg $\sim$ 10mg、10mg $\sim$ 30mg、30mg $\sim$ 100mg、100mg $\sim$ 300mg、300mg $\sim$ 1,000mg、または1g $\sim$ 10g（両端の値を含む）の本明細書に記載の化合物を含む。

【0158】

本明細書に記載のマクロライドまたは組成物は、1つ以上の追加の治療上活性な薬剤と組み合わせて投与することができることも理解されよう。マクロライドまたは組成物は、1つ以上の追加の治療上活性な薬剤と同時に、その前に、またはその後に投与することができる。一般に、各薬剤は、その薬剤のために決定された用量及び／または時間スケジュールで投与されるであろう。さらに、この組み合わせで利用される追加の治療上活性な薬剤が、単一組成物と一緒に投与され得るか、または異なる組成物で別々に投与され得ることが理解されるであろう。レジメンで用いる特定の組み合わせは、本発明のマクロライドと追加の治療上活性な薬剤との適合性及び／または達成される所望の治療効果を考慮に入れるであろう。一般に、組み合わせて利用される追加の治療上活性な薬剤が、それらが個別に利用されるレベルを超えないレベルで利用されることが予想される。ある特定の実施形態では、組み合わせて利用されるレベルは、個別に利用されるレベルよりも低いであろう。

【0159】

例示的なさらなる治療上活性な薬剤としては、抗生物質、抗ウイルス剤、麻酔剤、抗凝固剤、酵素阻害剤、ステロイド剤、ステロイド性または非ステロイド性炎症剤、抗ヒスタミン剤、免疫抑制剤、抗原、ワクチン、抗体、充血緩和剤、鎮静剤、オピオイド、疼痛緩和剤、鎮痛剤、抗発熱剤、ホルモン、及びプロスタグランジンが挙げられるが、これらに限定されない。治療上活性な薬剤としては、薬物化合物（例えば、米国食品医薬品局（US Food and Drug Administration）によって連邦規則集（Code of Federal Regulations（CFR））に提供されると承認された化合物）、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖、オリゴ糖、多糖、核タンパク質、ムコタンパク質、リボタンパク質、合成ポリペプチドまたはタンパク質、タンパク質に連結された小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、DNA、RNA、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、及び細胞などの小有機分子が挙げられる。

【0160】

ある特定の実施形態では、追加の治療上活性な薬剤は抗生物質である。例示的な抗生物質としては、ペニシリン（例えば、ペニシリン、アモキシシリン）、セファロsporin（例えば、セファレキシン）、マクロライド（例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、トロレアンドマイシン）、フルオロキノロン（例えば、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、オフロキサシン）、スルホンアミド（例えば、コトリモキサゾール、トリメトプリム）、テトラサイクリン（例えば、テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、デメクロマイシン、メタサイクリン、サンサイクリン、ドキシクリン（doxycycline）、オーレオマイシン、テラマイシン、ミノサイクリン、6-デオキシテトラサイクリン、リメサイクリン、メクロサイクリン、メタサイクリン、ロリテトラサイクリン、及びグリシルサイクリン抗生物質（例えば、チゲサイクリン）、アミノグリコシド（例えば、ゲンタマイシン、 Tobramycin、パロモマイシン）、アミノサイクリトール（例えば、スペクチノマイシン）、クロラムフェニコール、スパルソマイシン、及びキヌプリスチン／ダルホプリシン（dalbaprisin）（Syndercid（商標））が挙げられるが、これらに限定されない。

【0161】

本発明はまた、キット（例えば、医薬パック）も包含される。提供されるキットは本発明の医薬組成物またはマクロライドと容器（例えば、バイアル、アンプル、ボトル、シリンジ、及び／またはディスペンサーパッケージ、または他の好適な容器）とを含み得る。ある特定の実施形態では、提供されるキットは、任意に第2の容器をさらに含んでもよく、これは本発明の薬学的組成物またはマクロライドの希釈または懸濁のための薬学的添加剤を含む。ある特定の実施形態では、容器中に提供される本発明の薬学的組成物またはマクロライドと第2の容器とが組み合わされて、1単位の剤形を形成する。

【0162】

治療方法及び使用

本開示は、感染性疾患、例えば、真菌、細菌、ウイルス、または寄生虫感染症の治療のために、及び炎症性状態の治療のために本発明のマクロライドを使用することを企図する。ケトライドは、抗菌活性ならびに抗寄生虫活性を示すことが知られている。例えば、Clark et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2000) 10: 815-819（抗細菌活性）及びLee et al., J. Med. Chem. (2011) 54: 2792-2804（抗細菌及び抗寄生虫活性）を参照されたい。ケトライドは、抗炎症効果を示すことも知られている。例えば、Amsden, Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2005) 55: 10-21（慢性肺炎症症候群）を参照されたい。

【0163】

したがって、本明細書において一般的に記載される通り、感染性疾患を治療する方法が提供され、方法は、有効量の本開示のマクロライドまたはその薬学的に許容される塩をそれを必要とする対象に投与することを含む。このような方法は、インピボで（すなわち対象への投与によって）またはインピトロで（例えば、病原体、組織、または細胞の培養体との接触によって）行うことができる。本明細書で使用される治療には、治療的及び予防的治療が包含される。

【0164】

ある特定の実施形態では、有効量は、治療有効量である。例えば、ある特定の実施形態では、本方法は、対象における感染性疾患の進行を減速させる。ある特定の実施形態では、本方法は感染性疾患に罹患している対象の状態を改善する。ある特定の実施形態では、対象は疑診または確診された感染性疾患を有する。

【0165】

ある特定の実施形態では、有効量は、予防有効量である。例えば、ある特定の実施形態では、方法は感染性疾患を予防するかまたは感染性疾患の可能性を減らし、例えば、ある特定の実施形態では、方法は、感染性疾患を予防するかまたは感染性疾患の可能性を減らすのに十分な量で、本発明のマクロライドをそれを必要とする対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、対象は感染性疾患のリスクがある（例えば、疑診または確診された感染性疾患を有する別の対象に曝露されたか、または病原体に曝露されたか、もしくは曝露されたと考えられる）。

【0166】

別の態様では、病原体増殖を阻害するインピトロの方法が提供され、方法は、有効量の本発明のマクロライドを細胞培養中の病原体（例えば、細菌、ウイルス、真菌、または寄生虫）と接触させることを含む。

【0167】

本明細書で使用される場合、「感染性疾患」及び「微生物感染」は交換可能に使用され、病原体、例えば真菌、細菌、ウイルス、または寄生虫による感染を指す。ある特定の実施形態では、感染性疾患は、他の治療に対して耐性の病原体によって引き起こされる。ある特定の実施形態では、感染性疾患は、多剤寛容または耐性である病原体によって引き起こされ、例えば、感染性疾患は、他の治療の存在下でまたは他の治療の結果として増殖も死滅もしない病原体によって引き起こされる。

【0168】

ある特定の実施形態では、感染性疾患は、細菌感染である。例えば、ある特定の実施形態では、細菌感染を治療する方法が提供され、方法は、有効量の本発明のマクロライドまたはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0169】

ある特定の実施形態では、マクロライドは、特定の細菌分離株に関して、 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、 $25\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、 $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、または $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の平均阻害濃度(MIC)を有する。

【0170】

ある特定の実施形態では、細菌分離株は、アジスロマイシン、クリンダマイシン、テリスロマイシン、エリスロマイシン、スピラマイシンなどの既知の市販のマクロライドに感受性(例えば、それに応答する)か、または耐性である。ある特定の実施形態では、細菌分離株は、既知のマクロライドに対して耐性である。例えば、ある特定の実施形態では、細菌は、エリスロマイシン耐性(ER)である。ある特定の他の実施形態では、細菌は、アジスロマイシン耐性(AR)である。

【0171】

ある特定の実施形態では、細菌感染は、他の抗生物質(例えば、非マクロライド)療法に対して耐性である。例えば、ある特定の実施形態では、病原体は、バンコマイシン耐性(VR)である。ある特定の実施形態では、病原体は、メチシリン耐性(MR)であり、例えば、ある特定の実施形態では、細菌感染は、メチシリン耐性*S. aureus*感染(MRSA感染)である。ある特定の実施形態では、病原体は、キノロン耐性(QR)である。ある特定の実施形態では、病原体は、フルオロキノロン耐性(FR)である。

【0172】

ある特定の実施形態では、細菌分離株は、流出(例えば、*mef*、*msr*)遺伝子型を有する。ある特定の実施形態では、細菌は、メチラーゼ(例えば、*erm*)遺伝子型を有する。ある特定の実施形態では、細菌分離株は、構成的な遺伝子型を有する。ある特定の実施形態では、細菌分離株は、誘導性の遺伝子型を有する。

【0173】

例示的な細菌感染としては、グラム陽性細菌(例えば、*Actinobacteria*門、*Firmicutes*門、または*Tenericutes*門)、グラム陰性細菌(例えば、*Aquificae*門、*Deinococcus-Thermus*門、*Fibrobacteres/Chlorobi/Bacteroidetes*(FCB)門、*Fusobacteria*門、*Gemmatimonadetes*門、*Nitrospirae*門、*Planctomycetes/Verrucomicrobia/Chlamydiae*(PVC)門、*Proteobacteria*門、*Spirochaetes*門、または*Synergistetes*門)、または他の細菌(例えば、*Acidobacteria*門、*Chloroflexi*門、*Chrysiogenetes*門、*Cyanobacteria*門、*Deferribacteres*門、*Dictyoglomi*門、*Thermodesulfobacteria*門、または*Thermotogae*門)による感染が含まれるが、これらに限定されない。

【0174】

ある特定の実施形態では、細菌感染は、グラム陽性細菌による感染である。

【0175】

ある特定の実施形態では、グラム陽性細菌は、*Firmicutes*門の細菌である。

【0176】

ある特定の実施形態では、細菌は、*Firmicutes*門及び*Enterococcus*属のメンバーであり、すなわち、細菌感染は*Enterococcus*感染である。例示的な*Enterococci*細菌としては、*E. avium*、*E. durans*、*E. faecalis*、*E. faecium*、*E. gallinarum*、*E. solitarius*、*E. casseliflavus*、及び*E. raffinosus*が挙げら

れるが、これらに限定されない。

【0177】

ある特定の実施形態では、細菌は *Firmicutes* 門及び *Staphylococcus* 属のメンバーであり、すなわち、細菌感染は *Staphylococcus* 感染である。例示的な *Staphylococci* 細菌としては、*S. arlettae*、*S. aureus*、*S. auricularis*、*S. capitis*、*S. caprae*、*S. carnosus*、*S. chromogenes*、*S. cohi*、*S. condimenti*、*S. croceolyticus*、*S. delphini*、*S. devriesei*、*S. epidermis*、*S. equorum*、*S. felis*、*S. fluroeetti*、*S. gallinarum*、*S. haemolyticus*、*S. hominis*、*S. hyicus*、*S. intermedius*、*S. kloosii*、*S. leei*、*S. lenus*、*S. lugdunensis*、*S. lutrae*、*S. lyticans*、*S. massiliensis*、*S. microti*、*S. muscae*、*S. nepalensis*、*S. pasteurii*、*S. penttenkoferi*、*S. pisci fermentans*、*S. psuedointermedius*、*S. pseudolugdunensis*、*S. pulvereri*、*S. rostri*、*S. saccharolyticus*、*S. saprophyticus*、*S. schleiferi*、*S. sciuri*、*S. simiae*、*S. simulans*、*S. stepanovicii*、*S. succinus*、*S. vitulinus*、*S. warneri*、及び *S. xylosus* が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、*Staphylococcus* 感染は、*S. aureus* 感染である。ある特定の実施形態では、*S. aureus* は、流出（例えば、*mef*、*msr*）遺伝子型を有する。ある特定の実施形態では、*S. aureus* は、メチラーゼ（例えば、*erm*）遺伝子型を有する。

【0178】

ある特定の実施形態では、細菌は、*Firmicutes* 門及び *Bacillus* 属のメンバーであり、すなわち、細菌感染は、*Bacillus* 感染である。例示的な *Bacillus* 細菌としては、*B. alcalophilus*、*B. alvei*、*B. aminovorans*、*B. amyloliquefaciens*、*B. aneurinoliticus*、*B. anthracis*、*B. aquaemaris*、*B. atrophaeus*、*B. boroniphilus*、*B. brevis*、*B. caldolyticus*、*B. centrosporus*、*B. cereus*、*B. circulans*、*B. coagulans*、*B. firmus*、*B. flavothermus*、*B. fusiformis*、*B. globigii*、*B. infernus*、*B. larvae*、*B. laterosporus*、*B. lentus*、*B. licheniformis*、*B. megaterium*、*B. mesentericus*、*B. mucilaginosus*、*B. mycoides*、*B. natto*、*B. pantothenicus*、*B. polymyxa*、*B. pseudoanthracis*、*B. pumilus*、*B. schlegelii*、*B. sphaericus*、*B. sporothermodurans*、*B. stearothermophilus*、*B. subtilis*、*B. thermoglucosidasius*、*B. thuringiensis*、*B. vulgatis*、及び *B. weihenstephanensis* が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、*Bacillus* 感染は、*B. subtilis* 感染である。ある特定の実施形態では、*B. subtilis* は、流出（例えば、*mef*、*msr*）遺伝子型を有する。ある特定の実施形態では、*B. subtilis* は、メチラーゼ（例えば *erm*）遺伝子型を有する。

【0179】

ある特定の実施形態では、細菌は、*Firmicutes* 門及び *Streptococcus* 属のメンバーであり、すなわち、細菌感染は、*Streptococcus* 感染である。例示的な *Streptococcus* 細菌としては、*S. agalactiae*、*S.*

10

20

30

40

50

anginosus, *S. bovis*, *S. canis*, *S. constellatus*, *S. dysgalactiae*, *S. equinus*, *S. iniae*, *S. intermedius*, *S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*, *S. parasanguinis*, *S. peroris*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. rattii*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*, *S. sanguinis*, *S. sobrinus*, *S. suis*, *S. uberis*, *S. vestibularis*, *S. viridans*, 及び *S. zooepidemicus* が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、*Streptococcus* 感染は、*S. pyogenes* 感染である。ある特定の実施形態では、*Streptococcus* 感染は、*S. pneumoniae* 感染である。ある特定の実施形態では、*S. pneumoniae* は、流出（例えば、*mef*、*msr*）遺伝子型を有する。ある特定の実施形態では、*S. pneumoniae* は、メチラーゼ（例えば *erm*）遺伝子型を有する。

10

【0180】

ある特定の実施形態では、細菌は、*Actinobacteria* 門及び *Mycobacterium* 属のメンバーであり、すなわち、細菌感染は、*Mycobacterium* 感染である。例示的な *Mycobacteriaceae* 細菌としては、*M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. gordona*, *M. kansasii*, *M. nonchromogenicum*, *M. terrae*, *M. ulcerans*, *M. simiae*, *M. leprae*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. mucogenicum*, *M. parafortuitum*, 及び *M. vaccae* が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0181】

ある特定の実施形態では、細菌感染は、グラム陰性細菌による感染である。

【0182】

ある特定の実施形態では、グラム陰性細菌は、*Proteobacteria* 門及び *Escherichia* 属の細菌であり、すなわち、細菌感染は、*Escherichia* 感染である。例示的な *Escherichia* 細菌としては、*E. albertii*, *E. blattae*, *E. coli*, *E. fergusonii*, *E. hermannii*, 及び *E. vulneris* が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、*Escherichia* 感染は、*E. coli* 感染である。

30

【0183】

ある特定の実施形態では、グラム陰性細菌は、*Proteobacteria* 門及び *Haemophilus* 属の細菌である。すなわち、細菌感染は、*Haemophilus* 感染である。例示的な *Haemophilus* 細菌としては、*H. aegyptius*, *H. aphrophilus*, *H. avium*, *H. ducreyi*, *H. felis*, *H. haemolyticus*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. paracuniculus*, *H. parahaemolyticus*, *H. pittmanii*, *Haemophilus segnis*, 及び *H. somnus* が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、*Haemophilus* 感染は、*H. influenzae* 感染である。

40

【0184】

ある特定の実施形態では、グラム陰性細菌は、*Proteobacteria* 門及び *Acinetobacter* 属の細菌であり、すなわち、細菌感染は、*Acinetobacter* 感染である。例示的な *Acinetobacter* 細菌としては、*A. baumannii*, *A. haemolyticus*, 及び *A. lwoffii* が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、*Acinetobacter* 感染は、*A. baumannii* 感染である。

【0185】

ある特定の実施形態では、グラム陰性細菌は、*Proteobacteria* 門及び *K*

50

*Lebsiella*属の細菌であり、すなわち、細菌感染は、*Klebsiella*感染である。例示的な*Klebsiella*細菌としては、*K. granulomatis*、*K. oxytoca*、*K. michiganensis*、*K. pneumoniae*、*K. quasipneumoniae*、及び*K. variicola*が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、*Klebsiella*感染は、*K. pneumoniae*感染である。

【0186】

ある特定の実施形態では、グラム陰性細菌は、*Proteobacteria*門及び*Pseudomonas*属の細菌であり、すなわち、細菌感染は、*Pseudomonas*感染である。例示的な*Pseudomonas*細菌としては、*P. aeruginosa*、*P. oryzae*、*P. plecoglossicida*、*P. syringae*、*P. putida*、及び*P. fluorescens*が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、*Pseudomonas*感染は、*P. aeruginosa*感染である。

10

【0187】

ある特定の実施形態では、細菌は非定型細菌であり、すなわち、グラム陽性でもグラム陰性でもない。

【0188】

ある特定の実施形態では、感染性疾患は、寄生虫感染を伴う感染である。それゆえに、ある特定の実施形態では、寄生虫感染を治療する方法が提供され、方法は、有効量の本発明のマクロライドまたはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む。

20

【0189】

ある特定の実施形態では、マクロライドは、特定の寄生虫に関して、50 μ M未満、25 μ M未満、20 μ M未満、10 μ M未満、5 μ M未満、または1 μ M未満のIC₅₀ (μ M)を有する。

【0190】

例示的な寄生虫としては、*Trypanosoma*種（例えば*Trypanosoma cruzi*、*Trypanosoma brucei*）、*Leishmania*種、*Giardia*種、*Trichomonas*種、*Entamoeba*種、*Naegleria*種、*Acanthamoeba*種、*Schistosoma*種、*Plasmodium*種（例えば*P. falciparum*）、*Cryptosporidium*種、*Isospora*種、*Balantidium*種、*Loa Loa*、*Ascaris lumbricoides*、*Dirofilaria immitis*、及び*Toxoplasma*種（例えば*T. gondii*）が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0191】

本明細書で概説されるように、本開示は、有効量の本開示のマクロライドまたはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、炎症状態を治療する方法をさらに提供する。このような方法は、インビボで（すなわち対象への投与によって）またはインビトロで（例えば、病原体、組織、または細胞の培養体との接触によって）行うことができる。本明細書で使用される治療には、治療的及び予防的治療が包含される。

40

【0192】

ある特定の実施形態では、有効量は、治療有効量である。例えば、ある特定の実施形態では、本方法は、対象における炎症状態の進行を減速させる。ある特定の実施形態では、本方法は、炎症状態に罹患している対象の状態を改善する。ある特定の実施形態では、対象は、疑診または確診された炎症状態を有する。

【0193】

ある特定の実施形態では、有効量は、予防有効量である。例えば、ある特定の実施形態では、方法は炎症状態を予防するかまたは炎症状態の可能性を減らし、例えば、ある特定

50

の実施形態では、方法は、炎症状態を予防するかまたは炎症状態の可能性を減らすのに十分な量で、本発明のマクロライドをそれを必要とする対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、対象は、炎症状態のリスクがある。

【0194】

別の態様では、炎症状態を治療するインビトロの方法が提供され、方法は、有効量の本発明のマクロライドを炎症性細胞培養と接触させることを含む。

【0195】

「炎症状態」という用語は、疼痛（*dolor*、有害物質の生成及び神経の刺激による）、熱（*calor*、血管拡張による）、発赤（*rubor*、血管拡張及び血流増加による）、腫脹（*tumor*、液の過剰な流入または限られた流出による）、及び／または機能喪失（*functio laesa*、部分的または完全、一過性または持続性であり得る）の兆候によって特徴付けられる疾患、障害、または状態を指す。炎症は、多くの形態をとり、急性、癒着性、萎縮性、カタル性、慢性、硬変性、びまん性、散在性、滲出性、線維索性、線維性（*fibrosing*）、限局性、肉芽腫性、過形成性、肥厚性、間質性、転移性、壊死性、閉塞性、実質性、線維性（*plastic*）、増殖性（*productive*）、増殖性（*proliferous*）、偽膜性、化膿性、硬化性、漿液性・線維性、漿液性、単純性、特異性、亜急性、化膿性、毒性、外傷性、及び／または潰瘍性の炎症が含まれるが、これらに限定されない。

【0196】

例示的な炎症性状態としては、慢性肺炎症症候群（例えば、びまん性汎呼吸細気管支炎、嚢胞性線維症、喘息、気管支拡張症、及び慢性閉塞性肺疾患）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0197】

ある特定の実施形態では、炎症状態は、急性炎症状態（例えば、感染から生じる炎症）である。ある特定の実施形態では、炎症状態は、慢性炎症状態である。ある特定の実施形態では、炎症状態は、がんに関連する炎症である。

【0198】

定義

化学用語

特定の官能基及び化学用語の定義は、以下で詳細に記載される。化学元素は、*Hand book of Chemistry and Physics*, 75th Ed. 内表紙の元素周期表CAS版に従って同定され、具体的な官能基はそこに記載された通りに一般的に定義される。さらに、有機化学の一般的な法則、さらには特定の官能部分及び反応性は、*Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999、*Smith and March March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001、*Larock, Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989、及び *Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

【0199】

本明細書に記載の化合物は、1つ以上の不斉中心を含み得、したがって、様々な立体異性体形態、例えば、エナンチオマー及び／またはジアステレオマーで存在し得る。例えば、本明細書に記載の化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマーもしくは幾何異性体の形態にあり得るか、またはラセミ混合物及び1つ以上の立体異性体が濃縮された混合物を含む立体異性体の混合物の形態であり得る。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）ならびにキラル塩の形成及び結晶化を含む、当業者に既知の方法によって混合物から単離され得るか、または好ましい異性体は、非対称合成によって調製さ

れ得る。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33: 2725 (1977); Eliel, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 及び Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) を参照されたい。本発明は、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体として、及び代替的に、様々な異性体の混合物として、化合物を包含する。

10

【0200】

式中、

【化138】

は、それにすぐに結合された部分の立体化学指定されていない単結合であり、

【化139】

は、存在しないか、または単結合であり、

【化140】

---または ~~~

20

は、単結合または二重結合である。変数が、多くの可能な置換基と共に一般的に定義される場合、各個々のラジカルは、結合と共にまたは結合なしで定義することができる。例えば、R_{zz}が水素であることができる場合、これは、R_{zz}の定義において、「-H」または「H」として示され得る。

【0201】

別段の記載がない限り、本明細書に示される構造はまた、1つ以上の同位体的に濃縮された原子の存在下でのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置き換え、¹⁹Fの¹⁸Fとの置き換え、または¹²Cの¹³Cもしくは¹⁴Cとの置き換えを除いて、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。かかる化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

30

【0202】

値の範囲が列挙されるときには、範囲内の各値及び部分範囲を包含することが意図されている。例えば、「C₁~10アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁~6、C₁~5、C₁~4、C₁~3、C₁~2、C₂~6、C₂~5、C₂~4、C₂~3、C₃~6、C₃~5、C₃~4、C₄~6、C₄~5、及びC₅~6アルキルを包含することが意図されている。範囲は、例えばC₁~10またはC₁~C₁₀として書き込むことができる。

40

【0203】

「脂肪族」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、及び炭素環式基を指す。同様に、「ヘテロ脂肪族」という用語は、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、及び複素環基を指す。

【0204】

「アルキル」という用語は、1~10個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖飽和炭化水素基のラジカルを指す（「C₁~10アルキル」）。ある特定の実施形態では、アルキル基は、1~9個の炭素原子を有する（「C₁~9アルキル」）。ある特定の実施形態では、アルキル基は、1~8個の炭素原子を有する（「C₁~8アルキル」）。ある特定の実施形態では、アルキル基は、1~7個の炭素原子を有する（「C₁~7アルキル」）。ある特定

50

の実施形態では、アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する（「C₁～₆アルキル」）。ある特定の実施形態では、アルキル基は、1～5個の炭素原子を有する（「C₁～₅アルキル」）。ある特定の実施形態では、アルキル基は、1～4個の炭素原子を有する（「C₁～₄アルキル」）。ある特定の実施形態では、アルキル基は、1～3個の炭素原子を有する（「C₁～₃アルキル」）。ある特定の実施形態では、アルキル基は、1～2個の炭素原子を有する（「C₁～₂アルキル」）。ある特定の実施形態では、アルキル基は、1個の炭素原子を有する（「C₁アルキル」）。ある特定の実施形態では、アルキル基は、2～6個の炭素原子を有する（「C₂～₆アルキル」）。C₁～₆アルキル基の例としては、メチル（C₁）、エチル（C₂）、プロピル（C₃）（例えば、*n*-プロピル、イソプロピル）、ブチル（C₄）（例えば、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル）、ペンチル（C₅）（例えば、*n*-ペンチル、3-ペンタニル、アミル、ネオペンチル、3-メチル-2-ブタニル、第3級アミル）、及びヘキシル（C₆）（例えば、*n*-ヘキシル）が挙げられる。アルキル基の追加の例としては、*n*-ヘプチル（C₇）、*n*-オクチル（C₈）などが挙げられる。別途記載のない限り、アルキル基の各例は、独立して非置換であるか（「非置換アルキル」）、または1つ以上の置換基（例えば、Fなどのハロゲン）で置換されている（「置換アルキル」）。ある特定の実施形態では、アルキル基は、非置換C₁～₁₀アルキル（例えば、非置換C₁～₆アルキル、例えば、-CH₃（Me）、非置換エチル（Et）、非置換プロピル（Pr、例えば、非置換*n*-プロピル（*n*-Pr）、非置換イソプロピル（*i*-Pr）、非置換ブチル（Bu、例えば、非置換*n*-ブチル（*n*-Bu）、非置換*tert*-ブチル（*tert*-Buまたは*t*-Bu）、非置換*sec*-ブチル（*sec*-Bu）、非置換イソブチル（*i*-Bu））である。ある特定の実施形態では、アルキル基は、置換C₁～₁₀アルキル（置換C₁～₆アルキル、例えば、-CF₃、Bnなど）である。

【0205】

「ハロアルキル」という用語は、置換アルキル基であり、水素原子のうちの1つ以上が、独立して、ハロゲン、例えば、フルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードによって置き換えられる。ある特定の実施形態では、ハロアルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する（「C₁～₈ハロアルキル」）。ある特定の実施形態では、ハロアルキル部分は、1～6個の炭素原子を有する（「C₁～₆ハロアルキル」）。ある特定の実施形態では、ハロアルキル部分は、1～4個の炭素原子を有する（「C₁～₄ハロアルキル」）。ある特定の実施形態では、ハロアルキル部分は、1～3個の炭素原子を有する（「C₁～₃ハロアルキル」）。ある特定の実施形態では、ハロアルキル部分は、1～2個の炭素原子を有する（「C₁～₂ハロアルキル」）。ハロアルキル基の例としては、-CF₃、-CF₂CF₃、-CF₂CF₂CF₃、-CCl₃、-CFCl₂、-CF₂Clなどが挙げられる。

【0206】

「アルコキシ」という用語は、式-OR'の部分を指し、式中、R'は本明細書で定義される（C₁～C₆）アルキル部分である。「C_n～_mアルコキシ」または（C_n～C_m）アルコキシという用語は、そのアルキル基がn～m個の炭素を有するアルコキシ基を指す。アルコキシ部分の例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0207】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、式HOR'の部分を指し、式中、R'は本明細書で定義される（C₁～C₆）アルキル部分である。「C_n～_mアルコキシ」または（C_n～C_m）アルコキシという用語は、そのアルキル基がn～m個の炭素を有するアルコキシ基を指す。アルコキシ部分の例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0208】

「ヘテロアルキル」という用語は、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子（例えば、1、2、3、または4個のヘテロ原子）を親鎖内に（すなわち、主鎖の隣接する炭素原子間に挿入されて）及び／または親鎖の1つ以上の末端位置（

10

20

30

40

50

複数可)に置かれてさらに含む、アルキル基を指す。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1~10個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を有する飽和基を指す(「ヘテロC_{1~10}アルキル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1~9個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を有する飽和基を指す(「ヘテロC_{1~9}アルキル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1~8個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC_{1~8}アルキル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1~7個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC_{1~7}アルキル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1~6個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC_{1~6}アルキル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1~5個の炭素原子及び1または2個のヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC_{1~5}アルキル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1~4個の炭素原子及び1または2個のヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC_{1~4}アルキル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1~3個の炭素原子及び1個のヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC_{1~3}アルキル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1~2個の炭素原子及び1個のヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC_{1~2}アルキル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1個の炭素原子及び1個のヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC₁アルキル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に2~6個の炭素原子及び1または2個のヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC_{2~6}アルキル」)。別途記載のない限り、ヘテロアルキル基の各例は、独立して非置換であるか(「非置換ヘテロアルキル」)、または1つ以上の置換基で置換されている(「置換ヘテロアルキル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロC_{1~10}アルキルである。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、置換ヘテロC_{1~10}アルキルである。

【0209】

「アルケニル」という用語は、2~10個の炭素原子及び1つ以上の炭素-炭素二重結合(例えば、1、2、3、または4個の二重結合)を有する直鎖または分岐鎖炭化水素基のラジカルを指す。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、2~9個の炭素原子を有する(「C_{2~9}アルケニル」)。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、2~8個の炭素原子を有する(「C_{2~8}アルケニル」)。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、2~7個の炭素原子を有する(「C_{2~7}アルケニル」)。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、2~6個の炭素原子を有する(「C_{2~6}アルケニル」)。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、2~5個の炭素原子を有する(「C_{2~5}アルケニル」)。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、2~4個の炭素原子を有する(「C_{2~4}アルケニル」)。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、2~3個の炭素原子を有する(「C_{2~3}アルケニル」)。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、2個の炭素原子を有する(「C₂アルケニル」)。1つ以上の炭素-炭素二重結合は、内部(2-ブテニル内など)または末端(1-ブテニル内など)であり得る。C_{2~4}アルケニル基の例としては、エテニル(C₂)、1-プロペニル(C₃)、2-プロペニル(C₃)、1-ブテニル(C₄)、2-ブテニル(C₄)、ブタジエニル(C₄)などが挙げられる。C_{2~6}アルケニル基の例としては、前述のC_{2~4}アルケニル基、ならびにペンテニル(C₅)、ペンタジエニル(C₅)、ヘキセニル(C₆)などが挙げられる。アルケニルの追加の例としては、ヘプテニル(C₇)、オクテニル(C₈)、オクタトリエニル(C₈)などが挙げられる。別途記載のない限り、アルケニル基の各例は、独立して非置換であるか(「非置換アルケニル」)、または1つ以上の置換基で置換されている(「置換アルケニル」)。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、非置換C_{2~10}アルケニルである。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、置換C_{2~10}アルケニルである。アルケニル基では、立体化学が指定されていないC=C二重結合(例えば、-CH=CHCH₃または

10

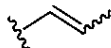
20

30

40

50

【化 1 4 1】



）は、（E）－または（Z）－二重結合であり得る。

【0 2 1 0】

「ヘテロアルケニル」という用語は、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子（例えば、1、2、3、または4個のヘテロ原子）を親鎖内に（すなわち、主鎖の隣接する炭素原子間に挿入されて）及び／または親鎖の1つ以上の末端位置（複数可）に置かれてさらに含む、アルケニル基を指す。ある特定の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に2～10個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1個以上のヘテロ原子を有する基を指す（「ヘテロC_{2～10}アルケニル」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に2～9個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1個以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2～9}アルケニル」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に2～8個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1個以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2～8}アルケニル」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に2～7個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1個以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2～7}アルケニル」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に2～6個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1個以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2～6}アルケニル」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に2～5個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2～5}アルケニル」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に2～4個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2～4}アルケニル」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に2～3個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2～3}アルケニル」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に2～6個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC_{2～6}アルケニル」）。別途記載のない限り、ヘテロアルケニル基の各例は、独立して非置換であるか（「非置換ヘテロアルケニル」）、または1つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアルケニル」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、非置換ヘテロC_{2～10}アルケニルである。ある特定の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、置換ヘテロC_{2～10}アルケニルである。

【0 2 1 1】

「アルキニル」という用語は、2～10個の炭素原子及び1つ以上の炭素－炭素三重結合（例えば、1、2、3、または4個の三重結合）を有する直鎖または分岐鎖炭化水素基のラジカルを指す（「C_{2～10}アルキニル」）。ある特定の実施形態では、アルキニル基は、2～9個の炭素原子を有する（「C_{2～9}アルキニル」）。ある特定の実施形態では、アルキニル基は、2～8個の炭素原子を有する（「C_{2～8}アルキニル」）。ある特定の実施形態では、アルキニル基は、2～7個の炭素原子を有する（「C_{2～7}アルキニル」）。ある特定の実施形態では、アルキニル基は、2～6個の炭素原子を有する（「C_{2～6}アルキニル」）。ある特定の実施形態では、アルキニル基は、2～5個の炭素原子を有する（「C_{2～5}アルキニル」）。ある特定の実施形態では、アルキニル基は、2～4個の炭素原子を有する（「C_{2～4}アルキニル」）。ある特定の実施形態では、アルキニル基は、2～3個の炭素原子を有する（「C_{2～3}アルキニル」）。ある特定の実施形態では、アルキニル基は、2個の炭素原子を有する（「C₂アルキニル」）。1つ以上の炭素－炭素三重結合は、内部（2－ブチニル内など）または末端（1－ブチニル内など）であり得る。C_{2～4}アルキニル基の例としては、限定されないが、エチニル（C₂）、1－プロピニル（C₃）、2－プロピニル（C₃）、1－ブチニル（C₄）、2－ブチニル（C₄）などが挙げられる。C_{2～6}アルキニル基の例としては、前述のC_{2～4}アルキニル基、ならびにペン

チニル (C₅)、ヘキシニル (C₆) などが挙げられる。アルキニルの追加の例としては、ヘプチニル (C₇)、オクチニル (C₈) などが挙げられる。別途記載のない限り、アルキニル基の各例は、独立して非置換であるか (「非置換アルキニル」)、または1つ以上の置換基で置換されている (「置換アルキニル」)。ある特定の実施形態では、アルキニル基は、非置換 C₂~10 アルキニルである。ある特定の実施形態では、アルキニル基は、置換 C₂~10 アルキニルである。

【0212】

「ヘテロアルキニル」という用語は、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子 (例えば、1、2、3、または4個のヘテロ原子) を親鎖内に (すなわち、主鎖の隣接する炭素原子間に挿入されて) 及び／または親鎖の1つ以上の末端位置 (複数可) に置かれてさらに含む、アルキニル基を指す。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に2~10個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1個以上のヘテロ原子を有する基を指す (「ヘテロ C₂~10 アルキニル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に2~9個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1個以上のヘテロ原子を有する (「ヘテロ C₂~9 アルキニル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に2~8個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1個以上のヘテロ原子を有する (「ヘテロ C₂~8 アルキニル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に2~7個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1個以上のヘテロ原子を有する (「ヘテロ C₂~7 アルキニル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に2~6個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1個以上のヘテロ原子を有する (「ヘテロ C₂~6 アルキニル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に2~5個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1または2個のヘテロ原子を有する (「ヘテロ C₂~5 アルキニル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に2~4個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1または2個のヘテロ原子を有する (「ヘテロ C₂~4 アルキニル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に2~3個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1個のヘテロ原子を有する (「ヘテロ C₂~3 アルキニル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に2~6個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1または2個のヘテロ原子を有する (「ヘテロ C₂~6 アルキニル」)。別途記載のない限り、ヘテロアルキニル基の各例は、独立して非置換であるか (「非置換ヘテロアルキニル」)、または1つ以上の置換基で置換されている (「置換ヘテロアルキニル」)。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、非置換ヘテロ C₂~10 アルキニルである。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、置換ヘテロ C₂~10 アルキニルである。

【0213】

「カルボシクリル」または「炭素環式」という用語は、非芳香族環系中に3~14個の環炭素原子 (「C₃~14 カルボシクリル」) 及び0個のヘテロ原子を有する非芳香環状炭化水素基のラジカルを指す。ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、3~10個の環炭素原子を有する (「C₃~10 カルボシクリル」)。ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、3~8個の環炭素原子を有する (「C₃~8 カルボシクリル」)。ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、3~7個の環炭素原子を有する (「C₃~7 カルボシクリル」)。ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、3~6個の環炭素原子を有する (「C₃~6 カルボシクリル」)。ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、4~6個の環炭素原子を有する (「C₄~6 カルボシクリル」)。ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、5~6個の環炭素原子を有する (「C₅~6 カルボシクリル」)。ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、5~10個の環炭素原子を有する (「C₅~10 カルボシクリル」)。例示的な C₃~6 カルボシクリル基は、限定されないが、シクロプロピル (C₃)、シクロプロペニル (C₃)、シクロブチル (C₄)、シクロブテニル (C₄)、シクロペンチル (C₅)、シクロペンテニル (C₅)、シクロヘキシル (C₆)、シクロヘキセニル (C₆)、シクロヘキサジエニル (C₆) などが挙げられる。例示

的なC₃~8カルボシクリル基は、限定されないが、前述のC₃~6カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル(C₇)、シクロヘプテニル(C₇)、シクロヘプタジエニル(C₇)、シクロヘプタトリエニル(C₇)、シクロオクチル(C₈)、シクロオクテニル(C₈)、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル(C₇)、ビスシクロ[2.2.2]オクタニル(C₈)などが挙げられる。例示的なC₃~10カルボシクリル基としては、限定されないが、前述のC₃~8カルボシクリル基、ならびにシクロノニル(C₉)、シクロノネニル(C₉)、シクロデシル(C₁₀)、シクロデセニル(C₁₀)、オクタヒドロ-1H-インデニル(C₉)、デカヒドロナフタレニル(C₁₀)、スピロ[4.5]デカニル(C₁₀)などが挙げられる。前述の例が例示するように、ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、単環式(「単環式カルボシクリル」)または多環式(例えば、縮合、架橋、もしくはスピロ環系、例えば二環式系(「二環式カルボシクリル」)もしくは三環式系(「三環式カルボシクリル」)を含有する)であり、飽和であり得、または1つ以上の炭素-炭素二重もしくは三重結合を含有し得る。「カルボシクリル」はまた、環系を含み、上で定義されたカルボシクリル環は1つ以上のアリールまたはヘテロアリール基と縮合し、結合点はカルボシクリル環上にあり、かかる例では、炭素数は、炭素環式環系中の炭素数を継続して指定する。別途記載のない限り、カルボシクリル基の各例は、独立して非置換であるか(「非置換カルボシクリル」)、または1つ以上の置換基で置換されている(「置換カルボシクリル」)。ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、非置換C₃~14カルボシクリルである。ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、置換C₃~14カルボシクリルである。

【0214】

ある特定の実施形態では、「カルボシクリル」は、3~14個の環炭素原子を有する単環式飽和カルボシクリル基である(「C₃~14シクロアルキル」)。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、3~10個の環炭素原子を有する(「C₃~10シクロアルキル」)。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、3~8個の環炭素原子を有する(「C₃~8シクロアルキル」)。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、3~6個の環炭素原子を有する(「C₃~6シクロアルキル」)。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、4~6個の環炭素原子を有する(「C₄~6シクロアルキル」)。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、5~6個の環炭素原子を有する(「C₅~6シクロアルキル」)。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、5~10個の環炭素原子を有する(「C₅~10シクロアルキル」)。C₅~6シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル(C₅)及びシクロヘキシル(C₆)が挙げられる。C₃~6シクロアルキル基の例としては、前述のC₅~6シクロアルキル基、ならびにシクロプロピル(C₃)及びシクロブチル(C₄)が挙げられる。C₃~8シクロアルキル基の例は、前述のC₃~6シクロアルキル基、ならびにシクロヘプチル(C₇)及びシクロオクチル(C₈)が挙げられる。別途記載のない限り、シクロアルキル基の各例は、独立して非置換であるか(「非置換シクロアルキル」)、または1つ以上の置換基で置換されている(「置換シクロアルキル」)。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、非置換C₃~14シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、置換C₃~14シクロアルキルである。

【0215】

「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」または「複素環式」という用語は、環炭素原子及び1~4個の環ヘテロ原子を有する3~14員飽和または部分不飽和であるが、非芳香族環系のラジカルを指し、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される(「3~14員ヘテロシクリル」)。1つ以上の窒素原子を含むヘテロシクリル基では、結合点は、原子価が許す限り、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式(「単環式ヘテロシクリル」)または多環式(例えば、二環式系(「二環式ヘテロシクリル」)または三環式系(「三環式ヘテロシクリル」)などの縮合、架橋もしくはスピロ環系)のいずれかであり得、飽和であり得るか、または1つ以上の炭素-炭素二重もしくは三重結合を含むことができる。ヘテロシクリル多環式環系は、一方

または両方の環に1つ以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロシクリル」はまた、上で定義されたヘテロシクリル環は、1つ以上のカルボシクリル基と縮合しており、結合点がカルボシクリルもしくはヘテロシクリル環上にある環系、または上で定義されたヘテロシクリル環が1つ以上のアリールもしくはヘテロアリール基と縮合しており、結合点がヘテロシクリル環上にある環系もまた含み、かかる場合には、環員数は、ヘテロシクリル環系中の環員数を継続して指定する。別途記載のない限り、ヘテロシクリルの各例は、独立して、非置換（「非置換ヘテロシクリル」）または1つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロシクリル」）である。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、非置換3～14員ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、置換3～14員ヘテロシクリルである。

【0216】

ある特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有する5～10員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～10員ヘテロシクリル」）。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有する5～8員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～8員ヘテロシクリル」）。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有する5～6員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～6員ヘテロシクリル」）。ある特定の実施形態では、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。ある特定の実施形態では、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。ある特定の実施形態では、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

【0217】

1個のヘテロ原子を含有する例示的な3員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アジリジニル（aziridinyl）、オキシラニル（oxiranyl）、及びチイラニル（thiiranyl）が挙げられる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な4員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アゼチジニル、オキセタニル、及びチエタニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、及びピロリル-2，5-ジオンが挙げられる。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ジオキサニル、オキサチオラニル、及びジチオラニルが挙げられる。3個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、及びチアジアゾリニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、及びチアニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、及びジオキサニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、トリアジナニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な7員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アゼパニル、オキセパニル、及びチエパニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な8員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アゾカニル、オキセカニル、及びチエカニルが挙げられる。例示的な二環式ヘテロシクリル基としては、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロイソクロメニル、デカヒドロナフチリジニル、デカヒドロ-1，8-ナフチリジニル、オクタヒドロピロロ[3，2-b]ピロー

10

20

30

40

50

ル、インドリニル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、クロマニル、クロメニル、1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピニル、1,4,5,7-テトラヒドロピラノ[3,4-b]ピロリル、5,6-ジヒドロ-4H-フロ[3,2-b]ピロリル、6,7-ジヒドロ-5H-フロ[3,2-b]ピラニル、5,7-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピラニル、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル、2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロフロ[3,2-c]ピリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-b]ピリジニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0218】

「アリール」という用語は、芳香環系に提供された6～14個の環炭素原子及び0個のヘテロ原子を有する、単環式または多環式（例えば、二環式または三環式） $4n+2$ 芳香環系（例えば、環式配列で共有された6、10、または14個の π 電子を有する）のラジカルを指す（「 $C_{6\sim14}$ アリール」）。ある特定の実施形態では、アリール基は、6個の環炭素原子を有する（「 C_6 アリール」；例えば、フェニル）。ある特定の実施形態では、アリール基は、10個の環炭素原子を有する（「 C_{10} アリール」；例えば、1-ナフチル及び2-ナフチルなどのナフチル）。ある特定の実施形態では、アリール基は、14個の環炭素原子を有する（「 C_{14} アリール」；例えば、アントラシル）。「アリール」はまた、上で定義されたアリール環が1つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合しており、ラジカルまたは結合点のアリール環上にある環系も含み、かかる場合には、炭素原子数は、アリール環系中の炭素原子数を継続して指定する。別途記載のない限り、アリール基の各例は、独立して非置換であるか（「非置換アリール」）、または1つ以上の置換基で置換されている（「置換アリール」）。ある特定の実施形態では、アリール基は、非置換 $C_{6\sim14}$ アリールである。ある特定の実施形態では、アリール基は、置換 $C_{6\sim14}$ アリールである。

【0219】

「アラルキル」は、「アルキル」の下位集合であり、結合点がアルキル部分上にある、アリール基で置換されたアルキル基を指す。

【0220】

「ヘテロアリール」という用語は、芳香環系に提供された環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有する5～14員の単環式または多環式（例えば、二環式、三環式） $4n+2$ 芳香環系（例えば、環式配列で共有された6、10、または14個の π 電子を有する）のラジカルを指し、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～14員ヘテロアリール」）。1つ以上の窒素原子を含有するヘテロアリール基では、結合点は、原子価が許す限り、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロアリール多環式環系は、一方または両方の環に1つ以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロアリール」はまた、上で定義されたヘテロアリール環が1つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合しており、結合点ヘテロアリール環上にある環系も含み、かかる場合には環員数は、ヘテロアリール環系中の環員数を継続して指定する。「ヘテロアリール」はまた、環系を含み、上で定義されたヘテロアリール環は1つ以上のアリール基と縮合し、結合点はアリールまたはヘテロアリール環上のいずれかにあり、かかる例では、環員数は、縮合多環式（アリール／ヘテロアリール）環系における環員数を指定する。1つの環がヘテロ原子を含有しない多環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）は、結合点はいずれの環、すなわちヘテロ原子を担持する環（例えば2-インドリル）またはヘテロ原子を含有しない環（例えば5-インドリル）上でもあり得る。

【0221】

ある特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供された環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有する5～10員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～10員ヘテロアリール」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供された環炭素原子及び1

～4個の環ヘテロ原子を有する5～8員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～8員ヘテロアリール」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供された環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有する5～6員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～6員ヘテロアリール」）。ある特定の実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。ある特定の実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。ある特定の実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。別途記載のない限り、ヘテロアリール基の各例は、独立して非置換であるか（「非置換ヘテロアリール」）、または1つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアリール」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、非置換5～14員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、置換5～14員ヘテロアリールである。

【0222】

1個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基としては、限定されないが、ピロリル、フラニル、及びチオフェニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、限定されないが、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、及びイソチアゾリルが挙げられる。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、限定されないが、トリアゾリル、オキサジアゾリル、及びチアジアゾリルが挙げられる。4個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、限定されないが、テトラゾリルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基としては、限定されないが、ピリジニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基としては、限定されないが、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニルが挙げられる。3または4個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基としては、限定されないが、それぞれ、トリアジニル及びテトラジニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロアリール基としては、限定されないが、アゼピニル、オキセピニル、及びチエピニルが挙げられる。例示的な5, 6-二環式ヘテロアリール基としては、限定されないが、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニル、及びプリニルが挙げられる。例示的な6, 6-二環式ヘテロアリール基としては、限定されないが、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、及びキナゾリニルが挙げられる。例示的な三環式ヘテロアリール基としては、限定されないが、フェナントリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、及びフェナジニルが挙げられる。

【0223】

「ヘテロアラルキル」は、「アルキル」の下位集合であり、本明細書に定義されるヘテロアリール基で置換された本明細書に定義されるアルキル基を指し、結合点はアルキル部分上にある。

【0224】

接尾辞「エン」を基に添えることは、基が二価部分であることを指示し、例えば、アルキレンはアルキルの二価部分であり、アルケニレンはアルケニルの二価部分であり、アルキニレンはアルキニルの二価部分であり、ヘテロアルキレンはヘテロアルキルの二価部分であり、ヘテロアルケニレンはヘテロアルケニルの二価部分であり、ヘテロアルキニレンはヘテロアルキニルの二価部分であり、カルボシクリレンはカルボシクリルの二価部分であり、ヘテロシクリレンはヘテロシクリルの二価部分であり、アリーレンはアリールの二価部分であり、ヘテロアリーレンはヘテロアリールの二価部分である。

【0225】

基は、別途明示的に提供されない限り、任意に置換されている。「任意に置換された」という用語は、置換または非置換であることを指す。ある特定の実施形態では、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリール基は、任意に置換されている。「任意に置換された」とは、置換または非置換であり得る基を指す（例えば、「置換」もしくは「非置換」アルキル、「置換」もしくは「非置換」アルケニル、「置換」もしくは「非置換」アルキニル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロアルキル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロアルケニル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロアルキニル、「置換」もしくは「非置換」カルボシクリル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクリル、「置換」もしくは「非置換」アリール、または「置換」もしくは「非置換」ヘテロアリール基）。一般に、「置換」という用語は、基に存在する少なくとも1つの水素が、許容される置換基、例えば、置換時に、安定した化合物、例えば、転位、環化、脱離、または他の反応などによって自発的に変換を受けない化合物をもたらす置換基で置き換えられていることを意味する。別途記載のない限り、「置換」された基は、基の1つ以上の置換可能な位置に置換基を有し、任意の所与の構造の2つ以上の位置が置換される際に、置換基は、各位置において同じであるか、または異なるかのいずれかである。「置換」という用語は、有機化合物の全ての許容される置換基による置換を含むことが企図され、安定した化合物の形成をもたらす本明細書に記載される置換基のうちのいずれかを含む。本発明は、安定した化合物に至るためにいずれか及び全てのかかる組み合わせを企図する。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基及び／またはヘテロ原子の原子価を満たし、かつ安定した部分の形成をもたらす本明細書に記載の任意の好適な置換基を有し得る。本発明は、いかなる様式においても、本明細書に記載の例示的な置換基によって限定されるように意図されるものではない。

【0226】

例示的な炭素原子置換基としては、ハロゲン（ハロ）、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3 + \text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$ 、 $\text{C}_{1\sim 10}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 10}$ ペルハロアルキル、 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルキニル、ヘテロ $\text{C}_{1\sim 10}$ アルキル、ヘテロ $\text{C}_{2\sim 10}$ アルケニル、ヘテロ $\text{C}_{2\sim 10}$ アルキニル、 $\text{C}_{3\sim 10}$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $\text{C}_{6\sim 14}$ アリール、及び5～14員ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されず、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、もしくは5個の R^{dd} 基で置換されるか、

または炭素原子上の2つのジェミナル水素が、基=O、=S、=NN(R^bb)₂、=NNR^bbC(=O)R^aa、=NNR^bbC(=O)OR^aa、=NNR^bbS(=O)₂R^aa、=NR^bb、もしくは=NR^ccによって置き換えられ、

R^aaの各例は、独立して、C₁~10アルキル、C₁~10ペルハロアルキル、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、ヘテロC₁~10アルキル、ヘテロC₂~10アルケニル、ヘテロC₂~10アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆~14アリール、及び5~14員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは2つのR^aa基が連結して、3~14員ヘテロシクリルもしくは5~14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、もしくは5つのR^dd基で置換され、

10

R^bbの各例は、独立して、水素、-OH、-OR^aa、-N(R^cc)₂、-CN、-C(=O)R^aa、-C(=O)N(R^cc)₂、-CO₂R^aa、-SO₂R^aa、-C(=NR^cc)OR^aa、-C(=NR^cc)N(R^cc)₂、-SO₂N(R^cc)₂、-SO₂R^cc、-SO₂OR^cc、-SOR^aa、-C(=S)N(R^cc)₂、-C(=O)SR^cc、-C(=S)SR^cc、-P(=O)₂R^aa、-P(=O)(R^aa)₂、-P(=O)₂N(R^cc)₂、-P(=O)(NR^cc)₂、C₁~10アルキル、C₁~10ペルハロアルキル、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、ヘテロC₁~10アルキル、ヘテロC₂~10アルケニル、ヘテロC₂~10アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆~14アリール、及び5~14員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは、2つのR^bb基が連結して、3~14員ヘテロシクリルもしくは5~14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、もしくは5つのR^dd基で置換され、

20

R^ccの各例は、独立して、水素、C₁~10アルキル、C₁~10ペルハロアルキル、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、ヘテロC₁~10アルキル、ヘテロC₂~10アルケニル、ヘテロC₂~10アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆~14アリール、及び5~14員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは2つのR^cc基が連結して、3~14員ヘテロシクリルもしくは5~14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、もしくは5つのR^dd基で置換され、

30

R^ddの各例は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^ee、-ON(R^ff)₂、-N(R^ff)₂、-N(R^ff)₃⁺X⁻、-N(OR^ee)R^ff、-SH、-SR^ee、-SSR^ee、-C(=O)R^ee、-CO₂H、-CO₂R^ee、-OC(=O)R^ee、-OCO₂R^ee、-C(=O)N(R^ff)₂、-OC(=O)N(R^ff)₂、-NR^ffC(=O)R^ee、-NR^ffCO₂R^ee、-NR^ffC(=O)N(R^ff)₂、-C(=NR^ff)OR^ee、-OC(=NR^ff)R^ee、-OC(=NR^ff)OR^ee、-C(=NR^ff)N(R^ff)₂、-OC(=NR^ff)N(R^ff)₂、-NR^ffC(=NR^ff)N(R^ff)₂、-NR^ffSO₂R^ee、-SO₂N(R^ff)₂、-SO₂R^ee、-SO₂OR^ee、-OSO₂R^ee、-S(=O)R^ee、-Si(R^ee)₃、-OSi(R^ee)₃、-C(=S)N(R^ff)₂、-C(=O)SR^ee、-C(=S)SR^ee、-SC(=S)SR^ee、-P(=O)₂R^ee、-P(=O)(R^ee)₂、-OP(=O)(R^ee)₂、-OP(=O)(OR^ee)₂、C₁~6アルキル、C₁~6ペルハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、ヘテロC₁~6アルキル、ヘテロC₂~6アルケニル、ヘテロC₂~6アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリ

40

50

ル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、もしくは5つの R^{gg} 基で置換されるか、あるいは2つのジェミナル R^{dd} 置換基が連結して、 $=O$ もしくは $=S$ を形成し得、

R^{ee} の各例は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、3～10員ヘテロシクリル、及び3～10員ヘテロアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、もしくは5つの R^{gg} 基で置換され、

10

R^{ff} の各例は、独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、3～10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは2つの R^f 基が連結して、3～10員ヘテロシクリルもしくは5～10員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、もしくは5つの R^{gg} 基で置換され、

R^{gg} の各例は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-ON(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_3^+X^-$ 、 $-NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2^+X^-$ 、 $-NH_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N(OC_1 \sim 6 \text{ アルキル})(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(OH)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SS(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-OCO_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})C(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=NH)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=NH)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(=NH)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHOSO_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-OSO_2C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SOC_1 \sim 6$ アルキル、 $-Si(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_3$ 、 $-OSi(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_3$ 、 $-C(=S)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $C(=S)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=S)SC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SC(=S)SC_1 \sim 6$ アルキル、 $-P(=O)_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-P(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(OC_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、3～10員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリールであるか、あるいは2つのジェミナル R^{gg} 置換基が連結して、 $=O$ もしくは $=S$ を形成し得、 X^- は対イオンである。

20

30

40

【0227】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フッ素（フルオロ、 $-F$ ）、塩素（クロロ、 $-Cl$ ）、臭素（ブロモ、 $-Br$ ）、またはヨード（ヨード、 $-I$ ）を指す。

【0228】

50

「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」という用語は、 $-OH$ 基を指す。「置換ヒドロキシル」または「置換ヒドロキシル」という用語は、さらに言うと、親分子に直接結合した酸素原子が、水素以外の基で置換され、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-OP(R^c)_2$ 、 $-OP(R^c)_3$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^c)_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、及び $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ から選択される基を含み、 R^{aa} 、 R^{bb} 、及び R^c は、本明細書に定義される通りである。

10

【0229】

「アミノ」という用語は、 $-NH_2$ 基を指す。「置換アミノ」という用語は、さらに言うと、一置換アミノ、二置換アミノ、または三置換アミノを指す。ある特定の実施形態では、「置換アミノ」は、一置換アミノまたは二置換アミノ基である。

【0230】

「一置換アミノ」という用語は、親分子に直接結合した窒素原子が、1つの水素及び水素以外の1つの基で置換されたアミノ基を指し、 $-NH(R^{bb})$ 、 $-NHC(=O)R^{aa}$ 、 $-NHCO_2R^{aa}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NHCO_2R^{aa}$ 、 $-NHP(=O)(OR^c)_2$ 、及び $-NHP(=O)(NR^{bb})_2$ から選択される基が挙げられ、 R^{aa} 、 R^{bb} 、及び R^c は、本明細書に定義される通りであり、基 $-NH(R^{bb})$ の R^{bb} は水素ではない。

20

【0231】

「二置換アミノ」という用語は、親分子に直接結合した窒素原子が水素以外の2つの基で置換されたアミノ基を指し、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^c)_2$ 、及び $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ から選択される基を含み、 R^{aa} 、 R^{bb} 、及び R^c は、本明細書に定義される通りであり、ただし親分子に直接的に結合した窒素原子は水素によって置換されない。

【0232】

「三置換アミノ」という用語は、親分子に直接結合した窒素原子が3つの基で置換されたアミノ基を指し、 $-N(R^{bb})_3$ 及び $-N(R^{bb})_3^+X^-$ から選択される基を含み、式中、 R^{bb} 及び X^- は、本明細書に定義される通りであるアミノ基を指す。

30

【0233】

本明細書で使用する場合、「アミノアルキル」という用語は、本明細書に定義されるアルキル基を通じて親分子部分に付加された、本明細書に定義されるアミノ基を指す。「置換アミノアルキル」は、アルキル基を通じて親分子部分に付加された、本明細書に定義される一置換アミノ、二置換アミノ、または三置換アミノ基を含む。基のアルキル部分は、置換または非置換であり得る。

【0234】

「スルホニル」という用語は、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、及び $-SO_2OR^{aa}$ から選択される基を指し、 R^{aa} 及び R^{bb} は、本明細書に定義される通りである。

40

【0235】

「スルフィニル」という用語は、基 $-S(=O)R^{aa}$ を指し、式中、 R^{aa} は、本明細書に定義される通りである。

【0236】

「アシル」という用語は、一般式 $-C(=O)R^{X1}$ 、 $-C(=O)OR^{X1}$ 、 $-C(=O)-O-C(=O)R^{X1}$ 、 $-C(=O)SR^{X1}$ 、 $-C(=O)N(R^{X1})_2$ 、 $-C(=S)R^{X1}$ 、 $-C(=S)N(R^{X1})_2$ 、ならびに $-C(=S)S(R^{X1})$ 、 $-C$

50

($=NR^{X1}$) R^{X1} 、 $-C(=NR^{X1})OR^{X1}$ 、 $-C(=NR^{X1})SR^{X1}$ 、及び
 $-C(=NR^{X1})N(R^{X1})_2$ を有する基を指し、式中、 R^{X1} は、水素、ハロゲン、置
 換もしくは非置換ヒドロキシル、置換もしくは非置換チオール、置換もしくは非置換アミ
 ノ、置換もしくは非置換アシル、環状もしくは非環状、置換もしくは非置換、分岐もしくは
 非分岐脂肪族、環状もしくは非環状、置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐ヘテロ
 脂肪族、環状もしくは非環状、置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐アルキル、環状
 もしくは非環状、置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐アルケニル、置換もしくは非
 置換アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、脂
 肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオ
 キシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキ
 シ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、モノ脂肪族
 アミノもしくはジ脂肪族アミノ、モノヘテロ脂肪族アミノもしくはジヘテロ脂肪族アミ
 ノ、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、モノヘテロアルキルアミノもしくは
 ジヘテロアルキルアミノ、モノアリールアミノもしくはジアリールアミノ、またはモノヘ
 テロアリールアミノもしくはジヘテロアリールアミノであるか、あるいは2つの R^{X1}
 基が一緒になって、5～6員複素環を形成する。例示的なアシル基としては、アルデヒド
 ($-CHO$)、カルボン酸($-CO_2H$)、ケトン、ハロゲン化アシル、エステル、アミ
 ド、イミン、カーボネート、カルバメート、及び尿素が挙げられる。アシル置換基として
 は、安定した部分(例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族
 、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキシ、イミノ、チオキシ、シアノ、
 イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、
 ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロ
 アリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オ
 キシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ
 、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ
 、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなど、これらのそれぞれは
 、さらに置換されても、または置換されなくてもよい)の形成をもたらす、本明細書に記
 載の置換基のうちのいずれかが挙げられるが、これらに限定されない。

【0237】

「シリル」という用語は、 $-Si(R^{aa})_3$ 基を指し、式中、 R^{aa} は、本明細書に定
 義される通りである。

【0238】

「オキシ」という用語は基=Oを指し、「チオキシ」という用語は基=Sを指す。

【0239】

窒素原子は、原子価が許す限り置換または非置換であり得、第1級、第2級、第3級、
 及び第4級窒素原子を含み得る。例示的な窒素原子置換基としては、水素、 $-OH$ 、 $-O$
 R^{aa} 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、
 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$
 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2$
 OR^{cc} 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=$
 $S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})$
 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 $C_{1\sim10}$ アルキル、 $C_{1\sim10}$ ペルハロアルキル、
 $C_{2\sim10}$ アルケニル、 $C_{2\sim10}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1\sim10}$ アルキル、ヘテロ $C_{2\sim10}$
 アルケニル、ヘテロ $C_{2\sim10}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ カルボシクリル、3～14員ヘテロ
 シクリル、 $C_{6\sim14}$ アリール、及び5～14員ヘテロアリールが挙げられるが、これらに
 限定されず、あるいはN原子に結合した2つの R^{cc} 基が連結して、3～14員ヘテロシ
 クリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキ
 ニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロ
 シクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して0、1、2、3、4、または5つ
 の R^{dd} 基で置換され、 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 、及び R^{dd} は、上で定義された通りであ

る。

【0240】

ある特定の実施形態では、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基（本明細書では「アミノ保護基」とも称される）である。窒素保護基としては、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $C_1\sim 10$ アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル）、 $C_2\sim 10$ アルケニル、 $C_2\sim 10$ アルキニル、ヘテロ $C_1\sim 10$ アルキル、ヘテロ $C_2\sim 10$ アルケニル、ヘテロ $C_2\sim 10$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_6\sim 14$ アリアル、及び5～14員ヘテロアリアル基が挙げられるが、これらに限定されず、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリアル、及びヘテロアリアルは、独立して、0、1、2、3、4、または5つの R^{dd} 基で置換され、 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 、及び R^{dd} は、本明細書に定義される通りである。窒素保護基は、当該技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれる、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されるものを含む。

【0241】

例えば、窒素保護基、例えばアミド基（例えば $-C(=O)R^{aa}$ ）としては、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3-フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p-フェニルベンズアミド、o-ニトロフェニルアセトアミド、o-ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N'-ジチオベンジルオキシアシルアミノ)アセトアミド、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3-(o-ニトロフェニル)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4-クロロブタンアミド、3-メチル-3-ニトロブタンアミド、o-ニトロシンアミド、N-アセチルメチオニン誘導体、o-ニトロベンズアミド、及びo-(ベンゾイルオキシメチル)ベンズアミドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0242】

窒素保護基、例えばカルバメート基（例えば $-C(=O)OR^{aa}$ ）としては、メチルカルバメート、エチルカルバメート、9-フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバメート、9-(2,7-ジブromo)フルオロエニルメチルカルバメート、2,7-ジ-tert-ブチル-[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10,10-テトラヒドロチオキサンチル)]メチルカルバメート(DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバメート(Phenoc)、2,2,2-トリクロロエチルカルバメート(Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバメート(Teoc)、2-フェニルエチルカルバメート(hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバメート(Adpoc)、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバメート、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチルカルバメート(DB-tert-BOC)、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバメート(TCBOC)、1-メチル-1-(4-ビフェニリル)エチルカルバメート(Bpoc)、1-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバメート(t-Bumeoc)、2-(2'-及び4'-ピリジル)エチルカルバメート(Pyoc)、2-(N,N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバメート、tert-ブチルカルバメート(BOCまたはBoc)、1-アダマンチルカルバメート(Adoc)、ビニルカルバメート(Voc)

)、アリルカルバメート (A l l o c)、1-イソプロピルアリルカルバメート (I p a o c)、シンナミルカルバメート (C o c)、4-ニトロシンナミルカルバメート (N o c)、8-キノリルカルバメート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート (C b z)、p-メトキシベンジルカルバメート (M o z)、p-ニトロベンジルカルバメート、p-ブロモベンジルカルバメート、p-クロロベンジルカルバメート、2, 4-ジクロロベンジルカルバメート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバメート (M s z)、9-アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、2-メチルチオエチルカルバメート、2-メチルスルホニルエチルカルバメート、2-(p-トルエンスルホニル)エチルカルバメート、[2-(1, 3-ジチアニル)]メチルカルバメート (D m o c)、4-メチルチオフエニルカルバメート (M t p c)、2, 4-ジメチルチオフエニルカルバメート (B m p c)、2-ホスホニオエチルカルバメート (P e o c)、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート (P p o c)、1, 1-ジメチル-2-シアノエチルカルバメート、m-クロロ-p-アシルオキシベンジルカルバメート、p-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバメート、5-ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバメート、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルカルバメート (T c r o c)、m-ニトロフェニルカルバメート、3, 5-ジメトキシベンジルカルバメート、o-ニトロベンジルカルバメート、3, 4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルカルバメート、フェニル(o-ニトロフェニル)メチルカルバメート、t-アミルカルバメート、S-ベンジルチオカルバメート、p-シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、p-デシルオキシベンジルカルバメート、2, 2-ジメトキシアシルビニルカルバメート、o-(N, N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバメート、1, 1-ジメチル-3-(N, N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバメート、1, 1-ジメチルプロピニルカルバメート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバメート、2-フラニルメチルカルバメート、2-ヨードエチルカルバメート、イソボリニル(i s o b o r y n l)カルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、p-(p'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバメート、1-メチルシクロブチルカルバメート、1-メチルシクロヘキシルカルバメート、1-メチル-1-シクロプロピルメチルカルバメート、1-メチル-1-(3, 5-ジメトキシフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-(p-フェニルアゾフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-フェニルエチルカルバメート、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチルカルバメート、フェニルカルバメート、p-(フェニルアゾ)ベンジルカルバメート、2, 4, 6-トリ-t-ブチルフェニルカルバメート、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバメート、及びび2, 4, 6-トリメチルベンジルカルバメートが挙げられるが、これらに限定されない。

【0243】

窒素保護基、例えばスルホンアミド基(例えば-S(=O)₂R^{aa})としては、p-トルエンスルホンアミド(T s)、ベンゼンスルホンアミド、2, 3, 6, -トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(M t r)、2, 4, 6-トリメトキシベンゼンスルホンアミド(M t b)、2, 6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(P m e)、2, 3, 5, 6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(M t e)、4-メトキシベンゼンスルホンアミド(M b s)、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホンアミド(M t s)、2, 6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド(i M d s)、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド(P m c)、メタンスルホンアミド(M s)、β-トリメチルシリルエタンスルホンアミド(S E S)、9-アントラセンスルホンアミド、4-(4', 8'-ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド(D N M B S)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、及びフェナシルスルホンアミドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0244】

他の窒素保護基としては、フェノチアジニル-(10)-アシル誘導体、N'-p-トル

10

20

30

40

50

エンスルホニルアミノアシル誘導体、N'-フェニルアミノチオアシル誘導体、N-ベンゾ
 イルフェニルアラニル誘導体、N-アセチルメチオニン誘導体、4,5-ジフェニル-3
 -オキサゾリン-2-オン、N-フタルイミド、N-ジチアスクシンイミド (Dts)、
 N-2,3-ジフェニルマレイミド、N-2,5-ジメチルピロール、N-1,1,4,
 4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物 (STABASE)、5-置換1,
 3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、5-置換1,3-ジベン
 ジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3,5-ジニトロ-
 4-ピリドン、N-メチルアミン、N-アリルアミン、N-[2-(トリメチルシリル)
 エトキシ]メチルアミン (SEM)、N-3-アセトキシプロピルアミン、N-(1-イ
 ソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-ピローリン (pyroolin)-3-イル
)アミン、第4級アンモニウム塩、N-ベンジルアミン、N-ジ(4-メトキシフェニル
)メチルアミン、N-5-ジベンゾスベリル (dibenzosuberlyl)アミン、
 N-トリフェニルメチルアミン (Tr)、N-[(4-メトキシフェニル)ジフェニルメ
 チル]アミン (MMTr)、N-9-フェニルフルオレニルアミン (PhF)、N-2,
 7-ジクロロ-9-フルオレニルメチレンアミン、N-フェロセニルメチルアミノ (Fc
 m)、N-2-ピコリルアミノN'-オキシド、N-1,1-ジメチルチオメチレンアミン
 、N-ベンジリデンアミン、N-p-メトキシベンジリデンアミン、N-ジフェニルメチ
 レンアミン、N-[(2-ピリジル)メチル]メチレンアミン、N-(N',N'-ジメ
 チルアミノメチレン)アミン、N,N'-イソプロピリデンジアミン、N-p-ニトロベン
 ジリデンアミン、N-サリチリデンアミン、N-5-クロロサリチリデンアミン、N-(
 5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンアミン、N-シクロヘキシリデ
 ンアミン、N-(5,5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル)アミン、N-
 ボラン誘導体、N-ジフェニルボロン酸誘導体、N-[フェニル(ペンタアシルクロムま
 たはタングステン)アシル]アミン、N-銅キレート、N-亜鉛キレート、N-ニトロア
 ミン、N-ニトロソアミン、アミンN-オキシド、ジフェニルホスフィンアミド (Dpp
)、ジメチルチオホスフィンアミド (Mpt)、ジフェニルチオホスフィンアミド (Pp
 t)、ジアルキルホスホロアミダート、ジベンジルホスホロアミダート、ジフェニルホス
 ホロアミダート、ベンゼンスルフェンアミド、o-ニトロベンゼンスルフェンアミド (N
 ps)、2,4-ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェン
 アミド、2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスル
 フェンアミド、及び3-ニトロピリジンスルフェンアミド (Npys)が挙げられるが、
 これらに限定されない。

【0245】

ある特定の実施形態では、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基（本明細書では
 「ヒドロキシル保護基」とも称される）である。酸素保護基としては、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N$
 $(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^c)$
 $(R^c)_2$ 、 $-P(R^c)_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^c)_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、及び $-P(=O)(NR^{bb})_2$ が挙
 げられるが、これらに限定されず、 R^{aa} 、 R^{bb} 、及び R^c は、本明細書に定義される
 通りである。酸素保護基は、当該技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込ま
 れる、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, Jo
 hn Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されるものを含む。

【0246】

例示的な酸素保護基としては、メチル、メトキシメチル (MOM)、メチルチオメチ
 ル (MTM)、t-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル (S
 MOM)、ベンジルオキシメチル (BOM)、p-メトキシベンジルオキシメチル (PM
 BM)、(4-メトキシフェノキシ)メチル (p-AOM)、グアイアコールメチル (G

UM)、 ϵ -ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル(POM)、シロキシメチル、
 2-メトキシエトキシメチル(MEM)、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス
 (2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEMOR)、
 テトラヒドロピラニル(THP)、3-ブromoテトラヒドロピラニル、テトラヒド
 ロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル(M
 THP)、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラ
 ニルS、S-ジオキシド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシ
 ピペリジン-4-イル(CTMP)、1,4-ジオキサ-2-イル、テトラヒドロフラ
 ニル、テトラヒドロチオフラニル、2,3,3a,4,5,6,7,7a-オクタヒドロ
 -7,8,8-トリメチル-4,7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-エトキシエチル
 10
 ル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル
 -1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、
 2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)
 エチル、 ϵ -ブチル、アリル、p-クロロフェニル、p-メトキシフェニル、2,4-
 ジニトロフェニル、ベンジル(Bn)、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベン
 ジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、p-ハロベンジル、2,6-ジクロロ
 ベンジル、p-シアノベンジル、p-フェニルベンジル、2-ピコリル、4-ピコリル、
 3-メチル-2-ピコリルN-オキシド、ジフェニルメチル、p,p'-ジニトロベンズヒ
 ドリル、5-ジベンゾスベリル(dibenzosuberlyl)、トリフェニルメチル
 20
 、 α -ナフチルジフェニルメチル、p-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(p-メ
 トキシフェニル)フェニルメチル、トリ(p-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-ブ
 ロモフェナシルオキシフェニル)ジフェニルメチル、4,4',4''-トリス(4,5-ジク
 ロロフタルイミドフェニル)メチル、4,4',4''-トリス(レブリノイルオキシフェニ
 ル)メチル、4,4',4''-トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、3-(イミダ
 ゴール-1-イル)ビス(4',4''-ジメトキシフェニル)メチル、1,1-ビス(4-
 メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、9-アントリル、9-(9-フェニル)キサ
 ンテニル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリル、1,3-ベンゾジチオラン
 -2-イル、ベンゾイソチアゾリルS、S-ジオキシド、トリメチルシリル(TMS)、
 トリエチルシリル(TES)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、ジメチルイソプロ
 ピルシリル(IPDMS)、ジエチルイソプロピルシリル(DEIPS)、ジメチルテキ
 シルシリル、 ϵ -ブチルジメチルシリル(TBDMS)、 ϵ -ブチルジフェニルシリル(
 30
 TBDPS)、トリベンジルシリル、トリ-p-キシリルシリル、トリフェニルシリル、
 ジフェニルメチルシリル(DPMS)、 ϵ -ブチルメトキシフェニルシリル(TBMPS)
)、ギ酸、ギ酸ベンゾイル、酢酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、トリフ
 ルオロ酢酸、メトキシ酢酸、トリフェニルメトキシ酢酸、フェノキシ酢酸、p-クロロフ
 エノキシ酢酸、3-フェニルプロピオン酸、4-オキソペンタノアート(レブリナート)
 、4,4-(エチレンジオ)ペンタノアート(レブリノイルジチオアセタール)、ピバ
 ロエート(pivaloate)、アダマントエート(adamantoate)、クロ
 トン酸、4-メトキシクロトン酸、安息香酸、p-フェニル安息香酸、2,4,6-トリ
 メチル安息香酸(メシト酸)、メチルカーボネート、9-フルオレニルメチルカーボネート
 40
 (Fmoc)、エチルカーボネート、2,2,2-トリクロロエチルカーボネート(Troc)、
 2-(トリメチルシリル)エチルカーボネート(TMSEC)、2-(フェニ
 ルスルホニル)エチルカーボネート(Psec)、2-(トリフェニルホスホニオ)エチ
 ルカーボネート(Peoc)、イソブチルカーボネート、ビニルカーボネート、アリルカ
 ーボネート、 ϵ -ブチルカーボネート(BOCまたはBoc)、p-ニトロフェニルカー
 ボネート、ベンジルカーボネート、p-メトキシベンジルカーボネート、3,4-ジメ
 トキシベンジルカーボネート、o-ニトロベンジルカーボネート、p-ニトロベンジルカー
 ボネート、S-ベンジルチオカーボネート、4-エトキシ-1-ナフトチル(napth
 thyl)カーボネート、メチルジチオカーボネート、2-ヨード安息香酸、4-アジド
 ブチレート、4-ニトロ-4-メチルペンタノアート、o-(ジブromoメチル)安息香酸
 50

、2-ホルミルベンゼンスルホン酸、2-(メチルチオメトキシ)エチル、4-(メチルチオメトキシ)酪酸、2-(メチルチオメトキシメチル)安息香酸、2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ酢酸、2,6-ジクロロ-4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノキシ酢酸、2,4-ビス(1,1-ジメチルプロピル)フェノキシ酢酸、クロロジフェニル酢酸、イソ酪酸、モノスクシノアート(monosuccinoate)、(E)-2-メチル-2-ブテン酸、o-(メトキシアシル)安息香酸、 α -ナフトエ酸、硝酸、アルキルN, N, N', N'-テトラメチルホスホロジアミダート、アルキルN-フェニルカルバメート、ホウ酸、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル2,4-ジニトロフェニルスルフェン酸、硫酸、メタンスルホン酸(メシレート)、ベンジルスルホン酸、及びトシル酸(Ts)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0247】

ある実施形態では、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基(「チオール保護基」とも称される)である。硫黄保護基としては、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、及び $-P(=O)(NR^{bb})_2$ が挙げられるが、これらに限定されず、 R^{aa} 、 R^{bb} 、及び R^{cc} は、本明細書に定義される通りである。硫黄保護基は、当該技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれる、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されるものを含む。

20

【0248】

本明細書で使用される場合、「脱離基」(LG)は、当分野において理解される用語であり、異種結合開裂において一対の電子を持って出て行く分子断片を指し、分子断片はアニオンまたは中性の分子である。本明細書で使用される場合、脱離基は、求核試薬で置換することができる原子または基であり得る。例えば、Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502)を参照されたい。例示的な脱離基としては、ハロ(例えば、クロロ、ブロモ、ヨード)、 $-OR^{aa}$ (カルボニル基に結合しているとき、 R^{aa} は本明細書に定義される通りである)、 $-O(C=O)R^{LG}$ 、または $-O(SO)_2R^{LG}$ (例えば、トシル、メシル、ベシル)が挙げられるが、これらに限定されず、 R^{LG} は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、脱離基はハロゲンである。ある特定の実施形態では、脱離基はIである。

30

【0249】

本明細書で使用される場合、語句「少なくとも1つの実例」の使用は、1、2、3、4、またはそれ以上の実例を指すが、例えば、1~4、1~3、1~2、2~4、2~3、または3~4(両端の値を含む)の実例を含む範囲も包含する。

【0250】

「非水素基」とは、具体的な変数について定義される、水素ではないいずれかの基を指す。

40

【0251】

「炭水化物」または「糖類」という用語は、多価アルコールのアルデヒドまたはケトン誘導体を指す。炭水化物としては、比較的小さい分子(例えば、糖)を有する化合物、ならびに巨大分子または高分子物質(例えば、デンプン、グリコーゲン、及びセルロース多糖)が挙げられる。「糖」という用語は、単糖類、二糖類、または多糖類を指す。単糖類は、それらをより小さな炭水化物に加水分解することができない点で、最も単純な炭水化物である。ほとんどの単糖類は、一般式 $C_yH_{2y}O_y$ (例えば、 $C_6H_{12}O_6$ (ブドウ糖などのヘキソース))によって表すことができ、式中、yは、3以上の整数である。上

50

述の一般式で表されないある特定の多価アルコールもまた、単糖類と見なされ得る。例えば、デオキシリボースは、式 $C_5H_{10}O_4$ のものであり、単糖類である。単糖類は通常、5 または 6 個の炭素原子からなり、受容的には (receptively) ペントース及びヘキソースと称される。単糖類がアルデヒドを含有する場合、アルドースと称され、ケトン含有する場合、ケトースと称される。単糖類はまた、アルドースまたはケトース形態の 3 個、4 個、または 7 個の炭素原子から構成されてもよく、それぞれ、トリオース、テトロース、及びヘプトースと称される。グリセルアルデヒド及びジヒドロキシアセトン は、それぞれ、アルドトリオース及びケトトリオース糖であると見なされる。アルドテトロース糖の例としては、エリスロース及びトレロースが挙げられ、ケトテトロース糖としては、エリスルロースが挙げられる。アルドペントース糖としては、リボース、アラビノース、キシロース、及びリキソースが含まれ、ケトペントース糖としては、リブロース、アラブロース、キシルロース、及びリキソースが挙げられる。アルドヘキソース糖の例としては、グルコース（例えば、デキストロース）、マンノース、ガラクトース、アロース、アルトロース、タロース、グロース、及びイドースが挙げられ、ケトヘキソース糖としては、フルクトース、プシコース、ソルボース、及びタガトースが挙げられる。ケトヘプトース糖としては、セドヘプトロースが挙げられる。第 1 及び最後の炭素を除いて、ヒドロキシル基 ($-OH$) を有する単糖類の各炭素原子は非対称であり、炭素原子を 2 つの可能な構成 (R または S) を有する立体中心とする。この非対称性のために、任意の所与の単糖式に対していくつかの異性体が存在し得る。アルドヘキソース d-グルコースは、例えば、式 $C_6H_{12}O_6$ を有し、その 6 個の炭素原子のうちの 2 個を除く全てが立体原性であり、d-グルコースを 16 個の（すなわち、 2^4 個の）可能な立体異性体の 1 つにする。d または l の割り当ては、カルボニル基から最も遠い非対称炭素の配向に従って行われる：標準的なフィッシャー投影では、ヒドロキシル基が右側にある場合、分子は d 糖であり、そうでなければ l 糖である。直鎖単糖のアルデヒドまたはケトン基は、異なる炭素原子上のヒドロキシル基と可逆的に反応して、ヘミアセタールまたはヘミケタールを形成し、2 個の炭素原子間の酸素架橋を有する複素環を形成する。5 個及び 6 個の原子を有する環は、それぞれフラノース形態及びピラノース形態と呼ばれ、直鎖形態と平衡して存在する。直鎖形態から環状形態への変換の間、アノマー炭素と呼ばれるカルボニル酸素を含有する炭素原子は、2 つの可能な構成を有する立体中心となる。すなわち、酸素原子は、環の平面の上または下のいずれかの位置を取ってもよい。得られる可能性のある一対の立体異性体は、アノマーと呼ばれる。α アノマーでは、アノマー炭素上の $-OH$ 置換基は、 $-CH_2OH$ 側分岐から環の反対側（トランス）にある。 $-CH_2OH$ 置換基とアノマー型ヒドロキシルが環の平面の同じ側（シス）にある代替形態は、β アノマーと呼ばれる。2 つ以上の結合単糖類単位を含む炭水化物は、それぞれ、二糖類または多糖類（例えば、三糖類）と呼ばれる。脱水反応を介して形成されたグリコシド結合として知られている共有結合によって一緒に結合した 2 つ以上の単糖単位は、1 つの単糖からの水素原子及び別の単糖からのヒドロキシル基の喪失をもたらす。例示的な二糖類としては、スクロース、ラクツロース、ラクトース、マルトース、イソマルトース、トレハロース、セロビオース、キシロビオース、ラミナリビオース、ゲンチオビオース、マンノビオース、メリビオース、ニゲロース、またはルチノースが挙げられる。例示的な三糖としては、イソマルトトリオース、ニゲロトリオース、マルトトリオース、メレジトース、マルトトリウロース、ラフィノース、及びケストースが挙げられるが、これらに限定されない。炭水化物という用語はまた、本明細書に記載される炭水化物の他の天然または合成立体異性体を含む。

【0252】

これら及び他の例示的な置換基は、発明を実施するための形態、実施例、及び特許請求の範囲にさらに詳細に記載されている。本発明は、置換基の上の例示的な列挙によっていかなる様式においても限定されるように意図されるものではない。

【0253】

他の定義

本明細書で使用される場合、「塩」という用語は、いずれか及び全ての塩を指し、薬学

10

20

30

40

50

的に許容される塩を包含する。

【0254】

「薬学的に許容される塩」という用語は、正しい医学的判断の範囲内において、ヒト及びより下等な動物の組織と接触する使用にとって好適であって、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答などがなく、適当な効果／リスク比に見合った塩を指す。薬学的に許容される塩は、当該技術分野で周知である。例えば、Bergeらは、参照により本明細書に組み込まれるJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19に薬学的に許容される塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、好適な無機及び有機の酸及び塩基に由来するものを含む。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、アミノ基の塩であり、無機酸、例えば塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸によって、または有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸によって、あるいは、当分野において用いられる他の方法、例えばイオン交換を用いることによって形成される。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタプロピオン酸塩、ニグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基に由来する塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、及び $N^+(C_1\sim 4 \text{ アルキル})_4^-$ 塩が挙げられる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらなる薬学的に許容される塩としては、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、及びアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成される非毒性アンモニウム、第4級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。

【0255】

「溶媒和物」という用語は、通常、溶媒分解反応によって、溶媒と会合する化合物またはその塩の形態を指す。この物理的会合は、水素結合を含み得る。従来の溶媒としては、水、メタノール、エタノール、酢酸、DMSO、THF、ジエチルエーテルなどが挙げられる。本明細書に記載の化合物は、例えば、結晶形態で調製され得、溶媒和物化され得る。好適な溶媒和物としては、薬学的に許容される溶媒和物が含まれ、さらに化学量論的溶媒和物及び非化学量論的溶媒和物の両方が含まれる。ある特定の事例において、溶媒和物は、例えば1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれるときに単離することができる。「溶媒和物」は、溶液相及び単離可能な溶媒和物の両方を包含する。代表的な溶媒和物としては、水和物、エタノール和物(ethanolates)、及びメタノール和物(methanolates)が挙げられる。

【0256】

「水和物」という用語は、水と会合する化合物を指す。典型的には、化合物の水和物中に含まれる水分子の数は、水和物中の化合物分子の数に対して一定の比率にある。したがって、化合物の水和物は、例えば、一般式 $R \cdot xH_2O$ によって表され得、式中、Rは化合物であり、xは0より大きい数である。所与の化合物は、例えば、一水和物(xは1)、より低い水和物(xは、0より大きく、かつ1より小さい数であり、例えば、半水和物($R \cdot 0.5H_2O$))、及び多水和物(xは、1より大きい数であり、例えば、二水和物($R \cdot 2H_2O$)、及び六水和物($R \cdot 6H_2O$))を含む、2つ以上の種類の水和物

10

20

30

40

50

を形成し得る。

【0257】

「互変異性体」または「互変異性の」という用語は、水素原子の少なくとも1つの正式な移動及び価数の少なくとも1つの変化（例えば、単結合から二重結合への、三重結合から単結合への、またはその逆）から生じる2つ以上の相互変換可能な化合物を指す。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒、及びpHを含む、いくつかの因子に依存する。互変異性化（すなわち、互変異性体対を提供する反応）は、酸または塩基によって触媒され得る。例示的な互変異性化としては、ケトからエノールへ、アミドからイミドへ、ラクタムからラクチムへ、エナミンからイミンへ、及びエナミンから（異なるエナミンへ）の互変異性化が挙げられる。

10

【0258】

同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質または配列または空間におけるそれらの原子の配置が異なる化合物は、「異性体」と称されるべきである。空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と称される。

【0259】

互いの鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオ異性体」と呼ばれ、互いの重ね合わせることができない鏡像であるものは「エナンチオマー」と呼ばれる。例えば、化合物が非対称中心を有する場合、それは4つの異なる基に結合され、一对の鏡像異性体が可能である。鏡像異性体は、その非対称中心の絶対構成によって特徴付けられ得、Cahn及びPrelogのR配列決定ルール及びS配列決定ルールによって、または分子が偏光の平面を回転させ、右旋性または左旋性（すなわち、それぞれ（+）または（-）異性体として）として指定される方法によって説明される。キラル化合物は、個々のエナンチオマーとして、またはこれらの混合物として存在することができる。等比率の鏡像異性体を含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

20

【0260】

「多形体」という用語は、化合物（またはその塩、水和物、もしくは溶媒和物）の結晶形態を指す。全ての多形体は、同じ元素組成を有する。異なる結晶形態は、通常、異なるX線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学的及び電気的特性、安定性、及び溶解度を有する。再結晶化溶媒、結晶化速度、貯蔵温度、及び他の因子は、1つの結晶形態を支配する可能性がある。化合物の種々の多形は、異なる条件下での結晶化によって調製することができる。

30

【0261】

「プロドラッグ」という用語は、切断可能な基を有し、溶解によって、または生理学的条件下で、インビボで薬学的に活性である本明細書に記載の化合物となる化合物を指す。かかる例としては、コリンエステル誘導体など、N-アルキルモルホリンエステルなどが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載される化合物の他の誘導体は、それらの酸及び酸誘導体形態の両方で活性を有するが、酸感受性形態では、哺乳類生物における溶解性、組織適合性、または遅延放出の利点を多く提供する（Bundgaard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985を参照されたい）。プロドラッグとしては、例えば、親酸と好適なアルコールとの反応によって調製されるエステル、または親酸化合物と置換もしくは非置換アミンとの反応によって調製されるアミド、もしくは酸無水物、もしくは混合無水物などの当業者に周知の酸誘導体が挙げられる。本明細書に記載の化合物上の酸性基ペナントに由来する単純な脂肪族または芳香族エステル、アミド、及び無水物は、特定のプロドラッグである。場合によっては、（アシルオキシ）アルキルエステルまたは（（アルコキシカルボニル）オキシ）アルキルエステルなどの二重エステル型プロドラッグを調製することが望ましい。本明細書に記載される化合物のC₁~8アルキル、C₂~8アルケニル、C₂~8アルキニル、アリール、C₇~12置換アリール、及びC₇~C₁₂アリールアルキルエステルが好ましい場合がある。

40

【0262】

50

「組成物」及び「配合物」という用語は、交換可能に使用される。

【0263】

投与が企図される「対象」は、ヒト（すなわち、任意の年齢群の男性または女性、例えば、小児対象（例えば、幼児、児童、もしくは思春期）または成人対象（例えば、若年成人、中年成人、もしくは高齢成人））または非ヒト動物を指す。ある実施形態では、非ヒト動物は、哺乳動物（例えば霊長類（例えば、カニクイザルもしくはアカゲザル）、商業的に関連する哺乳動物（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、またはイヌ）、または鳥（例えば、ニワトリ、カモ、グース、または七面鳥などの商業的に関連する鳥）である。ある特定の実施形態では、非ヒト動物は、魚、爬虫類、または両生類である。非ヒト動物は、発達の任意の段階の雄または雌であってもよい。非ヒト動物は、トランスジェニック動物であってもよく、または遺伝子操作された動物の「疾患」、「障害」、及び「状態」は、本明細書で交換可能に使用される。

10

【0264】

「投与する」、「投与する」、または「投与」という用語は、本明細書に記載の化合物またはその組成物を対象内または対象上に移植、吸収、摂取、注射、吸入、またはそれ以外の方法で導入することを指す。

【0265】

本明細書で使用される場合、別段指定されない限り、「治療する」、「治療すること」及び「治療」という用語は、対象が指定された感染性疾患もしくは炎症状態に罹患している間に起こり、感染性疾患もしくは炎症状態の深刻さを減らす、または感染性疾患もしくは炎症状態の進行を遅延もしくは減速させる行為を企図し（「治療的治療」）、対象が指定された感染性疾患もしくは炎症状態に罹患し始める前に起こる行為もまた企図する（「予防的治療」）。

20

【0266】

一般に、化合物の「有効量」は、所望の生物学的応答を誘発するのに十分な量を指す。当業者には当然のことながら、本発明の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、治療されている疾患、投与の様式、ならびに対象の年齢、健康、及び状態などの因子に応じて異なり得る。有効量は、治療的及び予防的治療を包含する。

【0267】

本明細書で使用される場合、かつ別途指定されない限り、化合物の「治療有効量」とは、感染性疾患もしくは炎症状態の治療の治療効果を提供するのに、または感染性疾患もしくは炎症状態と結びついた1つ以上の症状を遅延させるもしくは最小化するのに十分な量である。化合物の治療有効量とは、単独でまたは他の療法との組み合わせで、感染性疾患もしくは炎症状態の治療に際して治療効果を提供する治療剤の量を意味する。「治療有効量」という用語は、全体の療法を改善する、感染性疾患もしくは炎症状態の症状もしくは原因を減らすもしくは防ぐ、または別の治療剤の治療有効性を増強する量を包含し得る。

30

【0268】

本明細書で使用される場合、かつ別途指定されない限り、化合物の「予防有効量」とは、感染性疾患または炎症状態または感染性疾患もしくは炎症状態と結びついた1以上の症状を予防する、あるいはその再発を予防するのに十分な量である。化合物の予防有効量とは、単独でまたは他の剤との組み合わせで、感染性疾患または炎症状態の予防の予防効果を提供する治療剤の量を意味する。「予防有効量」という用語は、全体の予防法を改善するまたは別の予防剤の予防有効性を増強する量を包含し得る。

40

【0269】

「炎症性疾患」という用語は、炎症によって引き起こされるか、それに起因するか、または炎症をもたらす疾患を指す。「炎症性疾患」という用語はまた、マクロファージ、顆粒球、及び／またはTリンパ球によって異常な組織損傷及び／または細胞死をもたらす誇張応答を引き起こす調節不良炎症反応を指し得る。炎症性疾患は、急性または慢性炎症状態のいずれかであり得、感染症または非感染性原因から生じ得る。炎症性疾患としては、限定されないが、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、自己免疫疾患、多発性硬化症、

50

全身性エリテマトーデス、リウマチ性多発筋痛症（PMR）、痛風性関節炎、変性関節炎、腱炎、滑膜炎、乾癬、嚢胞性線維症、骨関節炎、リウマチ性関節炎、炎症性関節炎、シェーグレン症候群、巨大細胞動脈炎、進行性全身性硬化症（強皮症）、強直性脊椎炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、天疱瘡、類天疱瘡、糖尿病（例えば、Ⅰ型）、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、グラブス病、グッドパスチャー病、混合結合組織病、硬化性胆管炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、悪性貧血、炎症性皮膚炎、通常型間質性肺炎（UIP）、石綿肺症、珪肺症、気管支拡張症、ベリリウム肺症、タルク塵肺症、塵肺、サルコイドーシス、剥離型間質性肺炎、リンパ性間質性肺炎、巨細胞性間質性肺炎、細胞性間質性肺炎、外因性アレルギー性肺炎、ウェゲナー肉芽腫症ならびに関連する形態の血管炎（一時的動脈炎及び結節性多発性動脈炎）、炎症性皮膚炎、肝炎、遅延型過敏症反応（例えば、毒性アイビー性皮膚炎）、肺炎、呼吸器系炎症、成人呼吸困難症候群（ARDS）、脳炎、即時過敏症反応、喘息、花粉症、アレルギー、急性アナフィラキシー、リウマチ熱、糸球体腎炎、腎盂腎炎、蜂巣炎、膀胱炎、慢性胆のう炎、虚血（虚血性傷害）、再灌流傷害、同種移植片拒絶、宿主移植片拒絶、虫垂炎、動脈炎、盲腸炎、細気管支炎、気管支炎、子宮頸部炎、胆管炎、絨毛膜炎、涙腺炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、回腸炎、虹彩炎、喉頭炎、脊髄炎、心筋炎、腎炎、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、中耳炎、腭炎、耳下腺炎、心膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、精巣炎、扁桃炎、尿道炎、膀胱炎、ブドウ膜炎、膣炎、血管炎、外陰炎、外陰膣炎、脈管炎、慢性気管支炎、骨髄炎、視神経炎、側頭動脈炎、横断性脊髄炎、壊死性筋膜炎、及び壊死性全腸炎が挙げられる。眼の炎症性疾患としては、術後炎症が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【実施例】

【0270】

本明細書に記載の本発明をより完全に理解できるようにするため、以下の実施例を示す。本出願に記載の合成及び生物学的実施例は、本明細書に提供される化合物、薬学的組成物、及び方法を例示するために提供され、それらの範囲を限定するものとして決して解釈されるべきではない。

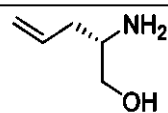
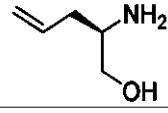
【0271】

表1は、実施例の化合物の調製において使用された中間体を列挙する。

30

【表1-1】

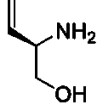
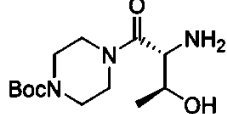
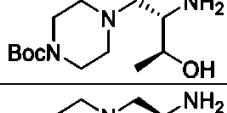
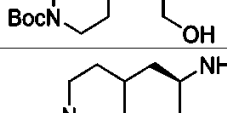
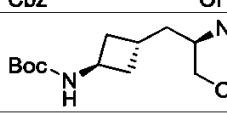
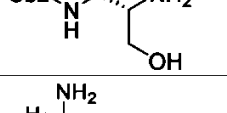
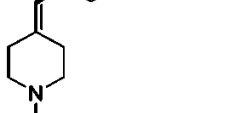
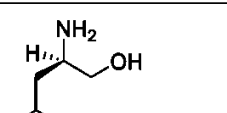
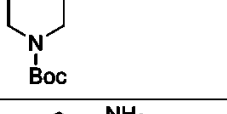
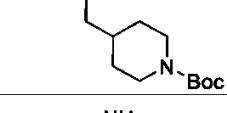
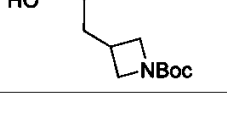
表1.

アミノアルコール番号	構造	ソース
I 1		市販
I 2		市販

40

50

【表 1 - 2】

アミノアルコール番号	構造	ソース
I 3		市販
I 4		中間スキーム 1 の方法
I 5		中間スキーム 1 の方法
I 6		中間スキーム 1 の方法
I 7		中間スキーム 2 の方法
I 8		中間スキーム 3 の方法
I 9		市販
I 10		中間スキーム 4 の方法
I 11		中間スキーム 4 の方法
I 12		中間スキーム 5 の方法
I 13		中間スキーム 5 の方法

10

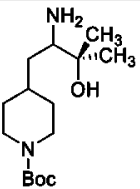
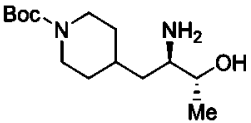
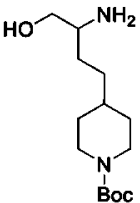
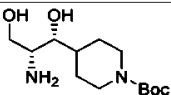
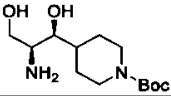
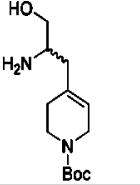
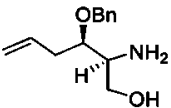
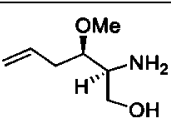
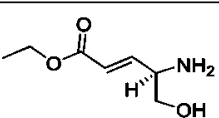
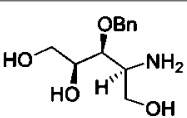
20

30

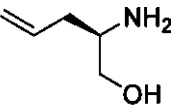
40

50

【表 1 - 3】

アミノアルコール番号	構造	ソース
I 1 4		中間スキーム 6 の方法
I 1 5		中間スキーム 7 の方法
I 1 6		中間スキーム 8 の方法
I 1 7		中間スキーム 9 の方法
I 1 8		中間スキーム 1 0 の方法
I 1 9		中間スキーム 1 1 の方法
I 2 0		中間スキーム 1 2 の方法
I 2 1		中間スキーム 1 3 の方法
I 2 2		中間スキーム 1 4 の方法
I 2 3		中間スキーム 1 5 の方法

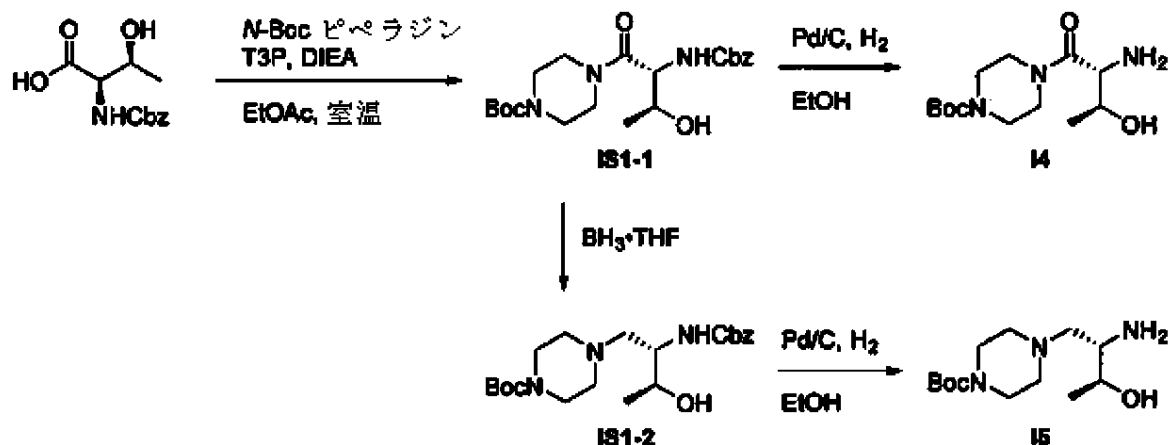
【表 1 - 4】

アミノアルコール番号	構造	ソース
I 2 4		中間スキーム 1 6 の方法

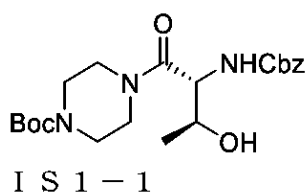
【 0 2 7 2 】

中間スキーム 1 .

【化 1 4 2】



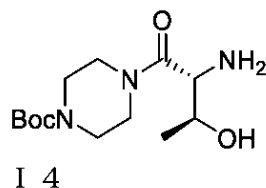
【化 1 4 3】



tert-ブチル 4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-D-スレオニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (IS1-1)

(2R, 3S)-2- {[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } -3-ヒドロキシブタン酸 (3 g、11.8 mmol) の EtOAc 溶液 (50 mL) に、DIEA (1.8 mL、10.3 mmol) 及び tert-ブチルピペラジン (2 g、10.7 mmol) を添加した。1-プロパンホスホン酸無水物 (T3P (登録商標)) (ジクロロメタン中の 50% w/w 溶液 8.63 g) を、2 分間 (min) にわたり攪拌しながらピペットで添加し、反応混合物を 6.5 時間 (h) 攪拌した。反応混合物を EtOAc (40 mL) で希釈し、1 M の HCl 水溶液 (aq.) (120 mL)、水 (50 mL)、飽和 NaHCO₃ (80 mL) で順次洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ジクロロメタン/MBTE から再濃縮して、灰白色のフォームを得た。粗生成物を、EtOAc/ジクロロメタン (0~70% の勾配) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色の固形物 (1.70 g) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.38-7.25 (m, 5H), 6.03 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.49 (d, 1H), 4.15-3.99 (m, 2H), 3.77-3.58 (m, 2H), 3.45 (tt, 4H), 3.36-3.21 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.15 (d, 3H)。

【化 1 4 4】



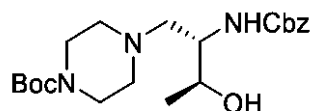
【0 2 7 3】

tert-ブチル 4-(D-スレオニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (14)。

IS1-1 (766 mg、1.03 mmol) を、無水 EtOH (12 mL) 中に溶解させ、反応混合物を排気し、窒素でバックフィルした (3 回)。5% の Pd/C (109 mg、0.05 mmol) を添加し、反応混合物を排気し、窒素でバックフィルした (3

回)。その後、反応混合物を排気し、水素でバックフィルシ（３回）、水素雰囲気（バルーン）下で室温（rt）で１．５時間撹拌した。反応混合物を排気し、窒素でバックフィルした（５回）。珪藻土（Celite（登録商標））を反応混合物に添加し、それを５分間撹拌し、Celite（登録商標）のMeOH湿潤パッドを通して濾過し、MeOHですすぎ、濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中に溶解させ、シリンジフィルタを通じて濾過して、粗生成物を供給した。MS（ESI+） m/z ：288.03 $[M+H]^+$ 、 ^1H NMR（400 MHz、クロロホルム-d） δ 3.86（td、1 H）、3.79（s、10 H）、1.47（s、9 H）、1.18（d、3 H）。

【化145】



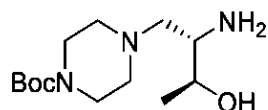
IS1-2

【0274】

tert-ブチル4-（（2S,3S）-2-（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）-3-ヒドロキシブチル）ピペラジン-1-カルボキシレート（IS1-2）。

還流冷却器を装着したオープン乾燥三口フラスコ中で、IS1-1（1.25 g、2.96 mmol）を、乾燥THF（29 mL、0.1 M）に溶解させ、窒素下で0℃まで冷却した。1 Mのボラン・THF錯体（8.8 mL、8.8 mmol）を、温度を3.5℃未満に維持しながら、11.5分間にわたって滴加した。ガスのわずかな発生が観察された。反応混合物を6分間撹拌し、氷浴を除去し、次いで反応混合物を16.5℃に温め、次いで65℃に2時間加熱した。反応混合物を氷浴中で冷却し、MeOH（7 mL）の添加によってゆっくりクエンチした。反応混合物を追加のMeOHで希釈し、濃縮した（3回）。残渣をMeOH（50 mL）中に溶解させ、約1時間加熱し、濃縮した。粗生成物を、ジクロロメタン中の20%のMeOH+0.5%のNH₄OH/CH₂Cl₂（0～60%の勾配）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、白色のフォーム（766 mg）を得た。MS（ESI+） m/z ：408.13 $[M+H]^+$ 、 ^1H NMR（400 MHz、クロロホルム-d） δ 7.44-7.29（m, 5 H）、5.24（d, 1 H）、5.11（s, 2 H）、4.05（qd, 1 H）、3.65（d, 1 H）、3.48-3.31（m, 4 H）、2.71（dd, 1 H）、2.56-2.46（m, 3 H）、2.42（dt, 2 H）、1.45（s, 9 H）、1.18（d, 3 H）。

【化146】



I5

【0275】

tert-ブチル4-（（2S,3S）-2-アミノ）-3-ヒドロキシブチル）ピペラジン-1-カルボキシレート（I5）。

IS1-2（766 mg、1.87 mmol）を、無水EtOH（20 mL）中に溶解させ、反応混合物を排気し、窒素でバックフィルした（3回）。5%のPd/C（200 mg、0.94）を添加し、反応混合物を排気し、窒素でバックフィルした（3回）。反応混合物を排気し、水素でバックフィルシ（3回）、水素雰囲気（バルーン）下で室温で1.5時間撹拌し、45℃に1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、窒素でバックフィルした（5回）。Celite（登録商標）を反応混合物に添加し、それを5分間撹拌し、Celite（登録商標）のMeOH湿潤パッドを通して濾過し、MeOHですすぎ、濃縮して、粗生成物を灰白色固形物として得た。MS（ESI+） m/z ：274.08 $[M+H]^+$ 、 ^1H NMR（400 MHz、クロロホルム-d） δ 7.41-7

10

20

30

40

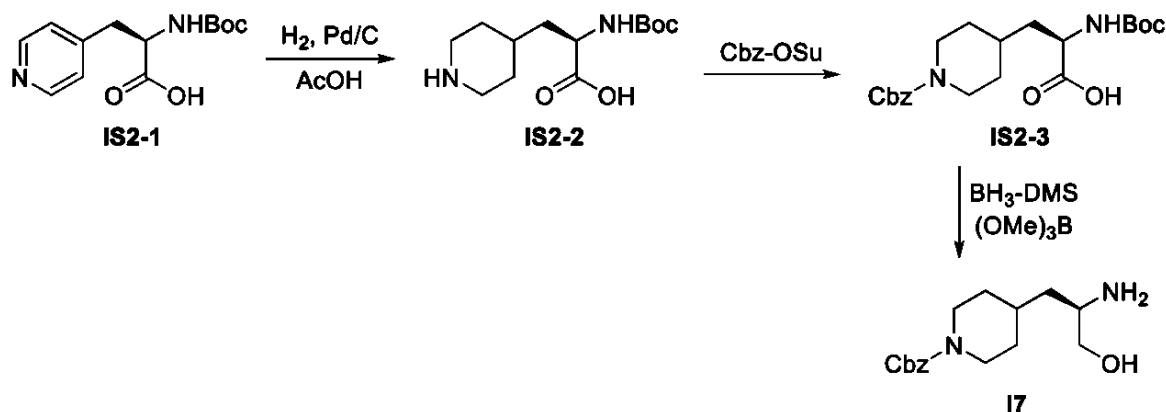
50

． 3 3 (m, 0 H) , 3 . 5 6 (q d, 1 H) , 3 . 5 0 – 3 . 3 4 (m, 4 H) , 2 . 9 3 – 2 . 7 8 (m, 1 H) , 2 . 4 8 (d, 3 H) , 2 . 4 3 – 2 . 2 8 (m, 3 H) , 1 . 4 5 (s, 1 0 H) , 1 . 1 7 (d, 3 H) 。

【 0 2 7 6 】

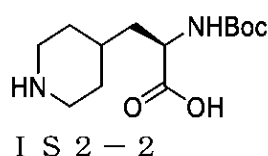
中間スキーム 2 .

【 化 1 4 7 】



10

【 化 1 4 8 】



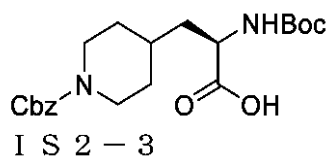
20

(R) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (ピペリジン - 4 - イル) プロパン酸 (IS2-2) 。

オープン乾燥したフラスコを排気し、窒素でバックフィルした後 (2 回)、室温に冷却した。10% の Pd/C (50% の湿潤状態、7.96 g、3.74 mmol) をフラスコに添加し、フラスコを排気し、窒素でバックフィルした (2 回)。氷酢酸 (32 mL) を反応物に添加し、反応物を排気し、窒素でバックフィルした (2 回)。N-Boc-D-ピリジルアラニン (5 g、18.7 mmol) を添加し、続いて氷酢酸 (5 mL) を添加した。反応物を排気し、窒素でバックフィルし (2 回)、次いで、排気し、水素でバックフィルした (4 回)。反応混合物を 60°C に加熱し、水素バルーン下で 15 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、排気し、窒素でバックフィルした (4 回)。Celite (登録商標) を添加し、反応混合物を約 15 分間撹拌し、次いで、MeOH ですすぎながら Celite (登録商標) のパッドを通して濾過した。反応混合物を濃縮し、次いで、MTBE から再濃縮して、透明なガムを得た。材料を、さらに精製することなく使用した。MS (ESI+) m/z : 273.07 [M+H]⁺。

30

【 化 1 4 9 】



40

【 0 2 7 7 】

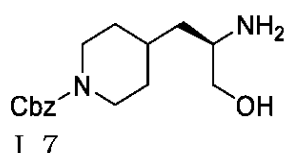
(R) - 3 - (1 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロパン酸 (IS2-3) 。

粗 IS2-2 (4.15 g、15.2 mmol) を、THF (30 mL) 中に溶解させ、これに、飽和 NaHCO₃ (20 mL) 水溶液を添加した。反応混合物を 0°C に冷却し

50

、N-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド(4.16 g、16.7 mmol)を添加した。反応混合物を11分間攪拌し、氷浴を除去し、反応混合物を室温で攪拌した。完了時に、反応混合物を氷浴中で冷却し、1NのHCl(約50 mL)を気泡形成が停止し、溶液がpH 2~3になるまでゆっくり添加した。反応混合物を、MTBE(25 mL×3)で抽出した。組み合わせた抽出物を、1NのHCl(20 mL×2)、水(40 mL)、及びブライン(40 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。物質を、80 gのシリカゲル(ジクロロメタン/EtOAc+1%のAcOH 勾配:0~100%)上で精製し、表題化合物(2.3 g、37%、2工程)を得た。MS(ESI+) m/z: 429.09 [M+Na]⁺. ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.42-7.28 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.95 (d, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 4.30-4.07 (m, 2H), 2.89-2.66 (m, 2H), 1.91-1.51 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.27-1.06 (m, 2H)。

【化150】



【0278】

ベンジル(R)-4-(2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート(I 7)。

オープン乾燥したフラスコ中で、粗IS 2-3(2.3 g、5.65 mmol)を乾燥トルエン(10 mL)から濃縮し、N₂下で乾燥THF(12 mL)中に溶解させ、0℃に冷却した。ホウ酸トリメチル(1.37 mL、12.4 mmol)を添加し、反応混合物を約7分間攪拌した。ボランジメチルスルフィド錯体(0.80 mL、8.47 mmol)を、温度が3℃を超えないように、約4分間にわたってシリンジによって滴加した。反応混合物を10分間攪拌し、氷浴を除去し、反応混合物を室温で5.5時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、追加のホウ酸トリメチル(0.7 mL)及びボランジメチルスルフィド(0.4 mL)を添加し、反応混合物を1.5時間かけてゆっくりと室温に温めた。反応混合物を0℃に冷却し、温度を10℃未満に維持しながら、15分間にわたってメタノール(10 mL)を滴加した。氷浴を除去し、反応混合物を30分間攪拌し、濃縮した。得られた透明油状物を、メタノール(約50 mL)中に再溶解させ、濃縮(2回)した後、高真空上に約20分間配置した。残渣を、1NのHCl(30 mL)とMTBE(25 mL)とに分配した。水層を、MTBE(25 mL×2)で抽出した。水層を飽和NaHCO₃で塩基性化し(約8.5のpH)、EtOAc(20 mL×3)で抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。MS(ESI+) m/z: 293.01 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.31-7.24 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.20-7.11 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.18-3.96 (m, 2H), 3.47 (dd, 1H), 3.16 (ddd, 1H), 2.84 (tt, 1H), 2.78-2.57 (m, 2H), 1.67-1.41 (m, 3H), 1.27-0.88 (m, 4H)。

【0279】

中間スキーム3。

10

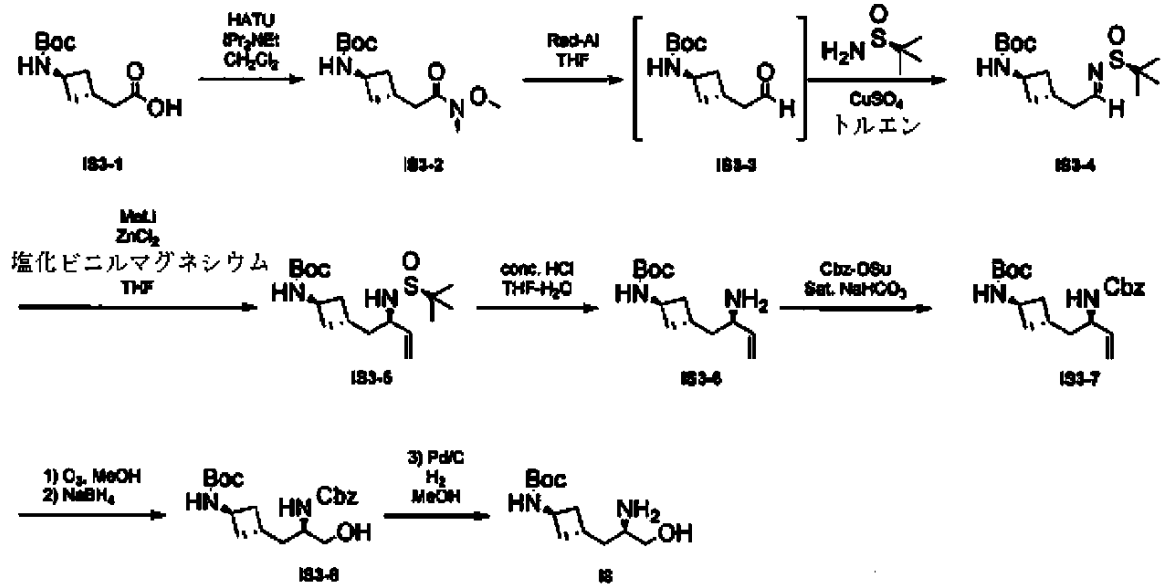
20

30

40

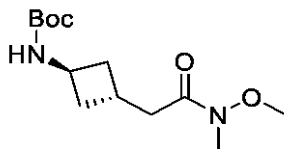
50

【化 1 5 1】



10

【化 1 5 2】



I S 3 - 2

20

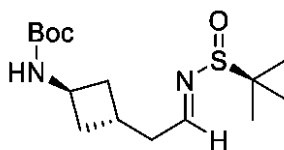
tert-ブチル ((1R,3R)-3-(2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)シクロブチル)カルバメート (I S 3 - 2)。

2-((1R,3R)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロブチル)酢酸 (1.1 g、4.8 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、メトキシ(メチル)アミン塩酸塩 (0.70 g、7.2 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (4.15 mL、24.0 mmol)、及び1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-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 (HATU) (2.73 g、7.2 mmol) を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を1MのMeOH中に注ぎ入れ、10分間激しく攪拌した。有機層を分離し、2NのHCl (2回)、水 (1回)、及びブライン (1回) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質を、カラムクロマトグラフィー (80 gのシリカゲルカラム、0~50%のEtOAc/Hex) によって精製して、表題化合物を白色粉末として得た (1.19 g、4.4 mmol、92%)。MS (ESI+) m/z: [M+Na]⁺ 295.2。

30

40

【化 1 5 3】



I S 3 - 4

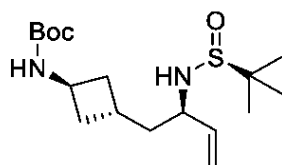
【0 2 8 0】

tert-ブチル ((1R,3R)-3-((E)-2-((R)-tert-ブチルスルフィニル)イミノ)プロピル)シクロブチルカルバメート (I S 3 - 4)。

50

THF (20 mL) 中の IS 3-2 (1.19 g、4.4 mmol) を -40°C に冷却し、Red-Al (1.83 mL、トルエン中 70 重量%、5.7 mmol) を添加した。反応混合物を室温まで温め、16 時間攪拌した。酢酸エチル及び飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液 (ロシエル塩) を添加し、混合物を 2 時間激しく攪拌した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し (1 回)、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、アルデヒド IS 3-3 を透明な油状物として得た。IS 3-3 (0.96 g、4.5 mmol) を、トルエン (9 mL) 中に溶解させ、(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (0.545 g、4.5 mmol)、続いて、硫酸銅 (II) (2.15 g、13.5 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、Celite (登録商標) を通して濾過し、酢酸エチルで溶出させた。濾液を濃縮し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (24 g、0~70% の EtOAc/Hex) によって精製して、表題化合物を白色固形物として得た (0.53 g、1.67 mmol、37%)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.99 (t, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 2.70 (dd, 2H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.23-1.98 (m, 4H), 1.43 (d, 10H), 1.18 (d, 9H)。

【化 154】



IS 3-5

【0281】

tert-ブチル ((1S, 3R)-3-((R)-2-((S)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)ブター-3-エン-1-イル)シクロブチルカルバメート (IS 3-5)。

ZnCl₂ (2.63 mL、MeTHF 中の 1.9 M、5.01 mmol) の溶液を乾燥 THF (3.34 mL) に添加し、 -78°C に冷却した。内部反応温度を -65°C 未満に維持しながら、メチルリチウムの溶液 (3.22 mL、DME 中の 3.1 M、10 mmol) をゆっくり添加した。混合物を 10 分間攪拌し、内部反応温度を -65°C 未満に維持しながら、塩化ビニルマグネシウムの溶液 (3.22 mL、THF 中の 1.6 M、3.13 mmol) をゆっくり添加した。混合物を 5 分間攪拌した。IS 3-4 (0.53 g、1.67 mmol) の THF (1 mL) 溶液を滴加し、反応混合物を 30 分間攪拌した。酢酸 (0.5 mL) をゆっくりと添加し、浴を除去し、反応混合物を 20 分間にわたって室温に温めた。半分飽和 (sat.) NH₄Cl 水溶液を添加し、続いて MTBE を添加した。層を分離し、水層を MTBE で抽出し (2 回)、合わせた抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、カラムクロマトグラフィー (12 g のシリカゲルカラム、0~50% の EtOAc/Hex) によって精製して、表題化合物を白色粉末として得た (0.366 g、1.06 mmol、64%)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 5.61 (dddd, 1H), 5.22-5.08 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.41-2.26 (m, 1H), 2.13-1.92 (m, 4H), 1.74 (td, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.19 (d, 9H)。

10

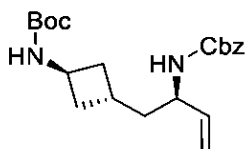
20

30

40

50

【化 1 5 5】



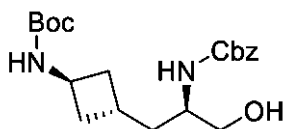
I S 3 - 7

【0 2 8 2】

ベンジル ((R)-1-((1R, 3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロブチル)ブター-3-エン-2-イル)カルバメート (IS3-7)

濃HCl (0.1 mL、1.27 mmol) を、IS3-5 (0.366 g、1.06 mmol) のTHF/水 (5:2、2.8 mL) 溶液に添加し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。飽和NaHCO₃ (3 mL) 水溶液、続いてN-(ベンジロキシカルボニルオキシ)スクシンイミド (0.276 g、1.11 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、EtOAc (2回) で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。物質を、カラムクロマトグラフィー (12 g のシリカゲルカラム、0~70% のEtOAc/Hex) によって精製して、表題化合物を白色粉末として得た (0.31 g、0.83 mmol、78%)。MS (ESI+) m/z: 397.31 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.40-7.30 (m, 5H), 5.73 (ddd, 1H), 5.18-5.04 (m, 4H), 4.63 (d, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.74-1.59 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

【化 1 5 6】



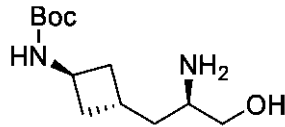
I S 3 - 8

【0 2 8 3】

ベンジル ((R)-1-((1R, 3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロブチル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメート (IS3-8)。

IS3-7 (0.31 g、0.827 mmol) を、メタノール (16.5 mL) 中に溶解させ、-78℃まで冷却した。オゾン流 (7 PSI、2 LPM) を、反応混合物を通して8分間気泡形成し、この時点でわずかな青色の着色が観察された。オゾン流を除去し、窒素を溶液中で5分間気泡化した (青色が消失した)。水素化ホウ素ナトリウム (77.1 mg、2.04 mmol) を添加し、反応混合物を浴から除去し、30分間室温まで温めた。反応物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した (3回)。合わせた抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。物質を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (12 g、0~70% のEtOAc/Hex) によって精製して、表題化合物を白色のフォームとして得た (0.265 g、0.7 mmol、85%)。MS (ESI+) m/z: 401.09 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.44-7.30 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.22-4.09 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.55 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.06 (d, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

【化157】



I 8

【0284】

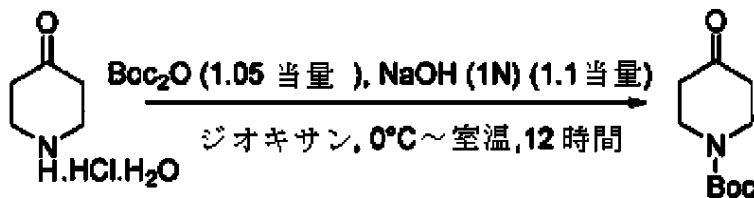
tert-ブチル((1S, 3R)-3-((R)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル)シクロブチル)カルバメート(I 8)。

I S 3-8 (265 mg、0.7 mmol) の溶液をメタノール(3 mL)中に溶解させ、Pd/C (74.3 mg、木炭上で5重量%、0.5 mol%)を添加した。水素のバルーンを反応混合物を通して0.5時間気泡形成した。反応混合物をCelite(登録商標)を通して濾過し、メタノールで溶出させて、濾液を真空下で濃縮して、I 8を透明な油状物として得た(171 mg、0.7 mmol、100%)。MS (ESI+) m/z: 245.08 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.13-4.01 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.42 (dd, 1H), 2.97 (dt, 1H), 2.39-2.23 (m, 1H), 2.16-1.95 (m, 4H), 1.69 (ddt, 2H), 1.43 (s, 9H)。

【0285】

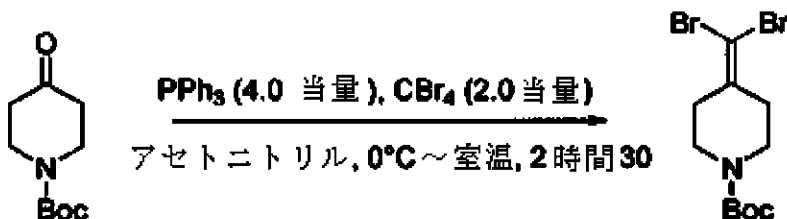
中間スキーム4.

【化158】



ジ-tert-ブチルジカルボネート(34.2 mmol、1.05当量)の1, 4-ジオキサン(20 mL)溶液及び1 Nの水酸化ナトリウム水溶液(35.8 mmol、1.1当量)を、4-ピペリドン塩酸塩一水和物(32.6 mmol、1.0当量)の1, 4-ジオキサン(20 mL)の氷冷却混合物に同時にゆっくりと添加した。反応を一晩(12時間)攪拌下に保ち、この時点で、TLCは出発物質の完全な保護を示した。次いで、1, 4-ジオキサンを減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル(2×30 mL)で2回抽出した。合わせた有機層を、5%硫酸水素カリウム水溶液(20 mL)、水(20 mL)及びブライン(20 mL)で連続して洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、tert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート白色の固形物として得た(6.10 g、94%)。

【化159】

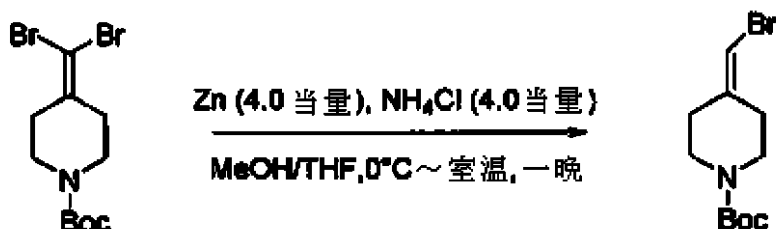


【0286】

アルゴン雰囲気下の0°Cのtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(25.09 mmol、1.0当量)及びトリフェニルホスフィン(100.36 m

mol、4.0当量)のアセトニトリル(60 mL)の攪拌溶液に、テトラブロモメタン(50.18 mmol、2.0当量)を少量ずつ添加した。反応混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで室温まで加温し、さらに2時間攪拌下で維持した。形成した沈殿物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/AcOEt:100:0~85:15)での濾液の精製後、tert-ブチル4-(ジブロモメチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート、白色固形物として得た(7.63 g、86%)。

【化160】

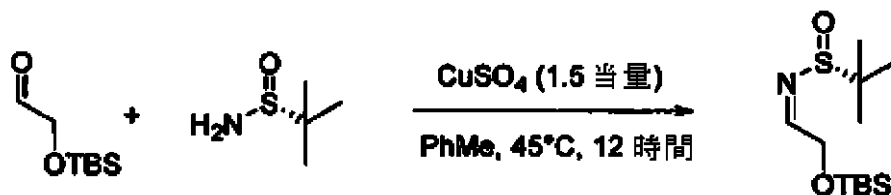


10

【0287】

アルゴン雰囲気下の0℃のtert-ブチル4-(ジブロモメチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(12.67 mmol、1.0当量)のTHF/MeOHの1:2混合物(55 mL)の攪拌溶液に、塩化アンモニウム(50.7 mmol、4.0当量)を一度に添加し、反応物を0℃で30分間攪拌させた。次いで、亜鉛粉末(50.7 mmol、4.0当量)を0℃で一度に添加し、反応物を室温まで加温し、攪拌下で一晩維持した。14時間の攪拌後、TLC分析は、より極性の生成物中の出発物質の完全な変換を示した(AcOEt/ヘキサン1:9中のRf=0.43)。固形物を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/AcOEtの100:0~90:10)による精製後に、tert-ブチル4-(ブロモメチレン)ピペリジン-1-カルボキシレートを、無色油状物として得た(3.28 g、94%)。

【化161】



30

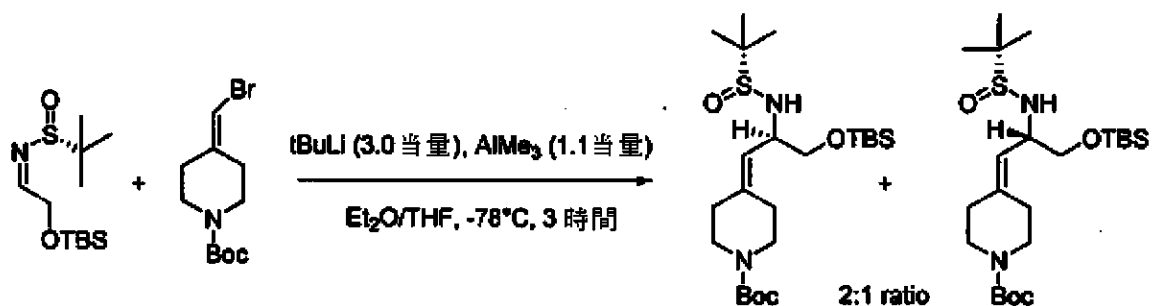
【0288】

(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(32.5 mmol、1.0当量)を、2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)アセトアルデヒド(32.5 mmol、1.0当量)及び硫酸銅(48.7 mmol、1.5当量)のトルエン溶液(55 mL)に添加した。反応混合物を40~45℃で一晩攪拌させた。14時間後、TLCは、スルホンイミド生成物中の出発物質の完全な変換を示した(Rf=0.36(ヘキサン/AcOEt 8:2))。粗混合物を室温で冷却させ、次いでセライトパッドを通して濾過し、DCM(2×10 mL)で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAcの100:0~80:20)による精製後に、tert-ブチル4-(ブロモメチレン)ピペリジン-1-カルボキシレートを、白色固形物として得た(6.76 g、75%)。

40

50

【化162】



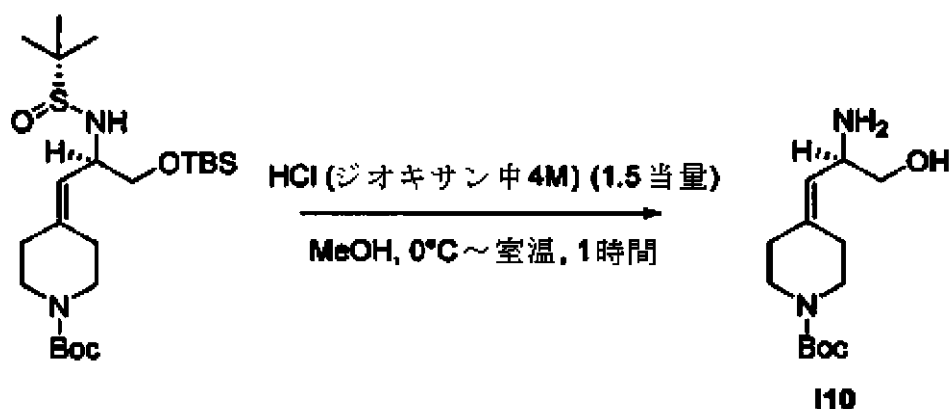
10

【0289】

tert-ブチルリチウム (16.22 mmol、3.0 当量) の溶液を、tert-ブチル 4-((S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピレン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (8.11 mmol、1.5 当量) の乾燥 Et₂O (20 mL) の攪拌溶液に、アルゴン雰囲気下、-78℃で滴加した。反応混合物を -78℃で30分間攪拌させた。並行して、第2の溶液を調製し、トリメチルアルミニウム溶液 (5.95 mmol、1.1 当量) を、(R,Z)-N-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムの乾燥 THF (20 mL) の攪拌溶液に、アルゴン雰囲気下、-78℃で滴加した。この第2の反応混合物を5分間攪拌させた後、-78℃で第1の反応混合物に滴加した。反応媒体を -78℃で3時間攪拌させた。この時点で、反応は、2つの生成物 (2つのジアステロマー、一方が多量、他方が微量) の形成を示した (Rf1 = 0.29、Rf2 = 0.16 (ヘキサン/AcOEt 7:3 の比))。反応媒体を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (30 mL) でクエンチし、水層を Et₂O (3×10 mL) で抽出した。次いで、有機層を集め、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。所望の生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 100:0~50:50) 上で分離し、無色油状物として2:1の比で、それぞれ、1.38 g 及び 0.66 g、総収率 80% で得た。

20

【化163】



30

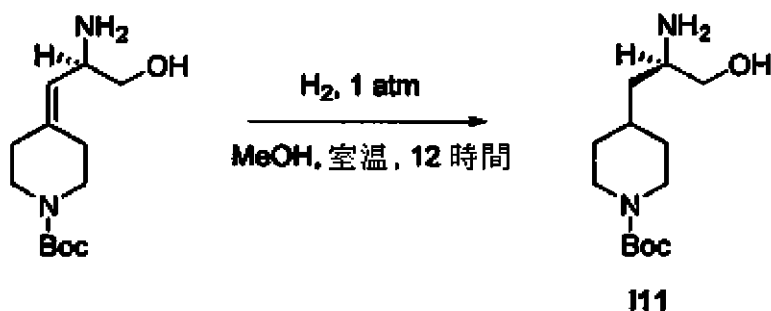
【0290】

HCl の溶液 (ジオキサン中 4 M) (4.36 mmol、1.5 当量) を、tert-ブチル 4-((S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)プロピレン-1-カルボキシレート (2.91 mmol、1.0 当量) の MeOH (15 mL) の攪拌溶液に、0℃で滴加した。反応混合物を、出発物質の完全な脱保護まで (TLC モニタリングによって1時間) 攪拌し続けた。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。白色のアマルガムを得て、これを冷ジエチルエーテル中で混練した。混合物を、プフナーを通して濾過した。得られた固形物をジエチルエーテルで数回洗浄した後、MeOH 中に溶解させ、フラッシュ

50

ュカラムクロマトグラフィー（溶出液DCM/MeOH 100:0~80:20）上で精製して、tert-ブチル(R)-4-(2-アミノ-3-ヒドロキシプロピレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(I10)を白色固形物として得た(0.53g、71%)。

【化164】



10

【0291】

丸底フラスコに、tert-ブチル(R)-4-(2-アミノ-3-ヒドロキシプロピレン)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.64mmol、1.0当量)及び木炭上で活性化されたパラジウム(10w%、0.33mmol、0.2当量)を充填した。メタノール(6mL)を添加し、溶液を窒素でフラッシュした後、H₂でフラッシュバックした。反応物を、H₂の1気圧下で一晩、室温に保った。12時間の攪拌後、LCMS分析は、二重結合の完全な減少を示した。反応混合物を窒素でフラッシュし、セライトパッドを通して濾過した。セライトケーキをメタノールで数回洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100:0~80:20+1%NEt₃)による精製後、tert-ブチル(R)-4-(2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート(I11)を、無色油状物として得た(0.41g、97%)。

20

【0292】

中間スキーム5.

【化165】



30

tert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1当量)の乾燥THF(10mL)の攪拌溶液に、イミダゾール(1.2当量)、TPP(1.2当量)、及びヨード(1.2当量)を、アルゴン雰囲気下、室温で添加した。室温で出発物質を完全に消費するまで、反応混合物を攪拌下で維持した。(TLCモニタリングによる2時間)。溶媒を減圧下で除去し、粗混合物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 100:0~90:10)によって精製して、tert-ブチル4-(ヨードメチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを無色の油状物として得て、これは徐々に固化した。

40

50

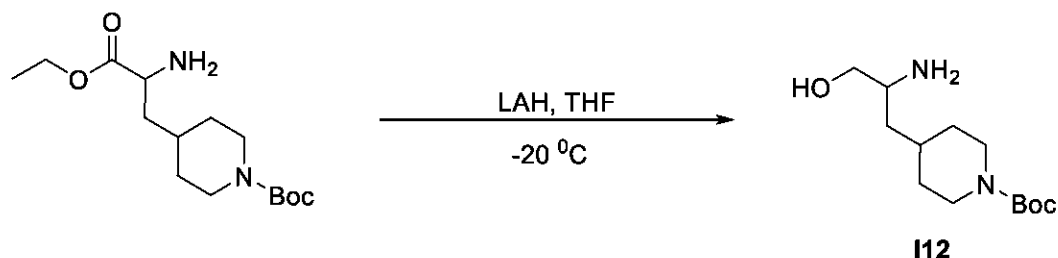
【化166】



【0293】

乾燥した100 mLの丸底フラスコ（オープン加熱／アルゴン冷却）に、エチル2-（ジフェニルメチレン）アミノ）アセテート（1当量、7.48 mmol）を充填した。フラスコをアルゴンでパージし、30 mLの乾燥THFを空気を含まない系に注入した。得られた溶液を撹拌しながら−78℃に冷却し、NaHMDS（1.2当量、8.98 mmol）を溶液に滴加した。反応物を−78℃で30分間撹拌し、tert-ブチル4-（ヨードメチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（1.0当量、7.48 mmol）の乾燥THF（20 mL）溶液をカニューレを介して系に注入した。溶液を、−78℃で1時間、0℃で1時間、及び室温で一晩撹拌した。TLCは、出発物質の完全な消費を示した。反応混合物をAcOEt（50 mL）で希釈し、次いで、0.5 gのクエン酸（10当量）の水（20 mL）溶液で洗浄した。有機層を抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル4-（2-アミノ-3-エトキシ-3-オキソプロピル）ピペリジン-1-カルボキシレートを得た。

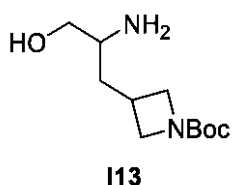
【化167】



【0294】

LAH（1当量、2.203当量）を、tert-ブチル4-（2-アミノ-3-エトキシ-3-オキソプロピル）ピペリジン-1-カルボキシレート（1当量、2.203当量）の乾燥THF（10 mL）溶液に−20℃で少量ずつ添加した。反応混合物をこの温度で4時間撹拌した。出発物質の完全な消費（TLCモニタリング）後、反応混合物をエーテルで希釈し、0℃まで冷却した。水、続いて15% NaOH水溶液（0.3 mL）をゆっくり添加し、混合物を15分間撹拌した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して塩を除去した後、有機層を真空下で濃縮して、tert-ブチル4-（2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル）ピペリジン-1-カルボキシレート（I12）を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【化168】



【0295】

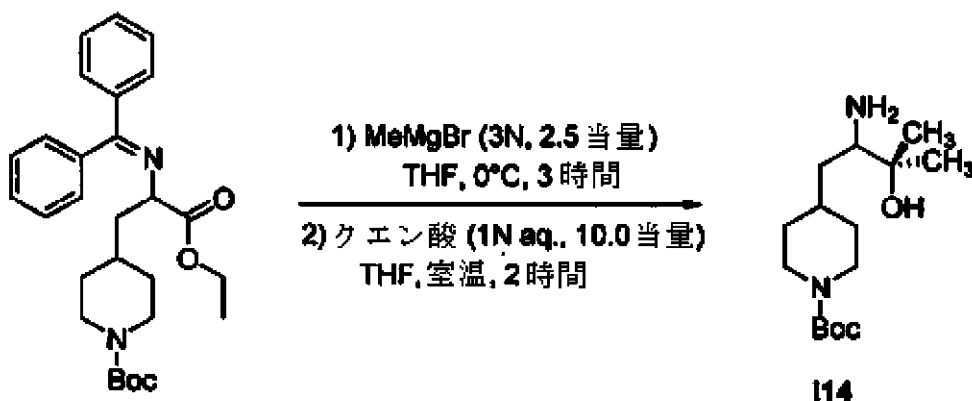
tert-ブチル3-（2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル）アゼチジン-1-カル

ボキシレート (I 13) を、*tert*-ブチル 4-(2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル) ピペリジン-1-カルボキシレート *tert*-ブチル 3-(ヒドロキシメチル) アゼチジン-1-カルボキシレートを調製するために使用したものと同一合成順序を用いるが、*tert*-ブチル 4-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-カルボキシレートを *tert*-ブチル 3-(ヒドロキシメチル) アゼチジン-1-カルボキシレートで置き換えることによって調製した。

【0296】

中間スキーム 6.

【化169】

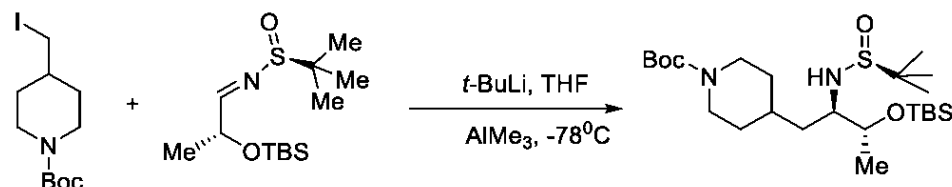


臭化メチルマグネシウム溶液 (3.0 M、3.34 mmol、2.5 当量) を、*tert*-ブチル 4-(2-(ジフェニルメチレン)アミノ)-3-エトキシ-3-オキソプロピル) ピペリジン-1-カルボキシレートの乾燥 THF (15 mL) 溶液に 0°C で滴加した。反応混合物を 0°C で 3 時間攪拌下で維持した。HRMS 分析は、エステル基の対応する第 3 級アルコールへの完全な変換を示した。反応物を室温まで加温し、1 N クエン酸水溶液 (13.34 mmol、10.0 当量) を反応媒体に添加した。2 時間の攪拌後、TLC 分析は、シッフ (Shiff) 塩基の完全な脱保護を示した。AcOEt (20 mL) を反応混合物に添加し、ベンゾフェノンを AcOEt (2 × 20 mL) で抽出することによって除去した。次いで、固体 Na₂CO₃ を慎重に添加して、水相を pH = 9 ~ 10 に塩基性化した。次いで、水相を DCM (4 × 15 mL) によって抽出した。有機層を合わせ、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮して、*tert*-ブチル 4-(2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-メチルプロピル) ピペリジン-1-カルボキシレートを、白色固形物 (I 14) として得た (0.32 g、84%)。

【0297】

中間スキーム 7.

【化170】

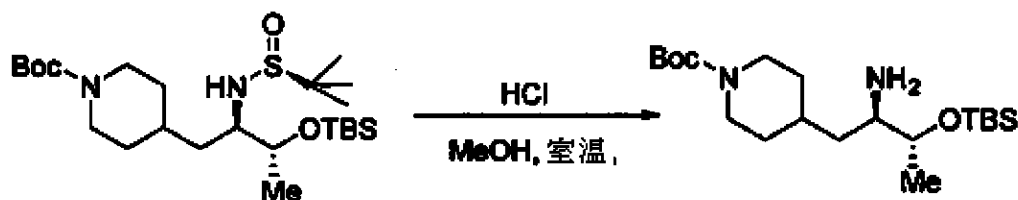


第 1 の溶液 A を調製した。(S)-N-((R, E)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィнамド (1 当量、11.07 mmol) の乾燥ジエチルエーテル (60 mL) の攪拌溶液に、アルゴン雰囲気下、-78°C で、*t*-BuLi (2.2 当量、27.1 mmol) を添加した。反応混合物を -78°C で 30 分間攪拌した。並行して、第 2 の溶液 B を調製した：トリメチルアルミニウム (1.1 当量、13.53 mmol) を、アルゴン雰囲気下、-78°C で、ヨード (1 当量、12.30 mmol) の乾燥 THF (40 mL) の攪拌溶液に滴加

した。この反応混合物 B を 5 分間攪拌した後、反応混合物 A に滴加した。反応媒体を -78°C で 16 時間攪拌させた。反応混合物を NH_4Cl (10 mL) でクエンチし、有機層を Et_2O ($3 \times 10\text{ mL}$) で抽出した。tert-ブチル 4-((R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(((S)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)プロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート を黄色の油状物として FCC (ヘキサン/ EtOAc 100:0~80:20) の後に得た。

【0298】

【化171】

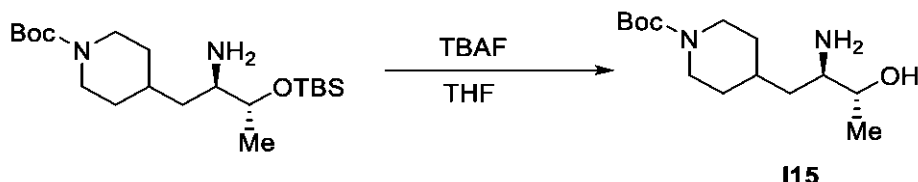


10

0°C のメタノール中の tert-ブチル 4-((R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(((S)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)プロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1 当量、0.835) のメタノール攪拌溶液に、1,4-ジオキサン (1.05 当量、0.877 mmol) 中の HCl を添加した。室温で出発物質を完全に消費するまで、反応混合物を攪拌下で維持した。(TLC モニタリングによる 2.5 時間)。反応混合物を減圧下で濃縮し、tert-ブチル 4-((2R, 3R)-2-アミノ-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブチル)ピペリジン-1-カルボキシレート を、カラムクロマトグラフィー精製 (DCM/MeOH : 100:0~80:20:0~80:20) 後に、黄色の油状物として得た。

20

【化172】



I15

30

【0299】

tert-ブチル 4-((2R, 3R)-2-アミノ-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1 当量、0.58 mmol) の攪拌 THF 溶液に、TBAF (2.5 当量) を添加した。室温で出発物質を完全に消費するまで、反応混合物を攪拌下で維持した。(TLC モニタリングによる 2 時間)。反応混合物を水でクエンチし、有機層を DCM ($3 \times 10\text{ mL}$) で抽出し、減圧下で濃縮し、FCC 精製後に、tert-ブチル 4-((2R, 3R)-2-アミノ-3-ヒドロキシブチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I15) を得た。

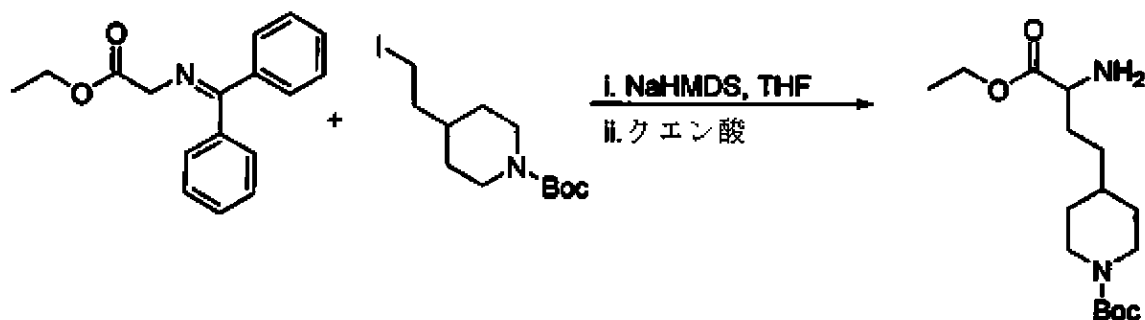
【0300】

中間スキーム 8.

40

50

【化 1 7 3】

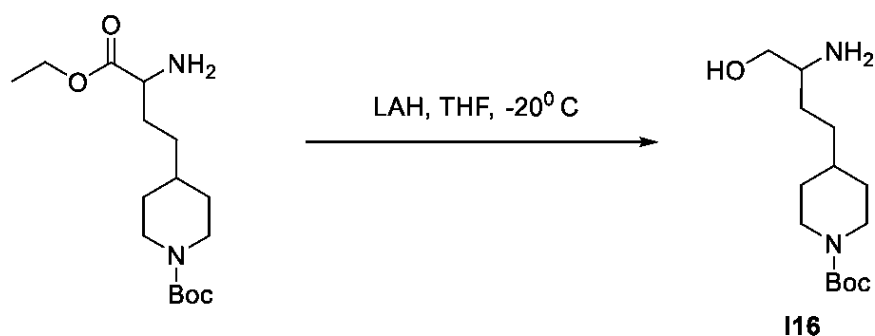


10

乾燥した 100 mL の丸底フラスコ（オープン加熱／アルゴン冷却）に、エチル 2-（（ジフェニルメチレン）アミノ）アセテートを充填した。フラスコをアルゴンでパージし、30 mL の乾燥 THF を空気を含まない系に注入した。得られた溶液を攪拌しながら -78℃ に冷却し、NaHMDS を溶液に滴加した。反応物を -78℃ で 30 分間攪拌し、tert-ブチル 4-（3-アミノ-4-エトキシ-4-オキソブチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（20 mL）溶液をカニュレを介して系に注入した。溶液を、-78℃ で 1 時間、0℃ で 1 時間、及び室温で一晩攪拌した。TLC は、出発物質の完全な消費を示した。反応混合物を AcOEt（50 mL）で希釈し、次いで、0.5 g のクエン酸の水（20 mL）溶液で洗浄した。有機層を抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで濃縮した。粗生成物を、FCC によって精製して、tert-ブチル 4-（3-アミノ-4-エトキシ-4-オキソブチル）ピペリジン-1-カルボキシレートを得た。

20

【化 1 7 4】



30

【0 3 0 1】

LAH を、tert-ブチル 4-（3-アミノ-4-エトキシ-4-オキソブチル）ピペリジン-1-カルボキシレートの乾燥 THF 溶液に -20℃ で少量ずつ添加した。反応混合物をこの温度で 4 時間攪拌した。出発物質の完全な消費（TLC モニタリング）後、反応混合物をエーテルで希釈し、0℃ まで冷却し、水、続いて 15% NaOH 水溶液 0.3 mL をゆっくり添加し、15 分間攪拌した。無水硫酸マグネシウムをいくつか添加し、15 分攪拌し、濾過して、塩を除去した。有機層を真空下で濃縮して、tert-ブチル 4-（3-アミノ-4-ヒドロキシブチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（I 16）を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製した。

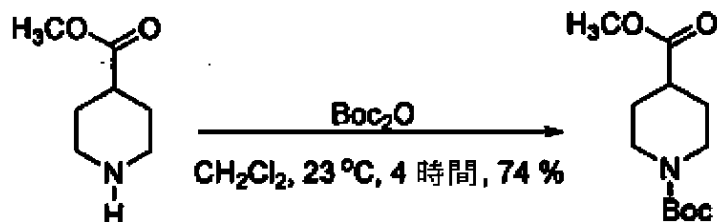
40

【0 3 0 2】

中間スキーム 9.

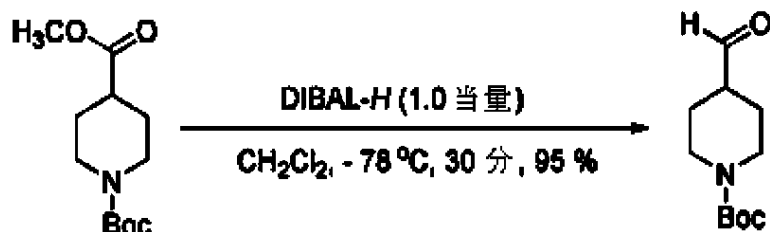
50

【化175】



23 °Cの500 mLの丸底フラスコ中のメチルピペリジン-4-カルボン酸塩（15 g、95 mmol）の CH_2Cl_2 （100 mL）の攪拌溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボネート（22.91 g、105 mmol）を反応混合物にゆっくりと添加し、4分間攪拌した。反応物を冷水（50 mL）で同じ温度で中和し、 CH_2Cl_2 （50 mL）を添加した。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 （50 mL×3）で洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、1-(tert-ブチル)4-メチルピペリジン-1,4-ジカルボキシレート（18.34 g、74%）を無色油状物として得た。

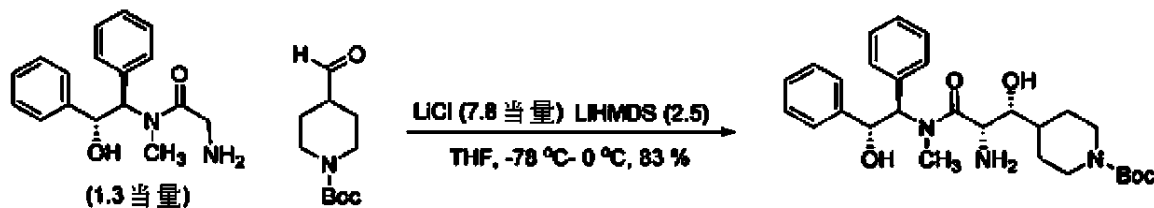
【化176】



【0303】

1-(tert-ブチル)4-メチルピペリジン-1,4-ジカルボキシレートの CH_2Cl_2 （200 mL）の攪拌溶液に、 DIBAL-H （43.2 mL、43.3 mmol）を $-78\text{ }^\circ\text{C}$ で反応混合物にゆっくりと添加し、30分間攪拌した。反応物を、同じ温度で酒石酸ナトリウムカリウムの飽和溶液（50 mL）で中和し、 CH_2Cl_2 （100 mL）を添加し、層が23 °Cで分離するまで反応物を攪拌させた。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 （50 mL×3）で洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート（8.78 g、95%）を無色油状物として得た。

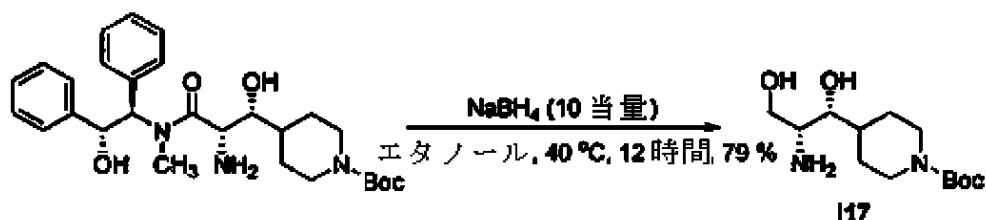
【化177】



【0304】

攪拌棒を備えた100 mLの丸底フラスコに、無水塩化リチウム（1.55 g、110 mmol、7.8当量）を充填した。容器を、真空下（0.1 mmHg）で5分間、穏やかな炎で加熱した。真空中で23 °Cに冷却した後、フラスコをアルゴンでバックフィルし、(R,R)-偽エフェンアミングリシンアミド（1.733 g、18.29 mmol、1.3当量）を添加した。テトラヒドロフラン（25 mL）をシリンジによって添加し、

反応混合物を、偽エフェンアミングリシンアミドが溶解するまで（約５分）２３℃で撹拌した；塩化リチウムは完全に溶解させない。得られた懸濁液を、ドライアイス－アセトン冷却浴中で－７８℃まで冷却し、リチウムヘキサメチルジシラジドのテトラヒドロフラン中の新しく調製した溶液（１．０Ｍ、２．５ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ、２．５当量）を滴加した。５分後、反応容器を氷水浴に移し、撹拌を２５分間続けた。容器を－７８℃に再冷却し、tert-ブチル４-ホルミルピペリジン-１-カルボキシレート（１．０ｇ、１．０当量）のテトラヒドロフラン（３ｍＬ）溶液を滴加した。アルデヒドがＴＬＣによって示されるように完全に消費されると（通常１時間以下）、半飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）を添加し、容器を２３℃まで温めた。混合物を、半飽和塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）及び酢酸エチル（２５ｍＬ）に分配した。層を分離し、水層を酢酸エチル（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、洗浄した溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。乾燥溶液を濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物のジアステレオマー比は、¹H NMRまたはHPLC分析によって決定した。残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル４-（（１Ｒ，２Ｓ）-２-アミノ-１-ヒドロキシ-３-（（１Ｒ，２Ｒ）-２-ヒドロキシ-１，２-ジフェニルエチル）（メチル）アミノ）-３-オキソプロピル）ピペリジン-１-カルボキシレート（１．９８ｇ、８５％）を得た。
【化１７８】



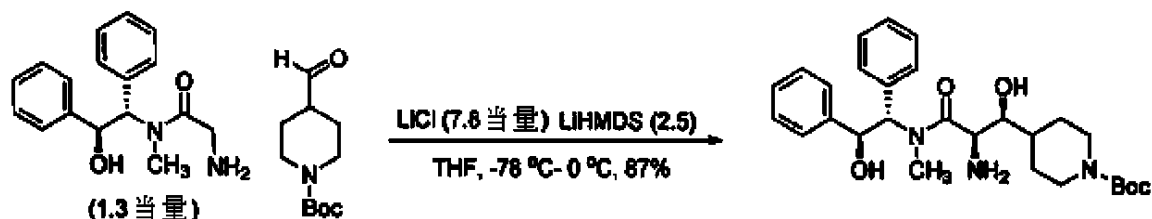
【０３０５】

水素化ホウ素ナトリウム（７５３ｍｇ、１９．８９ｍｍｏｌ、５当量）を、１００ｍＬの丸底フラスコ中のアルドール付加物 tert-ブチル４-（（１Ｒ，２Ｓ）-２-アミノ-１-ヒドロキシ-３-（（１Ｒ，２Ｒ）-２-ヒドロキシ-１，２-ジフェニルエチル）（メチル）アミノ）-３-オキソプロピル）ピペリジン-１-カルボキシレート（１．９８ｍｇ、３．９８ｍｍｏｌ、１当量）のエタノール溶液（４０ｍＬ、２００プルーフ）に一度で添加した。反応容器を４０℃に加熱した油浴中に浸漬した。反応進行を、出発物質の消費をＴＬＣ（ジクロロメタン中１０％のメタノール＋０．５％の飽和水酸化アンモニウム水溶液）によって監視した。８時間後、反応混合物を２３℃まで冷却させ、飽和塩化アンモニウム水溶液（約１．５ｍＬ）を、ガス発生が停止するまで注意深く添加した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（１０→３０％メタノール-ジクロロメタン＋１％飽和水酸化アンモニウム水溶液）によって精製し、tert-ブチル４-（（１Ｒ，２Ｒ）-２-アミノ-１，３-ジヒドロキシプロピル）ピペリジン-１-カルボキシレート（I17）を得た（８５７ｍｇ、７９％）。

【０３０６】

中間スキーム１０．

【化１７９】



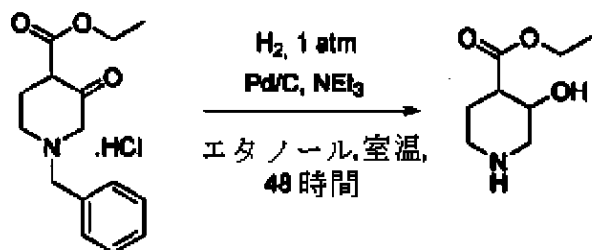
撹拌棒を備えた１００ｍＬの丸底フラスコに、無水塩化リチウム（１．５５ｇ、１１０

20

40

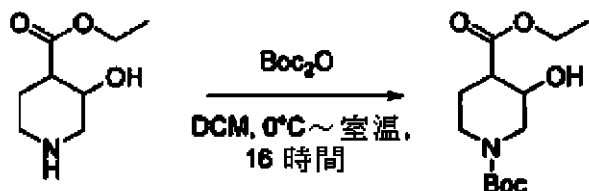
50

【化181】



トリエチルアミン（7.02 mL、50.4 mmol、1.5 当量）を、1-ベンジル-4-（エトキシカルボニル）-3-オキソピペリジン-1-イムクロリド（10.0 g、33.6 mmol、1.0 当量）及び炭素上のパラジウム10重量%（1.79 g、1.77 mmol、5 mol%）の110 mLエタノールの溶液に室温で添加した。出発物質が完全に溶解すると、反応媒体を窒素でパージしてから、 H_2 でフラッシュした。反応混合物を、出発物質が完全に消費されるまで、室温で1気圧の H_2 下で攪拌しながら維持した。48時間の反応時間後、LCMS分析は、ベンジル基の完全な脱保護、ならびにケトンの完全な還元を示した。窒素を反応媒体中に流した。セライトのパッドを通して粗混合物を濾過し、エタノールで数回洗浄した。溶媒を真空下で除去して、3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキシレートを白色固形物として得て（5.75 g、99%）、これをそのまま次の工程に使用した。

【化182】



【0309】

エチル3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキシレート（5.65 g、32.6 mmol、1.0 当量）及びトリエチルアミン（6.81 mL、48.9 mmol、1.5 当量）の150 mLのDCMの攪拌溶液に、Boc-無水物（7.83 g、35.9 mmol、1.1 当量）を 0°C で少量ずつ添加した。反応媒体を室温まで加温し、攪拌下で一晩維持した。TLC分析は、16時間の攪拌後に出発物質の完全な変換を明らかにした。 NaHCO_3 飽和水溶液（100 mL）を、反応媒体に添加し、有機相をDCM（3×50 mL）で抽出した。有機層を合わせて、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、最終的に、真空下で濃縮した。1-（tert-ブチル）4-エチル3-ヒドロキシピペリジン-1,4-ジカルボキシレートを、FCC（ヘキサン/AcOEt：100：0～70：30）での精製後、1-（tert-ブチル）4-エチル3-ヒドロキシピペリジン-1,4-ジカルボキシレートを、白色固形物として得た（7.11 g、80%）。

【化183】

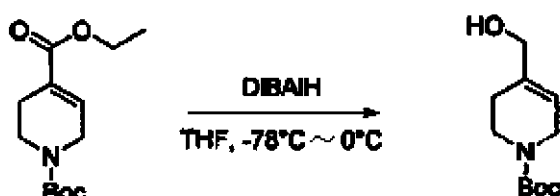


【0310】

(E)-ジアゼン-1,2-ジイルビス（ピペリジン-1-イルメタノン）（6.92 g

、27.4 mmol、1.5当量)及び1H-ピロール(1.84 g、27.4 mmol、1.5当量)を、1-(tert-ブチル)4-エチル3-ヒドロキシピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(5.0 g、18.29 mmol、1.0当量)の280 mLのDCM溶液に、室温で添加した。次いで、トリメチルホスファン(36.6 mL、36.6 mmol、2.0当量)(トルエン中の1 M溶液)を滴加し、反応混合物を48時間攪拌させた。この時点で、TLCは、出発物質及び極性の少ない主要生成物の完全な変換を示した($R_f = 0.52$ ヘキサン/EtOAc 9:1)。ヘキサン(200 mL)を反応混合物に添加し、形成された沈殿物を濾過した。濾液をヘキサンで1回すすいだ。1-(tert-ブチル)4-エチル3,6-ジヒドロピリジン-1,4(2H)-ジカルボキシレートを、FCC上で精製することによって(ヘキサン/AcOEt 100:0~70:30)、黄色油状物として得た(3.81 g、82%)。

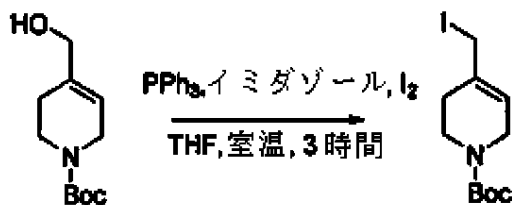
【化184】



【0311】

水素化ジイソブチルアルミニウム(47.6 mL、47.6 mmol、3.2当量)を、1-(tert-ブチル)4-エチル3,6-ジヒドロピリジン-1,4(2H)-ジカルボキシレート(3.8 g、14.88 mmol、1.0当量)のTHF(150 mL)の攪拌溶液に、アルゴン雰囲気下、-78°Cで滴加した。反応混合物を-78°Cで30分間攪拌させ、次いで室温まで加温し、さらに20分間攪拌下で維持した。この時点で、TLC分析は、エステルの対応するアルコールへの完全な還元を示した(より極性のスポット、ヘキサン/AcOEt 7:3中、 $R_f = 0.22$)。50 mLのNH₄Clを、0°Cでゆっくりと反応混合物に添加し、攪拌を3時間維持した。次いで、反応混合物を、セライトパッドを通して濾過した。セライトケーキを、EtOAcで数回洗浄した。水層をAcOEt(3×30 mL)によって抽出した。有機層を合わせて、ブライン(50 mL)で1回洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。減圧下で溶媒を除去すると、tert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートが黄色油状物として得られた(2.77 g、87%)。

【化185】

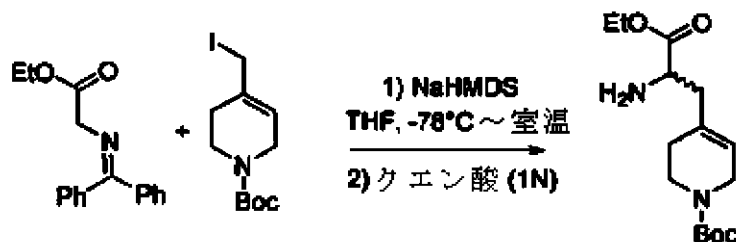


【0312】

ヨウ素(3.91 g、15.42 mmol、1.2当量)の乾燥THF(10 mL)溶液を、カニューレを介して、tert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(2.74 g、12.85 mmol、1.0当量)、トリフェニルホスファン(4.04 g、15.42 mmol、1.2当量)及び1H-イミダゾール(1.05 g、15.42 mmol、1.2当量)の乾燥THF(30 mL)の攪拌溶液に、室温にてアルゴン雰囲気下で、カニューレを介して移し、攪拌を3時間維持した(TLCモニタリング)。TLCは、主要生成物への完全な変換を示した(溶出液としてのヘキサン/AcOEt 7:3中の $R_f = 0.64$)。溶媒を減圧

下で除去し、粗混合物をFCC（ヘキサン／EtOAc 100：0～70：30）によって精製し、tert-ブチル4-（ヨードメチル）-3,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（2.39g、58%）を得た。

【化186】



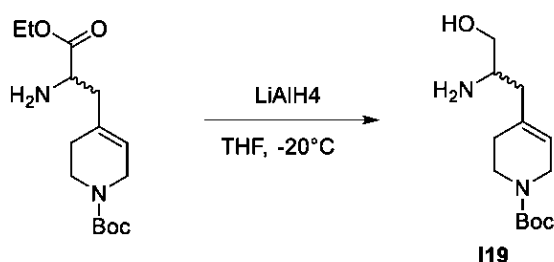
10

【0313】

乾燥した100mLの丸底フラスコ（オープン加熱／アルゴン冷却）に、エチル2-（ジフェニルメチレン）アミノ）アセテート（2.34g、7.24mmol、1.0当量）を充填した。フラスコをアルゴンでパージし、30mLの乾燥THFを空気を含まない系に注入した。得られた溶液を攪拌しながら-78℃に冷却し、NaHMDS（8.69mL、8.69mmol、1.2当量）を溶液に滴加した。反応物を-78℃で30分間攪拌し、tert-ブチル4-（ヨードメチル）-3,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（2.13g、7.96mmol、1.1当量）の乾燥THF（20mL）溶液をカニューレを介して系に注入した。溶液を、-78℃で1時間、0℃で1時間、及び室温で一晩攪拌した。TLCは、出発物質の完全な消費を示した。反応混合物をAcOEt（50mL）で希釈し、次いで、0.5gのクエン酸（10当量）の水（20mL）溶液で洗浄した。有機層を抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／EtOAc 100：0～50：50）によって精製して、4-（2-アミノ-3-エトキシ-3-オキソプロピル）-3,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（1.93g、89%）を得た。

20

【化187】



I19

30

【0314】

リチウムアルミニウム水素化物（3.23mL、6.46mmol、1.0当量）を、tert-ブチル4-（2-アミノ-3-エトキシ-3-オキソプロピル）-3,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（1.93g、6.46mmol、1.0当量）の乾燥THF（80mL）溶液に-20℃で少量ずつ添加した。反応混合物をこの温度で4時間攪拌させた。出発物質が完全に消費された後（TLCモニタリング）、反応混合物を、40mLのAcOEt及びNa₂SO₃飽和水溶液（30mL）を慎重に添加した。形成された固形物を濾過により除去し、有機層をEtOAcで2回（2×20mL）抽出し、次いでブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮して所望のアミノアルコールを得、これをFCC（1%NH₄OHを含むDCM／メタノール、100：0～80：20）によって精製した。tert-ブチル4-（2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル）-3,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（I19）を無色油状物として得た（0.69g、収率42%）。

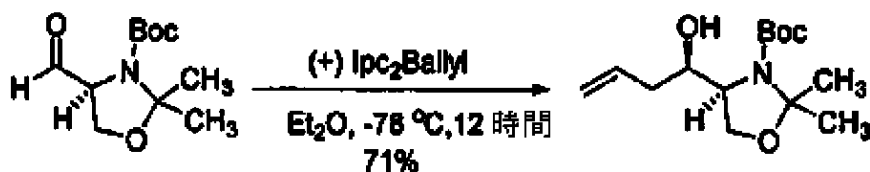
40

50

【0315】

中間スキーム12.

【化188】



gamer アルデヒド

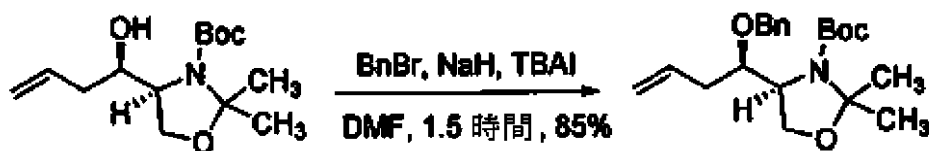
dr: 11:1

10

tert-ブチル (S) - 4 - ホルミル - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 3 - カルボキシレート (市販; 2.0 g、8.72 mmol、1 当量) を、(+) Ipc₂B (アリル) ボラン溶液の 1 M ペンタン溶液 (8.72 mL、1 当量) に -78 °C で添加した。反応混合物を -78 °C で 4 時間攪拌し、10 mL のメタノールを滴加することによってクエンチした。トリエチルアミン (1 mL) 及び過酸化水素 (3 mL) を連続して添加し、反応混合物を室温で一晩 (12 時間) 攪拌させた。チオ硫酸ナトリウムの飽和水溶液 (30 mL) を混合物に添加し、次いで、それを真空中で濃縮して、不透明な残基を残した。残渣を水 (20 mL) で希釈し、次いで酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮して、淡黄色油状物を残した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、tert-ブチル (S) - 4 - ((R) - 1 - (ヒドロキシブター - 3 - エン - 1 - イル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 3 - カルボキシレート (1.6 g、71%) を液体として得た。

20

【化189】



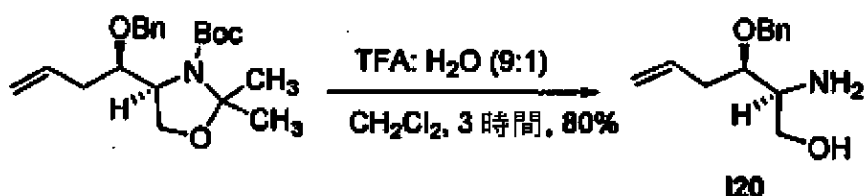
【0316】

30

tert-ブチル (S) - 4 - ((R) - 1 - ヒドロキシブター - 3 - エン - 1 - イル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 3 - カルボキシレート (1.5 g、5.53 mmol、1 当量) を、乾燥 DMF (20 mL) 中に溶解させ、溶液を 0 °C まで冷却し、N₂ 下で攪拌した。ヨウ化テトラブチルアンモニウム (3.06 g、8.29 mmol、1.5 当量) 及び臭化ベンジル (0.986 mL、8.29 mmol、1.5 当量) を添加した。続いて、NaH (60%、0.398 g、16.58 mmol、3 当量) を 2 回に分けて添加した。反応混合物を、0 °C で 45 分間攪拌した後、室温で 45 分間攪拌した。TLC 上での反応の完全な変換後、反応混合物を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、反応混合物をジエチルエーテル (4 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 下で乾燥させ、真空中で濃縮して、淡黄色油状物を残した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、tert-ブチル (S) - 4 - ((R) - 1 - (ベンジルオキシ) ブター - 3 - エン - 1 - イル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 3 - カルボキシレート (1.69 g、85%) を液体として得た。

40

【化190】



I20

50

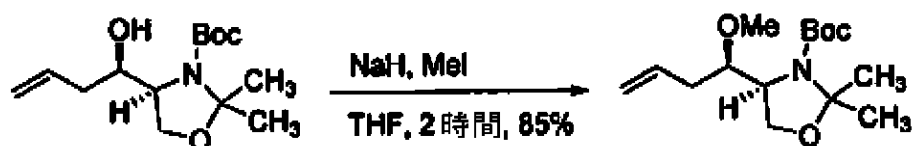
【0317】

tert-ブチル (S)-4-((R)-1-(ベンジルオキシ)ブター-3-エン-1-イル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート (1.0 g、2.77 mmol、1当量) をジクロロメタン (20 mL) 中に溶解させた。TFA (138 mmol、50当量) 及び水 (9:1、12 mL) の混合物を添加した。反応混合物を、TLC 分析が出発物質の消費を示すまで、室温で3時間撹拌した。その後、全ての揮発性物質を、ロータリーエバポレーターで除去し、残渣を、3 MのNaOH溶液中に溶解させ、pHを、pH=13に調整した。混合物を、CHCl₃:iPrOH (9:1、10×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、淡黄色油状物として得た。MeOH及びCH₂Cl₂溶媒系 (TLC 10% MeOH:CH₂Cl₂) を添加し、(2S, 3R)-2-アミノ-3-(ベンジルオキシ)ヘキサ-5-エン-1-オール (I20) を得た (0.490 g、80%)。

【0318】

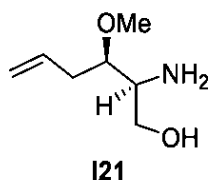
中間スキーム13.

【化191】



tert-ブチル (S)-4-((R)-1-メトキシブター-3-エン-1-イル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート (1.5 g、5.53 mmol、1当量) を、乾燥THF (20 mL) 中に溶解させ、溶液を0℃まで冷却し、N₂下で撹拌した。ヨウ化メチル (1.17 g、8.29 mmol、1.5当量) を添加した。続いて、NaH (60%、0.398 g、16.58 mmol、3当量) を、2つの部分で添加した。反応混合物を、0℃で30分間撹拌した後、室温で90分間撹拌した。TLC上の反応物が完全に変換された後、反応混合物を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、反応混合物をジエチルエーテル (4×40 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、淡黄色油状物を残した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、液体として、1.42 g、90%のアルコールを得た。

【化192】



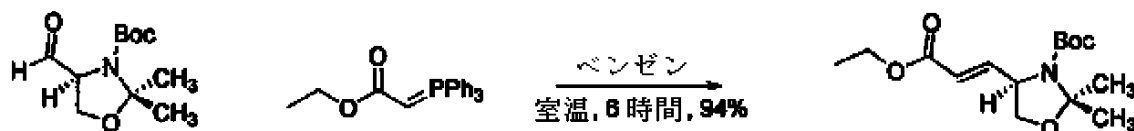
【0319】

(2S, 3R)-2-アミノ-3-メトキシヘキサ-5-エン-1-オールを、(2S, 3R)-2-アミノ-3-(ベンジルオキシ)ヘキサ-5-エン-1-オール (I21) を調製するために使用される手順と類似の方法で調製した。

【0320】

中間スキーム14.

【化193】



10

20

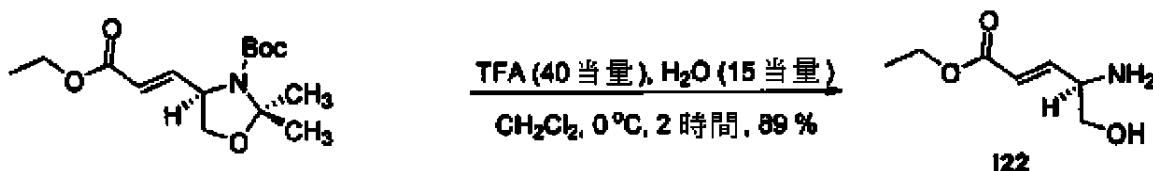
30

40

50

23℃のtert-ブチル(S)-4-ホルミル-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート(1.5g、6.54mmol)の乾燥ベンゼン(150mL)の攪拌溶液に、酢酸エチル2-(トリフェニル-15-ホスファニリデン)(C-2ウィッティヒイリド)(2.74g、7.85mmol)を反応混合物に添加し、7時間攪拌した。反応の完了後、反応をTLCによって監視し、反応沈殿物を真空上で濾過した。有機層を真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(R,E)-4-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート(1.84g、94%)を無色油状物として得た。

【化194】



【0321】

23℃のtert-ブチル(R,E)-4-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート(1.84g、5.23mmol)の乾燥CH₂Cl₂溶液(30mL)に、2,2,2トリフルオロ酢酸(24.6mL、314mmol)及びH₂O(2.6mL、137mmol)を反応混合物に添加し、7時間攪拌した。反応の完了後、それを固体Na₂CO₃(pH 11)の連続添加でクエンチし、次いで15 mLの水を反応混合物に添加した。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(3×50mL)で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル(R,E)-4-アミノ-5-ヒドロキシペンタ-2-エノエート(I22)(870mg、89%)を無色液状物として得た。

【0322】

中間スキーム15.

【化195】



-78℃のアルゴン下でtert-ブチル(S)-4-ホルミル-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート(1.8g、7.85mmol)の乾燥THF溶液に、臭化ビニルマグネシウム(THF中の1M溶液、11.78mL、11.78mmol)を30分間にわたって滴加した。反応混合物を同じ温度で2時間攪拌し、次いで室温まで温めた。反応の完了後、反応混合物をNH₄Cl水溶液でクエンチし、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を、ロータリーエバポレーター上で除去し、残渣を、溶出液として酢酸エチル/ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、両方の異性体の混合物を無色油状物として得た。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望のtert-ブチル(S)-4-((R)-1-ヒドロキシアリル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート(1.57mg、78%)を得た。

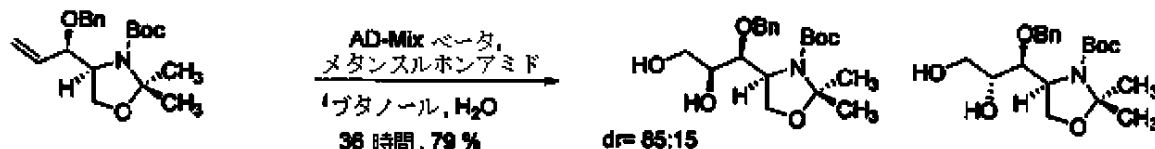
【化196】



【0323】

水素化ナトリウム (0.439 g、18.30 mmol) 及びヨウ化テトラブチルアンモニウム (3.38 g、9.15 mmol) の乾燥 DMF (35 mL) の攪拌溶液に、次いで、tert-ブチル (S)-4-((R)-1-ヒドロキシアリル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート (1.57 g、6.10 mmol) を、アルゴン雰囲気下で乾燥 DMF で希釈した反応混合物に添加した。10 分後、臭化ベンジル (1.089 mL、9.15 mmol) をシリンジを介して滴加した。反応混合物を 2 時間攪拌した。反応の完了後、それを NH₄Cl 水溶液でクエンチし、10 分間攪拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を、ロータリーエバポレーター上で除去し、残渣を、溶出液として酢酸エチル/ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、異性体の両方の混合物を無色油状物として得た。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (S)-4-((R)-1-(ベンジルオキシ)アリル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレートを無色液状物として得た (1.728 mg、82%) を得た。

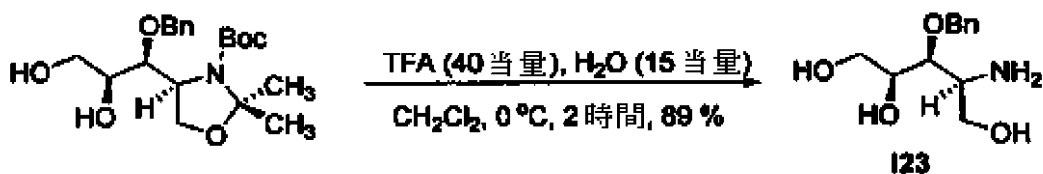
【化197】



【0324】

0°C の AD-mix-ベータ (7.5 g、4.89 mmol) (1.4 g/mmole) の t-BuOH : H₂O (1 : 1、40 mL) の攪拌懸濁液に、MeSO₂NH₂ (0.465 g、4.89 mmol) を一度に添加した。0°C で 2 時間攪拌した後、反応混合物を適切に冷却するために、tert-ブチル (S)-4-((R)-1-(ベンジルオキシ)アリル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート (1.7 g、4.89 mmol) を添加した。攪拌を 0°C で 48 時間継続し、反応を飽和 Na₂SO₃ (50 mL) を添加することによってクエンチし、結果として生じる混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、混合物を EtOAc (100 mL) で希釈した。有機層を分離し、水相をさらに EtOAc (300 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (300 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、粗残渣を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 4 : 1) により精製し、tert-ブチル (S)-4-((1S, 2S)-1-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート (1.476 g、79%) を得た。

【化198】



10

20

30

40

50

【0325】

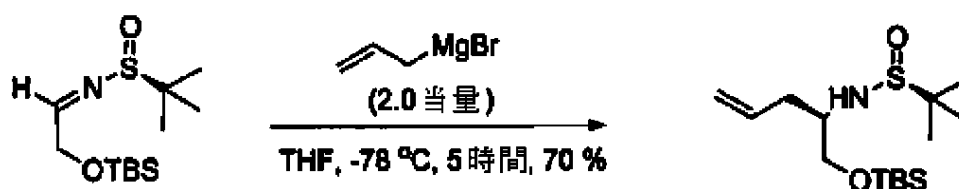
23℃のtert-ブチル(R, E)-4-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート(1.84g、5.23mmol)の乾燥CH₂Cl₂溶液(30mL)に、2,2,2トリフルオロ酢酸(24.6mL、314mmol)及びH₂O(2.6mL、137mmol)を反応混合物に添加し、7時間攪拌した。反応の完了後、それを固体Na₂CO₃(pH 11)の連続添加でクエンチし、次いで15 mLの水を反応混合物に添加した。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(3×50mL)で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル(R, E)-4-アミノ-5-ヒドロキシペンター-2-エノエート(I23)(870mg、89%)を無色液状物として得た。

10

【0326】

中間スキーム16.

【化199】

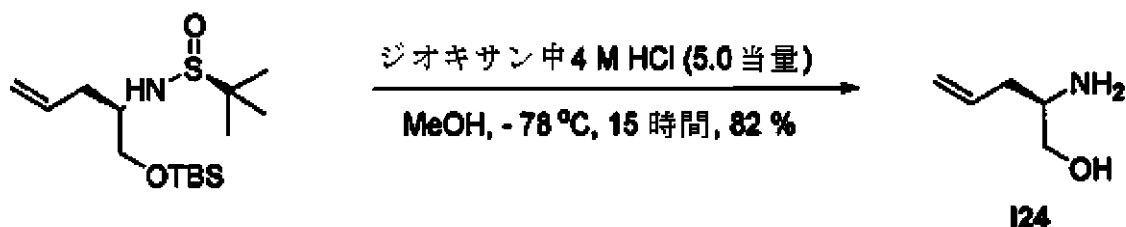


20

(S)-N-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2.5g、9.01mmol)の20mLのTHFの攪拌溶液に、臭化アリルマグネシウム(1モル溶液として18.02mL、18.02mmol)を-78℃で反応混合物に滴加し、その後さらに5時間攪拌した。反応の完了後、それをNH₄Cl(10mL)及び10mLの冷水の飽和溶液、続いて30mLのEtOAcで中和した。有機層を分離し、水層をEtOAc(50mL×3)で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して(S)-N-((R)-1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ペンター-4-エン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを、濃厚物液状として得た(1.8g、61%)。

30

【化200】



I24

40

【0327】

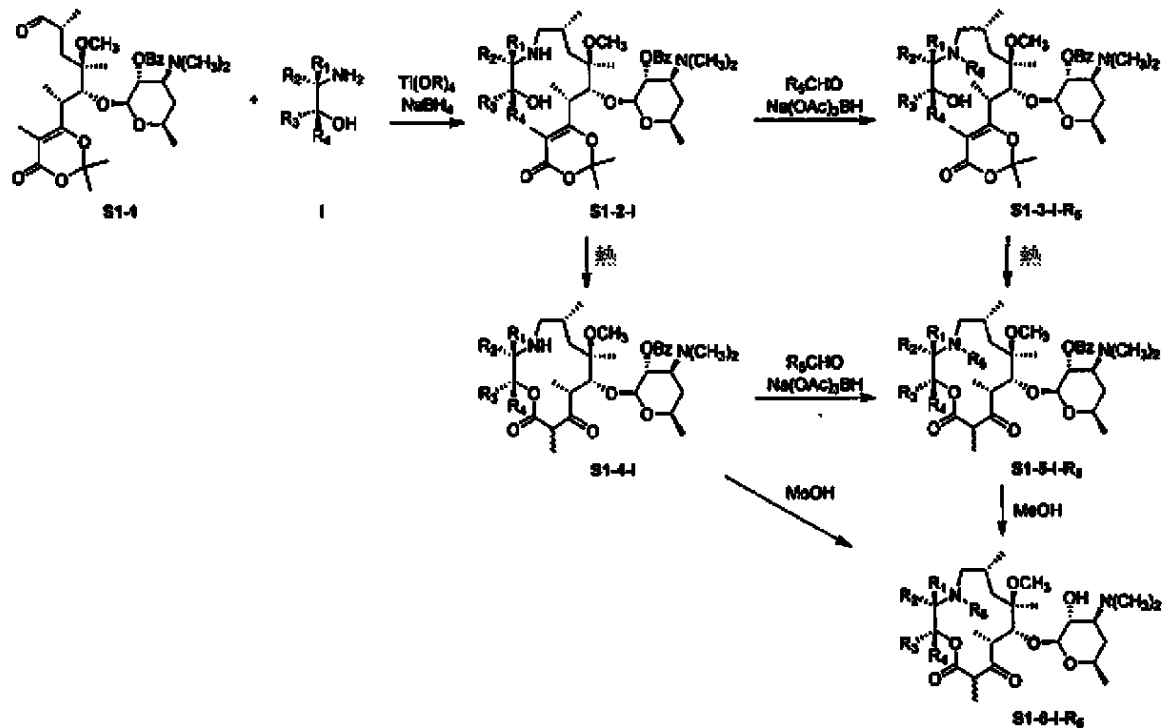
0℃の(S)-N-((R)-1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ペンター-4-エン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.8g、5.63mmol)のメタノールの攪拌溶液に、HClのジオキサン(7.4mL、4M、28.4mmol)溶液を添加し、反応混合物を23℃で15時間攪拌した。メタノールを真空下で除去し、反応混合物をCH₂Cl₂(15mL)で希釈し、次いで、NaHCO₃の飽和溶液で中和した。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(20mL×3)で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して(R)-2-アミノペンター-4-エン-1-オールを濃厚物液状として得た(0.75g、82%)。

50

【0328】

スキーム1.

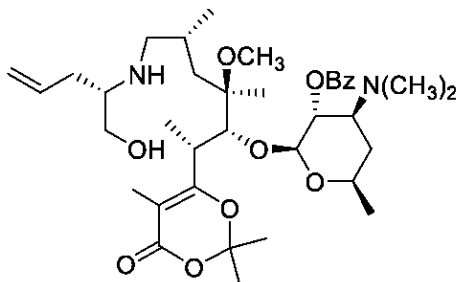
【化201】



10

20

【化202】



S1-2-I1

30

(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3R, 4R, 6R) - 7 - ((S) - 1 - ヒドロキシペンター - 4 - エン - 2 - イル) アミノ) - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチル - 2 - (2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 4H - 1, 3 - ジオキシ - 6 - イル) ヘプタン - 3 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (S1-2-I1)。

40

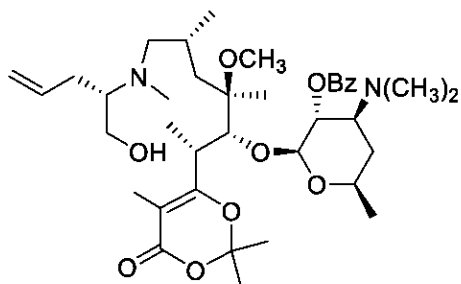
【0329】

(S) - 2 - アミノペンター - 4 - エン - 1 - オール (343mg、3.40mmol) 及び S1-1 (1.34g、2.27mmol) を EtOH (11.3mL) 中に溶解させ、Ti(OEt)₄ (0.946mL、4.54mmol) を添加した。30分後、少量のアリコート反応混合物から取り出し、MeOH中の少量のNaBH₄の懸濁液に添加した。LC/MS分析は、約90%の変換を示した。追加の(S) - 2 - アミノペンター - 4 - エン - 1 - オール (200mg、1.97mmol) を添加した。30分後、少量のアリコート反応混合物から取り出し、MeOH中の少量のNaBH₄の懸濁液に添加した。LC/MS分析は、完全な変換を示した。NaBH₄ (171mg、4.54mmol)

50

l) を添加した。ガス発生が停止したとき、30%のNH₄OH水溶液(6 mL)を添加し、混合物をCelite(登録商標)のパッドを通して濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この物質を、さらに精製することなく使用した。MS (ESI+) m/z: 675.25 [M+H]⁺。

【化203】



S1-3-I1-1

【0330】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3R, 4R, 6R) - 7 - ((S) - 1 - ヒドロキシペンター - 4 - エン - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチル - 2 - (2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 4H - 1, 3 - ジオキシシン - 6 - イル) ヘプタン - 3 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (S1-3-I1-1)。

【0331】

S1-2-I1 (1.53 g、2.26 mmol) をジクロロメタン (10 mL) 中に溶解させ、Na(OAc)₃BH (957 mg、4.52 mmol) を添加した。ホルムアルデヒド (37 重量%水溶液、1.82 mL、22.5 mmol) を添加した。15 分後、追加の Na(OAc)₃BH (475 mg、2.24 mmol) 及びホルムアルデヒド (37 重量%の水溶液、0.30 mL、3.7 mmol) を添加した。20 分後、反応混合物を、NaHCO₃ (飽和水溶液) を添加することによってクエンチした。層を分離し、水層をジクロロメタンで (3 回) 抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。物質を、40 g のシリカゲル (0.5% の NH₄OH 水溶液を含有する 2~10% の MeOH - ジクロロメタン勾配での溶出) 上で精製して、表題化合物を、濃厚な油状物として得た (1.20 g、76%、2 工程)。MS (ESI+) m/z: 689.26 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.04 (dt, 2H), 7.61-7.51 (m, 1H), 7.44 (t, 2H), 5.82-5.66 (m, 1H), 5.16-4.95 (m, 3H), 4.70 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.55 (dq, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.33-3.18 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.88 (td, 1H), 2.81-2.66 (m, 1H), 2.49 (dd, 1H), 2.38-2.23 (m, 7H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (dd, 1H), 1.92-1.75 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 1H), 1.38 (dd, 1H), 1.34-1.18 (m, 7H), 0.95 (d, 3H), 0.83 (d, 3H)。

10

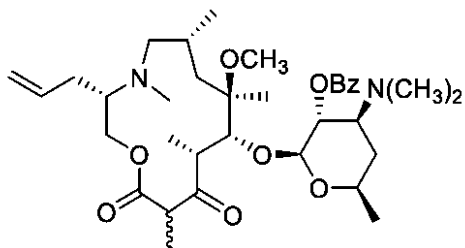
20

30

40

50

【化204】



S1-5-I1-1

【0332】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - アリル - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12 - ペンタメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (S1-5-I1-1)。

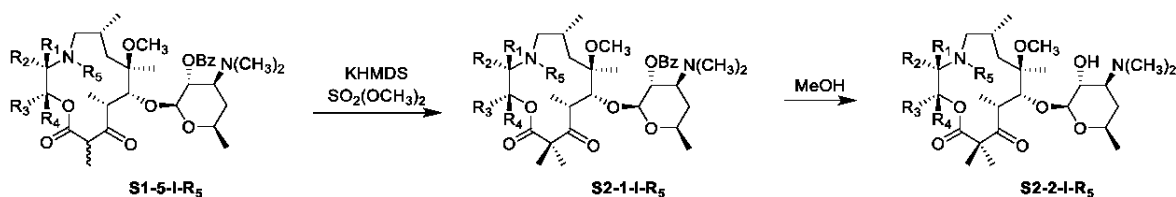
【0333】

S1-3-I1-1 (1.19 g、1.72 mmol) を、トルエンから3回濃縮した。物質をクロロベンゼン (357 mL) 中に溶解させ、窒素の流れを、溶液を通して10分間泡立てた。混合物を、145℃ (約130~135℃の内部温度) の浴温度で一晩加熱した。反応を室温まで冷まし、濃縮した。残渣を、40 g のシリカゲル (0.5%のNH₄OH水溶液を含有する2~10%のMeOH-ジクロロメタン勾配での溶出) 上で精製して、表題化合物を、灰白色固形物として得た (835 mg、77%)。C2エピマーの混合物。MS (ESI+) m/z : 631.23 [M+H]⁺。

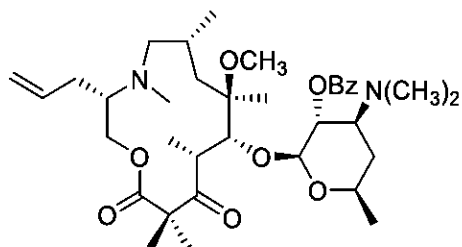
【0334】

スキーム2。

【化205】



【化206】



S2-1-I1-1

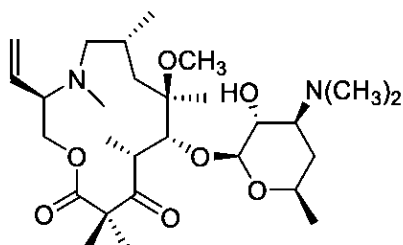
(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - アリル - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (S2-1-I1-1)。

【0335】

S1-5-I1-1 (834 mg、1.32 mmol) を1, 2 - ジメトキシエタン (

6.6 mL) 中に溶解させ、反応混合物を、ドライアイス／アセトニトリル浴中で -42°C に冷却した。カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中の1.0 M 溶液、1.71 mL、1.71 mmol)を添加した。15分後、硫酸ジメチル(0.249 mL、2.64 mmol)を添加し、浴を氷／水バッチに置き換えた。30分後、トリエチルアミン(1.83 mL、13.2 mmol)を添加し、反応混合物を室温で攪拌した。20分後、反応を、 NH_4Cl (飽和水溶液)を添加することによってクエンチし、ジクロロメタン(3回)で抽出した。合わせた抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、40 gのシリカゲル(2~10%の MeOH -ジクロロメタン-0.5% NH_4OH 勾配での溶出)上で精製して、表題化合物を、白色固形物として得た(551 mg、64%)。MS(ESI+) m/z : 645.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR(400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.11-7.92 (m, 2H), 7.61-7.48 (m, 1H), 7.43 (t, 2H), 5.78 (dddd, 1H), 5.15-4.90 (m, 3H), 4.57 (d, 1H), 4.16 (dd, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.96-3.80 (m, 1H), 3.58 (dtd, 1H), 3.41 (ddd, 1H), 3.08 (td, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.36-2.22 (m, 7H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (t, 2H), 1.75 (m, 7.1 Hz, 5H), 1.46-1.33 (m, 4H), 1.33-1.15 (m, 9H), 1.06-0.95 (d, 3H), 0.88 (d, 3H)。

【化207】



S2-2-I3-1

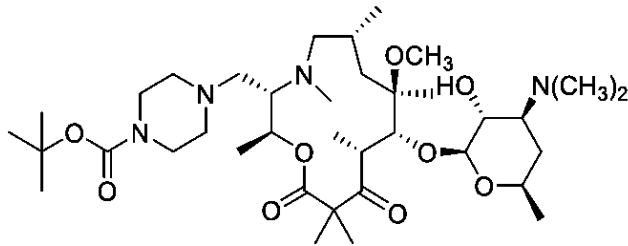
【0336】

(3R, 6R, 8R, 9R, 10R)-9-((2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-8-メトキシ-4, 6, 8, 10, 12, 12-ヘキサメチル-3-ビニル-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-11, 13-ジオン(S2-2-I3-1)(化合物14)。

【0337】

S2-1-I3-1(18 mg、0.029 mmol、S2-1-I1-1の方法に従って調製)を MeOH (2 mL)中に溶解させ、反応混合物を 65°C (外部温度)に3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。物質を、HPLC(Atlantis T3カラム、5~30% MeCN -水-0.1% HCO_2H)によって精製して、6.35 mgの表題化合物(6.35 mg)を、ギ酸塩として得た。MS(ESI+) m/z : 176.1 $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$, 263.7 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 526.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.54 (s, 2H), 5.97 (dt, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.29-4.17 (m, 2H), 3.72 (dtt, 1H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.31 (tq, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.95 (d, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.75 (s, 6H), 2.00 (dddd, 1H), 1.53-1.25 (m, 16H), 1.05 (d, 3H)。

【化208】



S2-2-I5-1

【0338】

tert-ブチル4-((2S, 3S, 6R, 8R, 9R, 10R)-9-((2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-8-メトキシ-2, 4, 6, 8, 10, 12, 12-ヘプタメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(S2-2-I5-1)(化合物106)。

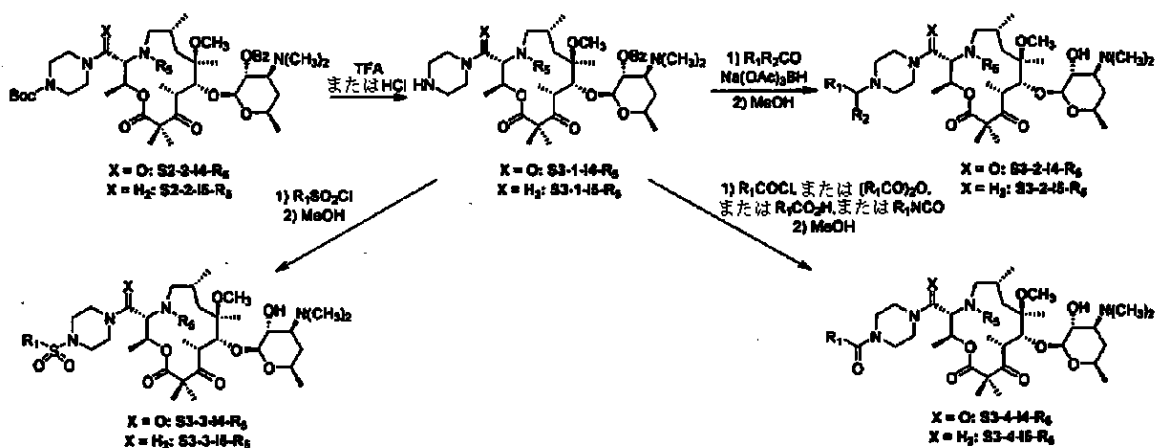
【0339】

I5からS2-1-I1-1及びS2-2-I3-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS(ESI+) m/z : 713.6 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, メタノール- d) δ 8.34(s, 3H), 5.43(dd, 1H), 4.49(d, 1H), 4.10(d, 1H), 3.87(ddd, 1H), 3.73(ddd, 1H), 3.55-3.37(m, 7H), 3.17(s, 3H), 3.11-3.03(m, 1H), 3.02(s, 3H), 2.96-2.85(m, 2H), 2.82(s, 6H), 2.62-2.52(m, 3H), 2.52-2.40(m, 2H), 2.26(d, 1H), 2.08-1.97(m, 1H), 1.82(d, 1H), 1.57-1.48(m, 4H), 1.44(s, 9H), 1.38(d, 4H), 1.37-1.33(m, 9H), 1.31(d, 3H), 1.06(d, 3H)。

【0340】

スキーム3。

【化209】



10

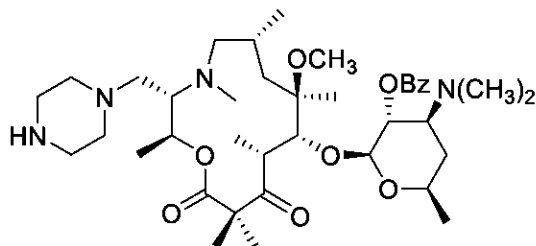
20

30

40

50

【化 2 1 0】



S 3 - 1 - I 5 - 1

10

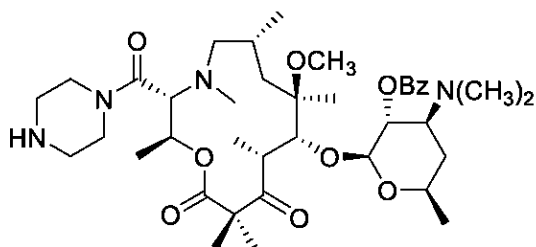
(2 S, 3 R, 4 S, 6 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2 S, 3 S, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R) - 8 - メトキシ - 2, 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘプタメチル - 11, 13 - ジオキソ - 3 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (S 3 - 1 - I 5 - 1)。

【0 3 4 1】

S 2 - 2 - I 5 - 1 (430 mg、0.526 mmol) を、ジクロロメタン (4.4 mL) 中に溶解させ、氷／水浴中で冷却した。トリフルオロ酢酸 (0.5 mL、6.52 mmol) を添加し、氷／水浴を除去し、反応混合物を室温で5.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮して黄色がかったガムにし、NaHCO₃ (飽和水溶液、10 mL) でゆっくりと処理し、EtOAc (9 mL × 4) で抽出した。合わせた抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗表題化合物を白色固形物として得た。MS (ESI⁺) m/z : 717.13 [M+H]⁺。

20

【化 2 1 1】



S 3 - 1 - I 4 - 1

30

【0 3 4 2】

(2 S, 3 R, 4 S, 6 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2 S, 3 R, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R) - 8 - メトキシ - 2, 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘプタメチル - 11, 13 - ジオキソ - 3 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (S 3 - 1 - I 4 - 1)。

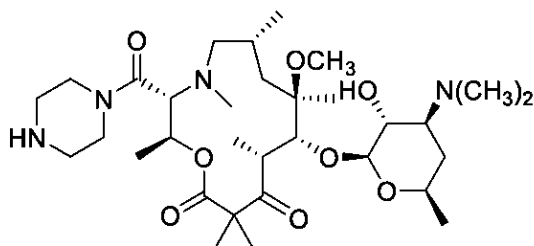
40

【0 3 4 3】

S 3 - 1 - I 5 - 1 の方法に従って、S 2 - 2 - I 4 - 1 に置き換えて調製した。これにより、表題化合物を白色固形物として得て、それをさらに精製することなく使用した。MS (ESI⁺) m/z : 731.04 [M+H]⁺。

50

【化 2 1 2】



S 3 - 2 - I 4 - 1 - 1

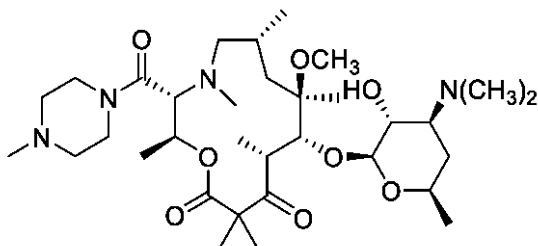
10

【0 3 4 4】

(2S, 3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 2, 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘプタメチル - 3 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S3-2-I4-1-1) (化合物136)。S3-1-I4-1 (35 mg、0.048 mmol) を MeOH (1 mL) 中に溶解させ、反応混合物を 40℃ (外部温度) に一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。物質を、HPLC (Atlantis T3 カラム、5 ~ 30% MeCN - 水 - 0.1% HCO₂H) によって精製して、1.83 mg の表題化合物を、ギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 627.42 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d) δ 8.29 (s, 4H), 5.27 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.14 - 3.87 (m, 4H), 3.81 - 3.63 (m, 2H), 3.62 - 3.50 (m, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 3.31 - 3.12 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.74 (d, 10H), 2.35 (d, 1H), 2.08 - 1.84 (m, 2H), 1.62 (dd, 1H), 1.55 - 1.23 (m, 18H), 1.19 (d, 3H), 0.89 (d, 3H)。

20

【化 2 1 3】



S 3 - 2 - I 4 - 1 - 2

30

【0 3 4 5】

(2S, 3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 2, 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘプタメチル - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S3-2-I4-1-2) (化合物97)。

40

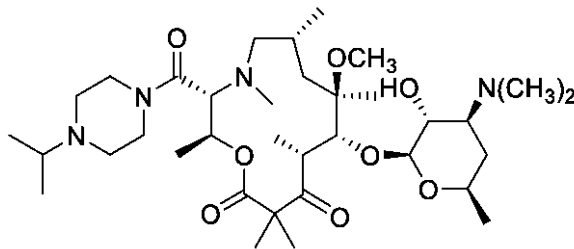
【0 3 4 6】

S3-1-I4-1 (36.4 mg、0.0497 mmol) をジクロロメタン (0.5 mL) 中に溶解させ、Na(OAc)₃BH (20 mg、0.094 mmol)、続いてホルムアルデヒド (37 重量%水溶液、20.1 mg、0.248 mmol) を添加した。14 時間後、反応混合物を、NaHCO₃ (飽和水溶液) でクエンチし、EtOAc (3 回) で抽出した。合わせた抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をメタノール (1 mL) 中に溶解させ、反応混合物を 40℃ の外部温度まで一晩

50

加熱した。反応を室温まで冷まし、濃縮した。残渣を、HPLC (Atlantis T3カラム、5～50% MeCN-水-0.1% HCO₂H) によって精製して、9.45 mgの表題化合物を、ギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z: 641.36 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d) δ 8.33 (s, 3H), 5.30 (s, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.94-3.80 (m, 2H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.67-3.54 (m, 2H), 3.49-3.36 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.76-2.65 (m, 6H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.52 (q, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.42-1.35 (m, 4H), 1.35-1.29 (m, 9H), 1.20 (d, 3H), 0.92 (d, 3H)。

【化214】



S3-2-I4-1-3

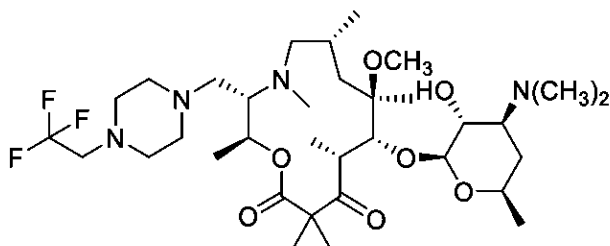
【0347】

(2S, 3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - カルボニル) - 8 - メトキシ - 2, 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘプタメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S3-2-I4-1-3) (化合物91)。

【0348】

S3-1-I4-1及びアセトンからS3-2-I4-1-2の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z: 669.44 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d) δ 8.50 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.09-3.89 (m, 2H), 3.87-3.54 (m, 6H), 3.50-3.35 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.80 (s, 6H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.71-2.44 (m, 8H), 2.15-1.93 (m, 2H), 1.75 (d, 2H), 1.52 (q, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.31 (dd, 9H), 1.17 (d, 3H), 1.10 (d, 6H), 0.85 (d, 3H)。

【化215】



S3-2-I5-1-1

【0349】

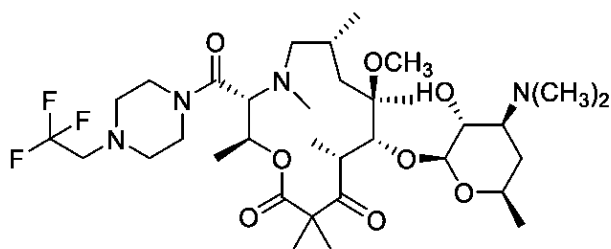
(2S, 3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4

ー（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－２，４，６，８，１０，１２，１２－ヘプタメチル－３－（（４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ５－１－１）（化合物１２４）。

【０３５０】

Ｓ３－１－Ｉ５－１（３６．８ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）を、窒素下で、乾燥ＴＨＦ（０．６ｍＬ）中に溶解させた。フェニルシラン（１２．５μＬ、１．０２０ｍｍｏｌ）、続いてトリフルオロ酢酸（６．８μＬ、０．０９０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０℃で予加熱乾燥ブロックに入れ、６時間攪拌した。反応物を冷却し、飽和ＮａＨＣＯ₃（１．５ｍＬ）の添加を通してクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ×３）で抽出した。合わせた抽出物を、Ｎａ₂ＳＯ₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた粗物質をＭｅＯＨ（１ｍＬ）中に溶解させ、４０℃で一晩加熱し、濃縮した。残渣を、ＨＰＬＣ（Ａｔｌａｎｔｉｓ Ｔ３カラム、５～５０％ＭｅＣＮ－水－０．１％ＨＣＯ₂Ｈ）によって精製して、８．３１ｍｇの表題化合物を、ギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ⁺）*m/z*：６９５．３３〔*M*＋*H*〕⁺；¹H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール-*d*）δ ８．４０（*s*，３Ｈ），５．４１（*dt*，１Ｈ），４．５０（*d*，１Ｈ），４．１１（*d*，１Ｈ），３．９１－３．８０（*m*，１Ｈ），３．７３（*ddd*，１Ｈ），３．５７－３．４７（*m*，１Ｈ），３．４７－３．３６（*m*，２Ｈ），３．１８（*s*，３Ｈ），３．０７（*q*，３Ｈ），３．０２（*s*，３Ｈ），２．９５－２．８４（*m*，２Ｈ），２．８２（*s*，６Ｈ），２．７７－２．６１（*m*，６Ｈ），２．６１－２．５１（*m*，２Ｈ），２．２７（*d*，１Ｈ），２．０８－１．９９（*m*，１Ｈ），１．８３（*d*，１Ｈ），１．５８－１．４７（*m*，４Ｈ），１．４２－１．３０（*m*，１７Ｈ），１．０７（*d*，３Ｈ）。

【化２１６】



Ｓ３－２－Ｉ４－１－４

【０３５１】

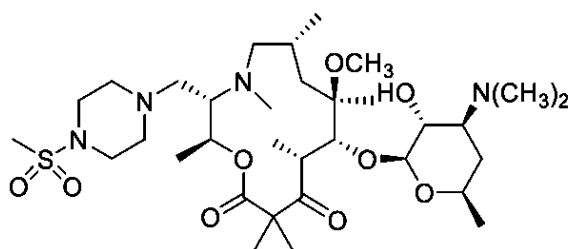
（２Ｓ，３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－２，４，６，８，１０，１２，１２－ヘプタメチル－３－（４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－カルボニル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ３－２－Ｉ４－１－４）（化合物１３０）。

【０３５２】

Ｓ３－１－Ｉ４－１からのＳ３－２－Ｉ５－１－１の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ⁺）*m/z*：７０９．２９〔*M*＋*H*〕⁺；¹H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール-*d*）δ ８．４９（*s*，１Ｈ），５．２７（*s*，１Ｈ），４．４９（*d*，１Ｈ），４．２３（*s*，１Ｈ），４．０３（*d*，１Ｈ），３．９０－３．６６（*m*，４Ｈ），３．６６－３．５４（*m*，２Ｈ），３．４９－３．３７（*m*，２Ｈ），３．１４（*q*，２Ｈ），２．９５（*s*，３Ｈ），２．８２（*s*，６Ｈ），２．８０－２．６２（*m*，８Ｈ），２．３３（*s*，１Ｈ），２．０９－１．９８（*m*，１Ｈ），１．９５－１．８１（*m*，１Ｈ），１．７０（*d*，１Ｈ），１．５４（*q*，１Ｈ），１．５０－１．４１（*m*，４Ｈ），１．４１－１．２３（*m*，１３Ｈ），１．２０（*d*，３Ｈ），０

． 9 1 (d , 3 H) 。

【化 2 1 7】



S 3 - 3 - I 5 - 1 - 1

10

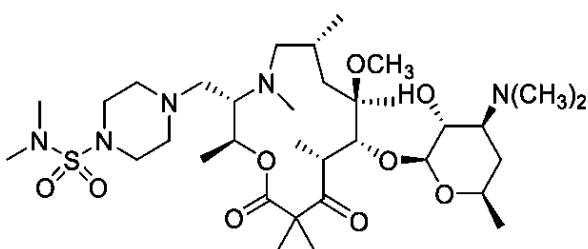
【 0 3 5 3】

(2 S , 3 S , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R) - 9 - ((2 S , 3 R , 4 S , 6 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 2 , 4 , 6 , 8 , 1 0 , 1 2 , 1 2 - ヘプタメチル - 3 - ((4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 1 1 , 1 3 - ジオン (S 3 - 3 - I 5 - 1 - 1) (化合物 8 0) 。

【 0 3 5 4】

S 3 - 1 - I 5 - 1 (3 7 . 4 m g 、 0 . 0 5 2 1 m m o l) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (1 m g 、 0 . 0 0 8 m m o l) を、ジクロロメタン (0 . 4 5 m L) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 5 0 m L 、 0 . 2 6 m m o l) 中に溶解させた。溶液を 0 ° C まで冷却し、塩化メタンスルホン (0 . 0 1 2 m L 、 0 . 1 5 6 m m o l) を添加し、反応混合物を室温まで温めた。3 時間後、反応を、飽和 N a H C O ₃ (1 m L) の添加を通してクエンチし、E t O A c (1 m L × 3) で抽出した。合わせた抽出物を、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた粗物質を M e O H (1 m L) 中に溶解させ、4 0 ° C で一晩加熱し、濃縮した。残渣を、H P L C (A t l a n t i s T 3 カラム、5 ~ 5 0 % M e C N - 水 - 0 . 1 % H C O ₂ H) によって精製して、1 4 . 1 m g の表題化合物を、ギ酸塩として得た。MS (E S I +) m / z : 6 9 1 . 3 0 [M + H] ⁺; ¹H NMR (4 0 0 M H z , メタノール - d) δ 8 . 3 3 (s , 3 H) , 5 . 4 4 (d q , 1 H) , 4 . 4 9 (d , 1 H) , 4 . 1 0 (d , 1 H) , 3 . 9 0 - 3 . 8 0 (m , 1 H) , 3 . 7 2 (d d d , 1 H) , 3 . 5 5 - 3 . 3 7 (m , 3 H) , 3 . 2 7 - 3 . 1 9 (m , 4 H) , 3 . 1 6 (s , 3 H) , 3 . 1 0 - 3 . 0 2 (m , 1 H) , 3 . 0 2 (s , 3 H) , 2 . 9 5 - 2 . 8 5 (m , 2 H) , 2 . 8 4 (s , 3 H) , 2 . 8 1 (s , 6 H) , 2 . 7 4 - 2 . 5 9 (m , 5 H) , 2 . 3 1 - 2 . 2 1 (m , 1 H) , 2 . 0 7 - 1 . 9 9 (m , 1 H) , 1 . 8 2 (d , 1 H) , 1 . 5 7 - 1 . 4 3 (m , 4 H) , 1 . 4 2 - 1 . 3 3 (m , 1 3 H) , 1 . 3 1 (d , 3 H) , 1 . 0 6 (d , 3 H) 。

【化 2 1 8】



S 3 - 3 - I 5 - 1 - 2

40

【 0 3 5 5】

4 - ((2 S , 3 S , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R) - 9 - ((2 S , 3 R , 4 S , 6 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピ

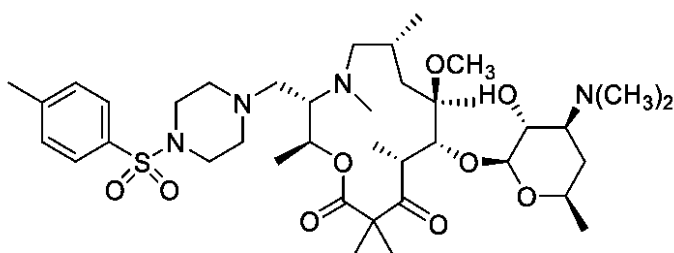
50

ラン-2-イル)オキシ)-8-メトキシ-2,4,6,8,10,12,12-ヘプタメチル-11,13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルピペラジン-1-スルホンアミド(S3-3-I5-1-2)(化合物142)。

【0356】

S3-1-I5-1及び塩化ジメチルスルファモイルからS3-3-I5-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS(ESI+) m/z : 720.24 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d) δ 8.25(s, 1H), 5.45(dq, 1H), 4.51(d, 1H), 4.11(d, 1H), 3.93-3.85(m, 1H), 3.79-3.70(m, 1H), 3.58-3.40(m, 3H), 3.29-3.23(m, 3H), 3.19(s, 3H), 3.12-2.99(m, 4H), 2.94(dd, 1H), 2.89(s, 3H), 2.87-2.81(m, 9H), 2.68(q, 1H), 2.64(s, 6H), 2.63-2.56(m, 2H), 2.37-2.20(m, 1H), 2.10-2.02(m, 1H), 1.84(d, 1H), 1.61-1.47(m, 4H), 1.44-1.26(m, 15H), 1.08(d, 3H)。

【化219】



S3-3-I5-1-3

【0357】

(2S,3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-8-メトキシ-2,4,6,8,10,12,12-ヘプタメチル-3-((4-トシルピペラジン-1-イル)メチル)-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-11,13-ジオン(S3-3-I5-1-3)(化合物139)。

【0358】

S3-1-I5-1及びp-塩化トルエンスルホンルからS3-3-I5-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS(ESI+) m/z : 767.38 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d) δ 8.36(s, 3H), 7.63(d, 2H), 7.41(d, 2H), 5.38(dt, 1H), 4.46(d, 1H), 4.06(d, 1H), 3.78(ddd, 1H), 3.74-3.66(m, 1H), 3.51-3.35(m, 3H), 3.03(s, 3H), 2.99(d, 5H), 2.96(s, 3H), 2.88-2.82(m, 2H), 2.80(s, 6H), 2.71-2.62(m, 2H), 2.62-2.52(m, 3H), 2.42(d, 3H), 2.25-2.14(m, 1H), 2.04-1.97(m, 1H), 1.78(d, 1H), 1.55-1.41(m, 5H), 1.37-1.24(m, 16H), 1.00(d, 3H)。

10

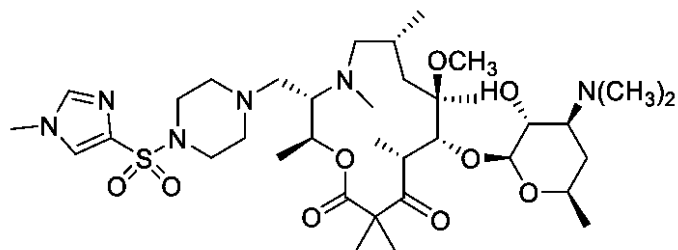
20

30

40

50

【化 2 2 0】



S 3 - 3 - I 5 - 1 - 4

10

【0 3 5 9】

(2S, 3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 2, 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘプタメチル - 3 - ((4 - ((1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) スルホニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 3 - 3 - I 5 - 1 - 4) (化合物 81)。

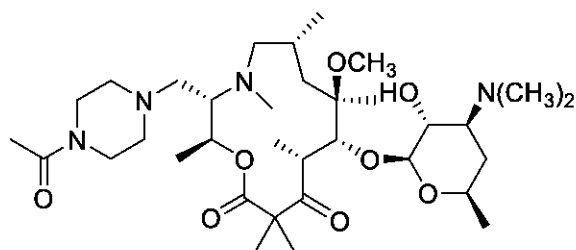
【0 3 6 0】

S 3 - 1 - I 5 - 1 及び塩化 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - スルホニルから S 3 - 3 - I 5 - 1 - 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 757.32 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール - d) δ 8.35 (s, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 5.39 (dt, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (ddd, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.04 - 2.93 (m, 4H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.70 - 2.53 (m, 5H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.79 (d, 1H), 1.59 - 1.41 (m, 4H), 1.39 - 1.25 (m, 17H), 1.02 (d, 3H)。

20

30

【化 2 2 1】



S 3 - 4 - I 5 - 1 - 1

40

【0 3 6 1】

(2S, 3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - ((4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 2, 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘプタメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 3 - 4 - I 5 - 1 - 1) (化合物 135)。

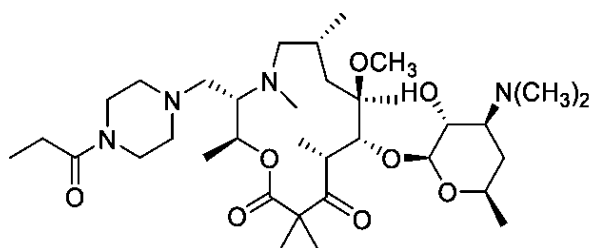
【0 3 6 2】

S 3 - 1 - I 5 - 1 (36.0mg、0.0502mmol) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (1mg、0.008mmol) を、ジクロロメタン (0.45mL) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.050mL、0.26mmol) 中に溶解させた

50

。溶液を0℃まで冷却し、塩化アセチル(0.0106 mL、0.150 mmol)を添加し、反応混合物を室温まで温めた。2時間後、反応物を冷凍庫中に一晩置いた。室温でさらに1時間攪拌した後、反応物を、飽和NaHCO₃(1 mL)の添加を通してクエンチし、EtOAc(1 mL×3)で抽出した。合わせた抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた粗物質をMeOH(1 mL)中に溶解させ、40℃で一晩加熱し、濃縮した。残渣を、HPLC(Atlantis T3カラム、5~50% MeCN-水-0.1% HCO₂H)によって精製して、12.9 mgの表題化合物を、ギ酸塩として得た。MS(ESI+) m/z: 655.39 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d) δ 8.35(s, 3H), 5.43(dq, 1H), 4.49(d, 1H), 4.10(d, 1H), 3.88(ddt, 1H), 3.73(ddd, 1H), 3.65-3.36(m, 7H), 3.18(d, 3H), 3.07(t, 1H), 3.02(d, 3H), 2.98-2.85(m, 2H), 2.82(d, 6H), 2.68-2.53(m, 4H), 2.53-2.44(m, 1H), 2.26(d, 1H), 2.09(s, 3H), 2.07-2.01(m, 1H), 1.83(d, 1H), 1.59-1.43(m, 4H), 1.42-1.37(m, 5H), 1.37-1.33(m, 9H), 1.33-1.27(m, 3H), 1.07(d, 3H)。

【化222】



S3-4-I5-1-2

【0363】

(2S, 3S, 6R, 8R, 9R, 10R)-9-(((2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-8-メトキシ-2, 4, 6, 8, 10, 12, 12-ヘプタメチル-3-((4-プロピオニルペラジン-1-イル)メチル)-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-11, 13-ジオン(S3-4-I5-1-2)(化合物133)。

【0364】

S3-1-I5-1及び塩化プロピオニルからS3-4-I5-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS(ESI+) m/z: 669.43 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d) δ 8.43(s, 3H), 5.44(dt, 1H), 4.49(d, 1H), 4.10(d, 1H), 3.88(ddd, 1H), 3.73(ddd, 1H), 3.65-3.37(m, 7H), 3.18(s, 3H), 3.10-2.98(m, 4H), 2.98-2.84(m, 2H), 2.82(s, 6H), 2.59(dt, 3H), 2.53-2.45(m, 1H), 2.40(q, 2H), 2.27(d, 1H), 2.03(ddd, 1H), 1.83(d, 1H), 1.61-1.52(m, 1H), 1.50(s, 3H), 1.43-1.33(m, 14H), 1.33-1.27(m, 3H), 1.14-1.03(m, 6H)。

10

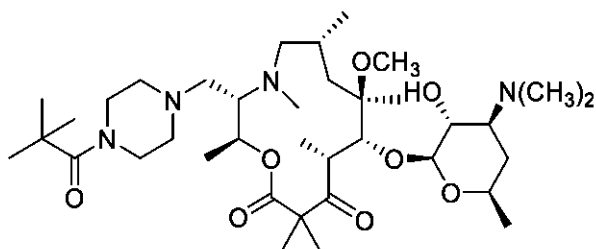
20

30

40

50

【化 2 2 3】



S 3 - 4 - I 5 - 1 - 1

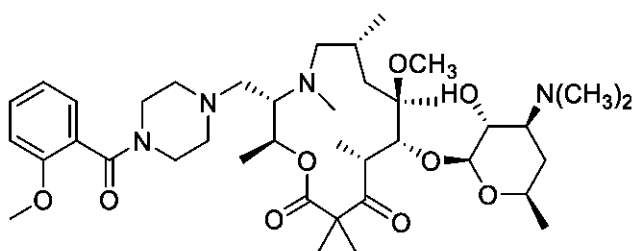
【0 3 6 5】

(2S, 3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 2, 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘプタメチル - 3 - ((4 - ピバロイルペラジン - 1 - イル) メチル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 3 - 4 - I 5 - 1 - 3) (化合物 114)。

【0 3 6 6】

S 3 - 1 - I 5 - 1 及び塩化ピバロイルから S 3 - 4 - I 5 - 1 - 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 697.33 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d) δ 8.37 (s, 3H), 5.42 (dq, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.93-3.81 (m, 1H), 3.78-3.59 (m, 5H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.18 (d, 3H), 3.07 (t, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.81 (d, 6H), 2.65-2.55 (m, 3H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 2.02 (ddd, 1H), 1.82 (d, 1H), 1.59-1.44 (m, 4H), 1.42-1.33 (m, 13H), 1.31 (d, 3H), 1.26 (d, 9H), 1.10-1.03 (m, 3H)。

【化 2 2 4】



S 3 - 4 - I 5 - 1 - 1

【0 3 6 7】

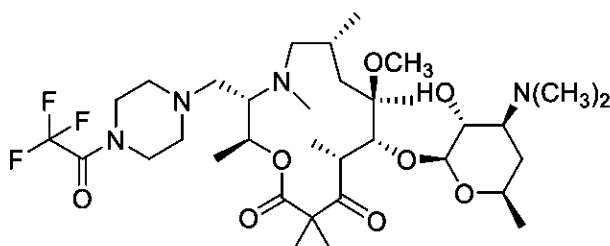
(2S, 3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 3 - ((4 - (2 - メトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 2, 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘプタメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 3 - 4 - I 5 - 1 - 4) (化合物 84)。

【0 3 6 8】

S 3 - 1 - I 5 - 1 及び 2 - 塩化メトキシベンゾイルから S 3 - 4 - I 5 - 1 - 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 747.35 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d) δ 8.36 (s, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.03 (ddd, 1H), 6.97-6.89 (m,

2 H), 5.43 (dd, 1 H), 4.49 (d, 1 H), 4.09 (d, 1 H), 3.92–3.83 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.79–3.68 (m, 3 H), 3.55–3.35 (m, 5 H), 3.17 (s, 3 H), 3.10–2.98 (m, 4 H), 2.96–2.85 (m, 2 H), 2.81 (s, 7 H), 2.74–2.40 (m, 5 H), 2.26 (d, 1 H), 2.06–2.00 (m, 1 H), 1.82 (d, 1 H), 1.49 (d, 4 H), 1.42–1.33 (m, 12 H), 1.30 (d, 3 H), 1.06 (d, 3 H)。

【化225】



S3-4-I5-1-5

【0369】

(2S, 3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 2, 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘプタメチル - 3 - ((4 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S3-4-I5-1-5) (化合物109)。

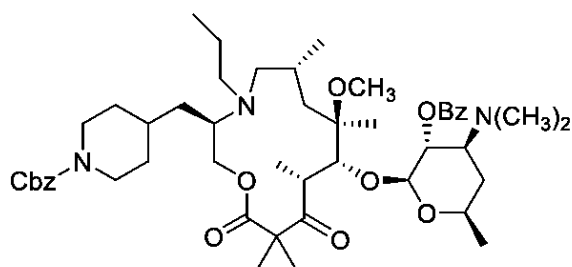
【0370】

S3-1-I5-1 及び無水トリフルオロ酢酸から S3-4-I5-1-1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z: 709.27 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d) δ 8.49 (s, 3 H), 5.46 (s, 1 H), 4.51 (d, 1 H), 4.12 (d, 1 H), 3.89 (s, 1 H), 3.80–3.65 (m, 5 H), 3.53 (dd, 1 H), 3.49–3.34 (m, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 3.04 (s, 4 H), 2.93 (dd, 2 H), 2.80 (s, 6 H), 2.74–2.58 (m, 5 H), 2.28 (s, 1 H), 2.06–1.99 (m, 1 H), 1.85 (d, 1 H), 1.52 (s, 4 H), 1.45–1.35 (m, 13 H), 1.33 (d, 3 H), 1.09 (d, 3 H)。

【0371】

表1から適切な中間体に置き換えて、スキーム3の方法に従って、以下の実施例を調製した。

【化226】



S3-1-I7-3

【0372】

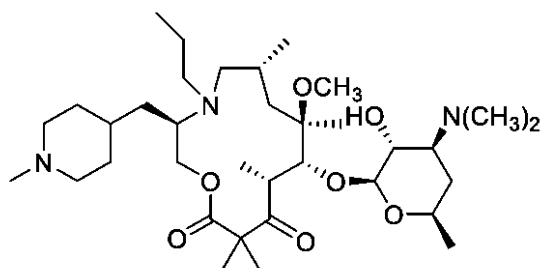
4 - (((3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 3 - (ベンゾイルオキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H

ーピラン-2-イル)オキシ)-8-メトキシ-6, 8, 10, 12, 12, -ペンタメチル-11, 13-ジオキソ-4-プロピル-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(S3-1-I7-3)。

【0373】

オープン乾燥したフラスコを排気し、窒素でバックフィルした後(2回)、室温に冷却した。エタノール(4mL)中のS2-1-I7-3(196mg、0.226mmol、I7及びプロピオンデヒドからスキーム1で記載されるように調製)をフラスコに添加し、次いでフラスコを排気し、窒素でバックフィルした(2回)。10%Pd/C(50%湿潤、40mg、0.0187mmol)をフラスコに添加し、反応混合物を排気し、窒素でバックフィルし(2回)、次いで排気し、水素でバックフィル(4回)した。反応混合物を水素バルーン下で1.5時間攪拌した。反応混合物を排気し、窒素でバックフィルした(4回)。Celite(登録商標)を添加し、反応混合物を約10分間攪拌し、Celite(登録商標)を通して濾過した。湿式パッドをEtOH(5mL×2)ですすぎ、合わせた有機層を濃縮して、粗表題化合物(166.4mg、100%)を得て、これをさらに精製することなく使用した。MS(ESI+)m/z: 730.26 [M+H]⁺、ギ酸塩、¹H NMR(400 MHz, メタノール-d) δ 8.48(s, 3H), 4.46(dd, 1H), 4.34-4.06(m, 2H), 3.80-3.67(m, 1H), 3.55-3.34(m, 5H), 3.25-3.05(m, 2H), 3.04-2.86(m, 6H), 2.86-2.74(m, 10H), 2.18-1.90(m, 4H), 1.85-1.57(m, 7H), 1.57-1.46(m, 6H), 1.43-1.23(m, 13H), 1.09-0.90(m, 6H)。

【化227】



S3-2-I7-3-1

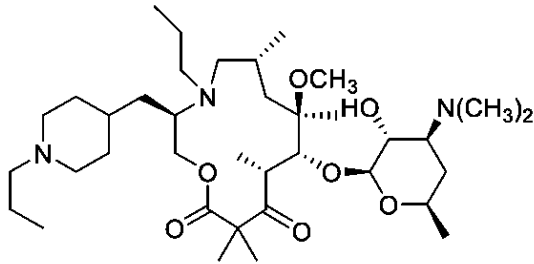
【0374】

(3R, 6R, 8R, 9R, 10R)-9-(((2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-8-メトキシ-6, 8, 10, 12, 12-ペンタメチル-3-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-4-プロピル-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-11, 13-ジオン(S3-2-I7-3-1)(化合物95)。

【0375】

S3-1-I7-3及びホルムアルデヒドからS3-2-I4-1-2の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS(ESI+)m/z: 640.33 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d) δ 8.48(s, 3H), 4.46(dd, 1H), 4.34-4.06(m, 2H), 3.80-3.67(m, 1H), 3.55-3.34(m, 5H), 3.25-3.05(m, 2H), 3.04-2.86(m, 6H), 2.86-2.74(m, 10H), 2.18-1.90(m, 4H), 1.85-1.57(m, 7H), 1.57-1.46(m, 6H), 1.43-1.23(m, 13H), 1.09-0.90(m, 6H)。

【化 2 2 8】



S 3 - 2 - I 7 - 3 - 2

10

【0 3 7 6】

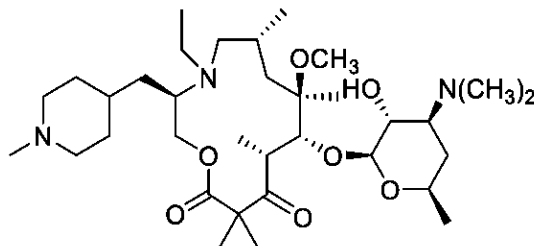
(3 R, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R) - 9 - (((2 S, 3 R, 4 S, 6 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, 12 - ペンタメチル - 4 - プロピル - 3 - ((1 - プロピルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 3 - 2 - I 7 - 3 - 2) (化合物 9 6)。

【0 3 7 7】

S 3 - 1 - I 7 - 3 及びプロピオンアルデヒドから S 3 - 2 - I 4 - 1 - 2 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 668.38 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d) δ 8.51 (s, 3H), 4.46 (d, 1H), 4.26-3.96 (m, 2H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 3H), 3.49-3.34 (m, 3H), 3.05-2.96 (m, 3H), 2.96-2.83 (m, 5H), 2.83-2.73 (m, 7H), 2.15-1.91 (m, 4H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.70-1.43 (m, 11H), 1.41-1.22 (m, 13H), 1.07-0.83 (m, 9H)。

20

【化 2 2 9】



S 3 - 2 - I 7 - 2 - 1

30

【0 3 7 8】

(3 R, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R) - 9 - (((2 S, 3 R, 4 S, 6 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 4 - エチル - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, 12 - ペンタメチル - 3 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 3 - 2 - I 7 - 2 - 1) (化合物 9 8)。

40

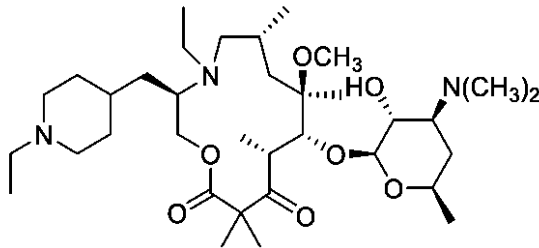
【0 3 7 9】

S 3 - 1 - I 7 - 2 及びホルムアルデヒドから S 3 - 2 - I 4 - 1 - 2 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 209.5 [M+3H]³⁺, 313.8 [M+2H]²⁺, 626.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.50 (s, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.46-3.25 (m, 5H), 2.95-2.80 (m, 5H), 2.75 (d, 6H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.

50

8.9 (d, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.44 (d, 3H), 1.30 (m, 12H), 1.21 (s, 2H), 1.00–0.93 (m, 2H)。

【化230】



S3-2-I7-2-2

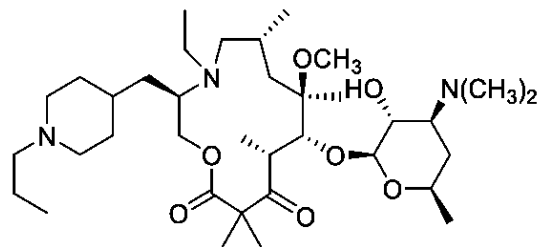
10

【0380】

(3R, 6R, 8R, 9R, 10R)–9–((2S, 3R, 4S, 6R)–4–(ジメチルアミノ)–3–ヒドロキシ–6–メチルテトラヒドロ–2H–ピラン–2–イル)オキシ)–4–エチル–3–((1–エチルピペリジン–4–イル)メチル)–8–メトキシ–6, 8, 10, 12, 12–ペンタメチル–1–オキサ–4–アザシクロトリデカン–11, 13–ジオン (S3-2-I7-2-2) (化合物118)。S3-1-I7-2及びアセトアルデヒドからS3-2-I4-1-2の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z: 640.35 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d) δ 8.54 (s, 3H), 4.46 (d, 1H), 4.37–3.97 (m, 2H), 3.79–3.65 (m, 1H), 3.64–3.40 (m, 5H), 3.40–3.33 (m, 1H), 3.16–3.03 (m, 3H), 3.03–2.81 (m, 6H), 2.81–2.70 (m, 8H), 2.16–1.84 (m, 5H), 1.57–1.41 (m, 8H), 1.41–1.08 (m, 20H), 1.08–0.81 (m, 4H)。

20

【化231】



S3-2-I7-2-3

30

【0381】

(3R, 6R, 8R, 9R, 10R)–9–((2S, 3R, 4S, 6R)–4–(ジメチルアミノ)–3–ヒドロキシ–6–メチルテトラヒドロ–2H–ピラン–2–イル)オキシ)–4–エチル–8–メトキシ–6, 8, 10, 12, 12–ペンタメチル–3–((1–プロピルピペリジン–4–イル)メチル)–1–オキサ–4–アザシクロトリデカン–11, 13–ジオン (S3-2-I7-2-3) (化合物102)。

40

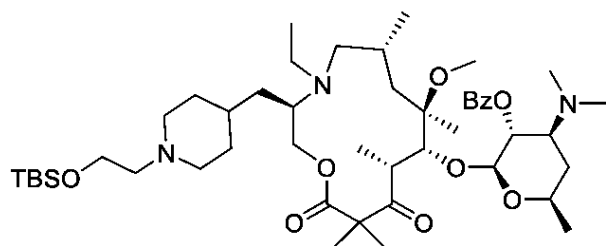
【0382】

S3-1-I7-2及びプロピオンアルデヒドからS3-2-I4-1-2の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z: 654.30 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d) δ 8.51 (s, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.36–3.90 (m, 2H), 3.78–3.65 (m, 1H), 3.62–3.39 (m, 5H), 3.39–3.33 (m, 1H), 3.07–2.82 (m, 8H), 2.82–2.67 (m, 8H), 2.14–1.87 (m,

50

4 H), 1.82–1.60 (m, 5 H), 1.60–1.41 (m, 8 H), 1.41–1.24 (m, 14 H), 1.24–1.07 (m, 3 H), 1.07–0.81 (m, 6 H)。

【化232】



10

【0383】

(2S, 3R, 4S, 6R)–2–((3R, 6R, 8R, 9R, 10R)–3–((1–(2–((tert-butylジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペリジン–4–イル)メチル)–4–エチル–8–メトキシ–6, 8, 10, 12, 12–ペンタメチル–11, 13–ジオキソ–1–オキサ–4–アザシクロトリデカン–9–イル)オキシ)–4–(ジメチルアミノ)–6–メチルテトラヒドロ–2H–ピラン–3–イルベンゾエート。

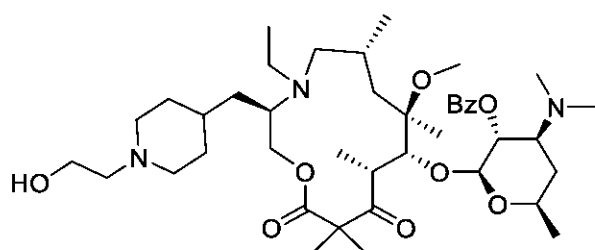
【0384】

S3–1–I7–2 (90 mg、0.13 mmol) を、乾燥塩化メチレン (2 mL) 中に溶解させた。酢酸 (0.021 mL、0.38 mmol) 及び 2–((tert-butylジメチルシリル)オキシ)アセトアルデヒド (0.036 mL、0.19 mmol) を添加した。次いで、NaBH(OAc)₃ (53 mg、0.25 mmol) を、反応混合物に一度に添加した。反応物を 2 時間室温で攪拌させたところ、LC/MS は完全な転換を示した。反応を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) を添加することによってクエンチし、水層を塩化メチレン (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、4 g のシリカゲル (0–10% MeOH–ジクロロメタン + 0.5% の 30% NH₄OH 水溶液での溶出) 上で精製して、表題化合物を白色固形物として得た (60 mg、55%)。MS (ESI+) m/z: 292.2 [M+3H]³⁺, 437.8 [M+2H]²⁺, 874.6 [M+H]⁺。

20

30

【化233】



40

【0385】

(2S, 3R, 4S, 6R)–4–(ジメチルアミノ)–2–((3R, 6R, 8R, 9R, 10R)–4–エチル–3–((1–(2–ヒドロキシエチル)ピペリジン–4–イル)メチル)–8–メトキシ–6, 8, 10, 12, 12–ペンタメチル–11, 13–ジオキソ–1–オキサ–4–アザシクロトリデカン–9–イル)オキシ)–6–メチルテトラヒドロ–2H–ピラン–3–イルベンゾエート。

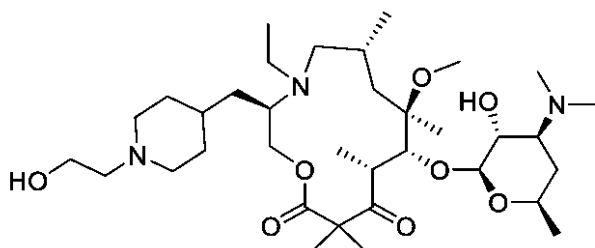
【0386】

(2S, 3R, 4S, 6R)–2–((3R, 6R, 8R, 9R, 10R)–3–((1–(2–((tert-butylジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペリジン–4–イル)メチル)–4–エチル–8–メトキシ–6, 8, 10, 12, 12–ペンタメチル

50

ー11, 13-ジオキソ-1-オキサー-4-アザシクロトリデカン-9-イル) オキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート(60mg, 0.067mmol)を、乾燥THF(2mL)中に溶解させ、TBAF(THF中1M, 0.20mL, 0.020mmol)を室温で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。残渣を、4gのシリカゲル(0~20%MeOH-ジクロロメタン+0.5%の30%NH₄OH水溶液での溶出)上で精製して、表題化合物を白色固形物として得た(46mg, 88%)。MS(ESI+) m/z: 254.2 [M+3H]³⁺, 380.8 [M+2H]²⁺, 760.5 [M+H]⁺。

【化234】



S3-2-I7-2-4

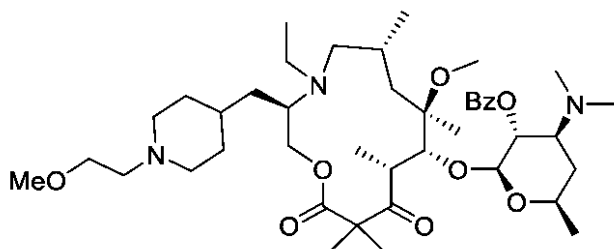
【0387】

(3R, 6R, 8R, 9R, 10R)-9-(((2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-4-エチル-3-((1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-8-メトキシ-6, 8, 10, 12, 12-ペンタメチル-1-オキサー-4-アザシクロトリデカン-11, 13-ジオン(S3-2-I7-2-4)(化合物169)。

【0388】

S3-2-I4-1-2の方法に従って、(2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-2-(((3R, 6R, 8R, 9R, 10R)-4-エチル-3-((1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-8-メトキシ-6, 8, 10, 12, 12-ペンタメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサー-4-アザシクロトリデカン-9-イル)オキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエートのメタン分解によって調製した。MS(ESI+) m/z: 219.5 [M+3H]³⁺, 328.8 [M+2H]²⁺, 656.5 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.53(s, 2H), 4.45(d, 1H), 3.84(t, 2H), 3.71(ddd, 1H), 3.53-3.40(m, 4H), 3.40-3.27(m, 6H), 3.13(d, 1H), 3.08(s, 2H), 2.99-2.90(m, 3H), 2.84(s, 1H), 2.77(s, 7H), 2.08-1.96(m, 3H), 1.92(d, 1H), 1.59(s, 1H), 1.47(ddd, 5H), 1.39-1.27(m, 12H), 0.97(s, 2H)。

【化235】



【0389】

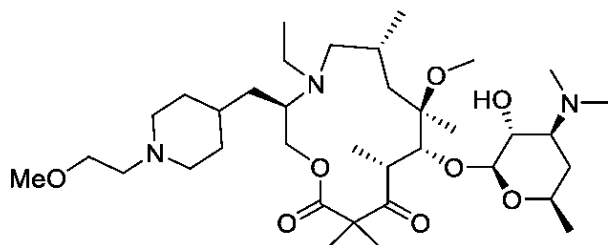
(2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-2-(((3R, 6R, 8R

， 9 R， 10 R）－ 4－エチル－ 8－メトキシ－ 3－（（ 1－（ 2－メトキシエチル）ピペリジン－ 4－イル）メチル）－ 6， 8， 10， 12， 12－ペンタメチル－ 11， 13－ジオキソ－ 1－オキサ－ 4－アザシクロトリデカン－ 9－イル）オキシ）－ 6－メチルテトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 3－イルベンゾエート。

【 0 3 9 0 】

8 mL のバイアル中で、（ 2 S， 3 R， 4 S， 6 R）－ 4－（ジメチルアミノ）－ 2－（（（ 3 R， 6 R， 8 R， 9 R， 10 R）－ 4－エチル－ 3－（（ 1－（ 2－ヒドロキシエチル）ピペリジン－ 4－イル）メチル）－ 8－メトキシ－ 6， 8， 10， 12， 12－ペンタメチル－ 11， 13－ジオキソ－ 1－オキサ－ 4－アザシクロトリデカン－ 9－イル）オキシ）－ 6－メチルテトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 3－イルベンゾエート（ 26 mg、 0. 035 mmol ）の 1， 2－ジメトキシエタン（ 2 mL ）溶液を、－ 60℃ で予冷却した。KHMD S（ 0. 10 mL、 0. 10 mmol ）を滴加した。反応混合物を－ 60℃ で 20 分間撹拌した。次いで、Me₂SO₄（ 16 μL、 0. 17 mmol ）を添加した。反応混合物を－ 15℃ に温めた。LC/MS は完全な変換を示す。反応をトリエチルアミン（ 1 mL ）を添加することによってクエンチし、結果として生じた混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO₃ を添加した。水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、4 g のシリカゲル（ 0～10% MeOH－ジクロロメタン＋ 0. 5% の 30% NH₄OH 水溶液での溶出）上で精製して、表題化合物を白色固形物として得た（ 22 mg、 82% ）。MS（ESI⁺）m/z：258. 8 [M+3H]³⁺， 387. 8 [M+2H]²⁺， 774. 5 [M+H]⁺。

【 化 2 3 6 】



S 3－ 2－ I 7－ 2－ 5

【 0 3 9 1 】

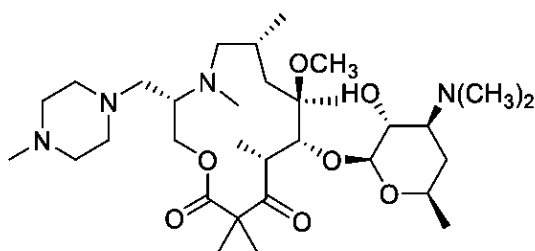
（ 3 R， 6 R， 8 R， 9 R， 10 R）－ 9－（（（ 2 S， 3 R， 4 S， 6 R）－ 4－（ジメチルアミノ）－ 3－ヒドロキシ－ 6－メチルテトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 2－イル）オキシ）－ 4－エチル－ 8－メトキシ－ 3－（（ 1－（ 2－メトキシエチル）ピペリジン－ 4－イル）メチル）－ 6， 8， 10， 12， 12－ペンタメチル－ 1－オキサ－ 4－アザシクロトリデカン－ 11， 13－ジオン（ S 3－ 2－ I 7－ 2－ 5 ）。

【 0 3 9 2 】

S 3－ 2－ I 4－ 1－ 2 の方法に従って、（ 2 S， 3 R， 4 S， 6 R）－ 4－（ジメチルアミノ）－ 2－（（（ 3 R， 6 R， 8 R， 9 R， 10 R）－ 4－エチル－ 8－メトキシ－ 3－（（ 1－（ 2－メトキシエチル）ピペリジン－ 4－イル）メチル）－ 6， 8， 10， 12， 12－ペンタメチル－ 11， 13－ジオキソ－ 1－オキサ－ 4－アザシクロトリデカン－ 9－イル）オキシ）－ 6－メチルテトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 3－イルベンゾエートのメタン分解によって調製した。MS（ESI⁺）m/z：224. 2 [M+3H]³⁺， 335. 8 [M+2H]²⁺， 670. 5 [M+H]⁺；¹H NMR（ 400 MHz，メタノール－d₄）δ 8. 53（ s， 2 H）， 4. 45（ d， 1 H）， 4. 14（ s， 1 H）， 3. 69（ dt， 3 H）， 3. 54－ 3. 44（ m， 2 H）， 3. 44－ 3. 27（ m， 10 H）， 3. 19（ d， 1 H）， 3. 13（ s， 2 H）， 2. 94（ s， 2 H）， 2. 78（ d， 8 H）， 2. 06－ 1. 96（ m， 2 H）， 1. 89（ d， 1 H）， 1. 54（ s， 4 H）， 1. 51－ 1. 40（ m， 3 H）， 1. 39－ 1. 27

(m, 12 H), 1.25–1.18 (m, 2 H), 0.98 (s, 2 H)。

【化237】



S 3 - 2 - I 8 - 1 - 1

10

【0393】

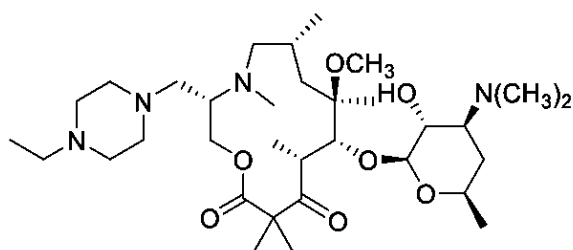
(3 S, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R) - 9 - (((2 S, 3 R, 4 S, 6 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 3 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 3 - 2 - I 8 - 1 - 1) (化合物 154)。

【0394】

S 3 - 2 - I 8 - 1 及びホルムアルデヒドから S 3 - 2 - I 4 - 1 - 2 の方法に従って調製し、7.33 mg の表題化合物をギ酸塩として得た。(ESI+) m/z : 205.04 [M+3H]³⁺、307.01 [M+2H]²⁺、613.01 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.53 (s, 2 H), 4.58 (d, 1 H), 4.45 (d, 1 H), 4.34 (t, 1 H), 4.26 (d, 1 H), 3.90 (d, 1 H), 3.77–3.67 (m, 1 H), 3.54–3.33 (m, 3 H), 3.19 (s, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 2.76 (s, 9 H), 2.73–2.54 (m, 7 H), 2.45 (s, 3 H), 2.18 (s, 1 H), 2.04–1.95 (m, 1 H), 1.57 (s, 3 H), 1.53–1.43 (m, 1 H), 1.39 (d, 6 H), 1.33 (dd, 6 H), 1.04 (d, 3 H)。

20

【化238】



S 3 - 2 - I 8 - 1 - 2

30

【0395】

(3 S, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R) - 9 - (((2 S, 3 R, 4 S, 6 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 3 - 2 - I 8 - 1 - 2) (化合物 155)。

40

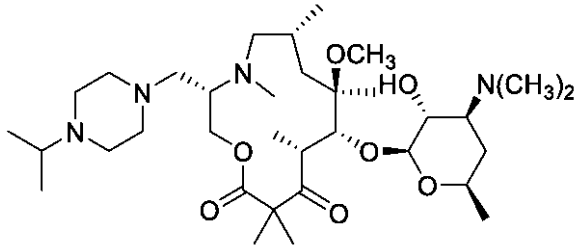
【0396】

S 3 - 2 - I 8 - 1 及びアセトアルデヒドから S 3 - 2 - I 4 - 1 - 2 の方法に従って調製し、6.82 mg の表題化合物をギ酸塩として得た。(ESI+) m/z : 209.72 [M+3H]³⁺、313.98 [M+2H]²⁺、627.02 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.53 (s, 2 H), 4.58 (d, 1 H), 4.46 (d, 1 H), 4.34 (t, 1 H), 4.25 (d, 1 H), 3.8

50

3 (s, 1H), 3.77–3.68 (m, 1H), 3.54–3.36 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.92–2.78 (m, 6H), 2.76 (s, 8H), 2.74–2.64 (m, 5H), 2.60 (dd, 2H), 2.17 (s, 1H), 2.06–1.97 (m, 1H), 1.70 (s, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.54–1.44 (m, 1H), 1.39 (d, 6H), 1.33 (dd, 6H), 1.20 (t, 3H), 1.03 (d, 3H)。

【化239】



S 3 – 2 – I 8 – 1 – 3

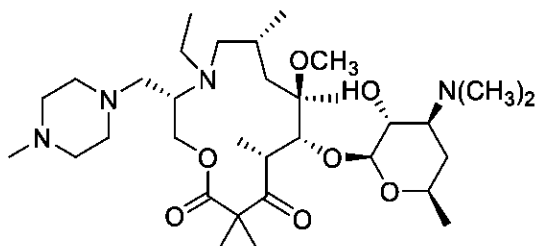
【0397】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) – 9 – (((2S, 3R, 4S, 6R) – 4 – (ジメチルアミノ) – 3 – ヒドロキシ – 6 – メチルテトラヒドロ – 2H – ピラン – 2 – イル) オキシ) – 3 – ((4 – イソプロピルピペラジン – 1 – イル) メチル) – 8 – メトキシ – 4, 6, 8, 10, 12, 12 – ヘキサメチル – 1 – オキサ – 4 – アザシクロトリデカン – 11, 13 – ジオン (S3 – 2 – I8 – 1 – 3) (化合物156)。

【0398】

S3 – 2 – I8 – 1 及びアセトンから S3 – 2 – I4 – 1 – 2 の方法に従って調製し、11.7mg の表題化合物をギ酸塩として得た。(ESI+) m/z: 214.41 [M + 3H]³⁺, 321.01 [M + 2H]²⁺, 641.09 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.59 (s, 2H), 4.64 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.39 (t, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.82–3.73 (m, 1H), 3.58–3.43 (m, 2H), 3.27–3.12 (m, 2H), 3.05 (s, 7H), 2.82 (s, 14H), 2.66 (dd, 2H), 2.20 (s, 1H), 2.11–2.00 (m, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.58–1.48 (m, 1H), 1.44 (s, 6H), 1.38 (dd, 6H), 1.30 (d, 6H), 1.08 (d, 3H)。

【化240】



S 3 – 2 – I 8 – 2 – 1

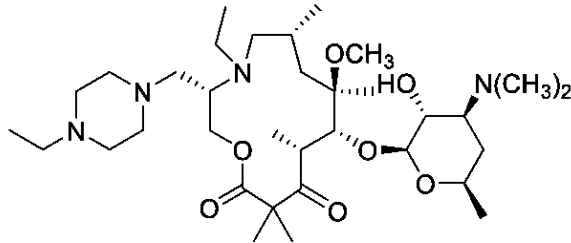
【0399】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) – 9 – (((2S, 3R, 4S, 6R) – 4 – (ジメチルアミノ) – 3 – ヒドロキシ – 6 – メチルテトラヒドロ – 2H – ピラン – 2 – イル) オキシ) – 4 – エチル – 8 – メトキシ – 6, 8, 10, 12, 12 – ペンタメチル – 3 – ((4 – メチルピペラジン – 1 – イル) メチル) – 1 – オキサ – 4 – アザシクロトリデカン – 11, 13 – ジオン (S3 – 2 – I8 – 2 – 1) (化合物157)。

【0400】

S 3 - 2 - I 8 - 2 及びホルムアルデヒドから S 3 - 2 - I 4 - 1 - 2 の方法に従って調製し、7.63 mg の表題化合物をギ酸塩として得た。(ESI+) m/z : 209.74 [M+3H]³⁺、314.01 [M+2H]²⁺、627.11 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.49 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.49-3.33 (m, 2H), 3.25-3.00 (m, 3H), 2.95 (s, 6H), 2.81 (s, 8H), 2.61 (s, 7H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.61-1.47 (s, 4H), 1.41-1.29 (m, 12H), 1.24 (t, 3H), 0.99 (d, 3H)。

【化241】



S 3 - 2 - I 8 - 2 - 2

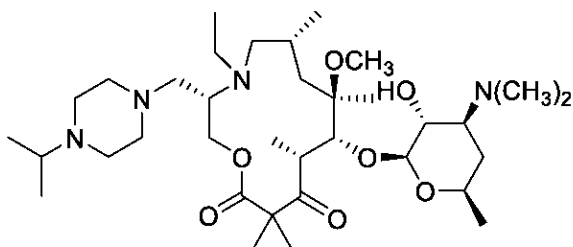
【0401】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 4 - エチル - 3 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, 12 - ペンタメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 3 - 2 - I 8 - 2 - 2) (化合物158)。

【0402】

S 3 - 2 - I 8 - 2 及びアセトアルデヒドから S 3 - 2 - I 4 - 1 - 2 の方法に従って調製し、6.83 mg の表題化合物をギ酸塩として得た。(ESI+) m/z : 214.41 [M+3H]³⁺、321.03 [M+2H]²⁺、641.14 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.52 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.44 (dd, 2H), 3.35 (dd, 1H), 2.90 (s, 8H), 2.83 (d, 3H), 2.78 (s, 9H), 2.60 (s, 4H), 2.00 (ddd, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.48 (dd, 1H), 1.36 (s, 4H), 1.32 (d, 9H), 1.23 (t, 4H), 1.19-1.13 (m, 2H), 0.94 (d, 3H)。

【化242】



S 3 - 2 - I 8 - 2 - 3

【0403】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル

) オキシ) - 3 - ((4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 3 - 2 - I 8 - 2 - 3) (化合物 1 5 9) 。

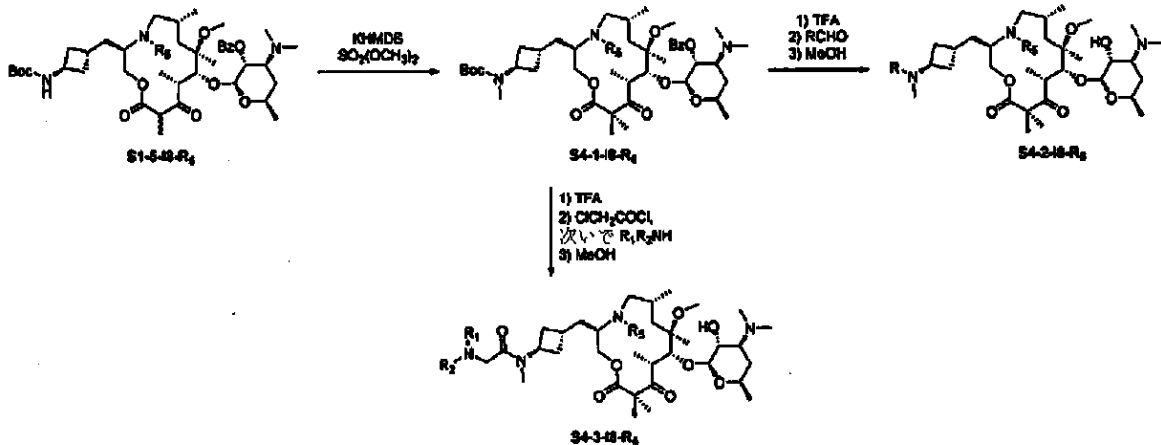
【 0 4 0 4 】

S 3 - 2 - I 8 - 2 及びアセトンから S 3 - 2 - I 4 - 1 - 2 の方法に従って調製し、 6. 11 mg の表題化合物をギ酸塩として得た。 (E S I +) m / z : 219. 05 [M + 3 H] ³⁺、 328. 02 [M + 2 H] ²⁺、 655. 08 [M + H] ⁺; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8. 52 (s, 2 H), 4. 53 (s, 1 H), 4. 46 (d, 1 H), 4. 18 (s, 1 H), 4. 08 (d, 1 H), 3. 76 - 3. 66 (m, 1 H), 3. 61 (s, 1 H), 3. 44 (dd, 1 H), 3. 35 (dd, 1 H), 3. 25 (d, 1 H), 3. 07 (s, 4 H), 2. 89 (s, 6 H), 2. 78 (s, 7 H), 2. 71 - 2. 52 (m, 4 H), 2. 01 (dd, 2 H), 1. 88 (s, 1 H), 1. 52 (s, 3 H), 1. 51 - 1. 44 (m, 1 H), 1. 36 (s, 3 H), 1. 34 - 1. 22 (m, 15 H), 1. 18 (d, 3 H), 0. 93 (d, 3 H) 。

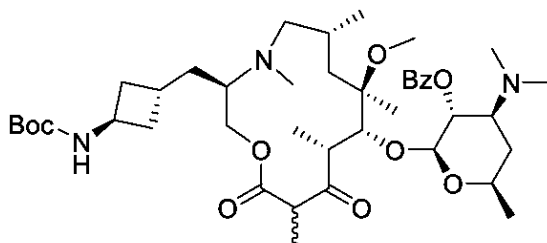
【 0 4 0 5 】

スキーム 4.

【 化 2 4 3 】



【 化 2 4 4 】



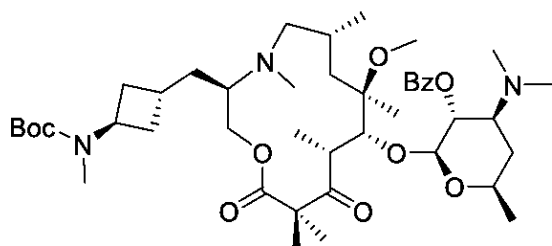
(2 S, 3 R, 4 S, 6 R) - 2 - (((3 R, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R) - 3 - (((1 r, 3 S) - 3 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) シクロブチル) メチル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12 - ペンタメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (S 1 - 5 - I 8 - 1) 。

【 0 4 0 6 】

I 8 に置き換えて S 1 - 5 - I 1 - 1 の方法に従って調製し、 218 mg の表題化合物

を得た。MS (ESI+) m/z : 387.72 $[M+2H]^{2+}$ 、774.25 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.10–7.90 (m, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 5.04 (dd, 1H), 4.76–4.61 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.23–4.09 (m, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.72 (t, 1H), 3.62–3.44 (m, 2H), 3.44–3.19 (m, 1H), 2.91 (d, 1H), 2.87–2.78 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.70–2.58 (m, 1H), 2.46 (d, 1H), 2.37–2.29 (m, 1H), 2.26 (s, 4H), 2.16 (s, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.07–1.86 (m, 5H), 1.80 (t, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.34–1.30 (m, 1H), 1.27 (d, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (d, 3H), 0.99 (dd, 4H), 0.83 (dd, 3H)。

【化245】



S4-1-I8-1

【0407】

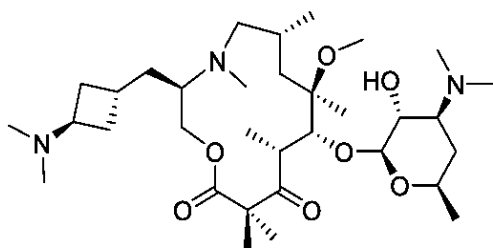
(2S, 3R, 4S, 6R)–2–((3R, 6R, 8R, 9R, 10R)–3–((1r, 3S)–3–(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)シクロブチル)メチル)–8–メトキシ–4, 6, 8, 10, 12, 12–ヘキサメチル–11, 13–ジオキソ–1–オキサ–4–アザシクロトリデカン–9–イル)オキシ)–4–(ジメチルアミノ)–6–メチルテトラヒドロ–2H–ピラン–3–イルベンゾエート (S4-1-I8-1)。

【0408】

S1-5-I8-1 (212 mg、0.273 mmol) を、1, 2–ジメトキシエタン (2.72 mL) 中に溶解させ、反応混合物を、ドライアイス/アセトン浴中で–78 °C に冷却した。カリウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中の 1.0 M 溶液、0.818 mL、0.818 mmol) を添加した。5 分後、硫酸ジメチル (0.128 mL、1.36 mmol) を添加した。ドライアイス/アセトン浴から除去し、反応混合物を、50 分間にわたってゆっくりと–10 °C に温めた。トリエチルアミン (0.378 mL、2.27 mmol) を添加し、反応物を 30 分間にわたって室温に温めた。反応物を、NH₄Cl (飽和水溶液) を添加することによってクエンチし、EtOAc で希釈した。EtOAc 層を、水 (2 回) 及びブライン (1 回) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、12 g のシリカゲル (0–12% の MeOH–ジクロロメタン–0.5% NH₄OH 勾配での溶出) 上で精製してを、120 mg の表題化合物を得た。MS (ESI+) m/z : 401.77 $[M+2H]^{2+}$ 、802.19 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.08–7.97 (m, 2H), 7.59–7.49 (m, 1H), 7.43 (t, 2H), 5.03 (dd, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.04–3.86 (m, 3H), 3.58 (dd, 1H), 3.51–3.36 (m, 1H), 2.82 (d, 7H), 2.50–2.39 (m, 1H), 2.25 (s, 7H), 2.21 (s, 3H), 2.05–1.96 (s, 1H), 1.95–1.79 (m, 4H), 1.80–1.57 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.38 (s, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (d, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.04 (d, 3H), 0.94 (dd, 1H), 0.83 (d, 4

H)。

【化246】



S4-2-I8-1-1

10

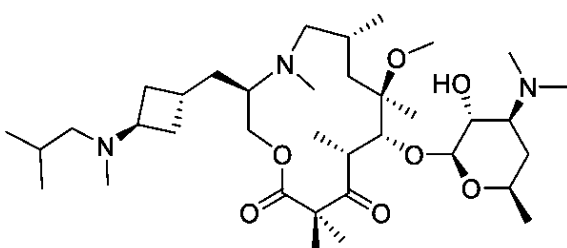
【0409】

(3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (((1r, 3S) - 3 - (ジメチルアミノ) シクロブチル) メチル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S4-2-I8-1-1) (化合物111)。

【0410】

S4-1-I8-1 (120mg、0.149mmol) のジクロロメタン (1mL) 及びトリフルオロ酢酸 (0.25mL) 溶液を、室温で2時間攪拌し、濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し(2回)、洗浄液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた第2級アミン(25mg、0.0356mmol)をジクロロメタン(1mL)中に溶解させ、Na(OAc)₃BH(15mg、0.0712mmol)、続いてホルムアルデヒド(37重量%水溶液、0.0238mL、0.356mmol)を添加した。15分後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した(3回)。合わせた抽出物を真空中で濃縮した。残渣をメタノール(1.5mL)中に溶解させ、反応混合物を45℃の外部温度まで16時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣を、HPLC (Atlantis T3カラム、2~40%MeCN-水-0.1%HCO₂H)によって精製して、表題化合物をギ酸塩として得た(15.8mg、0.0236mmol、61%)。MS (ESI+) m/z: 204.79 [M+3H]³⁺、306.59 [M+2H]²⁺、612.21 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.55 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.36-4.01 (m, 2H), 3.68 (ddd, 2H), 3.36 (dd, 1H), 3.24-2.69 (m, 9H), 2.60 (s, 7H), 2.40-2.14 (m, 10H), 1.94 (dd, 4H), 1.88-1.69 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.47-1.25 (m, 13H), 1.03 (s, 3H)。

【化247】



S4-2-I8-1-2

40

【0411】

(3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル

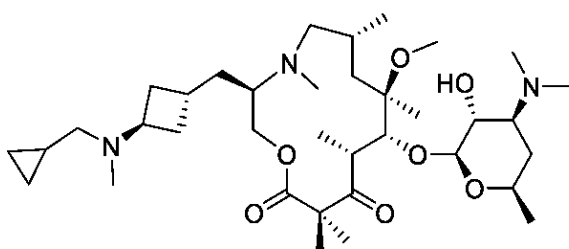
50

）オキシ）－３－（（（１_r、３_S）－３－（イソブチル（メチル）アミノ）シクロブチル）メチル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ４－２－Ｉ８－１－２）（化合物１３４）。

【０４１２】

Ｓ４－２－Ｉ８－１－１の方法に従って、イソブチルアルデヒドに置き換えて調製し、１１．０９ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） m/z ：２１８．７８ $[M+3H]^+$ 、３２７．６１ $[M+2H]^+$ 、６５４．３１ $[M+H]^+$ ；¹H NMR（４００ MHz，メタノール-*d*₄） δ ８．５４（*s*，２．５H），４．６６（*s*，１H），４．４４（*d*，１H），４．３３－４．１２（*m*，２H），３．７２（*dd*，１H），３．６６（*s*，０．５H），３．５３（*s*，１H），３．４７－３．３４（*m*，２H），３．３４－３．２６（*m*，１H），３．０４（*s*，５H），２．８４（*s*，３H），２．７６（*s*，６H），２．５８－２．３０（*m*，８H），２．２９－１．９４（*m*，６H），１．８７－１．５７（*m*，３H），１．５６－１．４４（*m*，４H），１．４０（*d*，６H），１．３３（*dd*，６H），１．０５（*d*，３H），１．０１（*d*，６H）。

【化２４８】



Ｓ４－２－Ｉ８－１－３

【０４１３】

（３_R，６_R，８_R，９_R，１０_R）－３－（（（１_r，３_S）－３－（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）シクロブチル）メチル）－９－（（（２_S，３_R，４_S，６_R）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２_H－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ４－２－Ｉ８－１－３）（化合物１３８）。

【０４１４】

Ｓ４－２－Ｉ８－１－１の方法に従って、シクロプロパンカルボキシアルデヒドに置き換えて調製し、１６．７３ｍｇの表題化合物をギ酸塩として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） m/z ：２１８．１２ $[M+3H]^+$ 、３２６．６１ $[M+2H]^+$ 、６５２．２７ $[M+H]^+$ ；¹H NMR（４００ MHz，メタノール-*d*₄） δ ８．５５（*s*，２．６H），４．６５（*s*，１H），４．４４（*d*，１H），４．３２－４．１３（*m*，２H），３．７８－３．６７（*m*，２H），３．６０（*s*，０．４H），３．４８－３．３４（*m*，２H），３．３５－３．２５（*m*，１H），３．０４（*s*，４H），２．９０－２．７７（*m*，４H），２．７６（*s*，７H），２．６９（*s*，３H），２．５９－２．３４（*m*，３H），２．２７－１．９５（*m*，５H），１．８７－１．５８（*m*，３H），１．５６－１．４４（*m*，４H），１．３９（*d*，６H），１．３３（*dd*，６H），１．１５－０．９６（*m*，４H），０．７６－０．６８（*m*，２H），０．４２－０．２８（*m*，２H）。

【０４１５】

スキーム５。

10

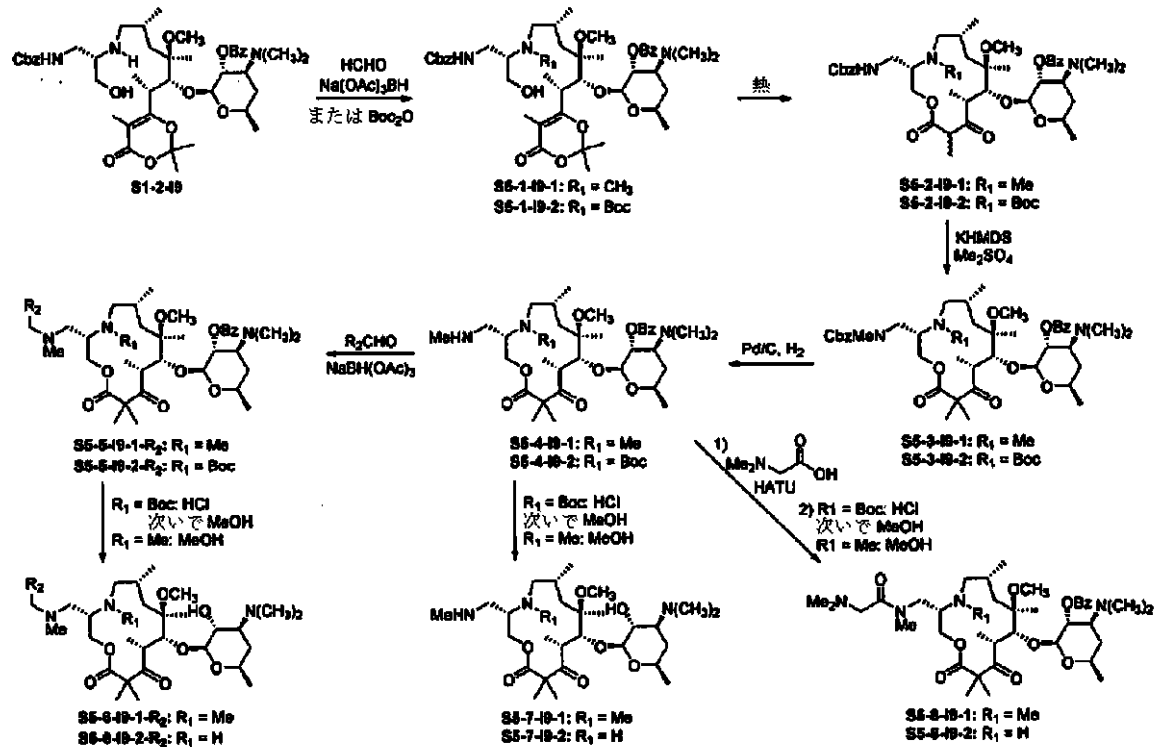
20

30

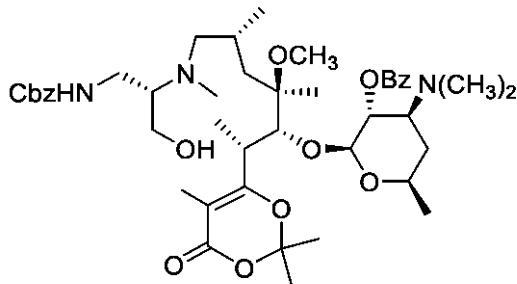
40

50

【化 2 4 9】



【化 2 5 0】



S 5 - 1 - I 9 - 1

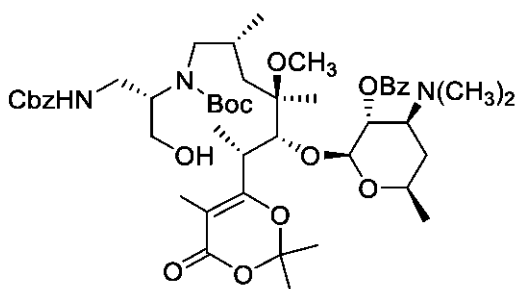
(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((2R, 3R, 4R, 6R) - 7 - (((S) - 1 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチル - 2 - (2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 4H - 1, 3 - ジオキシシン - 6 - イル) ヘプタン - 3 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (S 5 - 1 - I 9 - 1)。

【0 4 1 6】

S 1 - 2 - I 9 (380mg、0.48mmol) を、乾燥塩化メチレン (5mL) に溶解させ、ホルムアルデヒド (0.38mL、4.8mmol) を添加した。次いで、NaBH(OAc)₃ (201mg、0.96mmol) を、反応混合物に一度に添加した。反応物を10分間室温で撹拌させたところ、LC/MSは完全な転換を示した。反応物を、飽和NaHCO₃ (5mL) を添加することによってクエンチし、水層を塩化メチレン (10mL) で3回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、24gのシリカゲル (0~10% MeOH - ジクロロメタン + 0.5% の30% NH₄OH水溶液での溶出) 上で精製して、表題化合物を白色固形物として得た (310mg、80%)。MS (ESI+) m/z: 406.8 [M+2H]²⁺, 81

2.5 [M+H]⁺.

【化251】



S5-1-I9-2

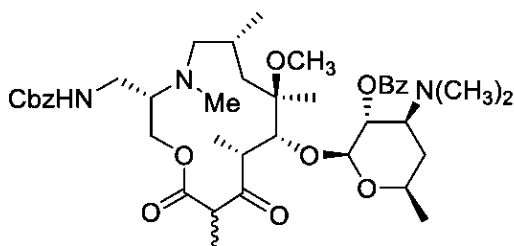
【0417】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((2R, 3R, 4R, 6R) - 7 - ((S) - 1 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチル - 2 - (2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 4H - 1, 3 - ジオキシ - 6 - イル) ヘプタン - 3 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (S5-1-I9-2)。

【0418】

40 mL バイアル中に、S1-2-I9 (410 mg、0.51 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液があり、室温で攪拌したところ、黄色溶液を得た。Boc₂O (0.12 mL、0.51 mmol) を一度に添加し、室温で2時間攪拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液中に注いだ。水相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、24 g のシリカゲル (0~6% MeOH - ジクロロメタンでの溶出) 上で精製して、表題化合物を白色固形物として得た (360 mg、78%)。MS (ESI+) m/z: 898.5 [M+H]⁺.

【化252】



S5-2-I9-1

【0419】

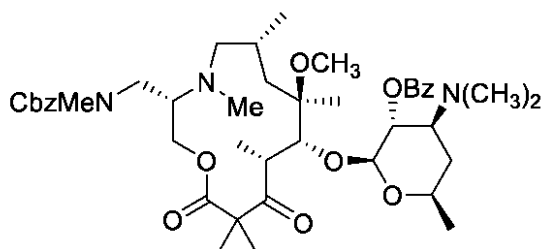
(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) メチル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12 - ペンタメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (S5-2-I9-1)。250 mL のフラスコ中で、S5-1-I9-1 (310 mg、0.38 mmol) をトルエンから2回濃縮した。

【0420】

フラスコに還流冷却器を取り付け、冷却器を、真空下で火炎乾燥させ、冷却させ、窒素でバックフィルした。クロロベンゼン (95 mL) をカニユーレを介して添加し、フラスコを軽度の真空下に置き、2分間超音波処理し、次いで窒素でバックフィルした。脱気手順を繰り返し、次いで混合物を155℃の浴温度で16時間加熱し、次いで165℃の浴

温度で4時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣を、24 gのシリカゲル（0～10% MeOH-ジクロロメタン+0.5%の30% NH₄OH水溶液での溶出）上で精製して、表題化合物を白色固形物として得た（242 mg、82%）。MS（ESI⁺）m/z：377.7 [M+2H]²⁺、754.4 [M+H]⁺。

【化253】



S5-3-I9-1

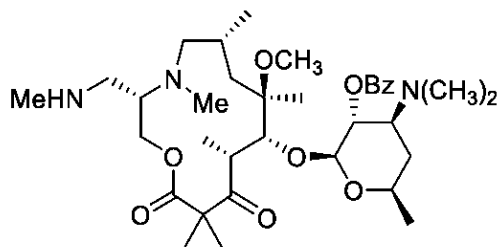
【0421】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) (メチル) アミノ) メチル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (S5-3-I9-1)。

【0422】

20 mL バイアル中で、S5-2-I9-1（242 mg、0.32 mmol）の1, 2 - ジメトキシエタン（5 mL）溶液を - 60 °C で予冷した。KHMDs（0.96 mL、0.96 mmol）を滴加した。反応混合物を - 60 °C で20分間攪拌した。次いで、Me₂SO₄（150 μL、1.59 mmol）を添加した。反応混合物を - 15 °C に温めた。LC/MSは完全な変換を示す。反応をトリエチルアミン（1 mL）を添加することによってクエンチし、結果として生じた混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO₃ を添加した。水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、4 gのシリカゲル（0～10% MeOH-ジクロロメタン+0.5%の30% NH₄OH水溶液での溶出）上で精製して、表題化合物を白色固形物として得た（220 mg、88%）。MS（ESI⁺）m/z：391.8 [M+2H]²⁺、782.5 [M+H]⁺。

【化254】



S5-4-I9-1

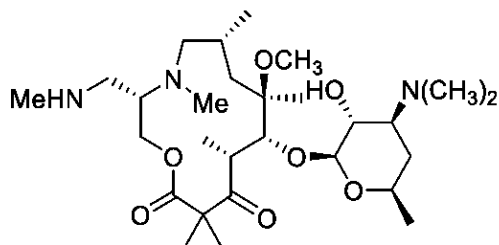
【0423】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル 3 - ((メチルアミノ) メチル) - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (S5-4-I9-1)。

【0424】

S 5-3-I 9-1 (220 mg、0.28 mmol) を、EtOAc (5 mL) 中に溶解させ、AcOH (32 μ L、0.56 mmol) を添加した。反応混合物を軽度の真空下で短時間超音波処理し、次いで窒素でバックフィルした。Pd/C (60 mg、0.028 mmol) を添加し、混合物を水素気流下で10分間攪拌し、次いでLC/MSが出発物質の完全消費を示すまで静的水素下で攪拌した。反応混合物を、EtOAcの助けを借りてシリンジフィルタを通して濾過し、飽和NaHCO₃ (5 mL) を添加した。水層を塩化メチレン (10 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗表題化合物 (154 mg、85%) を、さらに精製することなく次の工程で使用した。MS (ESI+) m/z : 216.8 [M+3H]³⁺、324.7 [M+2H]²⁺、648.4 [M+H]⁺。

【化255】



S 5-7-I 9-1-1

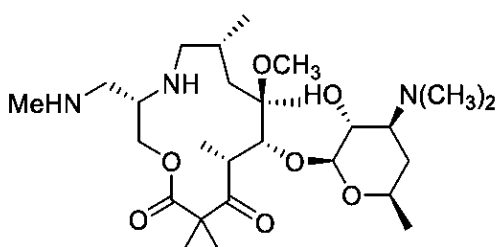
【0425】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 3 - ((メチルアミノ) メチル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 5-7-I 9-1-1) (化合物9)。

【0426】

S 5-4-I 9-1 (39 mg、0.06 mmol) をMeOH (0.5 mL) 中に溶解させ、LC/MSが出発物質の完全消費を示すまで60℃で加熱した (16時間)。反応混合物を、メタノールの助けを借りてシリンジフィルタを通して濾過し、濃縮した。残渣を、HPLC (MeCN-水-0.1% HCO₂H) によって精製して、9.07 mgの表題化合物を、ギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 182.1 [M+3H]³⁺、272.7 [M+2H]²⁺、544.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.50 (s, 3H), 4.45 (dd, 1H), 4.23 (dd, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.77-3.65 (m, 1H), 3.55-3.27 (m, 4H), 3.17-3.03 (m, 1H), 2.90 (d, 3H), 2.81 (d, 7H), 2.69 (d, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.37-1.19 (m, 12H), 0.97 (dd, 3H)。

【化256】



S 5-7-I 9-2-1

【0427】

10

20

30

40

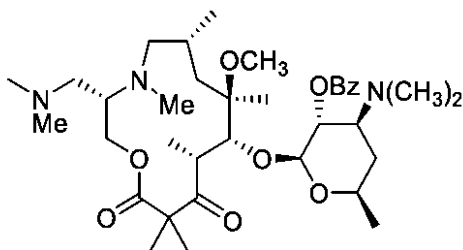
50

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, 12 - ペンタメチル - 3 - ((メチルアミノ) メチル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S5 - 7 - I9 - 2) (化合物15)。

【0428】

S5 - 4 - I9 - 2 (39mg、0.06mmol) を MeOH (0.5mL) 中に溶解させ、LC/MS が出発物質の完全消費を示すまで 60℃ で加熱した (16時間)。反応混合物を冷却し、HCl 水溶液 (4M、52μL、4当量) を添加した。反応混合物を、LC/MS が出発物質の完全消費を示すまで室温で撹拌した。反応混合物を、メタノールの助けを借りてシリンジフィルタを通して濾過し、濃縮した。残渣を、HPLC (MeCN - 水 - 0.1% HCO₂H) によって精製して、2.35mg の表題化合物を、ギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 177.5 [M+3H]³⁺、265.7 [M+2H]²⁺、530.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.50 (s, 3H), 4.57 (dd, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 2H), 3.82 - 3.67 (m, 2H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 3.32 (h, 3H), 3.21 (d, 1H), 3.10 - 2.86 (m, 3H), 2.86 - 2.78 (m, 8H), 2.73 - 2.52 (m, 5H), 2.02 (dt, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.63 (dd, 1H), 1.49 (ddd, 4H), 1.37 - 1.18 (m, 12H), 1.01 (dd, 3H)。

【化257】



S5 - 5 - I9 - 1 - 1

【0429】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (S5 - 5 - I9 - 1 - 1) (化合物5)。

【0430】

S5 - 4 - I9 - 1 (37mg、0.057mmol) を、乾燥塩化メチレン (1mL) に溶解させ、ホルムアルデヒド (0.046mL、0.57mmol) を添加した。次いで、NaBH(OAc)₃ (24mg、0.12mmol) を、反応混合物に一度に添加した。反応物を10分間室温で撹拌させたところ、LC/MS は完全な転換を示した。反応物を、飽和 NaHCO₃ (5mL) を添加することによってクエンチし、水層を塩化メチレン (10mL) で3回抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、4g のシリカゲル (0~10% の MeOH - ジクロロメタン + 0.5% の 30% NH₄OH 水溶液での溶出) 上で精製してを、37mg の表題化合物を得た。MS (ESI+) m/z : 221.5 [M+3H]³⁺、331.7 [M+2H]²⁺、662.4 [M+H]⁺。

10

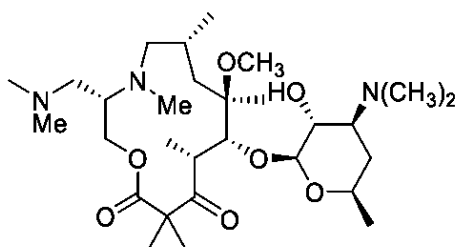
20

30

40

50

【化 2 5 8】



S 5 - 6 - I 9 - 1 - 1

10

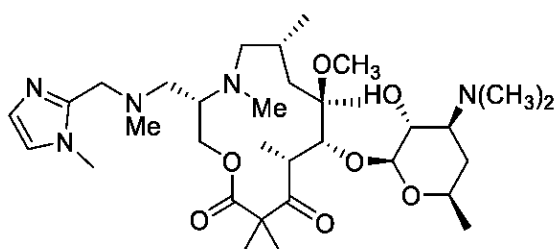
【0 4 3 1】

(3 S, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R) - 9 - (((2 S, 3 R, 4 S, 6 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 5 - 6 - I 9 - 1 - 1)。S 5 - 5 - I 9 - 1 - 1 (37 mg、0.06 mmol) を MeOH (0.5 mL) 中に溶解させ、LC/MS が出発物質の完全消費を示すまで 60 °C で加熱した (16 時間)。反応混合物を、メタノールの助けを借りてシリンジフィルタを通して濾過し、濃縮した。残渣を、HPLC (MeCN - 水 - 0.1% HCO₂H) によって精製して、9.07 mg の表題化合物を、ギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 186.8 [M+3H]³⁺、279.7 [M+2H]²⁺、558.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.55 (s, 3H), 4.42 (d, 2H), 4.14 (d, 3H), 3.68 (dtt, 2H), 3.49 (t, 1H), 3.44 - 3.28 (m, 4H), 3.13 (s, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.67 (d, 11H), 2.44 (dd, 3H), 2.33 (d, 11H), 1.94 (ddd, 2H), 1.44 (t, 5H), 1.38 (s, 6H), 1.36 - 1.27 (m, 12H), 1.23 (d, 2H), 1.03 (s, 2H), 0.95 (d, 1H)。

20

【化 2 5 9】

30



S 5 - 6 - I 9 - 1 - 2

【0 4 3 2】

40

(3 S, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R) - 9 - (((2 S, 3 R, 4 S, 6 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 3 - ((メチル ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) アミノ) メチル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 5 - 6 - I 9 - 1 - 2) (化合物 104)。

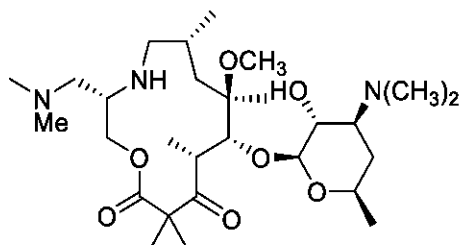
【0 4 3 3】

S 5 - 6 - I 9 - 1 - 1 の方法に従って、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒドに置き換えて調製し、14.35 mg の表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 240.5 [M+3H]³⁺、360.3 [M+2H]²⁺、719

50

. 5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.45 (s, 3H), 7.12 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.78–3.66 (m, 5H), 3.66–3.56 (m, 1H), 3.49–3.34 (m, 3H), 3.30 (q, 1H), 3.04 (d, 4H), 2.80 (d, 7H), 2.50 (dt, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.07–1.97 (m, 1H), 1.58–1.41 (m, 5H), 1.41–1.21 (m, 13H), 0.98 (d, 3H)。

【化260】



S5-6-I9-2-1

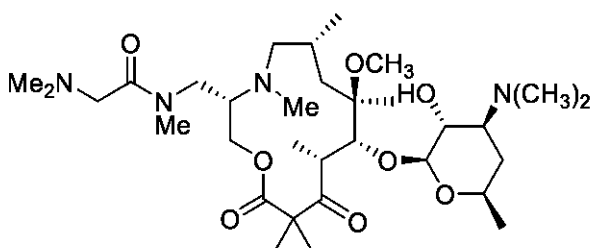
【0434】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, 12 - ペンタメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S5-6-I9-2-1) (化合物17)。

【0435】

S5-5-I9-2-1からS5-5-I9-1-1の方法によって調製したS5-5-I9-2-1 (39mg、0.06mmol)をMeOH (0.5mL)中に溶解させ、LC/MSが出発物質の完全消費を示すまで60℃で加熱した(16時間)。反応混合物を冷却し、HCl水溶液(4M、52μL、4当量)を添加した。反応混合物を、LC/MSが出発物質の完全消費を示すまで室温で攪拌した。反応混合物を、メタノールの助けを借りてシリンジフィルタを通して濾過し、濃縮した。残渣を、HPLC (MeCN-水-0.1% HCO₂H)によって精製して、2.33mgの表題化合物を、ギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z: 182.1 $[M+3H]^3+$ 、272.7 $[M+2H]^2+$ 、544.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.52 (s, 3H), 4.47 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.77–3.61 (m, 3H), 3.44 (dd, 1H), 3.31 (dt, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.83 (d, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.70–2.58 (m, 2H), 2.58–2.46 (m, 1H), 2.46–2.38 (m, 2H), 2.37 (s, 4H), 2.03 (d, 2H), 1.72 (dd, 1H), 1.63 (dd, 1H), 1.50 (d, 3H), 1.34 (dd, 13H), 1.06 (d, 3H)。

【化261】



S5-8-I9-1-1

【0436】

2-(ジメチルアミノ)-N-((3S, 6R, 8R, 9R, 10R)-9-((2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-8-メトキシ-4, 6, 8, 10, 12, 12-ヘキサメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-3-イル)メチル)-N-メチルアセトアミド (S5-8-I9-1-1) (化合物13)。

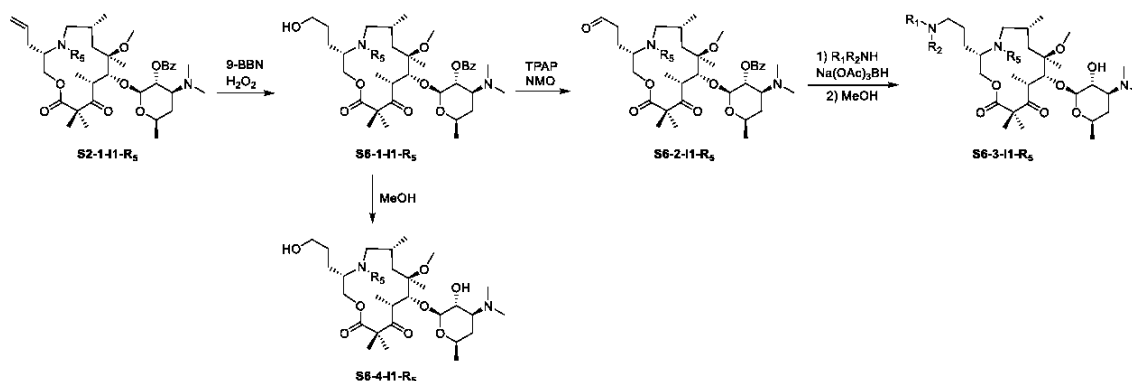
【0437】

S5-4-I9-1 (43 mg、0.066 mmol) を DMF (0.5 mL) に溶解させた。DIEA (34 μ L、0.20 mmol)、ジメチルグリシン (10.2 mg、0.10 mmol) 及び HATU (33 mg、0.086 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌させた。LC/MSは、出発物質の完全な消費を示した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO₃ (10 mL) 水溶液を添加することによってクエンチした。水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、4 g のシリカゲル (0~10% MeOH-ジクロロメタン+0.5%の30% NH₄OH 水溶液での溶出) 上で精製して、表題化合物を白色固形物として得た (39 mg、80%)。MS (ESI+) m/z: 245.2 [M+3H]³⁺、367.3 [M+2H]²⁺、733.5 [M+H]⁺。この物質 (39 mg、0.06 mmol) を MeOH (0.5 mL) 中に溶解させ、LC/MSが 10 20 20 30 40 50 出発物質の完全消費を示すまで60℃で加熱した (16時間)。反応混合物を、メタノールの助けを借りてシリンジフィルタを通して濾過し、濃縮した。残渣を、HPLC (MeCN-水-0.1% HCO₂H) によって精製して、5.49 mg の表題化合物を、ギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z: 210.3 [M+3H]³⁺、314.7 [M+2H]²⁺、628.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.27 (s, 3H), 4.57 (dd, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.23-4.01 (m, 4H), 3.96-3.83 (m, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.49 (dd, 2H), 3.32 (p, 2H), 3.17 (dd, 2H), 3.01 (d, 3H), 2.94 (s, 4H), 2.85 (d, 8H), 2.75 (d, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.62 (ddd, 1H), 2.11 (d, 1H), 1.79 (d, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.59 (s, 1H), 1.41-1.16 (m, 12H), 0.99 (qd, 7H), 0.84-0.74 (m, 2H), 0.69 (dd, 2H)。

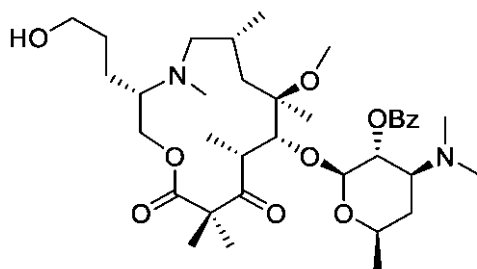
【0438】

スキーム6。

【化262】



【化263】



S 6 - 1 - I 1 - 1

10

(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - (3-ヒドロキシプロピル) - 8-メトキシ-4, 6, 8, 10, 12, 12-ヘキサメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-9-イル) オキシ) - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート (S 6 - 1 - I 1 - 1)。

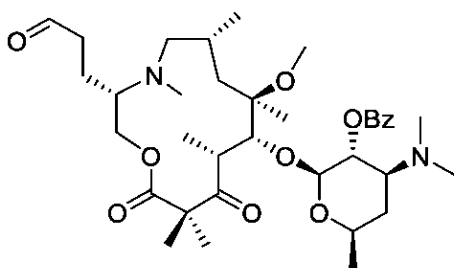
【0439】

乾燥THF (3.71mL) 中のS 2 - 1 - I 1 - 1 (240mg、0.372mmol) に、9-BBN (THF中0.5M溶液、2.22mL、1.11mol) を添加した。室温で30分後、混合物を0℃まで冷却し、NaOH (6N水溶液、371μL、2.23mmol) 及びH₂O₂ (30%水溶液、252μL、2.23mmol) を添加した。15分後、混合物をt-ブチルメチルエーテル/EtOAc (2:1) で3回抽出した。有機層を、水 (1回) 及びブライン (1回) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を除去した後、残渣を、4gのシリカゲル (0~20% MeOH-ジクロロメタン/0.5%のNH₄OHの勾配での溶出) 上で精製して、表題化合物を白色固形物として得た (145mg、59%)。MS (ESI+) m/z: 663.37 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.08-7.94 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.44 (t, 2H), 5.03 (dd, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.10 (dd, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.72-3.50 (m, 3H), 3.41 (dt, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.32 (dd, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.10 (t, 1H), 1.93 (d, 1H), 1.83-1.47 (m, 10H), 1.40 (s, 4H), 1.31-1.22 (m, 9H), 1.16-1.07 (m, 1H), 1.03 (d, 3H), 0.91 (d, 3H)。

20

30

【化264】



S 6 - 2 - I 1 - 1

40

【0440】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 8-メトキシ-4, 6, 8, 10, 12, 12-ヘキサメチル-11, 13-ジオキソ-3- (3-オキソプロピル) - 1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-9-イル) オキシ) - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエー

50

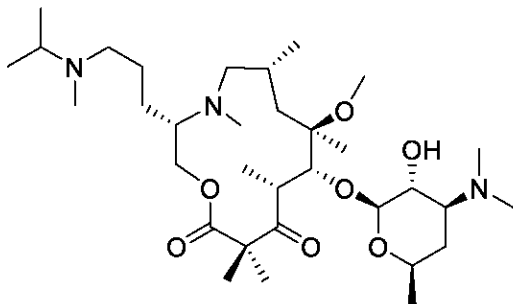
ト (S 6-2-I 1-1)。

【0441】

乾燥ジクロロメタン／CH₃CN (9:1、2.9 mL) 中の S 6-1-I 1-1 (145 mg、218 mmol) に、活性化 4 A 分子ふるい (100 mg、粉末状)、N-メチルモルホリン N-オキシド (33 mg、283 mmol)、及びテトラプロピルアンモニウムペルルテネート (4 mg、10.9 mmol) を添加した。RT で 1 時間後、溶媒を除去した。乾燥残渣を t-ブチルメチルエーテル／ヘキサン (1:1) 中に溶解させ、セライトを通して濾過した (3 回)。溶媒を除去した後、残渣を、真空下で乾燥させて、アルデヒドを白色のフォームとして得た。MS (ESI+) m/z: 661.35 [M+H]⁺。次の工程で直接使用する。

10

【化 265】



S 6-3-I 1-1-1

20

【0442】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - ((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - (イソプロピル (メチル) アミノ) プロピル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 6-3-I 1-1-1) (化合物 11)。

【0443】

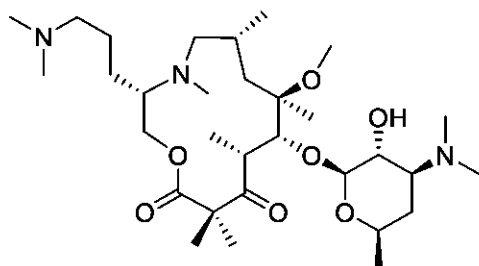
ジクロロメタン (2 mL) 中の S 6-2-I 1-1 (25 mg、37.8 mmol) 及びメチルイソプロピルアミン (8 mg、113 mmol) の混合物を 30 分間攪拌し、次いで NaBH(OAc)₃ (12 mg、56.7 mmol) を添加した。20 分後、溶媒を除去し、残渣を MeOH (2 mL) 中に溶解させ、50 °C で一晩加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣を、HPLC (Atlantis T3 カラム、5~50% MeCN-水-0.1% HCO₂H) によって精製して、8.6 mg の表題化合物を、ギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z: 614.48 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.45 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.88-3.65 (m, 2H), 3.56 (hept, 1H), 3.51-3.23 (m, 4H), 3.05 (t, 7H), 2.79 (s, 8H), 2.72 (s, 3H), 2.17 (s, 1H), 2.02 (ddd, 1H), 1.84 (d, 4H), 1.67-1.41 (m, 7H), 1.45-1.19 (m, 19H), 1.05 (d, 3H)。

30

40

50

【化 2 6 6】



S 6 - 3 - I 1 - 1 - 2

10

【0 4 4 4】

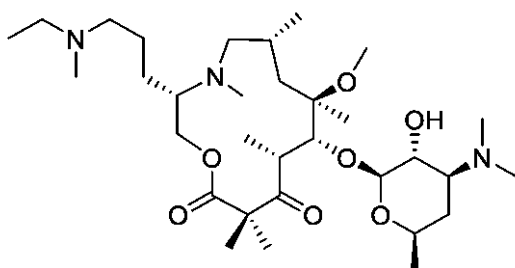
(3 S, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R) - 9 - ((2 S, 3 R, 4 S, 6 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 6 - 3 - I 1 - 1 - 2) (化合物 6)。

【0 4 4 5】

ジメチルアミンから S 6 - 3 - I 1 - 1 - 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 586.35 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.44 (d, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.71 (q, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.32 (p, 6H), 3.22 (s, 1H), 3.06 (s, 4H), 2.70 (s, 10H), 2.47 (s, 5H), 2.07 - 1.89 (m, 2H), 1.69 (s, 4H), 1.60 - 1.21 (m, 16H), 1.06 (s, 3H)。

20

【化 2 6 7】



S 6 - 3 - I 1 - 1 - 3

30

【0 4 4 6】

(3 S, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R) - 9 - ((2 S, 3 R, 4 S, 6 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - (エチル (メチル) アミノ) プロピル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 6 - 3 - I 1 - 1 - 3) (化合物 20)。

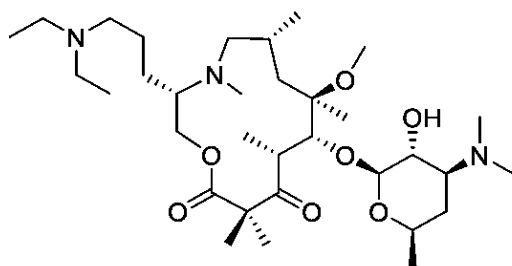
40

【0 4 4 7】

エチルメチルアミンから S 6 - 3 - I 1 - 1 - 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 600.41 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.45 (d, 1H), 4.40 - 4.15 (m, 2H), 3.82 - 3.61 (m, 2H), 3.53 - 3.25 (m, 4H), 3.04 (q, 10H), 2.88 - 2.61 (m, 12H), 2.18 (d, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.86 (t, 4H), 1.62 - 1.44 (m, 5H), 1.45 - 1.23 (m, 16H), 1.10 - 0.95 (m, 3H)。

50

【化268】



S 6 - 3 - I 1 - 1 - 4

10

【0448】

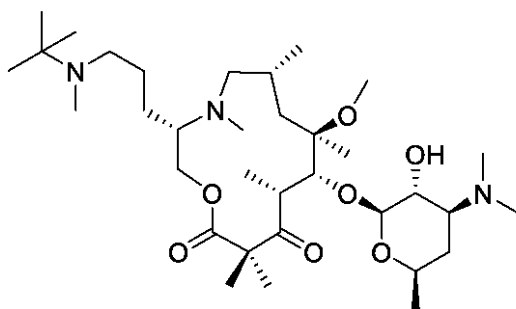
(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - (3 - (ジエチルアミノ) プロピル) - 9 - ((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 6 - 3 - I 1 - 1 - 4) (化合物 19)。

【0449】

エチルメチルアミンからの S 6 - 3 - I 1 - 1 - 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 614.46 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.45 (d, 1H), 4.38 - 4.08 (m, 2H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.61 (q, 1H), 3.44 (dd, 2H), 3.37 - 3.25 (m, 2H), 3.24 - 2.86 (m, 11H), 2.76 (s, 8H), 2.35 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.76 (s, 4H), 1.50 (d, 5H), 1.44 - 1.22 (m, 17H), 1.16 (dt, 3H), 1.03 (s, 3H)。

20

【化269】



S 6 - 3 - I 1 - 1 - 5

30

【0450】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - (3 - (tert-ブチル (メチル) アミノ) プロピル) - 9 - ((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 6 - 3 - I 1 - 1 - 5) (化合物 7)。

40

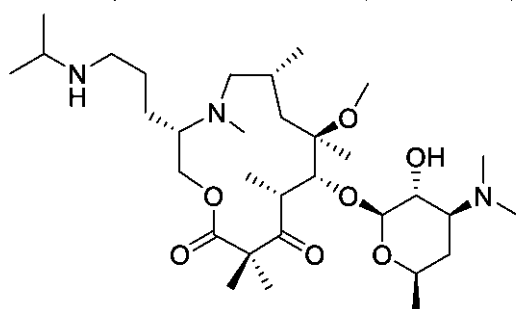
【0451】

tert-ブチルメチルアミンから S 6 - 3 - I 1 - 1 - 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 628.50 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.44 (d, 1H), 4.38 - 4.02 (m, 2H), 3.72 (dt, 2H), 3.43 (dd, 2H), 3.38 - 3.25 (m, 6H), 3.21 - 2.86 (m, 7H), 2.77 (d, 10H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.87 (s, 4H), 1.51 (s, 5H), 1.46 - 1.

50

2.0 (m, 21H), 1.03 (s, 3H)。

【化270】



S6-3-I1-1-6

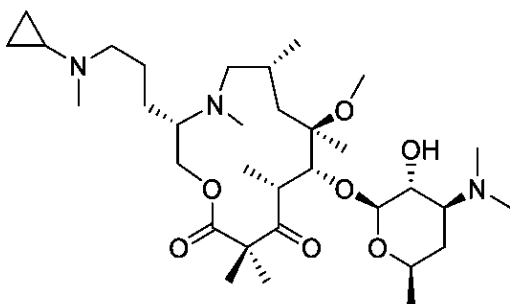
【0452】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - (イソプロピルアミノ) プロピル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S6-3-I1-1-6) (化合物16)。

【0453】

イソプロピルアミンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z: 600.38 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.49 (d, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.72 (ddt, 1H), 3.61-3.34 (m, 5H), 3.31 (dt, 1H), 3.27-3.09 (m, 1H), 2.95 (s, 4H), 2.82 (d, 13H), 2.59 (d, 3H), 2.41-2.12 (m, 2H), 2.10-1.91 (m, 3H), 1.91-1.66 (m, 3H), 1.64-1.45 (m, 5H), 1.43-1.19 (m, 14H), 0.94 (d, 3H)。

【化271】



S6-3-I1-1-7

【0454】

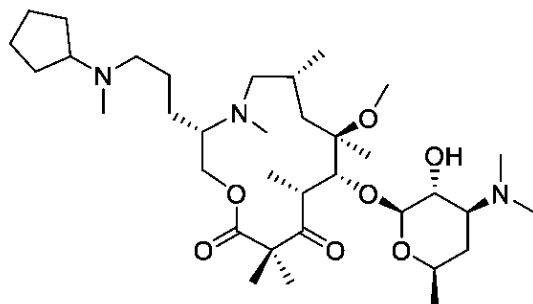
(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - (3 - (シクロプロピル (メチル) アミノ) プロピル) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S6-3-I1-1-7) (化合物90)。

【0455】

N - メチルシクロプロピルアミンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z: 612.25 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.41 (d, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.68 (tt, 2H), 3.49-3.26 (m, 2H), 3.04 (s

, 6 H), 2.79 (s, 1H), 2.61 (d, 9H), 2.37 (d, 4H), 2.20 (s, 1H), 1.91 (d, 3H), 1.71 (tt, 3H), 1.66–1.18 (m, 20H), 1.06 (s, 3H), 0.55 (h, 2H), 0.44 (q, 2H)。

【化272】



S6-3-I1-1-8

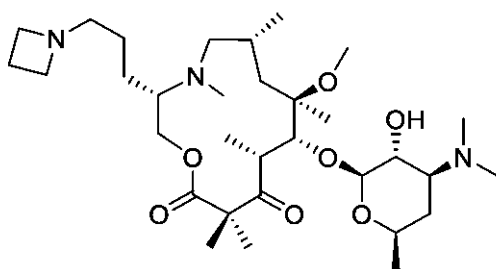
【0456】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - (3 - (シクロペンチル (メチル) アミノ) プロピル) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S6-3-I1-1-8) (化合物99)。

【0457】

N - メチルシクロペンチルアミンから S6-3-I1-1-1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z: 640.30 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.46 (d, 1H), 4.25 (dd, 2H), 3.86–3.65 (m, 2H), 3.54 (q, 1H), 3.42 (dtd, 3H), 3.09 (d, 9H), 2.80 (d, 10H), 2.31–1.98 (m, 4H), 1.98–1.62 (m, 11H), 1.61–1.45 (m, 6H), 1.46–1.25 (m, 13H), 1.06 (d, 3H)。

【化273】



S6-3-I1-1-9

【0458】

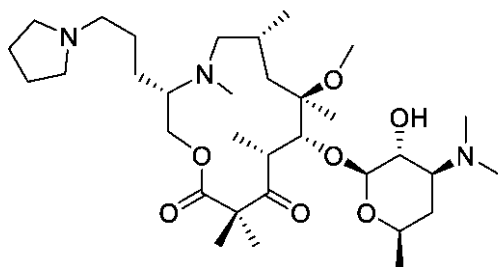
(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S6-3-I1-1-9) (化合物160)。

【0459】

アゼチジンから S6-3-I1-1-1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z: 598.42 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.44 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 4.02 (t, 4H), 3.83–3.57 (m, 2H), 3.51–3.24 (m, 4H),

3.22–2.84 (m, 8H), 2.78 (s, 8H), 2.44 (p, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.08–1.95 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.49 (tt, 6H), 1.44–1.24 (m, 13H), 1.04 (d, 3H)。

【化274】



S6-3-I1-1-10

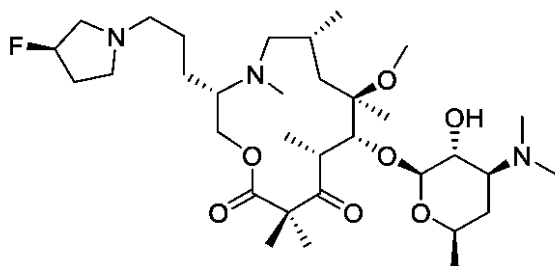
【0460】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R)–9–((2S, 3R, 4S, 6R)–4–(ジメチルアミノ)–3–ヒドロキシ–6–メチルテトラヒドロ–2H–ピラン–2–イル)オキシ)–8–メトキシ–4, 6, 8, 10, 12, 12–ヘキサメチル–3–(3–(ピロリジン–1–イル)プロピル)–1–オキサ–4–アザシクロトリデカン–11, 13–ジオン (S6-3-I1-1-10) (化合物107)。

【0461】

ピロリジンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z: 612.40 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール–d₄) δ 4.43 (d, 1H), 4.23 (dd, 2H), 3.83–3.57 (m, 2H), 3.51–3.20 (m, 8H), 3.13 (qd, 3H), 2.98 (d, 5H), 2.77 (s, 8H), 2.15 (s, 1H), 2.10–1.95 (m, 6H), 1.83 (d, 4H), 1.62–1.43 (m, 6H), 1.44–1.22 (m, 12H), 1.03 (d, 3H)。

【化275】



S6-3-I1-1-11

【0462】

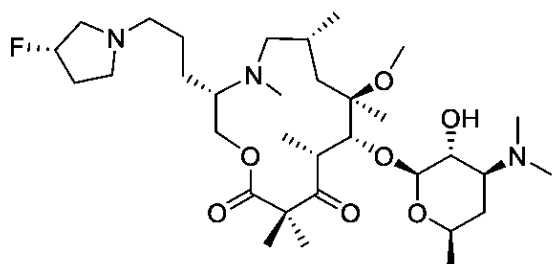
(3S, 6R, 8R, 9R, 10R)–9–((2S, 3R, 4S, 6R)–4–(ジメチルアミノ)–3–ヒドロキシ–6–メチルテトラヒドロ–2H–ピラン–2–イル)オキシ)–3–(3–((R)–3–フルオロピロリジン–1–イル)プロピル)–8–メトキシ–4, 6, 8, 10, 12, 12–ヘキサメチル–1–オキサ–4–アザシクロトリデカン–11, 13–ジオン (S6-3-I1-1-11) (化合物108)。

【0463】

(R)–3–フルオロピロリジンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z: 630.28 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール–d₄) δ 5.25 (dt, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.24 (dd, 2H), 3.88–3.61 (m, 2H), 3.41 (

d t d, 3 H), 3.31 (p, 5 H), 3.26–2.93 (m, 9 H), 2.80 (s, 9 H), 2.44–2.07 (m, 2 H), 2.03 (ddd, 1 H), 1.94 (s, 1 H), 1.86–1.62 (m, 3 H), 1.50 (d, 6 H), 1.40 (d, 6 H), 1.34 (dd, 6 H), 1.06 (d, 3 H)。

【化276】



S 6 – 3 – I 1 – 1 – 1 2

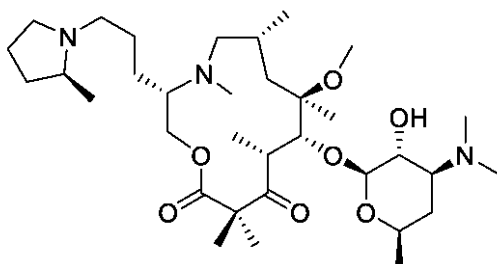
【0464】

(3 S, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R) – 9 – (((2 S, 3 R, 4 S, 6 R) – 4 – (ジメチルアミノ) – 3 – ヒドロキシ – 6 – メチルテトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イル) オキシ) – 3 – (3 – ((S) – 3 – フルオロピロリジン – 1 – イル) プロピル) – 8 – メトキシ – 4, 6, 8, 10, 12, 12 – ヘキサメチル – 1 – オキサ – 4 – アザシクロトリデカン – 11, 13 – ジオン (S 6 – 3 – I 1 – 1 – 1 2)。(化合物125)。

【0465】

(S) – 3 – フルオロピロリジンから S 6 – 3 – I 1 – 1 – 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 630.27 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 5.24 (dt, 1 H), 4.45 (d, 1 H), 4.24 (t, 2 H), 3.88–3.61 (m, 2 H), 3.41 (ddd, 3 H), 3.31 (p, 5 H), 3.23–2.92 (m, 8 H), 2.79 m, 10 H), 2.37–2.11 (m, 2 H), 2.08–1.99 (m, 1 H), 1.94 (s, 1 H), 1.86–1.59 (m, 3 H), 1.50 (d, 6 H), 1.40 (d, 6 H), 1.34 (dd, 6 H), 1.06 (d, 3 H)。

【化277】



S 6 – 3 – I 1 – 1 – 1 3

【0466】

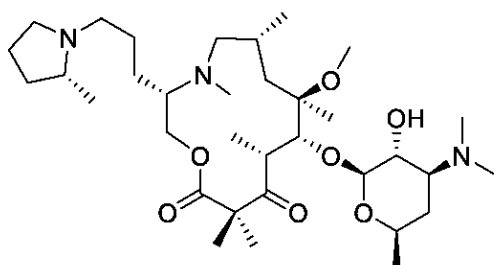
(3 S, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R) – 9 – (((2 S, 3 R, 4 S, 6 R) – 4 – (ジメチルアミノ) – 3 – ヒドロキシ – 6 – メチルテトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イル) オキシ) – 8 – メトキシ – 4, 6, 8, 10, 12, 12 – ヘキサメチル – 3 – (3 – ((S) – 2 – メチルピロリジン – 1 – イル) プロピル) – 1 – オキサ – 4 – アザシクロトリデカン – 11, 13 – ジオン (S 6 – 3 – I 1 – 1 – 1 3) (化合物117)。

【0467】

(S) – 2 – メチルピロリジンから S 6 – 3 – I 1 – 1 – 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 626.29 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.43 (d, 1 H), 4.37–3.99 (m, 2 H), 3.70 (ddt, 1 H), 3.55 (s, 1 H), 3.42 (dd

, 2 H), 3.35–3.14 (m, 8 H), 2.99 (s, 7 H), 2.73 (s, 7 H), 2.23 (dt, 2 H), 2.10–1.92 (m, 4 H), 1.91–1.61 (m, 5 H), 1.60–1.43 (m, 5 H), 1.43–1.20 (m, 15 H), 1.02 (s, 3 H)。

【化278】



S6-3-I1-1-14

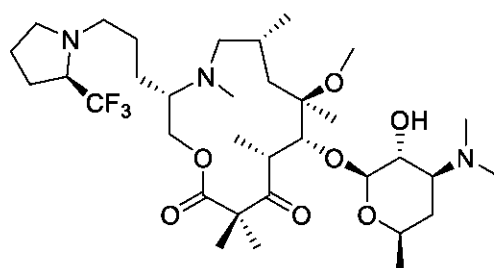
【0468】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R)–9–((2S, 3R, 4S, 6R)–4–(ジメチルアミノ)–3–ヒドロキシ–6–メチルテトラヒドロ–2H–ピラン–2–イル)オキシ)–8–メトキシ–4, 6, 8, 10, 12, 12–ヘキサメチル–3–(3–((R)–2–メチルピロリジン–1–イル)プロピル)–1–オキサ–4–アザシクロトリデカン–11, 13–ジオン (S6-3-I1-1-14) (化合物122)。

【0469】

(R)–2–メチルピロリジンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z: 626.29 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.44 (d, 1H), 4.38–4.02 (m, 2H), 3.70 (ddt, 1H), 3.56 (q, 1H), 3.42 (dd, 2H), 3.36–3.18 (m, 7H), 3.00 (s, 6H), 2.74 (s, 9H), 2.25 (dq, 2H), 2.09–1.94 (m, 4H), 1.87 (s, 2H), 1.70 (dq, 3H), 1.48 (d, 5H), 1.44–1.18 (m, 15H), 1.02 (s, 3H)。

【化279】



S6-3-I1-1-15

【0470】

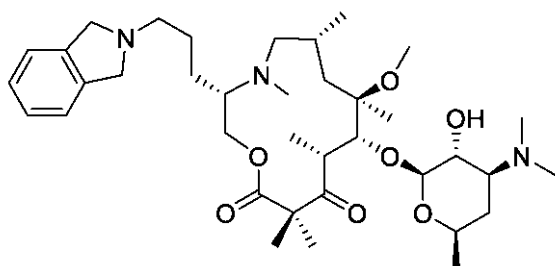
(3S, 6R, 8R, 9R, 10R)–9–((2S, 3R, 4S, 6R)–4–(ジメチルアミノ)–3–ヒドロキシ–6–メチルテトラヒドロ–2H–ピラン–2–イル)オキシ)–8–メトキシ–4, 6, 8, 10, 12, 12–ヘキサメチル–3–(3–((R)–2–(トリフルオロメチル)ピロリジン–1–イル)プロピル)–1–オキサ–4–アザシクロトリデカン–11, 13–ジオン (S6-3-I1-1-15) (化合物123)。

【0471】

(R)–2–フルオロメチルピロリジンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z: 680.24 [M+H]

] +; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 4.40 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.86–3.55 (m, 2H), 3.46–3.28 (m, 2H), 3.26–3.14 (m, 2H), 2.97 (dd, 8H), 2.79 (s, 1H), 2.70–2.47 (m, 8H), 2.42 (td, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.12–1.97 (m, 2H), 1.96–1.76 (m, 5H), 1.71 (t, 1H), 1.65–1.17 (m, 20H), 1.06 (s, 3H)。

【化280】



S6-3-I1-1-16

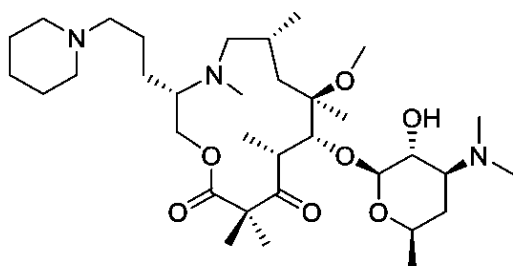
【0472】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - (イソインドリン - 2 - イル) プロピル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S6-3-I1-1-16)。

【0473】

イソインドリンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。(ESI+) m/z : 660.29 [M+H]⁺; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.27 (p, 4H), 4.46 (d, 1H), 4.26 (dd, 2H), 4.11 (s, 4H), 3.89–3.64 (m, 2H), 3.53–3.27 (m, 5H), 3.18–2.91 (m, 9H), 2.80 (s, 7H), 2.20 (s, 1H), 2.10–1.92 (m, 2H), 1.75 (ddd, 3H), 1.47 (d, 6H), 1.44–1.29 (m, 12H), 1.06 (d, 3H)。

【化281】



S6-3-I1-1-17

【0474】

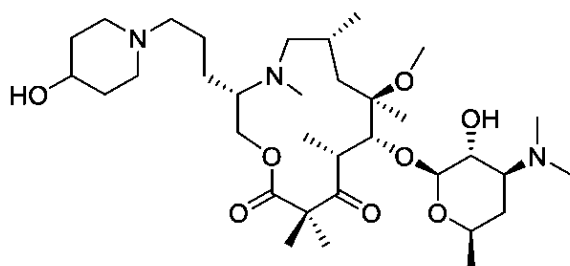
(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 3 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S6-3-I1-1-17) (化合物83)。

【0475】

ピペリジンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩と

して得た。MS (ESI+) m/z : 626.56 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 4.45 (d, 1H), 4.36–4.04 (m, 2H), 3.82–3.62 (m, 2H), 3.43 (dd, 2H), 3.31 (dt, 3H), 2.97 (d, 11H), 2.76 (s, 8H), 2.09–1.95 (m, 2H), 1.95–1.69 (m, 8H), 1.63 (s, 3H), 1.48 (t, 5H), 1.45–1.19 (m, 13H), 1.04 (s, 3H)。

【化282】



S6-3-I1-1-18

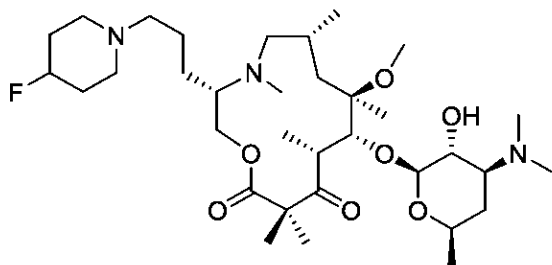
【0476】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S6-3-I1-1-18) (化合物92)。

【0477】

4 - ヒドロキシピペリジンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 642.36 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 4.44 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.85–3.65 (m, 2H), 3.54–3.22 (m, 9H), 3.03 (d, 10H), 2.81 (s, 7H), 2.20 (s, 1H), 2.13–1.98 (m, 3H), 1.98–1.63 (m, 6H), 1.45 (s, 6H), 1.44–1.23 (m, 12H), 1.05 (d, 3H)。

【化283】



S6-3-I1-1-19

【0478】

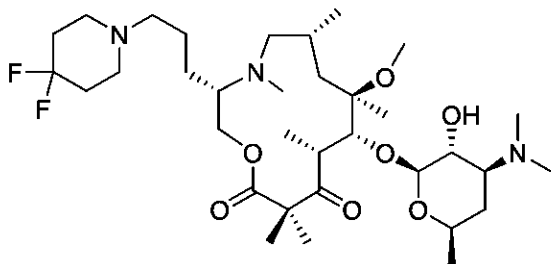
(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S6-3-I1-1-19) (化合物103)。

【0479】

4 - フルオロピペリジンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 644.36 [M+H]⁺; ¹H NM

R (400 MHz, メタノール- d_4) δ 4.79 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.87–3.63 (m, 2H), 3.42 (dtd, 3H), 3.31 (p, 5H), 3.12–2.90 (m, 10H), 2.81 (s, 9H), 2.26–1.94 (m, 6H), 1.77 (d, 3H), 1.48 (s, 5H), 1.44–1.26 (m, 12H), 1.06 (d, 3H)。

【化284】



S6-3-I1-1-20

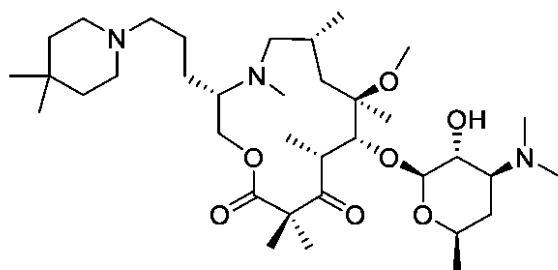
【0480】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R)–3–(3–(4,4–ジフルオロピペリジン–1–イル)プロピル)–9–((2S, 3R, 4S, 6R)–4–(ジメチルアミノ)–3–ヒドロキシ–6–メチルテトラヒドロ–2H–ピラン–2–イル)オキシ)–8–メトキシ–4, 6, 8, 10, 12, 12–ヘキサメチル–1–オキサ–4–アザシクロトリデカン–11, 13–ジオン (S6-3-I1-1-20) (化合物110)。

【0481】

4–ジフルオロピペリジンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 662.38 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 4.45 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.88–3.64 (m, 2H), 3.56–3.34 (m, 3H), 3.30 (p, 4H), 3.04 (d, 6H), 2.81 (s, 7H), 2.73–2.61 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 2.20 (s, 1H), 2.02 (dp, 6H), 1.75 (dd, 2H), 1.50 (d, 6H), 1.45–1.24 (m, 12H), 1.06 (d, 3H)。

【化285】



S6-3-I1-1-21

【0482】

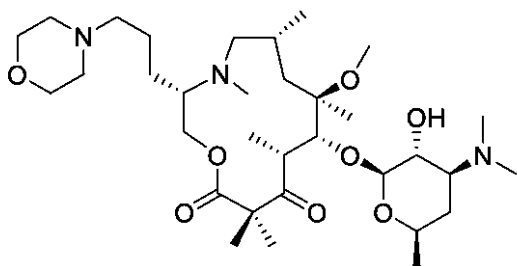
(3S, 6R, 8R, 9R, 10R)–9–((2S, 3R, 4S, 6R)–4–(ジメチルアミノ)–3–ヒドロキシ–6–メチルテトラヒドロ–2H–ピラン–2–イル)オキシ)–3–(3–(4,4–ジメチルピペリジン–1–イル)プロピル)–8–メトキシ–4, 6, 8, 10, 12, 12–ヘキサメチル–1–オキサ–4–アザシクロトリデカン–11, 13–ジオン (S6-3-I1-1-21) (化合物128)。

【0483】

4–ジメチルピペリジンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 654.44 [M+H]⁺; ¹H NMR

R (400 MHz, メタノール- d_4) δ 4.45 (d, 1H), 4.38–4.05 (m, 2H), 3.83–3.58 (m, 2H), 3.44 (dd, 2H), 3.36–3.27 (m, 12H), 3.04 (s, 9H), 2.78 (s, 6H), 2.18 (s, 1H), 2.01 (ddd, 1H), 1.97–1.69 (m, 3H), 1.64 (t, 4H), 1.51 (d, 5H), 1.45–1.25 (m, 11H), 1.05 (s, 8H)。

【化286】



S6-3-I1-1-22

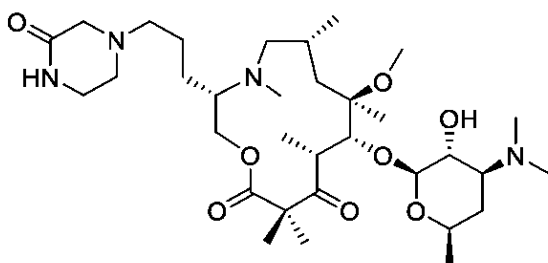
【0484】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R)–9–((2S, 3R, 4S, 6R)–4–(ジメチルアミノ)–3–ヒドロキシ–6–メチルテトラヒドロ–2H–ピラン–2–イル)オキシ)–8–メトキシ–4, 6, 8, 10, 12, 12–ヘキサメチル–3–(3–モルホリノプロピル)–1–オキサ–4–アザシクロトリデカン–11, 13–ジオン (S6-3-I1-1-22) (化合物105)。

【0485】

モルホリンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 628.40 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 4.46 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.72 (t, 6H), 3.42 (ddd, 5H), 3.05 (d, 7H), 2.80 (s, 7H), 2.51 (dt, 6H), 2.22 (s, 1H), 2.10–1.98 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.73 (d, 2H), 1.65–1.45 (m, 7H), 1.45–1.26 (m, 12H), 1.07 (d, 3H)。

【化287】



S6-3-I1-1-23

【0486】

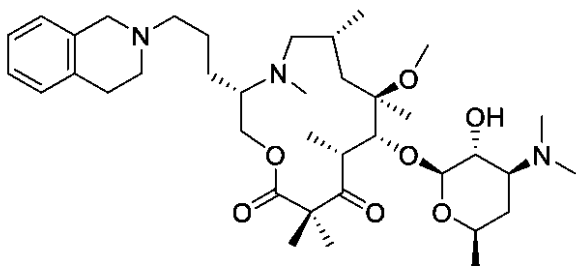
(3S, 6R, 8R, 9R, 10R)–9–((2S, 3R, 4S, 6R)–4–(ジメチルアミノ)–3–ヒドロキシ–6–メチルテトラヒドロ–2H–ピラン–2–イル)オキシ)–8–メトキシ–4, 6, 8, 10, 12, 12–ヘキサメチル–3–(3–(3–オキソピペラジン–1–イル)プロピル)–1–オキサ–4–アザシクロトリデカン–11, 13–ジオン (S6-3-I1-1-23) (化合物115)。

【0487】

ピペラジン–2–オンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 641.40 [M+H]⁺; ¹H NMR

(400 MHz, メタノール- d_4) δ 4.45 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.88–3.63 (m, 2H), 3.53–3.31 (m, 8H), 3.18–2.93 (m, 9H), 2.81 (s, 7H), 2.76–2.62 (m, 2H), 2.53 (q, 2H), 2.20 (s, 1H), 2.10–1.88 (m, 2H), 1.88–1.66 (m, 2H), 1.66–1.44 (m, 7H), 1.44–1.25 (m, 12H), 1.06 (d, 3H)。

【化288】



S6-3-I1-1-24

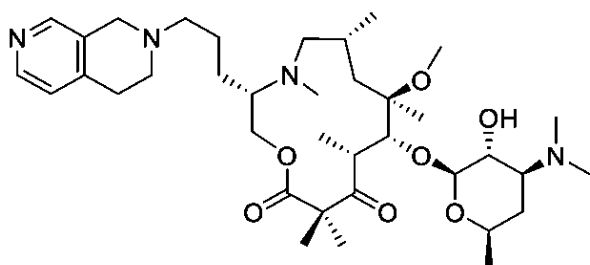
【0488】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - (3 - (3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3-ヒドロキシ - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) - 8-メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12-ヘキサメチル-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-11, 13-ジオン (S6-3-I1-1-24) (化合物120)。

【0489】

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 674.33 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.28–6.98 (m, 4H), 4.45 (d, 1H), 4.27 (dd, 2H), 3.98–3.62 (m, 4H), 3.55–3.34 (m, 4H), 3.19–2.85 (m, 11H), 2.77 (s, 10H), 2.18 (d, 1H), 2.01 (ddd, 2H), 1.91–1.65 (m, 3H), 1.65–1.44 (m, 6H), 1.44–1.25 (m, 12H), 1.05 (d, 3H)。

【化289】



S6-3-I1-1-25

【0490】

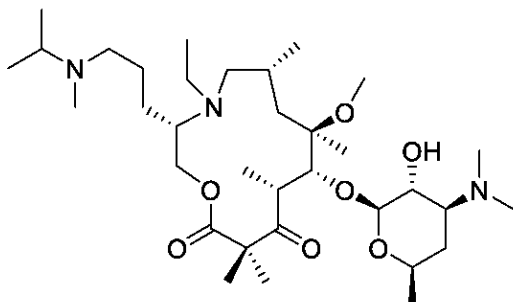
(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - (3 - (3, 4-ジヒドロ-2, 7-ナフチリジン-2(1H)-イル)プロピル) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3-ヒドロキシ - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) - 8-メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12-ヘキサメチル-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-11, 13-ジオン (S6-3-I1-1-25) (化合物177)。

【0491】

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 675.28 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.27 (dd, 2H), 3.89-3.64 (m, 4H), 3.52-3.32 (m, 4H), 2.99 (dd, 9H), 2.89-2.75 (m, 9H), 2.66 (t, 2H), 2.20 (s, 1H), 2.03 (ddd, 2H), 1.89-1.64 (m, 3H), 1.63-1.45 (m, 6H), 1.45-1.26 (m, 12H), 1.05 (d, 3H)。

10

【化290】



S6-3-I1-2-1

20

【0492】

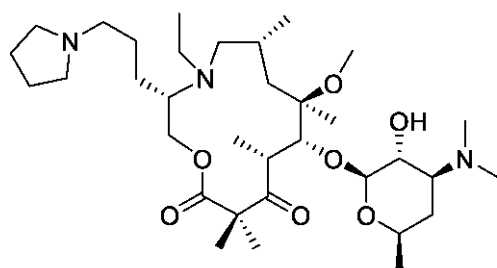
(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3-ヒドロキシ-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) - 4-エチル-3- (3- (イソプロピル (メチル) アミノ) プロピル) - 8-メトキシ-6, 8, 10, 12, 12-ペンタメチル-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-11, 13-ジオン (S6-3-I1-2-1) (化合物10)。

【0493】

S2-1-I1-2及びN-メチルイソプロピルアミンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 628.50 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.51-4.65 (s, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.69 (ddt, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.41 (dd, 2H), 3.22 (d, 2H), 3.02 (s, 4H), 2.82 (d, 2H), 2.72 (s, 10H), 2.34 (s, 1H), 2.27-2.03 (m, 2H), 1.97 (ddd, 1H), 1.69 (d, 4H), 1.56-1.17 (m, 24H), 1.16-0.74 (m, 6H)。

30

【化291】



S6-3-I1-2-2

40

【0494】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (

50

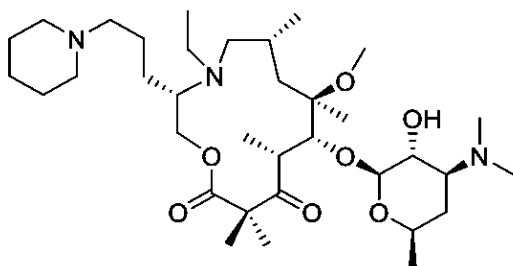
ジメチルアミノ) - 3-ヒドロキシ-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) - 4-エチル-8-メトキシ-6, 8, 10, 12, 12-ペンタメチル-3-(3-(ピロリジン-1-イル) プロピル) -1-オキサー-4-アザシクロトリデカン-11, 13-ジオン (S6-3-I1-2-2) (化合物87)。

【0495】

S2-1-I1-2及びピロリジンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z: 626.41 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.51-4.65 (s, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.81-3.52 (m, 2H), 3.50-3.19 (m, 13H), 3.21-2.88 (m, 6H), 2.78 (s, 7H), 2.20-1.94 (m, 6H), 1.84 (s, 4H), 1.58-1.23 (m, 18H), 1.04 (s, 3H)。

10

【化292】



20

S6-3-I1-2-3

【0496】

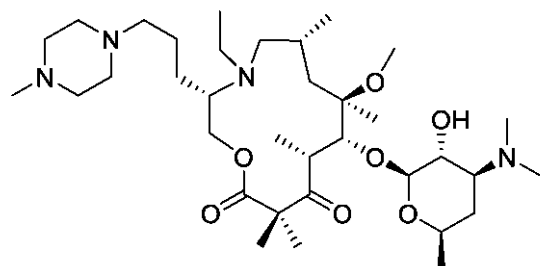
(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3-ヒドロキシ-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) - 4-エチル-8-メトキシ-6, 8, 10, 12, 12-ペンタメチル-3-(3-(ピペリジン-1-イル) プロピル) -1-オキサー-4-アザシクロトリデカン-11, 13-ジオン (S6-3-I1-2-3) (化合物129)。

【0497】

S2-1-I1-2及びピペリジンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z: 640.46 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.51-4.65 (s, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.83-3.52 (m, 2H), 3.52-3.27 (m, 12H), 3.28-2.88 (m, 7H), 2.79 (s, 7H), 2.19 (s, 1H), 2.02 (ddd, 1H), 1.83 (p, 7H), 1.59-1.17 (m, 20H), 1.05 (s, 4H)。

30

【化293】



40

S6-3-I1-2-4

【0498】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3-ヒドロキシ-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル

50

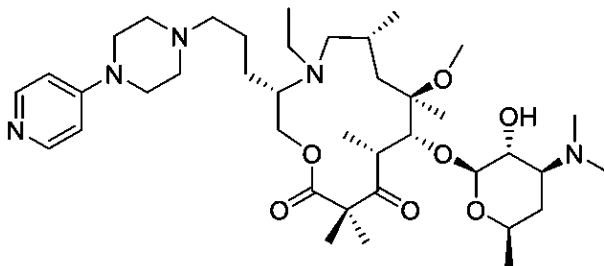
）オキシ）－４－エチル－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－３－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ６－３－Ｉ１－２－４）。

【０４９９】

Ｓ２－１－Ｉ１－２及びＮ－メチルピペラジンからＳ６－３－Ｉ１－１－１の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS（ESI+） m/z ：655.34 [M+H]⁺；¹H NMR（400 MHz，メタノール-*d*₄） δ 4.60（s，1H），4.42（t，2H），4.26（s，1H），3.93（s，1H），3.80－3.66（m，1H），3.58（s，1H），3.49－3.27（m，4H），3.27－2.36（m，25H），2.17（s，1H），2.07－1.96（m，1H），1.97－1.19（m，25H），1.06（d，3H）。

10

【化２９４】



Ｓ６－３－Ｉ１－２－５

20

【０５００】

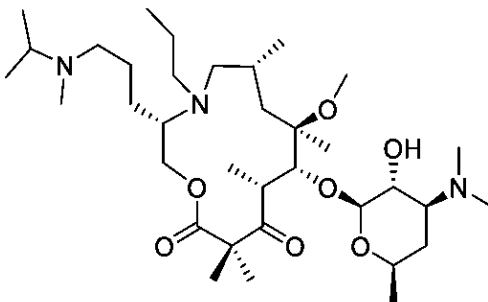
（３Ｓ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－４－エチル－８－メトキシ－６，８，１０，１２，１２－ペンタメチル－３－（３－（４－（ピリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（Ｓ６－３－Ｉ１－２－４）。

【０５０１】

Ｓ２－１－Ｉ１－２及び１－（ピリジン－４－イル）ピペラジンからＳ６－３－Ｉ１－１－１の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS（ESI+） m/z ：718.31 [M+H]⁺；¹H NMR（400 MHz，メタノール-*d*₄） δ 8.13（d，7.11（s，2H），4.61（s，1H），4.43（q，2H），4.25（s，1H），3.91（d，1H），3.79－3.49（m，6H），3.50－3.31（m，3H），3.14（d，2H），3.02（s，3H），2.79（d，7H），2.62（q，4H），2.50（hept，2H），2.15（d，1H），2.07－1.85（m，2H），1.84－1.18（m，25H），1.06（d，3H）。

30

【化２９５】



Ｓ６－３－Ｉ１－３－１

40

50

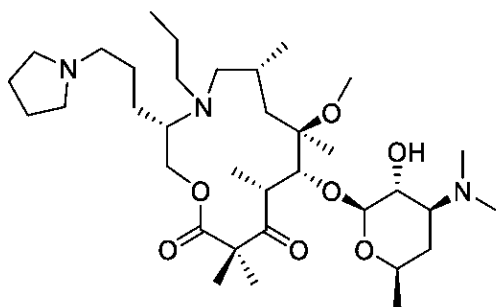
【0502】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - (イソプロピル (メチル) アミノ) プロピル) - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, 12 - ペンタメチル - 4 - プロピル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S6-3-I1-3-1) (化合物18)。

【0503】

S2-1-I1-3及びプロピオンアルデヒドからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、10.6mgの表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z: 214.8 [M+3H]³⁺, 321.7 [M+2H]²⁺, 642.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.52 (s, 2H), 4.44 (d, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 4.00-3.84 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.66-3.51 (m, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.19-2.91 (m, 4H), 2.91-2.67 (m, 11H), 2.66-2.48 (m, 1H), 2.45-2.08 (m, 3H), 2.00 (dd, 1H), 1.94-1.57 (m, 5H), 1.57-1.41 (m, 7H), 1.39-1.23 (m, 17H), 1.23-0.82 (m, 7H)。

【化296】



S6-3-I1-3-2

【0504】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, 12 - ペンタメチル - 4 - プロピル - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S6-3-I1-3-2) (化合物127)。

【0505】

S2-1-I1-3及びピロリジンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、12.7mgの表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z: 214.2 [M+3H]³⁺, 320.7 [M+2H]²⁺, 640.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.52 (s, 3H), 4.44 (d, 1H), 4.40-4.21 (m, 1H), 4.10-3.80 (m, 2H), 3.71 (dd, 1H), 3.66-3.52 (m, 1H), 3.44 (t, 2H), 3.21-2.90 (m, 6H), 2.80 (s, 9H), 2.65-2.45 (m, 1H), 2.45-2.12 (m, 3H), 2.12-1.90 (m, 6H), 1.91-1.59 (m, 5H), 1.43 (s, 7H), 1.42-1.22 (m, 14H), 1.22-0.72 (m, 8H)。

10

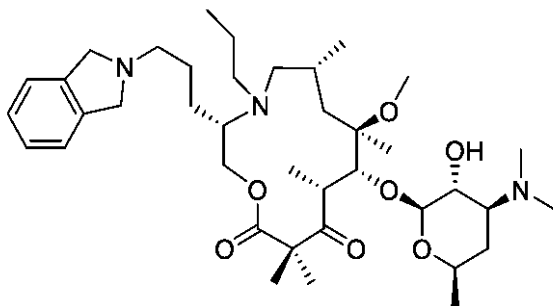
20

30

40

50

【化 2 9 7】



S 6 - 3 - I 1 - 3 - 3

10

【0 5 0 6】

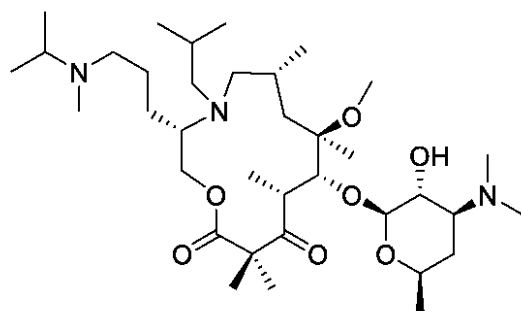
(3 S, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R) - 9 - (((2 S, 3 R, 4 S, 6 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - (イソインドリン - 2 - イル) プロピル) - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, 12 - ペンタメチル - 4 - プロピル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 6 - 3 - I 1 - 3 - 3) (化合物 1 2 6)。

【0 5 0 7】

S 2 - 1 - I 1 - 3 及びイソインドリンから S 6 - 3 - I 1 - 1 - 1 の方法に従って調製し、11.9 mg の表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 230.1 [M+3H]³⁺, 344.7 [M+2H]²⁺, 688.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.54 (s, 2H), 7.26 (s, 4H), 4.69-4.20 (m, 3H), 4.20-3.86 (m, 6H), 3.69 (dd, 1H), 3.65-3.51 (m, 1H), 3.48-3.34 (m, 2H), 3.28-3.09 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.96-2.78 (m, 4H), 2.78-2.51 (m, 7H), 2.51-2.10 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.87-1.58 (m, 5H), 1.58-1.19 (m, 19H), 1.14-0.82 (m, 7H)。

20

【化 2 9 8】



S 6 - 3 - I 1 - 4 - 1

30

【0 5 0 8】

(3 S, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R) - 9 - (((2 S, 3 R, 4 S, 6 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 4 - イソブチル - 3 - (3 - (イソプロピル (メチル) アミノ) プロピル) - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, 12 - ペンタメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 6 - 3 - I 1 - 4 - 1) (化合物 8)。

【0 5 0 9】

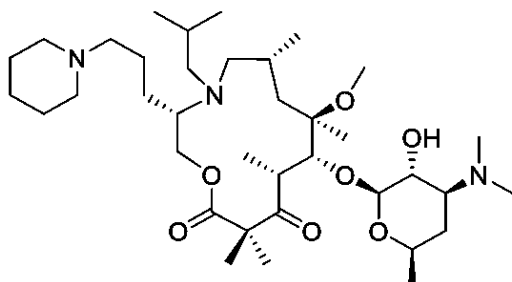
S 2 - 1 - I 1 - 4 及び N - メチルイソプロピルアミンから S 6 - 3 - I 1 - 1 - 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 656

40

50

. 34 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 4.45 (d, 2H), 4.05 (d, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.77–3.51 (m, 3H), 3.52–3.42 (m, 1H), 3.17–3.01 (m, 3H), 2.89–2.67 (m, 12H), 2.46–2.19 (m, 3H), 2.19–1.94 (m, 3H), 1.92–1.46 (m, 10H), 1.38–1.23 (m, 18H), 1.07 (dd, 6H), 0.90 (t, 6H).

【化299】



S 6 – 3 – I 1 – 4 – 2

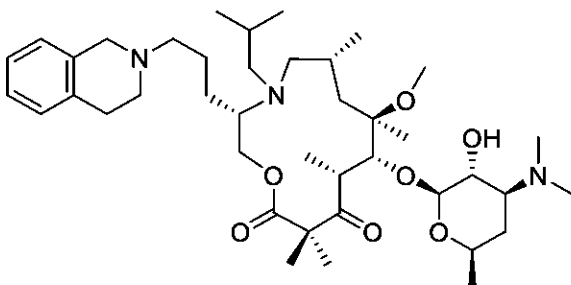
【0510】

(3*S*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*R*) – 9 – (((2*S*, 3*R*, 4*S*, 6*R*) – 4 – (ジメチルアミノ) – 3 – ヒドロキシ – 6 – メチルテトラヒドロ – 2*H* – ピラン – 2 – イル) オキシ) – 4 – イソブチル – 8 – メトキシ – 6, 8, 10, 12, 12 – ペンタメチル – 3 – (3 – (ピペリジン – 1 – イル) プロピル) – 1 – オキサ – 4 – アザシクロトリデカン – 11, 13 – ジオン (S 6 – 3 – I 1 – 4 – 2) (化合物121)。

【0511】

S 2 – 1 – I 1 – 4 及びピペリジンから S 6 – 3 – I 1 – 1 – 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI⁺) *m/z*: 668.29 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-*d*₃) δ 4.82 (m, 1H), 4.55–4.34 (m, 2H), 4.05 (d, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.79–3.56 (m, 2H), 3.45 (dd, 1H), 3.41–3.33 (m, 1H), 3.29–2.89 (m, 6H), 2.79 (s, 9H), 2.44–2.19 (m, 3H), 2.19–1.96 (m, 3H), 1.94–1.78 (m, 5H), 1.78–1.60 (m, 5H), 1.53 (d, 5H), 1.43–1.17 (m, 12H), 1.05 (dd, 6H), 0.90 (dd, 6H)。

【化300】



S 6 – 3 – I 1 – 4 – 3

【0512】

(3*S*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*R*) – 3 – (3 – (3, 4 – ジヒドロイソキノリン – 2 (1*H*) – イル) プロピル) – 9 – (((2*S*, 3*R*, 4*S*, 6*R*) – 4 – (ジメチルアミノ) – 3 – ヒドロキシ – 6 – メチルテトラヒドロ – 2*H* – ピラン – 2 – イル) オキシ) – 4 – イソブチル – 8 – メトキシ – 6, 8, 10, 12, 12 – ペンタメチル – 1 – オキサ – 4 – アザシクロトリデカン – 11, 13 – ジオン (S 6 – 3 – I 1 – 4 – 3) (化

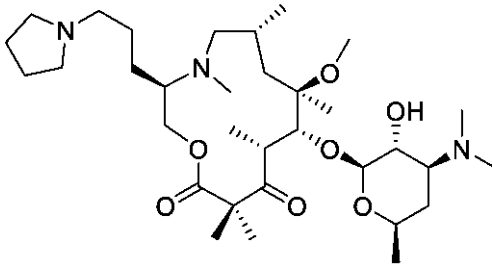
合物 141)。

【0513】

S2-1-I1-4及び1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 716.32 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.41-6.89 (m, 4H), 4.66-4.40 (m, 2H), 4.27-4.01 (m, 3H), 4.01-3.62 (m, 3H), 3.62-3.30 (m, 3H), 3.15 (dd, 5H), 3.05-2.67 (m, 11H), 2.66-2.01 (m, 6H), 2.01-1.49 (m, 10H), 1.49-1.25 (m, 12H), 1.25-1.02 (m, 5H), 1.02-0.77 (m, 5H)。

10

【化301】



S6-3-I2-1-1

20

【0514】

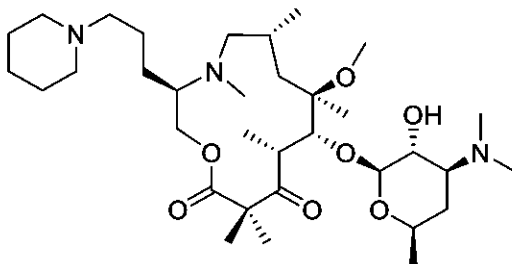
(3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - ((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S6-3-I2-1-1) (化合物161)。

【0515】

S2-1-I2-1及びピロリジンからS6-3-I1-1-1の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 612.37 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.45 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.85-3.63 (m, 2H), 3.41 (ddd, 3H), 3.31-3.21 (m, 5H), 3.15 (t, 2H), 3.05 (s, 5H), 2.78 (s, 9H), 2.19 (s, 1H), 2.13-1.97 (m, 6H), 1.86 (d, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.54 (s, 4H), 1.45-1.23 (m, 12H), 1.05 (d, 3H)。

30

【化302】



S6-3-I2-1-2

40

【0516】

(3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - ((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル

50

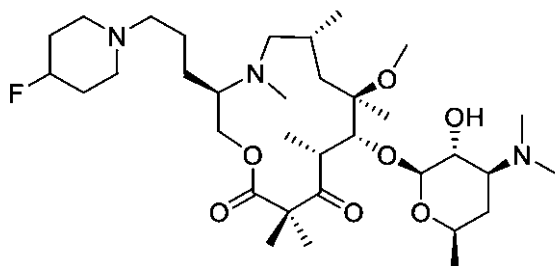
) オキシ) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 3 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 6 - 3 - I 2 - 1 - 2) (化合物 93)。

【0517】

S 2 - 1 - I 2 - 1 及びピペリジンから S 6 - 3 - I 1 - 1 - 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 626.48 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.45 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.84-3.63 (m, 2H), 3.51-3.33 (m, 3H), 3.21-2.91 (m, 11H), 2.78 (s, 9H), 2.20 (s, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.83 (p, 8H), 1.74-1.57 (m, 5H), 1.51 (q, 5H), 1.40 (d, 6H), 1.34 (t, 6H), 1.05 (d, 3H)。

10

【化303】



20

S 6 - 3 - I 2 - 1 - 3

【0518】

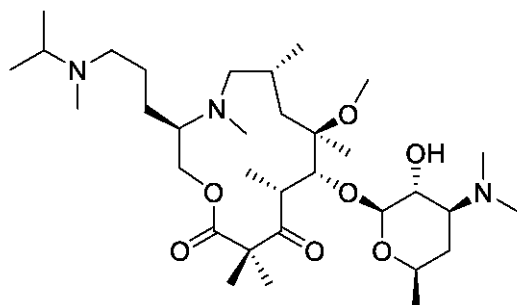
(3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - ((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 6 - 3 - I 2 - 1 - 3) (化合物 85)。

【0519】

S 2 - 1 - I 2 - 1 及び 4 - フルオロピペリジンから S 6 - 3 - I 1 - 1 - 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 644.36 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.75 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.29 (dd, 2H), 3.90-3.64 (m, 2H), 3.54-3.32 (m, 4H), 3.07 (s, 5H), 2.95-2.59 (m, 15H), 2.24 (s, 1H), 2.00 (d, 6H), 1.78 (s, 3H), 1.69-1.46 (m, 7H), 1.46-1.25 (m, 12H), 1.07 (d, 3H)。

30

【化304】



40

S 6 - 3 - I 2 - 1 - 4

【0520】

(3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - ((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (

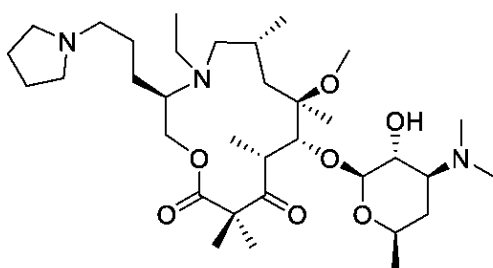
50

ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - (イソプロピル (メチル) アミノ) プロピル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 6 - 3 - I 2 - 1 - 4) (化合物 1 2)。

【0 5 2 1】

S 2 - 1 - I 2 - 1 及び N - メチルイソプロピルアミンから S 6 - 3 - I 1 - 1 - 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 614.43 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.71 (s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.27 (d, 2H), 3.87-3.63 (m, 2H), 3.53 (p, 1H), 3.49-3.33 (m, 3H), 3.05 (d, 7H), 2.77 (s, 9H), 2.70 (s, 4H), 2.17 (s, 1H), 2.01 (ddd, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.75-1.43 (m, 7H), 1.43-1.21 (m, 18H), 1.04 (d, 3H)。

【化 3 0 5】



S 6 - 3 - I 2 - 2 - 1

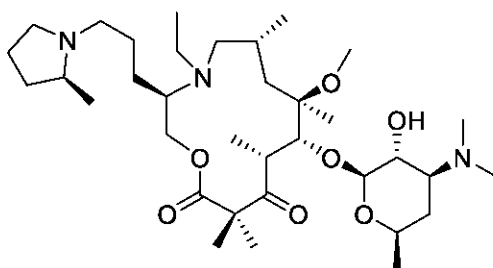
【0 5 2 2】

(3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - ((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 4 - エチル - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, 12 - ペンタメチル - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 6 - 3 - I 2 - 2 - 1) (化合物 1 1 3)。

【0 5 2 3】

S 2 - 1 - I 2 - 2 及びピロリジンから S 6 - 3 - I 1 - 1 - 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 626.31 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.46 (d, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.82-3.49 (m, 3H), 3.49-3.20 (m, 6H), 3.21-3.04 (m, 3H), 2.92 (s, 4H), 2.77 (s, 7H), 2.17-1.94 (m, 6H), 1.94-1.68 (m, 5H), 1.68-1.41 (m, 7H), 1.43-1.26 (m, 13H), 1.21 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。

【化 3 0 6】



S 6 - 3 - I 2 - 2 - 2

【0 5 2 4】

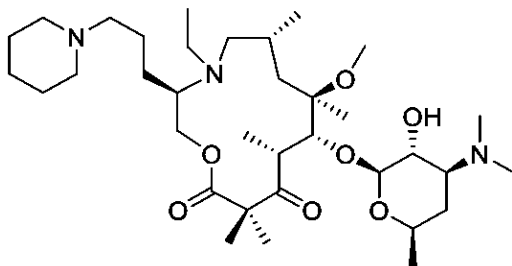
(3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - ((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (

ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 4 - エチル - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, 12 - ペンタメチル - 3 - (3 - ((S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 6 - 3 - I 2 - 2 - 2) (化合物 88)。

【0525】

S 2 - 1 - I 2 - 2 及び (S) - 2 - メチルピロリジンから S 6 - 3 - I 1 - 1 - 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 640.32 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.46 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.80-3.51 (m, 4H), 3.49-3.22 (m, 4H), 2.97 (d, 7H), 2.77 (s, 7H), 2.28 (dq, 2H), 2.14-1.92 (m, 4H), 1.92-1.65 (m, 6H), 1.66-1.26 (m, 22H), 1.19 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

【化307】



S 6 - 3 - I 2 - 2 - 3

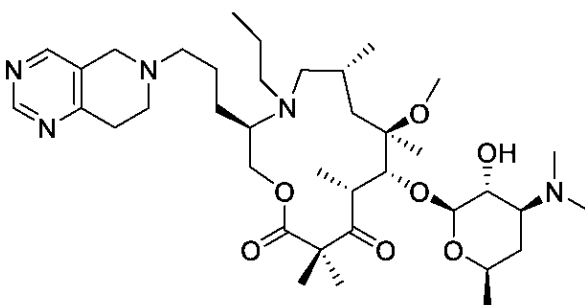
【0526】

(3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - ((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 4 - エチル - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, 12 - ペンタメチル - 3 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 6 - 3 - I 2 - 2 - 3) (化合物 140)。

【0527】

S 2 - 1 - I 2 - 2 及びピペリジンから S 6 - 3 - I 1 - 1 - 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 640.32 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.46 (d, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.83-3.39 (m, 4H), 3.38-3.24 (m, 2H), 3.24-2.83 (m, 10H), 2.77 (s, 7H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.84 (dt, 9H), 1.71-1.42 (m, 9H), 1.42-1.26 (m, 13H), 1.21 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。

【化308】



S 6 - 3 - I 2 - 3 - 1

【0528】

10

20

30

40

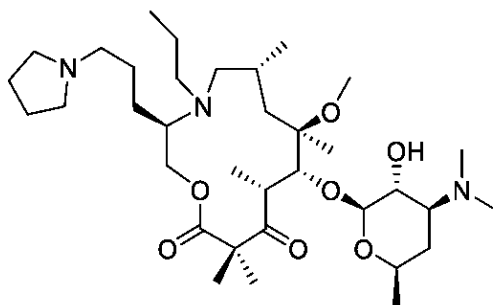
50

(3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - (3 - (7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5H) - イル) プロピル) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, 12 - ペンタメチル - 4 - プロピル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S6 - 3 - I2 - 3 - 1) (化合物182)。

【0529】

S2 - 1 - I2 - 3 及び 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジンから S6 - 3 - I1 - 1 - 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 704.04 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.93 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.41 - 4.10 (m, 2H), 3.73 (q, 4H), 3.57 - 3.16 (m, 6H), 3.08 - 2.87 (m, 9H), 2.84 (s, 6H), 2.80 - 2.63 (m, 2H), 2.18 - 1.60 (m, 8H), 1.61 - 1.44 (m, 6H), 1.42 - 1.22 (m, 13H), 1.01 - 0.85 (m, 6H)。

【化309】



S6 - 3 - I2 - 3 - 2

【0530】

(3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, 12 - ペンタメチル - 4 - プロピル - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S6 - 3 - I2 - 3 - 2) (化合物144)。

【0531】

S2 - 1 - I2 - 3 及びピロリジンから S6 - 3 - I1 - 1 - 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 640.32 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 4.45 (d, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.79 - 3.64 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.41 - 3.22 (m, 7H), 3.15 (qt, 3H), 2.87 (s, 4H), 2.79 (s, 8H), 2.14 - 1.96 (m, 6H), 1.80 (s, 4H), 1.66 - 1.41 (m, 8H), 1.40 - 1.20 (m, 13H), 0.96 (dd, 6H)。

10

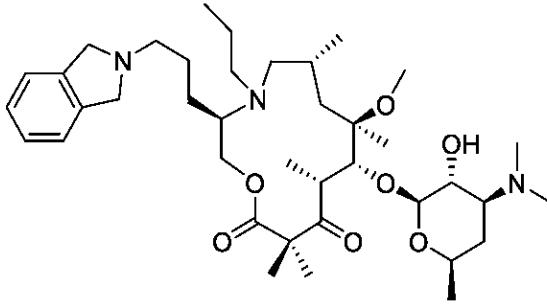
20

30

40

50

【化310】



S 6 - 3 - I 2 - 3 - 3

10

【0532】

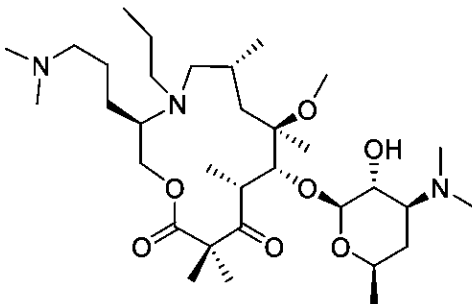
(3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - (イソインドリン - 2 - イル) プロピル) - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, 12 - ペンタメチル - 4 - プロピル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 6 - 3 - I 2 - 3 - 3) (化合物145)。

【0533】

S 2 - 1 - I 2 - 3 及びイソインドリンから S 6 - 3 - I 1 - 1 - 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 688.27 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.29 (t, 4H), 4.46 (d, 1H), 4.18 (s, 6H), 3.72 (ddt, 1H), 3.61-3.31 (m, 5H), 2.98 (d, 8H), 2.79 (s, 7H), 2.02 (ddd, 2H), 1.82 (s, 7H), 1.51 (d, 5H), 1.44-1.23 (m, 13H), 1.00 (t, 6H)。

20

【化311】



S 6 - 3 - I 2 - 3 - 5

30

【0534】

(3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, 12 - ペンタメチル - 4 - プロピル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 6 - 3 - I 2 - 3 - 5) (化合物21)。

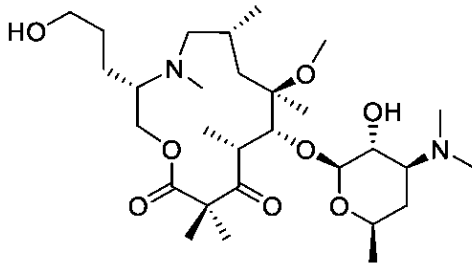
40

【0535】

S 2 - 1 - I 2 - 3 及びジメチルアミンから S 6 - 3 - I 1 - 1 - 1 の方法に従って調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 614.26 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.45 (d, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.78-3.52 (m, 2H), 3.44 (dd, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.14-2.52 (m, 22H), 2.21-1.93 (m, 2H), 1.75 (s, 4H), 1.64-1.40 (m, 8H), 1.39-1.18 (m, 14H), 0.96 (dd, 6H)。

50

【化 3 1 2】



S 6-4-I 1-1

10

【0 5 3 6】

(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - ((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (S 6-4-I 1-1) (化合物 4)。

【0 5 3 7】

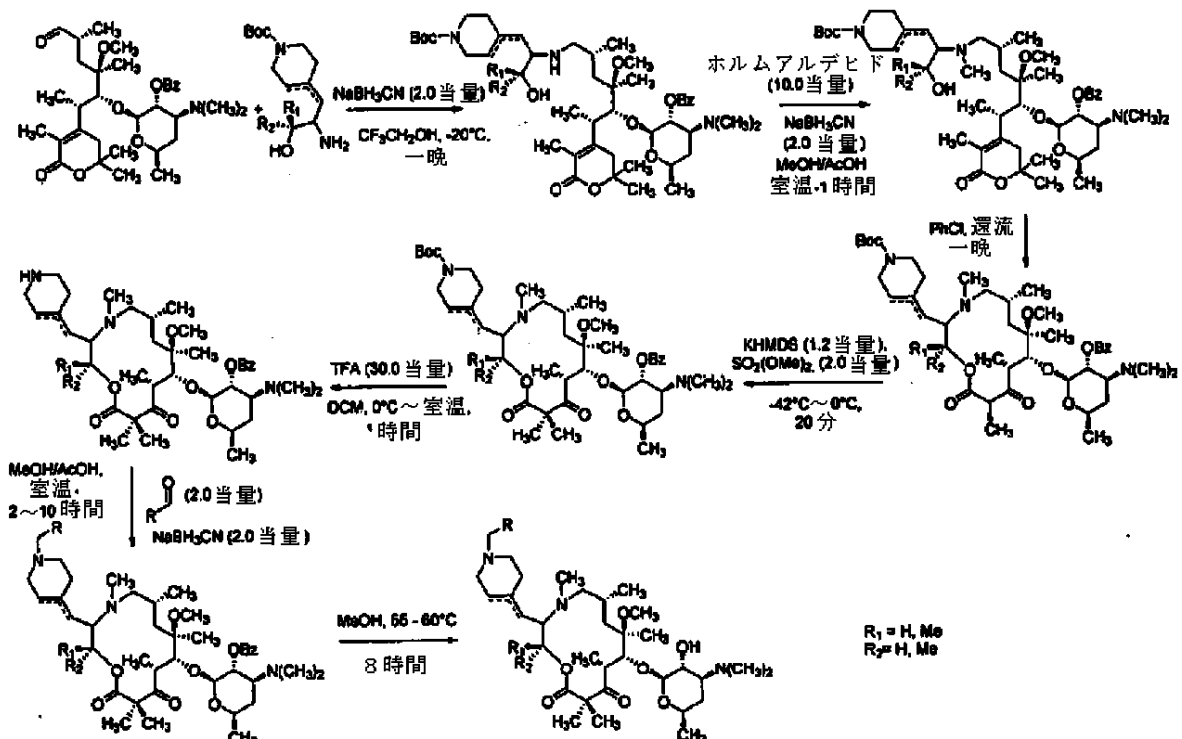
S 2-2-I 3-1 の方法に従って S 6-1-I 1-1 から調製し、表題化合物をギ酸塩として得た。MS (ESI+) m/z : 559.35 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.44 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.86-3.67 (m, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.33 (d, 3H), 3.04 (d, 7H), 2.82 (dd, 1H), 2.75 (s, 6H), 2.21 (s, 1H), 2.07-1.90 (m, 2H), 1.89-1.54 (m, 4H), 1.49 (d, 5H), 1.45-1.24 (m, 13H), 1.06 (d, 3H)。

20

【0 5 3 8】

スキーム 7。

【化 3 1 3】

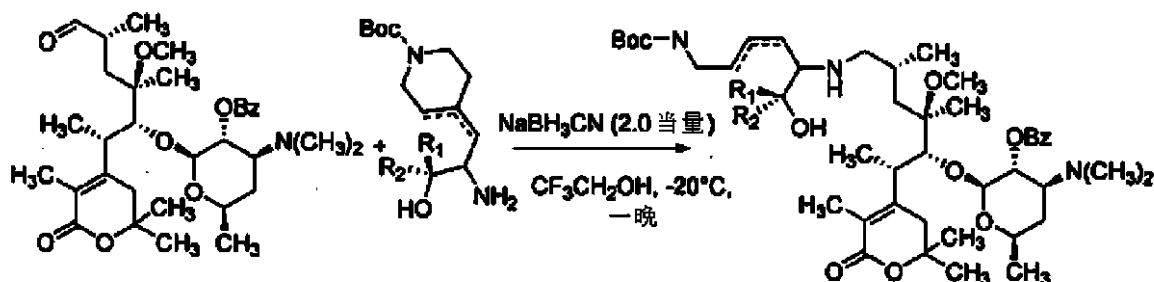


30

40

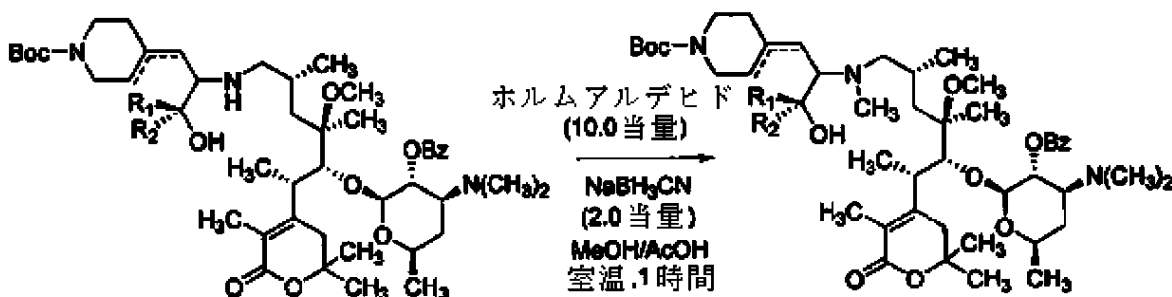
50

【化 3 1 4】



−20℃のアミノアルコール（1.2当量）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（2.0当量）のトリフルオロエタノール攪拌溶液に、（2S, 3R, 4S, 6R）4-（ジメチルアミノ）-2-（（（2R, 3R, 4R, 6R）-4-メトキシ-4, 6-ジメチル-7-オキソ-2-（2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-4H-1, 3-ジオキシシ-6-イル）ヘプタン-3-イル）オキシ）-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート（1.0当量）のトリフルオロエタノール（最終濃度0.1M）溶液を滴加した。反応媒体を一晚攪拌した。完了したとき、反応媒体をDCMで希釈し、NaHCO₃飽和水溶液でクエンチした。有機相を、DCMを用いて3回抽出した。有機層を合わせて、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー上で精製することによって純粋な化合物を得た（溶出液：DCM/MeOH：100：0～90：10+1%NEt₃）を灰白色固形物として得た。

【化 3 1 5】



【0 5 3 9】

室温の前の化合物（1.0当量）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（2.0当量）のMeOH/AcOH 9：1混合物（0.1M）の攪拌溶液に、トリフルオロエタノール中のホルムアルデヒド（15当量、MeOH中37重量%）を滴加した。反応媒体を1時間攪拌下に維持し、その時点でLCMS分析は、上方向の窒素の完全なメチル化を示した。反応媒体をDCMで希釈し、NaHCO₃飽和水溶液でクエンチした。有機相を、DCMを用いて3回抽出した。有機層を合わせて、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー上で精製することによって純粋な化合物を得た（溶出液：DCM/MeOH：100：0～90：10+1%NEt₃）を灰白色固形物として得た。

10

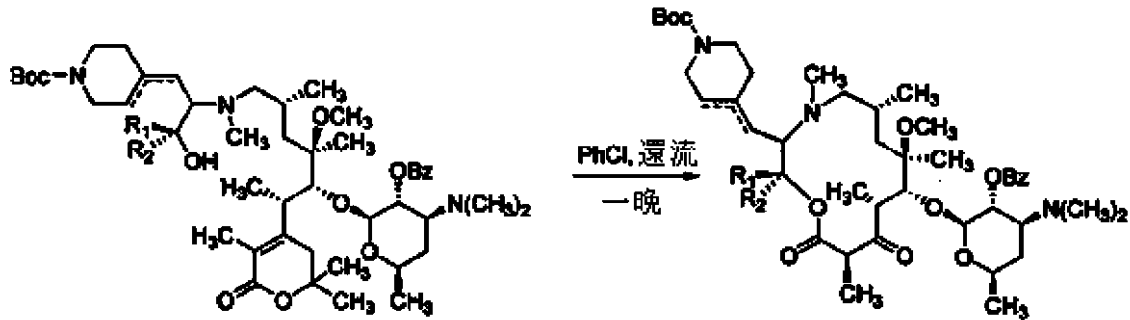
20

30

40

50

【化 3 1 6】

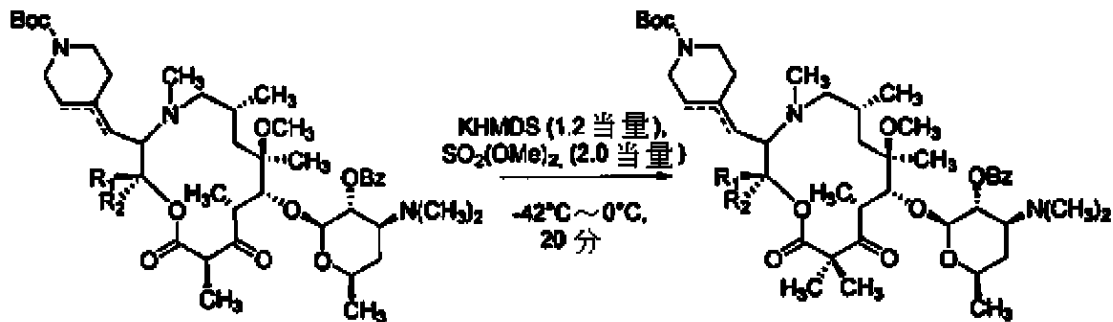


10

【0 5 4 0】

前の工程の純粋な化合物をトルエンと3回共沸し、一晚、高真空下に維持した。アルゴン雰囲気下の、表題化合物の乾燥クロロベンゼン（1 mM 溶液）溶液を、一晚還流下に置いた。この時点で、LCMS 解析は、所望の生成物への完全な環化を示した。クロロベンゼンを真空下で除去し、生成物をそのまま次の工程に使用した。

【化 3 1 7】



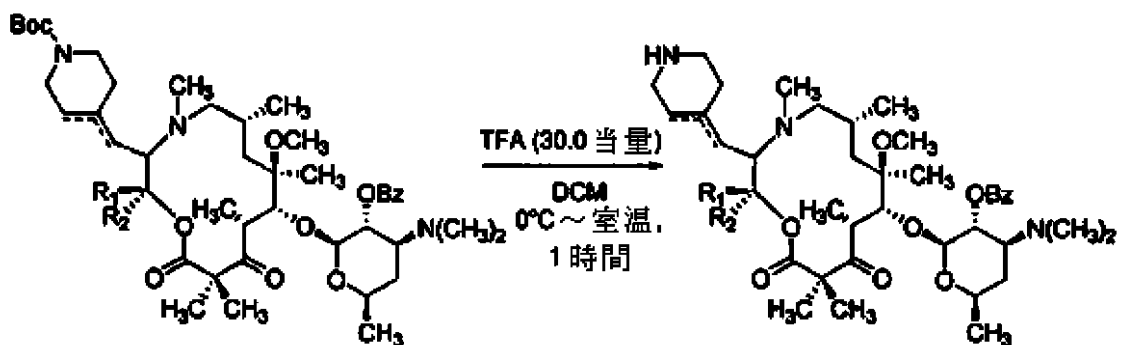
20

【0 5 4 1】

−42°C（アセトニトリル／ドライアイス浴）、アルゴン雰囲気下のマクロライドの THF（0.1 M）の攪拌溶液に、KHMDS の 1 モル溶液（1.2 当量）を添加し、反応混合物をこの温度で 10 分間攪拌した。次いで、2 当量の硫酸ナトリウムを −42°C で滴加し、アセトニトリル／ドライアイス浴を氷浴に置き換えた。反応混合物を、完全変換するまで（典型的としては 20 分）0°C で攪拌し続けた。NEt₃ の 10 当量を反応媒体に添加して、過剰な硫酸ジメチルを拭き取り、反応媒体を室温まで加温した。次いで、NH₄Cl 及び DCM の半飽和溶液を反応媒体に添加し、有機相を DCM で 3 回抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、最終的に、減圧下で濃縮して、カラムクロマトグラフィー上で精製された所望のマクロライドを得た（溶出液：DCM／MeOH：100：0～90：10 + 1% NEt₃）。

30

【化 3 1 8】



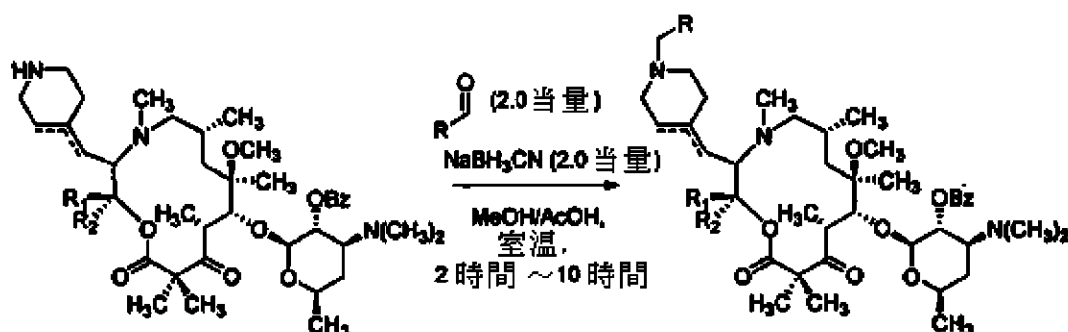
40

【0 5 4 2】

50

TFA (30.0当量)を、マクロライド(1.0当量)のDCM(0.1M溶液)の攪拌溶液に0℃で添加し、反応混合物を完全に脱保護するまで室温で攪拌を維持した。1時間後、LCMSは完全な変換を示した。DCM及びNaHCO₃飽和水溶液を反応混合物に添加し、激しい攪拌を5分間維持し、水相をDCM(3×10mL)で抽出した。有機層を集め、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、脱保護されたマクロライドを得て、これを次の工程にそのまま用いた。

【化319】



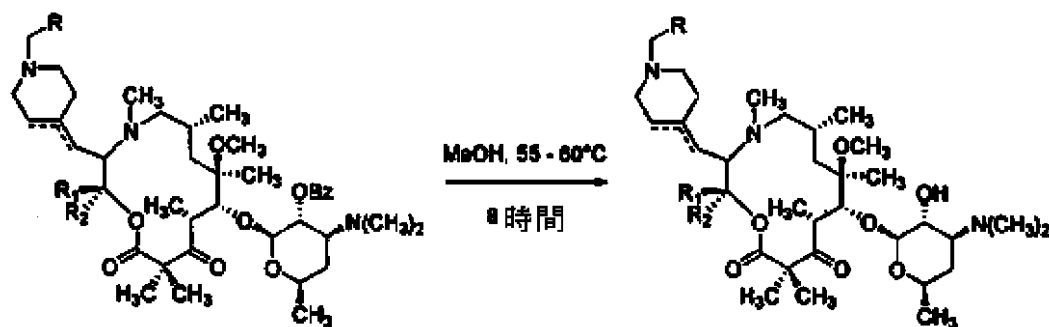
10

【0543】

アルデヒド(2.0~4.0当量)を、マクロライド(1.0当量)及びトリフルオロエタノール(0.1M)中のマクロライド(1.0当量)及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム(53mg、0.84mmol、2.0当量)のトリフルオロエタノール(0.1M)攪拌溶液に添加し、反応物を、出発物質が完全に消費されるまで攪拌下に維持した。2~8時間の反応時間後、LCMSは、所望の生成物中の出発物質の完全な転換を示した。DCM及び水を反応混合物に添加し、水相をDCMで3回抽出した。有機層を集めて、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、カラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH+1%NEt₃ 100:0~70:30)によって精製された所望の粗生成物を得た。

20

【化320】



30

【0544】

マクロライド化合物をMeOH(0.01M)中で希釈し、溶液を55~60℃に加熱し、ベンゾイル基の完全な脱保護(典型的としては8時間)までこの温度で攪拌を維持した。次いで、反応媒体を真空下で濃縮し、次いで、粗生成物をHPLCを介して精製して、純粋なマクロライド類似体を得た。

40

【0545】

中間化合物I10~I16及びI19を使用して、スキーム7に詳述される合成手順を使用して、以下の化合物を調製した。化合物1の合成中に形成された副生成物(除去/アゼチジン開環)から化合物2を調製した。

50

【表 2 - 1】

化合物	特性評価
41	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 4.44 (d, 1H), 4.31–4.13 (m, 2H), 3.89–3.76 (m, 1H), 3.76–3.68 (m, 1H), 3.55–3.46 (m, 2H), 3.46–3.39 (m, 1H), 3.37–3.32 (m, 2H), 3.12–3.05 (m, 4H), 2.98–2.89 (m, 2H), 2.89–2.79 (m, 6H), 2.77 (s, 6H), 2.26–2.14 (m, 1H), 2.09 (d, 1H), 2.01 (d, 1H), 1.96–1.85 (m, 1H), 1.85–1.64 (m, 4H), 1.64–1.56 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45–1.25 (m, 12H), 1.04 (s, 3H), 1.01–0.9 (m, 3H)

10

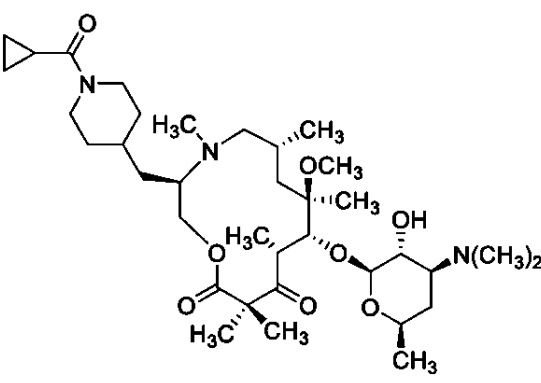
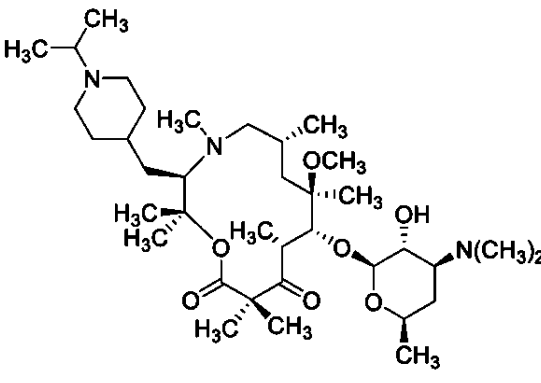
20

30

40

50

【表 2 - 2】

4 5 	^1H NMR (600 MHz, メタノール-d_4) δ 4.57–4.45 (m, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.39–4.31 (m, 1H), 4.29–4.17 (m, 1H), 3.72–3.63 (m, 1H), 3.41–3.33 (m, 2H), 3.22–3.12 (m, 1H), 3.12–2.97 (m, 6H), 2.85–2.75 (m, 1H), 2.74–2.63 (m, 4H), 2.60 (s, 6H), 2.31 (d, 1H), 2.37–2.25 (m, 1H), 2.24–2.27 (m, 1H), 2.04–1.88 (m, 2H), 1.88–1.78 (m, 1H), 1.77–1.66 (m, 2H), 1.62–1.44 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.45–1.39 (m, 3H), 1.38–1.32 (m, 3H), 1.29 (d, 6H), 1.16–1.00 (m, 2H), 0.98–0.88 (m, 1H), 0.84 (d, 2H), 0.80 (d, 2H)。
4 7 	^1H NMR (600 MHz, メタノール-d_4) δ 4.51 (d, 1H), 4.38–4.33 (m, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.74 (dd, 2H), 3.66 (dd, 1H), 3.54–3.38 (m, 6H), 3.06 (d, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.30–2.21 (m, 1H), 2.19–2.11 (m, 2H), 2.07–1.96 (m, 2H), 1.94–1.86 (m, 1H), 1.83 (d, 1H), 1.76–1.61 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.41–1.30 (m, 16H), 1.08 (d, 3H)。

10

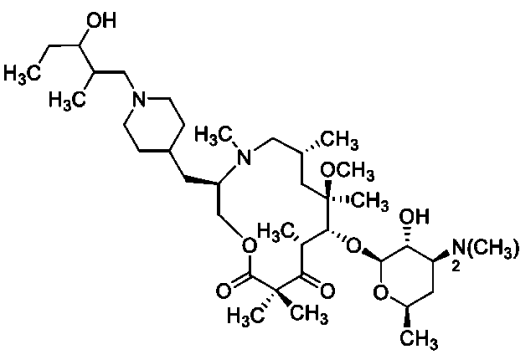
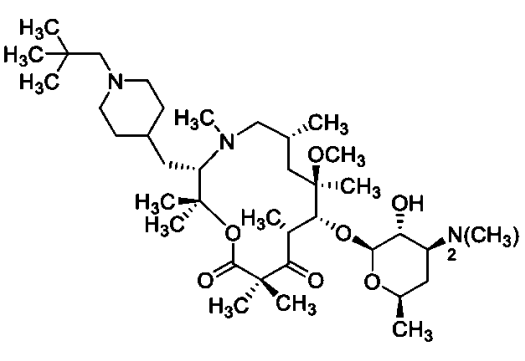
20

30

40

50

【表 2 - 3】

3 5 	^1H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 4.74 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.33–4.24 (m, 2H), 3.90–3.80 (m, 1H), 3.79–3.67 (m, 2H), 3.55 (t, 1H), 3.48–3.44 (m, 1H), 3.40–3.32 (m, 2H), 3.21–3.09 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.04–3.00 (m, 1H), 2.95 (t, 1H), 2.88–2.81 (m, 5H), 2.80 (s, 7H), 2.25–2.17 (m, 0H), 2.17–2.11 (m, 1H), 2.05–1.92 (m, 2H), 1.86–1.68 (m, 5H), 1.67–1.58 (m, 1H), 1.56–1.47 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.12–1.08 (m, 3H), 1.08–1.04 (m, 4H), 1.01–0.96 (m, 1H), 0.93 (d, 2H).
3 7 	^1H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 4.41 (d, 1H), 4.22–4.31 (m, 1H), 4.12–4.02 (m, 1H), 3.93–3.81 (m, 1H), 3.65–3.56 (m, 2H), 3.37–3.25 (m, 2H), 3.25–3.12 (m, 2H), 3.12–2.99 (m, 3H), 2.96–2.86 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.66–2.51 (m, 2H), 2.45–2.35 (m, 1H), 1.99 (dd, 1H), 1.96–1.82 (m, 1H), 1.82–1.70 (m, 2H), 1.62–1.51 (m, 3H), 1.49–1.32 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.27–1.19 (m, 6H), 1.11–0.99 (m, 3H), 0.95–0.88 (m, 9H), 0.87–0.82 (m, 2H).

10

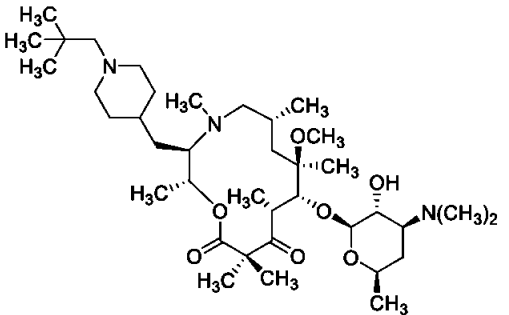
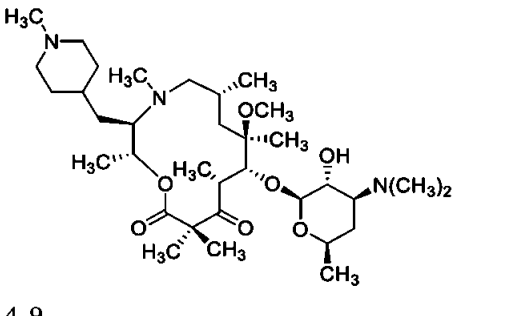
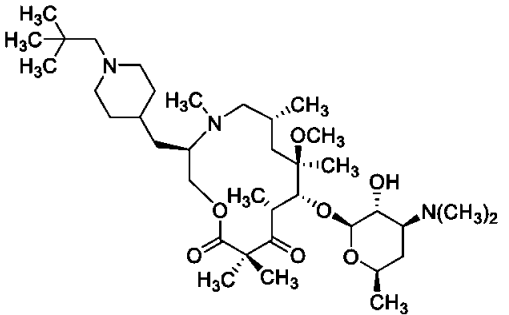
20

30

40

50

【表 2 - 4】

 39	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 5.07-5.00 (m, 1H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.16-4.02 (m, 1H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 5H), 2.79-2.62 (m, 7H), 2.59-2.44 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.95 (d, 1H), 1.82 (d, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.53-1.39 (m, 3H), 1.32 (d, 7H), 1.29-1.23 (m, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.01-0.93 (m, 3H).
 49	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 5.14-5.08 (m, 1H), 5.02-4.93 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.02-2.91 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.71 (s, 6H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.56-1.44 (m, 3H), 1.44-1.33 (m, 3H), 1.32-1.21 (m, 12H), 0.99-0.91 (m, 6H).
 40	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 4.80-4.66 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.34-4.22 (m, 2H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.71 (ddt, 1H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.61-2.4

10

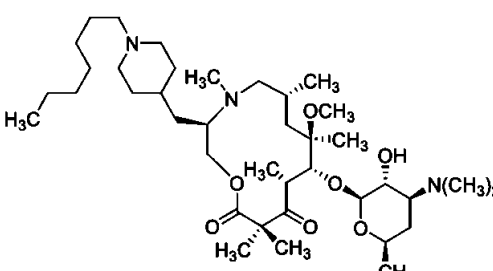
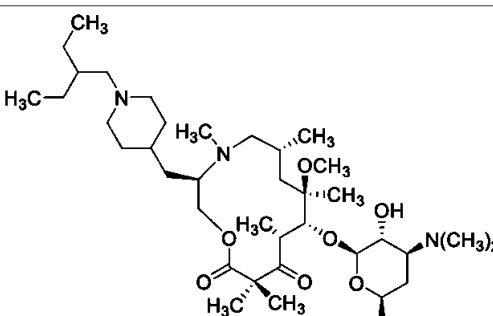
20

30

40

50

【表 2 - 5】

5 4	8 (m, 2H), 2. 4 8-2. 3 6 (m, 2H), 2. 3 0-2. 1 7 (m, 1H), 2. 0 1-1. 9 6 (m, 1H), 1. 9 4-1. 8 6 (m, 1H), 1. 8 3-1. 6 7 (m, 1H), 1. 5 3 (s, 3H), 1. 5 2-1. 4 5 (m, 7H), 1. 3 9 (s, 3H), 1. 3 4 (d, 3H), 1. 3 1 (d, 3H), 1. 1 1-1. 0 1 (m, 3H), 0. 9 7 (s, 9H)。
 5 6	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 4. 7 7 (d, 1H), 4. 4 4 (d, 1H), 4. 3 2 (d, 1H), 4. 3 1-4. 2 6 (m, 1H), 3. 8 9 (s, 1H), 3. 7 4 (d q d, 1H), 3. 5 7 (t, 2H), 3. 4 7 (d d, 1H), 3. 4 0 (d d d, 1H), 3. 3 6-3. 3 2 (m, 0H), 3. 2 0-3. 1 3 (m, 1H), 3. 0 7 (s, 3H), 3. 0 6-3. 0 2 (m, 2H), 2. 9 6-2. 8 9 (m, 1H), 2. 8 7 (s, 3H), 2. 8 2 (s, 6H), 2. 2 8-2. 2 0 (m, 1H), 2. 1 3 (d, 1H), 2. 0 4 (d d d, 1H), 1. 9 7 (d, 1H), 1. 8 3-1. 7 1 (m, 5H), 1. 7 0-1. 6 3 (m, 1H), 1. 6 0 (d d, 1H), 1. 5 6-1. 4 9 (m, 1H), 1. 5 2 (s, 3H), 1. 4 2 (s, 3H), 1. 4 0 (s, 3H), 1. 3 9-1. 3 7 (m, 9H), 1. 3 5 (d, 2H), 1. 3 3 (d, 5H), 1. 0 7 (d, 3H), 0. 9 4-0. 8 9 (m, 2H)。
 5 8	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 4. 8 1-4. 6 4 (m, 1H), 4. 4 2 (d, 1H), 4. 3 5-4. 1 4 (m, 2H), 3. 9 1-3. 8 2 (m, 1H), 3. 6 9 (t d, 1H), 3. 4 0 (d d d, 1H), 3. 2 3-3. 1 4 (m, 1H), 2. 9 9 (b s, 3H), 2. 9 4-2. 7 9 (m, 2H), 2. 6 9 (s, 7H), 2. 5 9-2. 4 4 (m, 2H), 2. 2 9-2. 0 6 (m, 1H), 2. 0 4-1. 9 2 (m, 2H)。

10

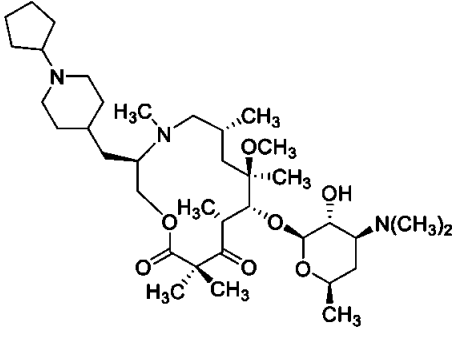
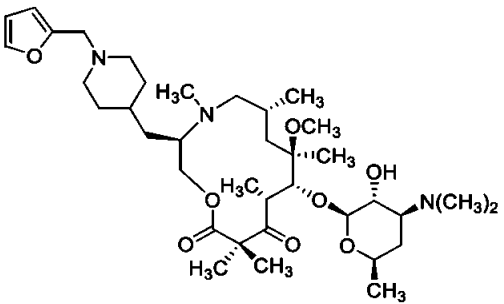
20

30

40

50

【表 2 - 6】

	H), 1.85 (d, 1H), 1.75-1.56 (m, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.49-1.37 (m, 15H), 1.34 (s, 3H), 1.30 (tt, 3H), 1.13-0.97 (m, 3H), 0.91 (td, 6H)。
60 	¹H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) δ 4.81-4.64 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.34-4.14 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.70 (dq, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.41 (dd, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.03 (bs, 3H), 2.86-2.73 (m, 5H), 2.70 (s, 6H), 2.14-2.04 (m, 3H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 5H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (td, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.33-1.29 (m, 5H), 0.99-1.07 (m, 3H)。
62 	¹H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) δ 7.56 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.74 (dq, 1H), 3.46 (dd, 1H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.18 (q, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.99 (d, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.81 (s, 6H), 2.51 (t, 2H), 2.23 (s, 1H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.62 (dd, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.52-1.49 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.

10

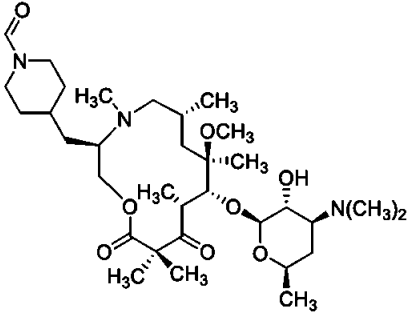
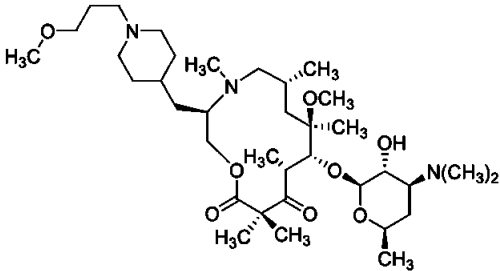
20

30

40

50

【表 2 - 7】

 64	0.6 (d, 3H)。 ¹H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) δ 8.01 (d, 1H), 4.79–4.71 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.35 (ddd, 1H), 4.32–4.24 (m, 2H), 3.93–3.83 (m, 1H), 3.81–3.69 (m, 2H), 3.45 (dd, 1H), 3.39–3.32 (m, 2H), 3.21–3.11 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.89–2.80 (m, 3H), 2.78 (s, 6H), 2.72 (td, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.02 (ddd, 1H), 1.96 (dd, 1H), 1.87–1.71 (m, 4H), 1.66–1.61 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.52–1.46 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.36 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.30–1.25 (m, 1H), 1.23–1.16 (m, 1H), 1.06 (d, 3H)。
 50	¹H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) δ 4.75 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.90–3.84 (m, 1H), 3.75 (dq, 1H), 3.61–3.522 (m, 1H), 3.47–3.42 (m, 2H), 3.42–3.37 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.19–3.13 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.05–2.99 (m, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.26–2.21 (m, 1H), 2.14–2.09 (m, 1H), 2.07–1.98 (m, 3H), 1.82–1.70 (m, 2H), 1.71–1.58 (m, 2H), 1.52 (dd, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.07 (d, 3H)。

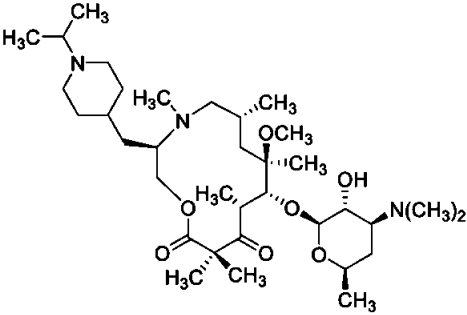
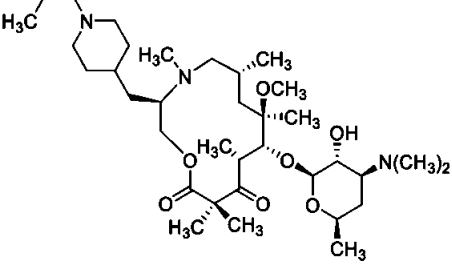
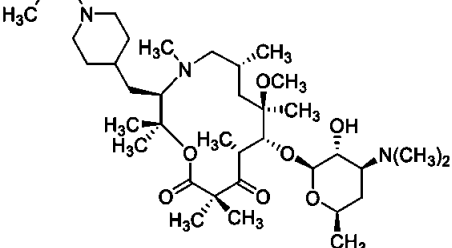
10

20

30

40

【表 2 - 8】

 52	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 4.78-4.71 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.36-4.17 (m, 3H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.69 (pt, 1H), 3.46-3.34 (m, 3H), 3.17 (d, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.89-2.80 (m, 3H), 2.67 (s, 6H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.10 (d, 1H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.84-1.56 (m, 8H), 1.52 (s, 3H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.30 (dd, 12H), 1.09-1.03 (m, 3H)。
 42	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 4.80-4.68 (m, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.34-4.21 (m, 2H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.46 (ddd, 1H), 3.41-3.33 (m, 2H), 3.23-3.10 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 2.94-2.82 (m, 6H), 2.80 (d, 6H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.12 (d, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.96 (d, 1H), 1.84-1.71 (m, 4H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.44-1.37 (m, 6H), 1.34 (ddd, 6H), 1.06 (d, 3H), 1.03-0.98 (m, 3H)。
 40	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 4.47 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.74-3.63 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.92 (s, 3H)。

10

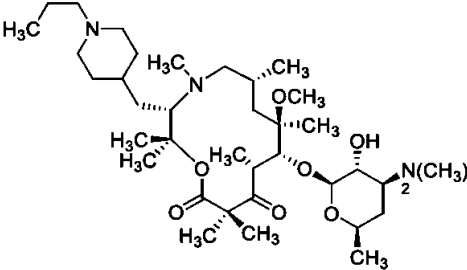
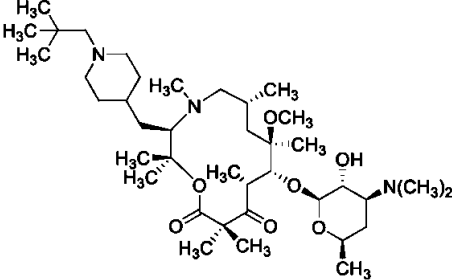
20

30

40

50

【表 2 - 9】

46	H), 2.76 (d, 3H), 2.67 (s, 6H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.31-2.17 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 4H), 1.57 (d, 6H), 1.52 (s, 3H), 1.50-1.45 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.34 (d, 6H), 1.30 (d, 6H), 1.28-1.19 (m, 2H), 1.07 (d, 2H), 0.98 (q, 3H), 0.93-0.83 (m, 1H)。
48 	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 4.38 (dd, 1H), 4.06 (dd, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 2H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.91-2.77 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 2.42-2.27 (m, 3H), 2.06 (d, 1H), 1.85-1.71 (m, 4H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.56 (d, 3H), 1.44 (d, 3H), 1.37 (d, 6H), 1.32 (d, 1H), 1.29-1.22 (m, 9H), 1.22-1.13 (m, 1H), 1.07 (d, 1H), 0.98-0.93 (m, 3H), 0.89 (dd, 2H)。
36 	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 4.46 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.62 (s, 6H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.72 (dd, 1H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.56 (d, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.5

10

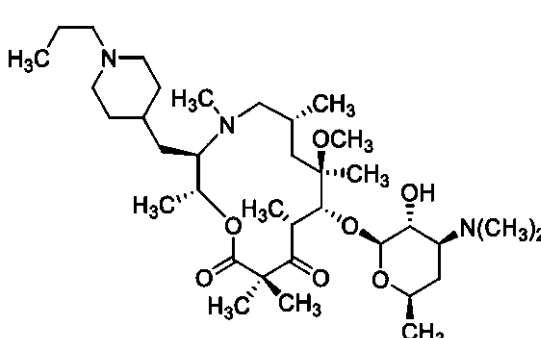
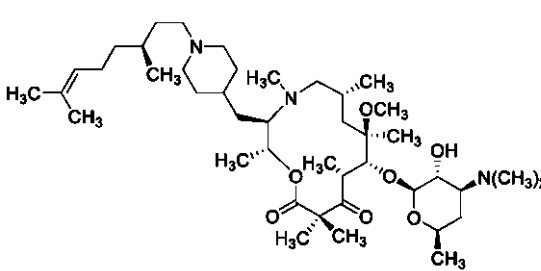
20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

	0-1.45 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.34 (d, 6H), 1.33-1.22 (m, 1H), 1.29 (d, 3H), 1.07 (d, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 9H)。
 38	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 5.16-5.08 (m, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 4.23-4.09 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.54 (d, 2H), 3.52-3.36 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 5H), 2.87-2.78 (m, 7H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.97 (d, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.55-1.47 (m, 7H), 1.41-1.32 (m, 3H), 1.32-1.23 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 5H)。
 40	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 5.16-5.10 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.17-4.23 (m, 1H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.57-3.42 (m, 1H), 3.48-3.36 (m, 3H), 3.01-2.82 (m, 5H), 2.81 (s, 6H), 2.13-1.93 (m, 3H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.79-1.63 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.04-0.97 (m, 3H)。

10

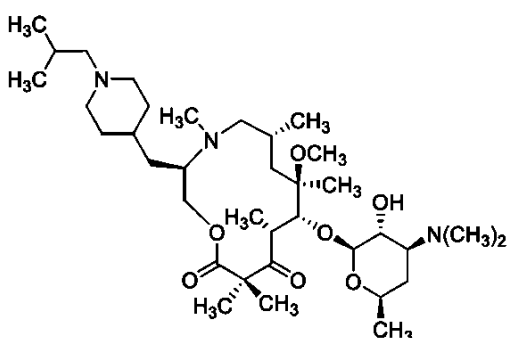
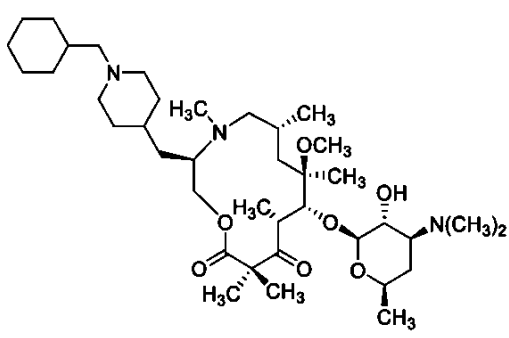
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

5 3 	^1H NMR (600 MHz, メタノール-d_4) δ 4.79–4.70 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.34–4.24 (m, 2H), 3.92–3.82 (m, 1H), 3.78–3.68 (m, 1H), 3.58–3.50 (m, 2H), 3.50–3.42 (m, 1H), 3.42–3.33 (m, 2H), 3.19–3.11 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.93–2.83 (m, 8H), 2.80 (s, 6H), 2.27–2.17 (m, 1H), 2.17–2.07 (m, 1H), 2.07–2.00 (m, 1H), 1.98–1.91 (m, 1H), 1.84–1.71 (m, 4H), 1.71–1.58 (m, 2H), 1.56–1.49 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.06 (d, 4H), 1.04 (d, 7H)。
5 5 	^1H NMR (600 MHz, メタノール-d_4) δ 4.82–4.65 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.34–4.18 (m, 2H), 3.93–3.81 (m, 1H), 3.71 (d t d, 1H), 3.46–3.33 (m, 4H), 3.29–3.20 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.93–2.66 (m, 5H), 2.71 (s, 6H), 2.29–2.11 (m, 1H), 2.03 (d, 1H), 1.98 (d d d, 1H), 1.89 (d, 1H), 1.84–1.73 (m, 4H), 1.73–1.68 (m, 1H), 1.68–1.58 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.47 (q, 1H), 1.38 (s, 5H), 1.36–1.33 (m, 3H), 1.31 (d, 3H), 1.22 (q t, 1H), 1.10–0.97 (m, 5H)。

10

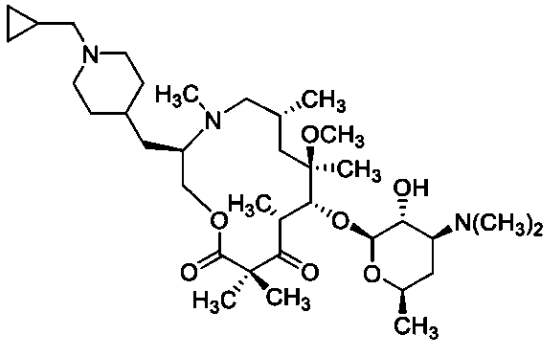
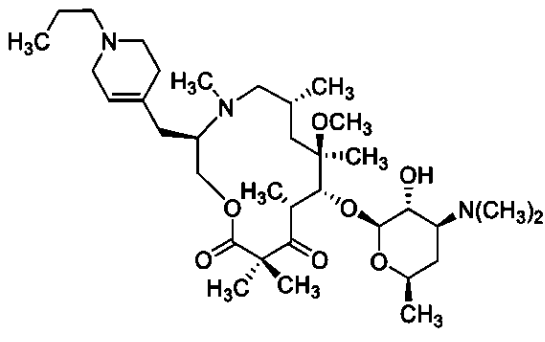
20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

5 7 	^1H NMR (600 MHz, メタノール-d_4) δ 4.80–4.69 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.36–4.23 (m, 2H), 3.93–3.82 (m, 1H), 3.74 (dt, 1H), 3.62 (d, 2H), 3.45 (dd, 1H), 3.40–3.33 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.94 (d, 2H), 2.92–2.83 (m, 3H), 2.79 (s, 6H), 2.27–2.16 (m, 1H), 2.12 (d, 1H), 2.02 (d, 1H), 1.97 (d, 1H), 1.84–1.70 (m, 3H), 1.61 (dd, 2H), 1.56–1.49 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.42–1.40 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.12 (dq, 1H), 1.06 (d, 2H), 0.76–0.72 (m, 2H), 0.40 (dt, 2H)。
5 9 	^1H NMR (600 MHz, メタノール-d_4) δ 5.73–5.48 (m, 1H), 4.82–4.64 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.33–4.07 (m, 2H), 3.93–3.80 (m, 1H), 3.66 (ddt, 1H), 3.36 (t, 1H), 3.24–2.96 (m, 4H), 2.97–2.79 (m, 3H), 2.60 (bs, 8H), 2.42–2.30 (m, 1H), 2.28–2.15 (m, 1H), 1.91 (d, 1H), 1.71–1.59 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.44–1.36 (m, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.29 (d, 3H), 1.02 (t, 2H), 0.96 (t, 3H)。

10

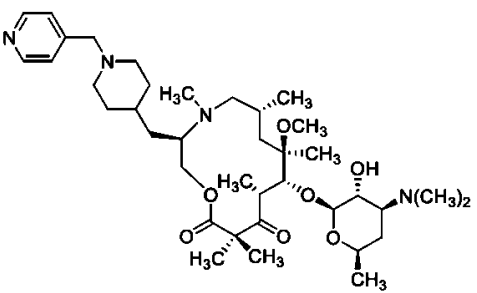
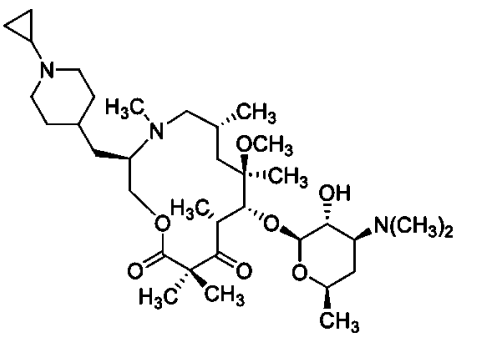
20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

6 1 	^1H NMR (600 MHz, メタノール-d_4) δ 9.12 (bs, 4H), 4.81–4.68 (m, 1H), 4.47–4.41 (m, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.79–3.71 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.50–3.44 (m, 1H), 3.44–3.37 (m, 1H), 3.34 (td, 1H), 3.22–3.13 (m, 1H), 3.07 (d, 3H), 3.03 (d, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.33 (s, 2H), 2.24 (s, 1H), 2.04 (d, 1H), 2.00–1.91 (m, 1H), 1.84–1.71 (m, 3H), 1.61 (q, 1H), 1.54 (d, 4H), 1.42 (d, 3H), 1.39 (d, 3H), 1.37–1.31 (m, 5H), 1.07 (dd, 3H)。
6 3 	^1H NMR (600 MHz, メタノール-d_4) δ 4.77 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.78–3.69 (m, 3H), 3.47–3.44 (m, 1H), 3.43–3.41 (m, 1H), 3.29–3.21 (m, 1H), 3.19–3.14 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.06–2.99 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.81 (s, 6H), 2.53 (s, 2H), 2.24 (s, 1H), 2.06–2.01 (m, 1H), 2.01–1.93 (m, 1H), 1.89–1.85 (m, 2H), 1.80 (d, 2H), 1.72 (d, 1H), 1.60 (t, 2H), 1.54 (s, 4H), 1.52 (s, 1H), 1.41 (d, 6H), 1.36 (d, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.31 (dd, 3H), 1.07 (d, 3H), 0.67–0.62 (m, 3H)。

10

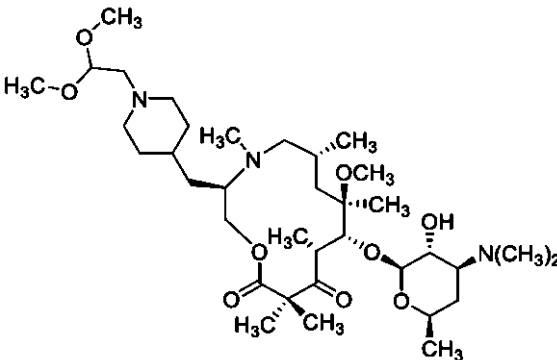
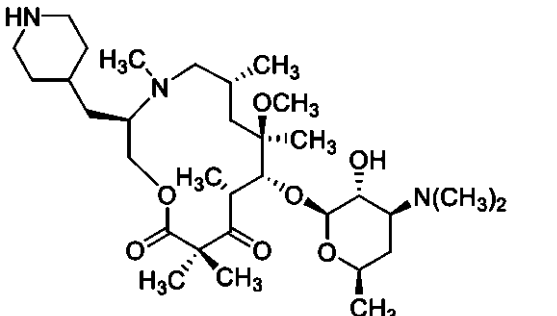
20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

6 5 	^1H NMR (600 MHz, メタノール-d_4) δ 4.78–4.72 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.37–4.13 (m, 3H), 4.06–3.98 (m, 1H), 3.92–3.84 (m, 1H), 3.69–3.59 (m, 3H), 3.41 (s, 6H), 3.20–3.11 (m, 1H), 3.08–2.89 (m, 3H), 2.87–2.77 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.25–2.19 (m, 1H), 2.17 (d, 1H), 2.90–2.79 (m, 1H), 2.71–2.62 (m, 1H), 1.62–1.44 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.49–1.41 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.09–1.03 (m, 1H), 0.99–0.80 (m, 1H)。
5 1 	^1H NMR (600 MHz, メタノール-d_4) δ 4.77–4.71 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.37–4.16 (m, 3H), 3.92–3.84 (m, 1H), 3.68 (t, 1H), 3.46–3.35 (m, 3H), 3.17 (d, 1H), 3.08–2.89 (m, 5H), 2.87–2.77 (m, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.25–2.19 (m, 1H), 2.11 (d, 1H), 2.02–1.90 (m, 2H), 1.84–1.56 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.49–1.41 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.09–1.03 (m, 3H)。

10

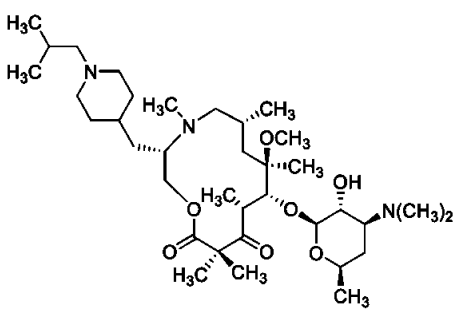
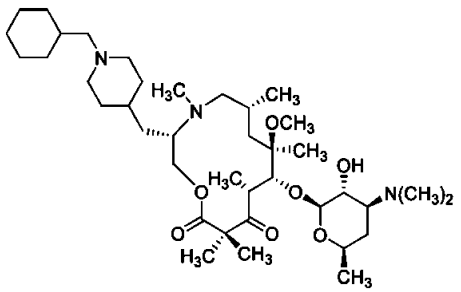
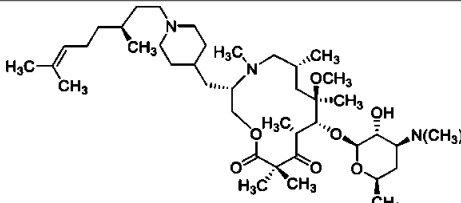
20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

 67	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 4.36 (d, 2H), 4.03 (d, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.46 (s, 4H), 2.42 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (d, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.81 (d, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.57 (s, 2H), 1.48 (s, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.27 (dd, 16H), 1.07 (s, 1H), 0.97-0.93 (m, 8H), 0.91 (d, 3H)。
 72	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 4.47 (d, 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 3.86 (tt, 1H), 3.75 (dtt, 1H), 3.62 (t, 2H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.22 (q, 1H), 3.10-3.00 (m, 5H), 2.99-2.91 (m, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.86-2.79 (m, 3H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.16 (dt, 1H), 2.05 (ddd, 1H), 1.96 (dt, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 4H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.68-1.50 (m, 4H), 1.50 (s, 2H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.43-1.30 (m, 10H), 1.30-1.19 (m, 2H), 1.07 (d, 3H), 1.04 (dd, 3H)。
	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 5.10 (dtd, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.85 (tt, 1H), 3.74 (dtd, 2H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.49-3.3

10

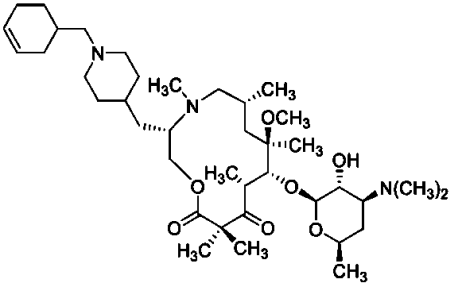
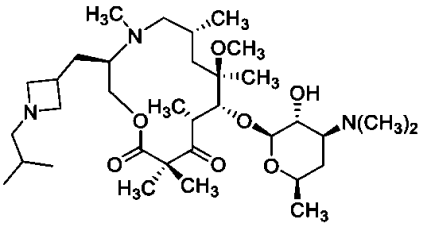
20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

7 1	3 (m, 4H), 3. 1 3 (d d d, 2H), 3. 0 8 (s, 2H), 3. 0 7-2. 9 4 (m, 5H), 2. 9 4-2. 8 8 (m, 2H), 2. 8 7 (s, 2H), 2. 8 5-2. 7 5 (m, 4H), 2. 2 6-2. 2 1 (m, 1H), 2. 1 8 (d t, 1H), 2. 0 8-1. 9 4 (m, 4H), 1. 8 4-1. 6 6 (m, 7H), 1. 6 6-1. 5 8 (m, 4H), 1. 5 8-1. 4 4 (m, 7H), 1. 4 1 (d, 6H), 1. 3 4 (d d, 6H), 1. 2 6-1. 1 8 (m, 2H), 1. 1 2-1. 0 4 (m, 3H), 0. 9 6 (d, 3H)。
7 3 	¹H NMR (6 0 0 M H z, メタノール-d₄) δ 8. 5 1 (s, 3H), 5. 7 0 (d d, 1H), 5. 6 5 (d d d, 1H), 4. 4 5 (d, 2H), 4. 2 1 (s, 1H), 3. 7 2 (d t t, 2H), 3. 5 0 (s, 2H), 3. 4 5 (d d, 3H), 3. 3 7 (d d d, 3H), 3. 0 5 (s, 2H), 2. 9 4-2. 9 0 (m, 3H), 2. 8 4-2. 8 1 (m, 2H), 2. 7 9 (s, 9H), 2. 2 0 (d, 2H), 2. 1 0 (d, 6H), 2. 0 2 (d d d, 2H), 1. 9 1-1. 8 3 (m, 4H), 1. 8 2-1. 7 8 (m, 2H), 1. 7 1-1. 6 8 (m, 1H), 1. 6 6 (s, 1H), 1. 5 7-1. 4 6 (m, 8H), 1. 4 3-1. 3 6 (m, 8H), 1. 3 3 (d d, 1 0 H), 1. 0 4 (s, 3H)。
7 4 	¹H NMR (6 0 0 M H z, メタノール-d₄) δ 8. 4 0 (s, 3H), 8. 1 1 (s, 1H), 4. 4 7 (d, 2H), 4. 2 0 (d d, 2H), 4. 0 7 (t, 2H), 4. 0 1 (d, 2H), 3. 7 5-3. 6 8 (m, 3H), 3. 6 5 (d q, 3H), 3. 4 7-3. 3 3 (m, 7H), 3. 0 9 (d, 5H), 2. 8 6 (s, 3H), 2. 8 1 (s, 6H), 2. 7 4 (d, 3H), 2. 0 8-1. 9 3 (m, 6H), 1. 9 1 (s, 1H), 1. 7 9 (d, 2H), 1. 6 5 (d

10

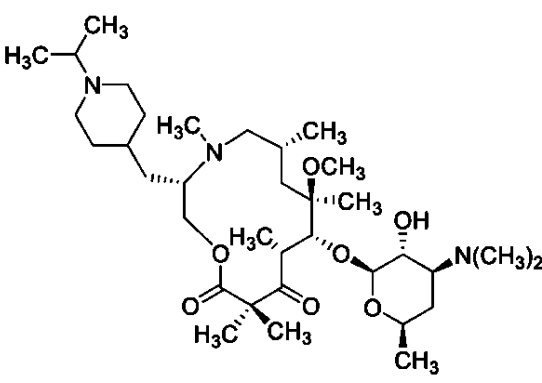
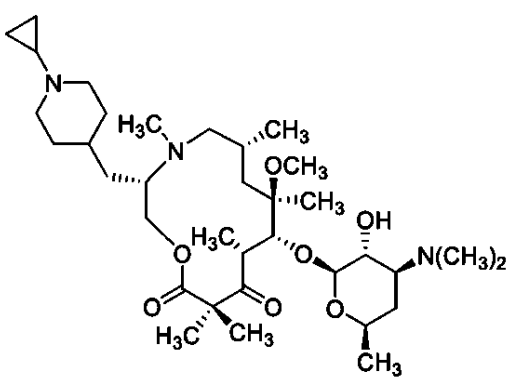
20

30

40

50

【表 2 - 1 7】

	d, 2H), 1.61–1.57 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.55–1.47 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.34–1.27 (m, 11H), 1.23–1.15 (m, 5H), 1.01 (d, 5H), 0.92–0.85 (m, 2H)。
6 8 	¹H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) δ 4.36 (d, 2H), 4.03 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.63–3.57 (m, 2H), 3.21 (d, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.45 (s, 4H), 2.24 (s, 2H), 2.17 (d, 1H), 2.07 (d, 2H), 1.87 (d, 1H), 1.81 (d, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.45–1.38 (m, 3H), 1.29 (s, 4H), 1.27 (d, 8H), 1.24 (d, 6H), 1.09 (s, 1H), 0.90 (d, 3H)。
6 9 	¹H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) δ 4.58 (s, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.04 (d, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.29–2.19 (m, 3H), 2.14 (d, 1H), 1.88 (d, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.65 (tt, 2H), 1.57 (s, 1H), 1.48 (s, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.30 (s, 2H), 1.29–1.23 (m, 6H), 1.07 (s, 1H), 1.02 (d, 3H), 0.90–0.87 (m, 3H)。

10

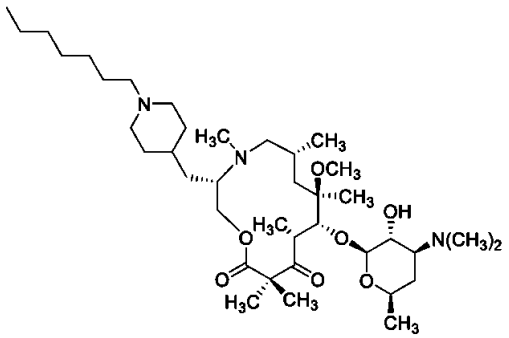
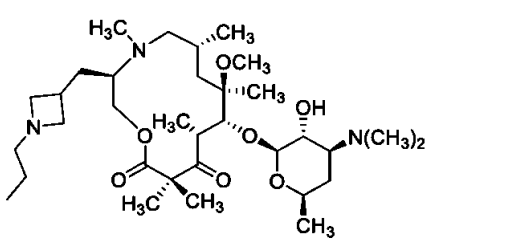
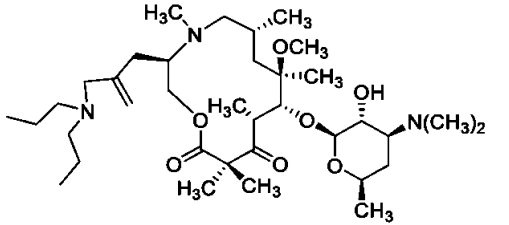
20

30

40

50

【表 2 - 18】

 70	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 4.40 (d, 2H), 4.27-4.13 (m, 3H), 3.70-3.62 (m, 3H), 3.37 (q, 4H), 3.14-2.98 (m, 6H), 2.71 (s, 1H), 2.65 (d, 5H), 2.59 (t, 7H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.04 (d, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.43-1.24 (m, 31H), 0.94-0.87 (m, 6H)。
 1	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.53 (s, 2H), 4.98 (dd, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.46-4.39 (m, 2H), 4.20 (dd, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.71-3.58 (m, 3H), 3.39-3.30 (m, 8H), 3.11 (s, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.63 (s, 4H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.48-2.35 (m, 4H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.77 (d, 1H), 1.64 (dd, 1H), 1.55 (s, 2H), 1.54-1.43 (m, 4H), 1.43-1.40 (m, 1H), 1.40-1.27 (m, 11H), 1.16 (d, 2H), 0.90 (t, 3H)。
 2	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.54 (s, 1H), 4.61 (s, 3H), 4.59-4.52 (m, 2H), 4.42 (p, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.79 (dd, 2H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.49 (dd, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.12 (dd, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.82 (d, 1H), 2.60-2.34 (m, 1

10

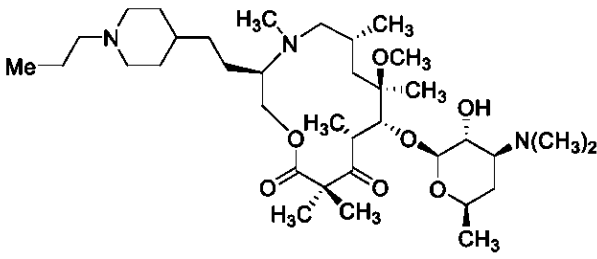
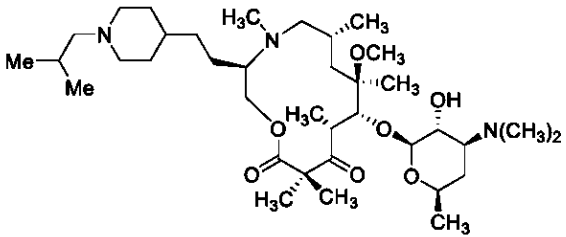
20

30

40

50

【表 2 - 1 9】

	0 H), 1. 8 7 - 1. 7 8 (m, 2 H), 1. 6 5 - 1. 5 6 (m, 2 H), 1. 4 8 (d d d d, 4 H), 1. 3 8 (d, 4 H), 1. 3 5 - 1. 2 7 (m, 4 H), 1. 2 6 (d, 2 H), 1. 1 0 (d, 2 H), 0. 9 1 (t, 4 H)。
7 5 	¹H NMR (6 0 0 M H z, メタノール-d₄) δ 8. 5 4 (s, 3 H), 4. 5 8 (s, 2 H), 4. 2 6 (s, 1 H), 3. 3 7 (s, 3 H), 3. 3 3 (d, 1 2 H), 3. 2 0 (s, 3 H), 3. 0 5 (s, 2 H), 2. 8 3 (s, 2 H), 2. 6 7 (d, 4 H), 2. 6 4 (d, 4 H), 1. 9 3 (d, 4 H), 1. 7 0 (q, 5 H), 1. 5 3 (s, 3 H), 1. 4 4 (s, 5 H), 1. 4 1 (s, 4 H), 1. 3 8 (s, 4 H), 1. 3 3 - 1. 2 7 (m, 8 H), 1. 1 1 - 1. 0 3 (m, 5 H), 0. 9 8 (t, 6 H)。
7 6 	¹H NMR (6 0 0 M H z, メタノール-d₄) δ 8. 5 4 (s, 3 H), 4. 5 8 (s, 2 H), 4. 4 2 (d d, 2 H), 4. 2 8 (s, 1 H), 3. 6 7 (d d d, 3 H), 3. 3 8 - 3. 3 5 (m, 2 H), 3. 3 4 (s, 2 H), 3. 3 2 (s, 1 3 H), 3. 0 5 (s, 2 H), 2. 8 8 (s, 1 H), 2. 6 4 - 2. 5 8 (m, 8 H), 2. 0 2 (s, 1 H), 1. 9 1 (d, 3 H), 1. 8 8 (s, 2 H), 1. 5 3 (s, 3 H), 1. 4 9 (s, 2 H), 1. 3 8 (s, 4 H), 1. 3 5 (d, 5 H), 1. 2 9 (d d, 7 H), 1. 2 6 - 1. 2 1 (m, 2 H), 1. 1 2 - 1. 0 4 (m, 4 H), 0. 9 9 (d, 9 H), 0. 9 0 (d, 1 H)。

10

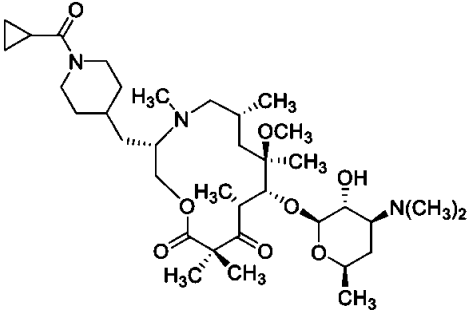
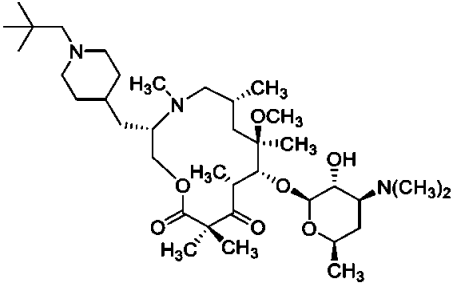
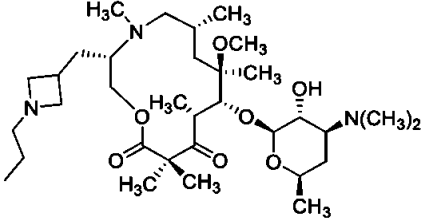
20

30

40

50

【表 2 - 2 0】

 4 4	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 4.51 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.67 (td, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 5H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.64 (s, 6H), 2.59 (s, 3H), 2.34-2.17 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.81 (s, 1H), 1.72 (s, 2H), 1.53-1.46 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.14-1.02 (m, 2H), 0.96-0.88 (m, 1H), 0.84 (d, 2H), 0.80 (d, 2H)。
 6 6	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.55 (s, 2H), 4.36 (d, 2H), 4.03 (d, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.21 (d, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.45 (s, 4H), 2.24 (s, 2H), 2.17 (d, 1H), 2.07 (d, 2H), 1.87 (d, 1H), 1.81 (d, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.45-1.38 (m, 3H), 1.29 (s, 4H), 1.27 (d, 8H), 1.24 (d, 6H), 1.09 (s, 3H)。
 7 9	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.49-8.46 (m, 4H), 4.62 (s, 4H), 4.46 (d, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.00 (d, 2H), 3.74-3.62 (m, 5H), 3.47-3.39 (m, 3H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.7

10

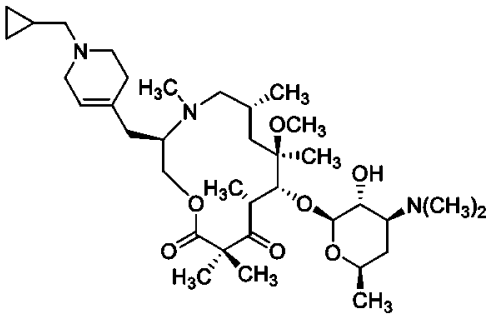
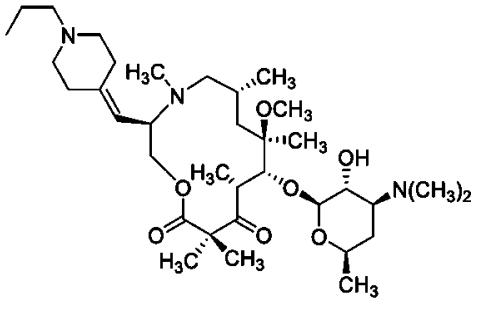
20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

	7 (s, 5H), 2.01 (s, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.79 (d, 2H), 1.67-1.60 (m, 3H), 1.55 (s, 2H), 1.50 (q, 4H), 1.41-1.30 (m, 11H), 1.29 (d, 3H), 1.23 (d, 1H), 1.16 (s, 2H), 1.06-1.00 (m, 3H), 0.99 (s, 2H), 0.94-0.87 (m, 3H)。
148 	¹H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) δ 5.71-5.64 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.24-4.12 (m, 2H), 3.72 (td, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.45 (dd, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.12-2.87 (m, 6H), 2.80 (s, 6H), 2.51 (d, 1H), 2.34 (d, 1H), 2.02 (ddd, 1H), 1.56-1.48 (m, 4H), 1.41-1.34 (m, 5H), 1.32 (d, 6H), 1.10 (s, 1H), 1.07-0.95 (m, 3H), 0.72 (d, 2H), 0.42-0.34 (m, 2H)。
149 	¹H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) δ 5.34 (d, 1H), 4.59-4.47 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.30-4.18 (m, 1H), 4.16-4.05 (m, 1H), 3.68 (ddd, 1H), 3.42 (dt, 1H), 3.37 (dd, 1H), 3.14-2.96 (m, 4H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.62 (s, 6H), 2.51 (s, 2H), 2.47-2.38 (m, 3H), 2.25 (s, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.60 (q, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.42 (s, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (d, 2H), 1.29 (d, 3H), 1.12-0.99 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)。

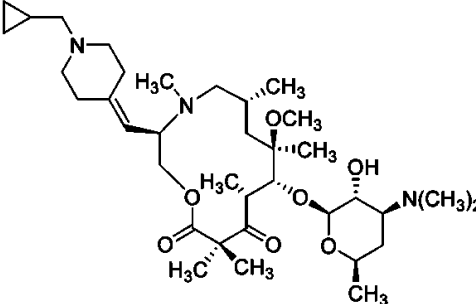
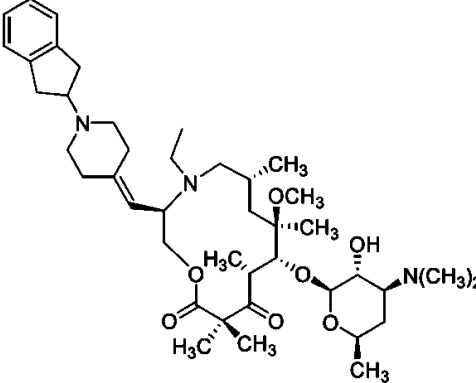
10

20

30

40

【表 2 - 2 2】

 150	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 5.40 (d, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.98-2.91 (m, 3H), 2.85 (s, 4H), 2.74 (s, 6H), 2.63-2.53 (m, 4H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.48 (d, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.36 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.08-1.02 (m, 3H), 1.01-0.97 (m, 1H), 0.63 (q, 2H), 0.25 (d, 2H)。
 191	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.19 (dd, 2H), 7.18-7.11 (m, 2H), 5.45 (d, 1H), 5.22-5.03 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.45-4.37 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.45 (dd, 2H), 3.38 (ddd, 2H), 3.21 (d, 1H), 3.18 (d, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.00 (dd, 3H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.56 (q, 2H), 2.49 (q, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.03 (ddd, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.36 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.22 (t, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H)。

10

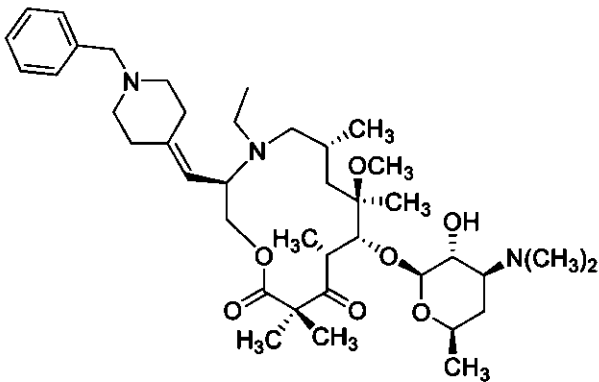
20

30

40

50

【表 2 - 2 3】

 192	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.38–7.32 (m, 3H), 7.32–7.27 (m, 1H), 5.40 (d, 1H), 5.18–5.06 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.44–4.35 (m, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.76–3.70 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.45 (dd, 2H), 3.37 (ddd, 2H), 3.18–3.09 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.79 (s, 6H), 2.71–2.56 (m, 4H), 2.49 (t, 2H), 2.42 (dt, 2H), 2.25–2.15 (m, 1H), 2.02 (ddd, 1H), 1.83–1.73 (m, 1H), 1.66–1.57 (m, 1H), 1.56–1.47 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.39 (s, 5H), 1.36 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.20 (t, 2H), 1.05 (d, 2H)。

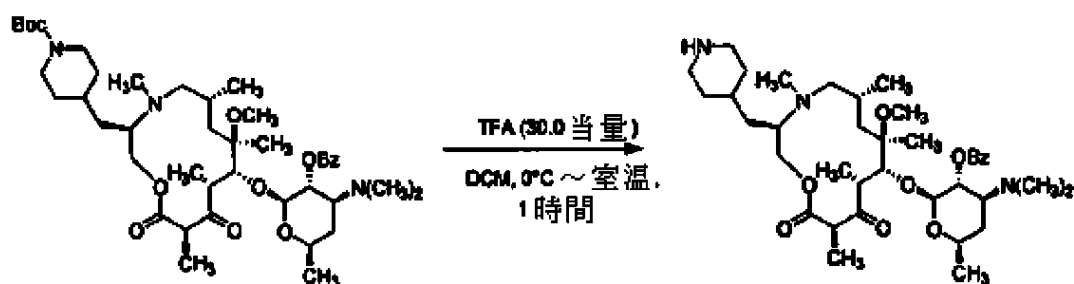
【0546】

スキーム 7 に詳述される合成経路を変更して、マクロライド環の C 2 に代替基を有する類似体の合成を達成した。スキーム 8 の以下の経路は例示的である。

【0547】

スキーム 8 .

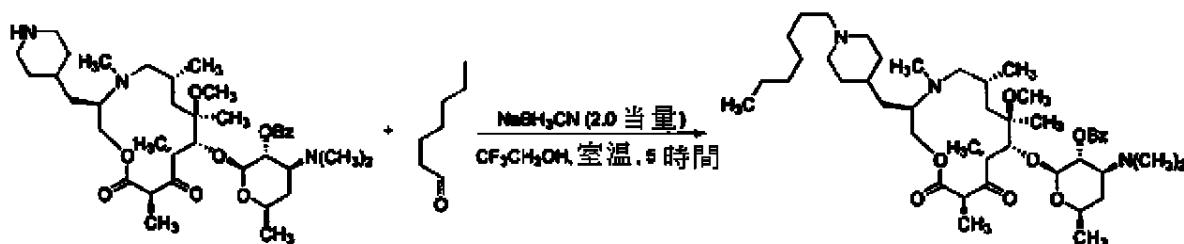
【化 3 2 1】



TFA (0.96 mL、12.56 mmol、30.0 当量) を、tert-ブチル 4-((3R, 6R, 8R, 9R, 10R)-9-((2S, 3R, 4S, 6R)-3-(ベンゾイルオキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-8-メトキシ-4, 6, 8, 10, 12-ペンタメチル-11, 13-ジオキサ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.33 g、0.44 mmol、1 当量) の 7 mL の DCM の攪拌溶液に、0°C で添加し、反応混合物を完全に脱保護するまで室温で攪拌続けた。1 時間後、LCMS は完全な変換を示した。10 mL の DCM 及び 10 mL の NaHCO₃ 飽和水溶液を反応混合物に添加し、激しい攪拌を 5 分間維持した。水相を DCM (

3 × 10 mL) で抽出した。有機層を集め、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、脱保護されたマクロライドを得て、これを次の工程にそのまま用いた。

【化322】



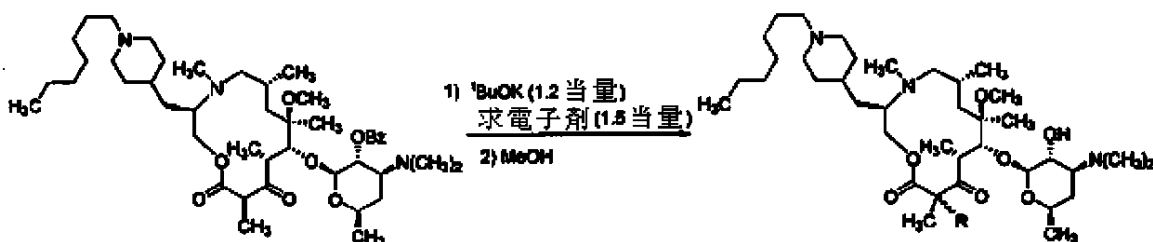
10

【0548】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12 - ペンタメチル - 11, 13 - ジオキソ - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (0.29 g, 0.42 mmol, 1.0 当量) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (53 mg, 0.84 mmol, 2.0 当量) のトリフルオロエタノール (7 mL) の攪拌溶液に、ヘプタナール (0.12 mL, 0.84 mmol, 2.0 当量) を添加し、反応物を出発物質の完全消費まで攪拌を維持した。反応時間の2時間後、LCMSは、所望の生成物中に出発物質の完全な転換を示した。DCM及び水を反応混合物に添加し、水相をDCMで抽出した (3 × 5 mL)。有機層を集めて、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、カラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH + 1% NEt₃ 100:0 ~ 70:30) によって精製された所望の粗生成物を得た。(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((3R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R) - 3 - ((1 - ヘプチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12 - ペンタメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエートを灰白色固形物として得た (0.2 g、収率61%)。

20

【化323】



30

【0549】

- 42 °C (アセトニトリル/ドライアイス浴)、アルゴン雰囲気下のマクロライドのTHF (0.1 モル) の攪拌溶液に、tBuOKの1モル溶液 (1.2 当量) を添加し、反応混合物をこの温度で10分間攪拌した。次いで、求電子剤 (1.5 当量) を - 42 °C で滴加し、アセトニトリル/ドライアイス浴を氷浴に置き換えた。反応混合物を、完全変換するまで (典型的としては2 ~ 3 時間の反応時間)、0 °C で攪拌を維持した。次いで、NH₄Cl及びDCMの半飽和溶液を反応媒体に添加し、有機相をDCMで3回抽出した。有機層を集め、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、C - 2 位置に二置換を有するマクロライドを、2つのジアステレオマーの混合物として得た。ベンゾイル基のメタノール分解に続いて、マクロライド合成を完了した。

40

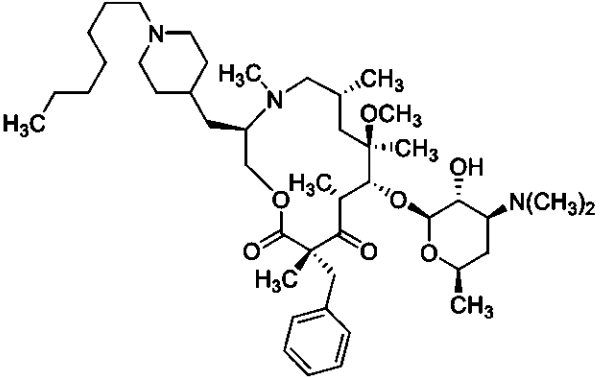
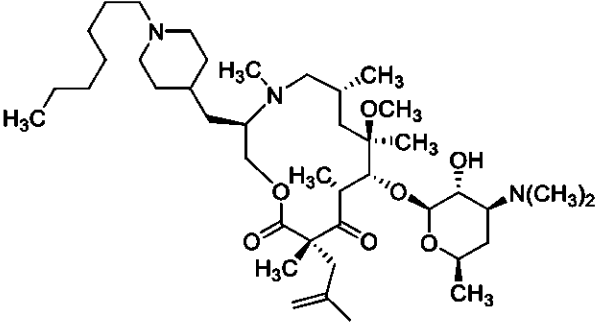
【0550】

スキーム8で上述したものと同様の好適な求電子剤及び合成手順を使用して、以下の化

50

化合物を調製した。

【表 3 - 1】

化合物	特性評価
171 	^1H NMR (600 MHz, メタノール-d_4) δ 7.29–7.21 (m, 3H), 7.15 (dd, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.46–4.35 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.02 (dd, 1H), 3.77–3.63 (m, 2H), 3.45–3.36 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.93–2.84 (m, 1H), 2.71 (s, 6H), 2.03 (d, 1H), 1.98 (d, 1H), 1.88–1.81 (m, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.44–1.40 (m, 2H), 1.39–1.34 (m, 5H), 1.34–1.31 (m, 8H), 1.30–1.27 (m, 3H), 1.22 (s, 2H), 0.93–0.88 (m, 4H)。
172 	^1H NMR (600 MHz, メタノール-d_4) δ 4.89–4.87 (m, 2H), 4.75–4.73 (m, 1H), 4.69–4.67 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.12–4.04 (m, 1H), 3.74–3.71 (m, 1H), 3.70–3.63 (m, 2H), 3.41–3.33 (m, 3H), 3.14–3.06 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.63 (s, 6H), 2.23 (d, 1H), 1.99 (d, 2H), 1.92 (d, 2H), 1.89–1.83 (m, 3H), 1.68–1.66 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.59–1.53 (m, 1H), 1.46–1.37 (m, 2H), 1.38–

10

20

30

40

【表 3 - 2】

化合物	特性評価
173	1. 26 (m, 12 H), 0. 93 – 0. 86 (m, 4 H)。 ¹H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) δ 4. 50 (d, 1 H), 4. 27–4. 16 (m, 1 H), 3. 92–3. 81 (m, 1 H), 3. 77–3. 68 (m, 1 H), 3. 54–3. 49 (m, 2 H), 3. 48–3. 42 (m, 2 H), 3. 39–3. 34 (m, 1 H), 3. 03–2. 92 (m, 4 H), 2. 89–2. 88 (m, 1 H), 2. 79 (s, 6 H), 2. 06 (d, 1 H), 2. 02 (d, 1 H), 1. 95 (d, 1 H), 1. 87 (s, 3 H), 1. 72 (s, 2 H), 1. 69–1. 65 (m, 1 H), 1. 55–1. 50 (m, 2 H), 1. 48 (s, 3 H), 1. 41–1. 35 (m, 6 H), 1. 32 (d, 8 H), 1. 29 (s, 3 H), 1. 04–0. 93 (m, 1 H), 0. 91 (t, 3 H)。
174	¹H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) δ 4. 42 (d, 1 H), 4. 28–4. 16 (m, 1 H), 3. 91–3. 82 (m, 1 H), 3. 67 (dd, 1 H), 3. 36 (t, 1 H), 3. 03 (s, 4 H), 2. 92–2. 81 (m, 1 H), 2. 62 (s, 6 H), 2. 11–2. 03 (m, 1 H), 2. 00 (d, 1 H), 1. 96–1. 90 (m, 1 H), 1. 87 (d, 1 H), 1. 72–1. 61 (m, 4 H), 1. 62–1. 54 (m, 1 H), 1. 45–1. 38 (m, 3 H), 1. 38–1. 34 (m, 4 H), 1. 33 (s, 3 H), 1. 34–1. 30 (m, 3 H), 1. 30–1. 28 (m, 3 H), 1. 11–0. 98 (m, 2 H), 0. 91 (qd, 3 H)。

10

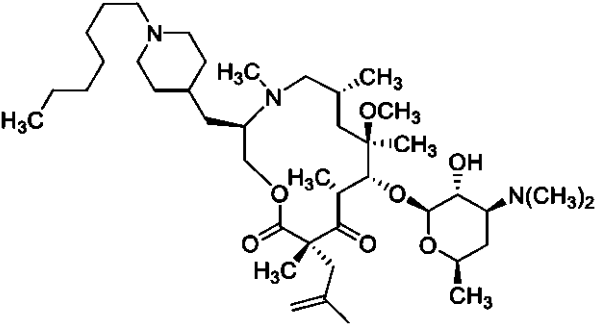
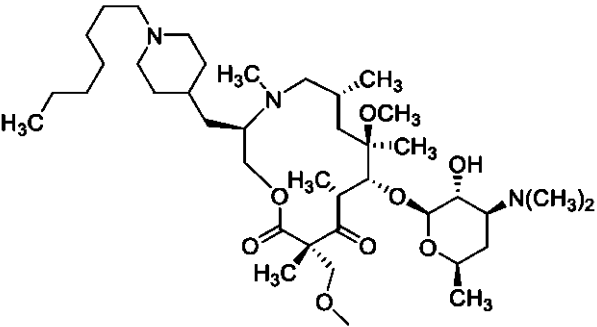
20

30

40

50

【表 3 - 3】

化合物	特性評価
175 	^1H NMR (600 MHz, メタノール-d_4) δ 4.42 (d, 1H), 4.26–4.17 (m, 1H), 3.92–3.82 (m, 1H), 3.77–3.69 (m, 1H), 3.69–3.63 (m, 2H), 3.39–3.33 (m, 2H), 3.03–2.92 (m, 4H), 2.61 (s, 6H), 2.00 (t, 2H), 1.91 (d, 1H), 1.87 (d, 1H), 1.74–1.68 (m, 1H), 1.67–1.61 (m, 3H), 1.38–1.34 (m, 4H), 1.34–1.30 (m, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.10–0.99 (m, 1H), 0.94 (d, 3H), 0.91 (t, 3H), 0.84 (d, 3H)。
176 	^1H NMR (600 MHz, メタノール-d_4) δ 4.43 (d, 1H), 4.31–4.15 (m, 1H), 4.11–3.95 (m, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.69–3.62 (m, 1H), 3.39–3.33 (m, 1H), 3.10–2.94 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.39–2.20 (m, 1H), 1.99 (d, 1H), 1.95–1.80 (m, 2H), 1.70–1.59 (m, 3H), 1.58–1.51 (m, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.37–1.34 (m, 4H), 1.32 (q, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.13–0.99 (m, 1H), 0.91 (t, 3H), 0.90–0.79 (m, 1H)。

【0551】

スキーム9.

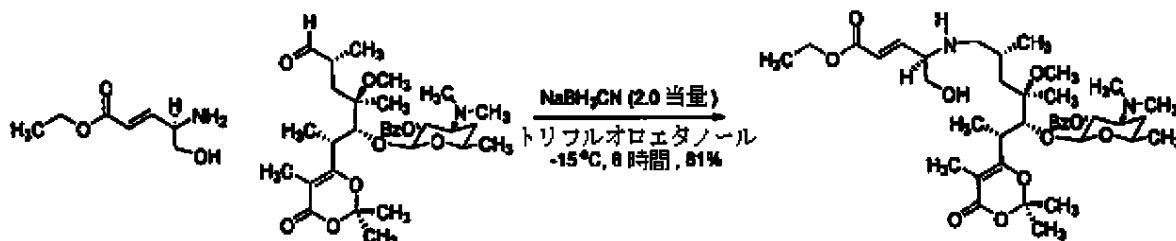
10

20

30

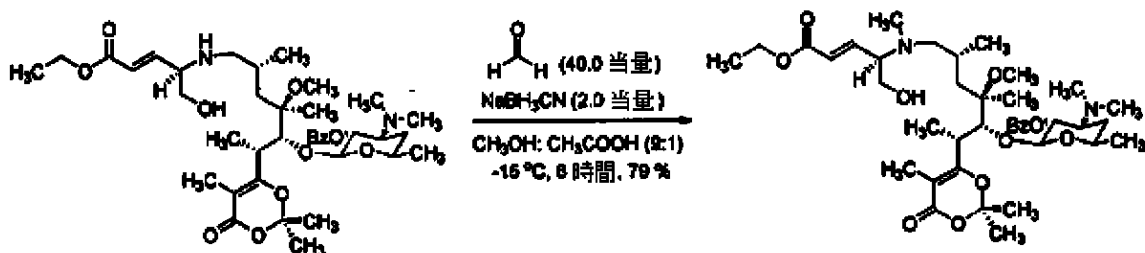
40

【化 3 2 4】



−15℃のエチル(4S, 5S, E)−4−アミノ−5−ヒドロキシヘキサ−2−エノエート(I22)(0.418g、2.257mmol)及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.294g、4.58mmol)のトリフルオロエタノール(20mL)の攪拌溶液に、(2S, 3R, 4S, 6R)−4−(ジメチルアミノ)−2−((2R, 3R, 4R, 6R)−4−メトキシ−4, 6−ジメチル−7−オキソ−2−(2, 2, 5−トリメチル−4−オキソ−4H−1, 3−ジオキシン−6−イル)ヘプタン−3−イル)オキシ)−6−メチルテトラヒドロ−2H−ピラン−3−イルベンゾエート(1.38g、2.34mmol)を反応混合物にゆっくりと添加し、6時間攪拌した。反応物をCH₂Cl₂(30mL)で希釈し、同じ温度で冷水(20mL)で中和した。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(20mL×3)で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空上で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、(2S, 3R, 4S, 6R)−4−(ジメチルアミノ)−2−((2R, 3R, 4R, 6R)−7−((R, E)−5−エトキシ−1−ヒドロキシ−5−オキソペンタ−3−エン−2−イル)アミノ)−4−メトキシ−4, 6−ジメチル−2−(2, 2, 5−トリメチル−4−オキソ−4H−1, 3−ジオキシン−6−イル)ヘプタン−3−イル)オキシ)−6−メチルテトラヒドロ−2H−ピラン−3−イルベンゾエート(1.572g、81%)を、白色の発泡固形物として得た。

【化 3 2 5】

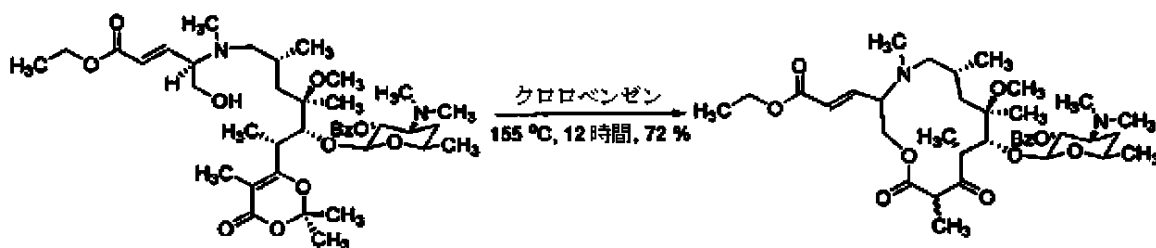


【0 5 5 2】

0℃の(2S, 3R, 4S, 6R)−4−(ジメチルアミノ)−2−((2R, 3R, 4R, 6R)−7−((R, E)−5−エトキシ−1−ヒドロキシ−5−オキソペンタ−3−エン−2−イル)アミノ)−4−メトキシ−4, 6−ジメチル−2−(2, 2, 5−トリメチル−4−オキソ−4H−1, 3−ジオキシン−6−イル)ヘプタン−3−イル)オキシ)−6−メチルテトラヒドロ−2H−ピラン−3−イルベンゾエート(700g、1.917mmol)及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.240g、3.82mmol)トリフルオロエタノール(20mL)の攪拌溶液に、ホルムアルデヒド(4.3mL、MeOH中30%溶液、28.17mmol)を反応混合物にゆっくりと添加し、2時間攪拌した。溶媒を真空下で濃縮し、反応物をCH₂Cl₂(50mL)で希釈し、同じ温度で冷水(20mL)で中和した。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(20mL×3)で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、(2S, 3R, 4S, 6R)−4−(ジメチルアミノ)−2−((2R, 3R, 4R, 6R)−7−((R, E)−5−エトキシ−1−ヒドロキシ−5−オキソペンタ−3−エン−

2-イル) (メチル) アミノ) - 4-メトキシ-4, 6-ジメチル-2-(2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-4H-1, 3-ジオキシシ-6-イル) ヘプタン-3-イル) オキシ) - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート (1.13 g、79%) を、白色の発泡固形物として得た。

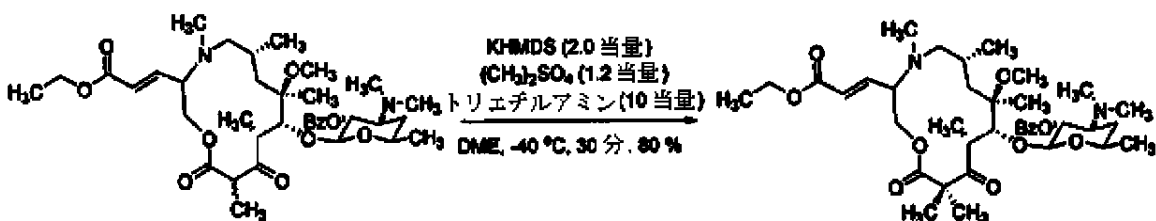
【化326】



【0553】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 4-(ジメチルアミノ) - 2-((2R, 3R, 4R, 6R) - 7-((R, E) - 5-エトキシ-1-ヒドロキシ-5-オキソペンタ-3-エン-2-イル) (メチル) アミノ) - 4-メトキシ-4, 6-ジメチル-2-(2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-4H-1, 3-ジオキシシ-6-イル) ヘプタン-3-イル) オキシ) - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエートを、アルゴン下でトルエンと4回共沸乾燥させ、高真空中に一晩曝した。3000 mLの丸底フラスコを火炎乾燥させ、23 °Cに冷却し、(2S, 3R, 4S, 6R) - 4-(ジメチルアミノ) - 2-((2R, 3R, 4R, 6R) - 7-((R, E) - 5-エトキシ-1-ヒドロキシ-5-オキソペンタ-3-エン-2-イル) (メチル) アミノ) - 4-メトキシ-4, 6-ジメチル-2-(2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-4H-1, 3-ジオキシシ-6-イル) ヘプタン-3-イル) オキシ) - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート (810 mg、1.074 mmol) を、クロロベンゼン (2100 mL) と共に、室温でフラスコに移した。反応溶液をアルゴンで30分間脱気し、還流冷却器を取り付けた。真空を30秒間適用し、アルゴンで放出した (3回繰り返した)。反応混合物を油浴中で150 °Cに12時間加熱した。反応をLCMSによって監視し、これは生成物への完全な変換を示した。クロロベンゼンを留去し、粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 3R, 4S, 6R) - 4-(ジメチルアミノ) - 2-((6R, 8R, 9R, 10R) - 3-((E) - 3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル) - 8-メトキシ-4, 6, 8, 10, 12-ペンタメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-9-イル) オキシ) - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート (717 mg、81%) を得た。

【化327】

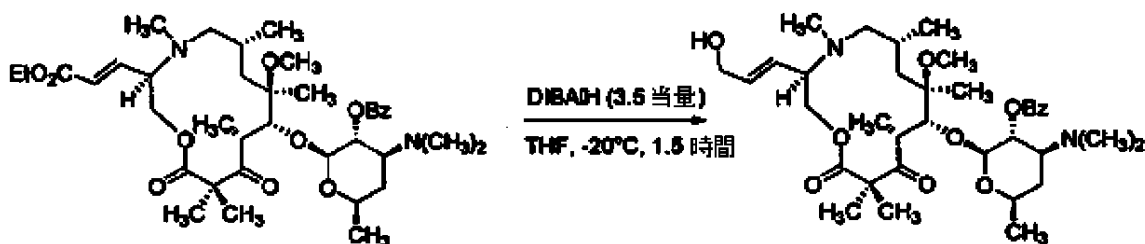


【0554】

-40 °Cの(2S, 3R, 4S, 6R) - 4-(ジメチルアミノ) - 2-((6R, 8R, 9R, 10R) - 3-((E) - 3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル) - 8-メトキシ-4, 6, 8, 10, 12-ペンタメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-9-イル) オキシ) - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート (715 mg、1.379 mmol) の攪拌溶

液 (7 mL) に、KHMD S (1.27 mL、1.246 mmol) をゆっくりと添加し、15 分間攪拌した。硫酸ジメチル (0.197 mL、2.076 mmol) を添加し、さらに15 分間攪拌した。反応をLCMSによって監視し、これは完全な変換を示した。反応物をトリエチルアミン (0.396 mL、2.89 mmol) で中和した。水及び酢酸エチル (15 mL) を添加した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (10 mL × 3) で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - ((E) - 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (501 mg、81%) を、白色発泡固形物として得た。

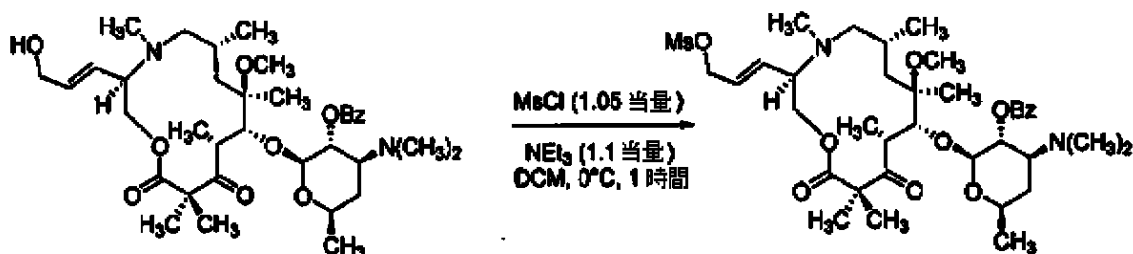
【化328】



【0555】

-20°Cのアルゴン雰囲気下の、(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - ((E) - 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (100 mg、0.14 mmol、1.0 当量) のTHF (1.5 mL) 溶液に、THF中の水素化ジイソブチルアルミニウム (0.28 mL、0.28 mmol、2.0 当量) を滴加し、反応媒体の攪拌を40分間維持した。このとき、アルケン部分の共役還元を回避するために、15分間にわたって、追加の1.5当量の水素化ジイソブチルアルミニウムを反応媒体に滴加した。30分間の攪拌後、LCMS分析は、エステル部分の完全な還元を示した。反応媒体をDCMで希釈し、NaHCO₃飽和水溶液でクエンチした。20分間攪拌し、2つの層を分離した後、有機相を、DCM (3 × 5 mL) によって抽出した。有機層を集めて、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - ((E) - 3 - ヒドロキシプロパ - 1 - エン - 1 - イル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルベンゾエートを、カラムクロマトグラフィー (溶出液DCM/MeOH: 100:0 ~ 90:10) での精製後、灰白色固形物として得た (69 mg、74%)。

【化329】



10

20

30

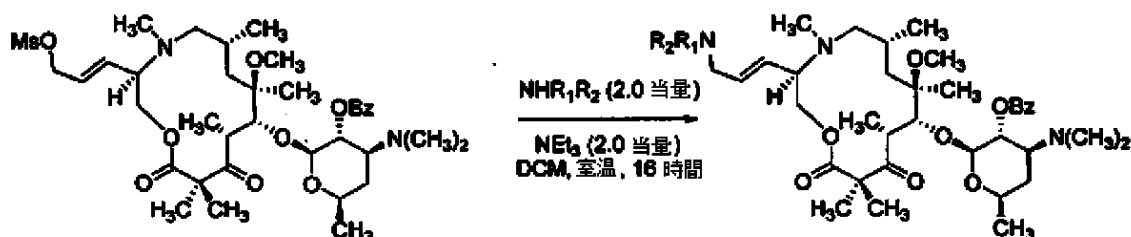
40

50

【0556】

塩化メタンスルホニル (1.8 μ l、0.024 mmol、1.05 当量) を、(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - (E) - 3 - ヒドロキシプロパ-1-エン-1-イル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (15 mg、0.023 mmol、1.0 当量) 及びトリエチルアミン (3.5 μ l、0.025 mmol、1.1 当量) のDCM (2 mL) の攪拌溶液に、アルゴン下、0℃で添加した。出発物質の完全変換 (1 時間) まで反応混合物の攪拌を維持した。反応媒体を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 mL) でクエンチし、有機層をDCM (3 $\times$ 4 mL) によって抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮して、所望の粗生成物を得て、これを次の工程にそのまま用いた。

【化330】



【0557】

アミン (2.0 当量) 及びトリエチルアミン (2.0 当量) を、(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 3 - ((E) - 3 - (メチルスルホニル) オキシ) プロパ-1-エン-1-イル) - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (1.0 当量) のDCM (0.1 M) の攪拌溶液に添加し、反応混合物の攪拌を室温で一晩維持した。LCMS分析は、出発物質の完全な変換を示した。NaHCO₃ 飽和水溶液 (2 mL) を、反応媒体に添加し、有機相をDCM (3 $\times$ 3 mL) で抽出した。有機層を集めて、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮して、所望の生成物を得た。ベンゾイル基のメタノール分解に続いて、マクロライド合成を完了した。

【0558】

スキーム9で上述したものと同様の合成手順を使用して、以下の化合物を調製した。

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

化合物	特性評価
1 5 2	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.39-8.33 (m, 1H), 7.72 (ddd, 1H), 7.28 (ddd, 1H), 6.36-6.22 (m, 1H), 5.88 (d, 1H), 5.05-4.93 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 4.07-4.04 (m, 2H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.41 (dd, 2H), 3.27-3.16 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.71 (s, 6H), 1.97 (d, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.38-1.33 (m, 4H), 1.32 (d, 2H), 1.30 (d, 2H), 1.30-1.26 (m, 1H), 1.12-1.00 (m, 2H), 0.89 (td, 1H)。

10

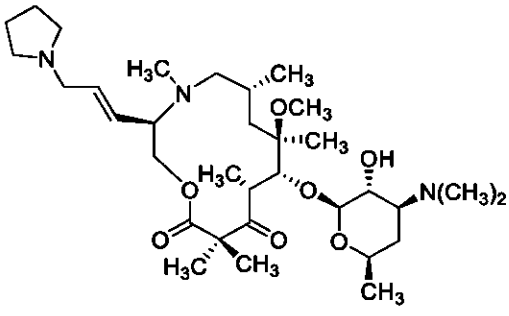
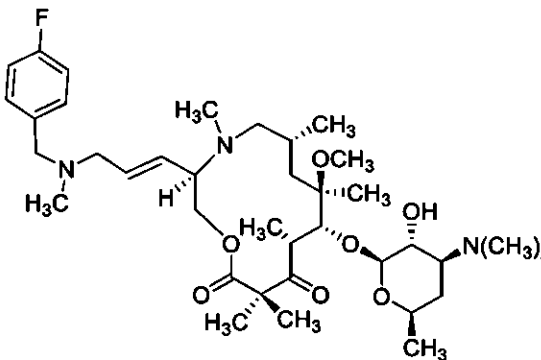
20

30

40

50

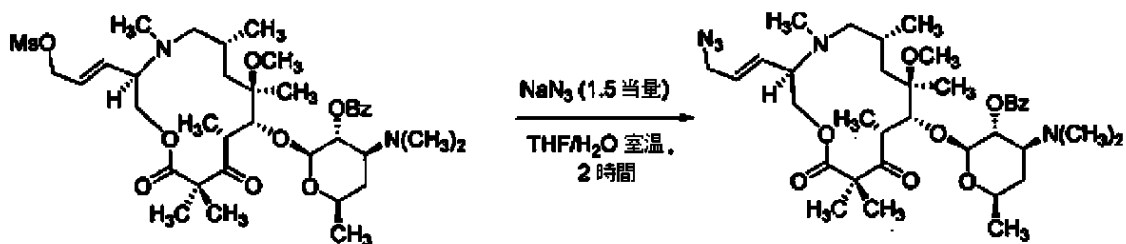
【表 4 - 2】

化合物	特性評価
 153	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 5.89-5.78 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 3.72 (dddd, 1H), 3.66 (dddd, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.57 (s, 6H), 2.40-2.24 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 4H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.92-0.83 (m, 4H)。
 195	¹ H NMR (600 MHz, cd ₃ o d) δ 8.38 (s, 3H), 7.48-7.29 (m, 5H), 6.26 (s, 1H), 5.89 (dd, 1H), 4.93 (d, 2H), 4.46 (d, 4H), 4.36-4.16 (m, 3H), 3.83-3.69 (m, 5H), 3.43 (dddd, 4H), 3.32 (dd, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.96 (d, 2H), 2.89-2.76 (s, 6H), 2.38 (s, 4H), 2.25 (s, 2H), 2.02 (t, 2H), 1.82 (d, 3H), 1.61 (d, 3H), 1.58-1.46 (m, 6H), 1.39 (d, 6H), 1.36 (d, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.05 (d, 3H)。

【0559】

スキーム10.

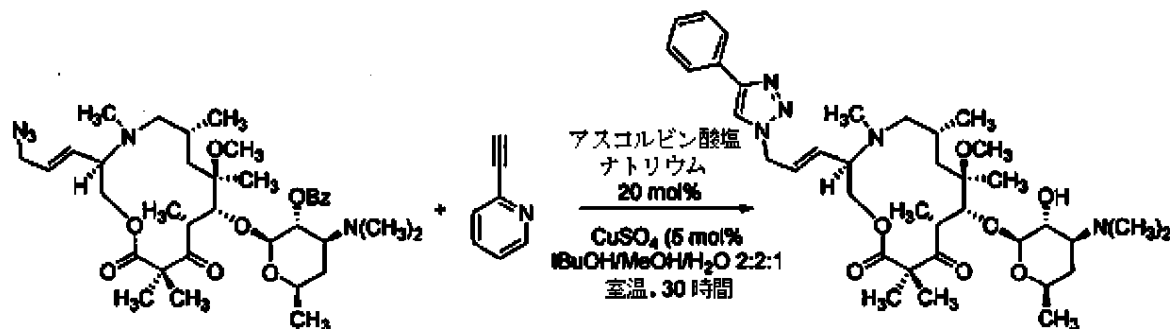
【化331】



アジ化ナトリウム (1.9 mg、30.0 μmol、1.5 当量) を、(2S, 3R, 4S, 6R)-2-((3R, 6R, 8R, 9R, 10R)-3-((E)-3-ブロモシプロパー-1-エン-1-イル)-8-メトキシ-4, 6, 8, 10, 12, 12-ヘキサメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサー-4-アザシクロトリデカン-9-イル

）オキシ）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルベンゾエート（１８ｍｇ、２５．０μｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ／Ｈ₂Oの５：１混合物（０．０５Ｍ）の攪拌溶液に、室温で添加した。反応混合物の攪拌を２時間維持した。この時点で、ＬＣＭＳ分析は、出発物質の所望の生成物への完全な変換を示した。クロロベンゼンを除去し、粗物質をＨＰＬＣにより精製して、（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－２－（（（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（（Ｅ）－３－アジドプロパー１－エン－１－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－９－イル）オキシ）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルベンゾエートを得た。

【化３３２】



【０５６０】

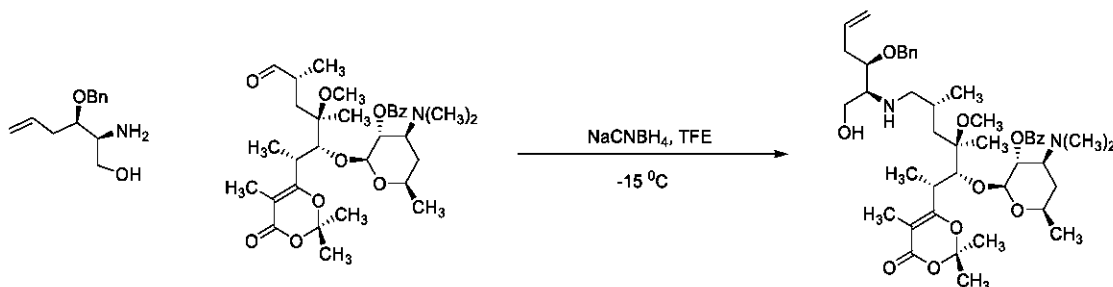
（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－２－（（（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－３－（（Ｅ）－３－アジドプロパー１－エン－１－イル）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－１１，１３－ジオキソ－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－９－イル）オキシ）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルベンゾエート（６ｍｇ、８．７５μｍｏｌ、１．０当量）を、ｔＢｕＯＨ／ＭｅＯＨ／水の２：２：１混合物中で、２－エチニルピリジン（２．７μｌ、２６μｍｏｌ、３．０当量）の攪拌溶液、水中の硫酸銅の０．１モル溶液（４．４μｌ、０．４４μｍｏｌ、５ｍｏｌ％）、及び水中のナトリウム２－（１，２－ジヒドロキシエチル）－４－ヒドロキシ－５－オキソ－２，５－ジヒドロフラン－３－オレートの０．１Ｍ溶液（１７．５μｌ、１．７５μｍｏｌ、２０ｍｏｌ％）に添加し、反応混合物を、３０時間攪拌した。この時点で、ＬＣＭＳ分析は、出発物質の完全な変換を示した。ＮａＨＣＯ₃飽和水溶液（２ｍＬ）を、反応媒体に添加し、有機相をＤＣＭ（３×３ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ₂ＳＯ₄上で乾燥させ、真空下で濃縮して、（３Ｒ，６Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｒ）－９－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－３－ヒドロキシ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－８－メトキシ－４，６，８，１０，１２，１２－ヘキサメチル－３－（（Ｅ）－３－（４－フェニル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロパー１－エン－１－イル）－１－オキサ－４－アザシクロトリデカン－１１，１３－ジオン（化合物１５１）を得て、これをＨＰＬＣ上で精製した。¹H NMR（６００ MHz，メタノール－ｄ₄）δ ８．５８（ｄ ｔ，１Ｈ），８．０９（ｄ ｔ，１Ｈ），７．９４（ｔ ｄ，２Ｈ），７．３９（ｄ ｄ，１Ｈ），６．５２－６．４４（ｍ，１Ｈ），５．６９－５．６０（ｍ，２Ｈ），５．３０－５．２１（ｍ，３Ｈ），５．１０－５．００（ｍ，２Ｈ），４．６５－４．５７（ｍ，１Ｈ），４．４４（ｄ，２Ｈ），４．３７－４．２６（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．４２（ｄ ｄ，２Ｈ），３．３６－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９８（ｓ，４Ｈ），２．９１－２．８１（ｍ，３Ｈ），２．７７（ｓ，７Ｈ），２．３０－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．５９－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｓ，３Ｈ），１．

4.1 – 1.36 (m, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.30 – 1.28 (m, 2H), 1.27 – 1.24 (m, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.90 (t, 2H)。

【0561】

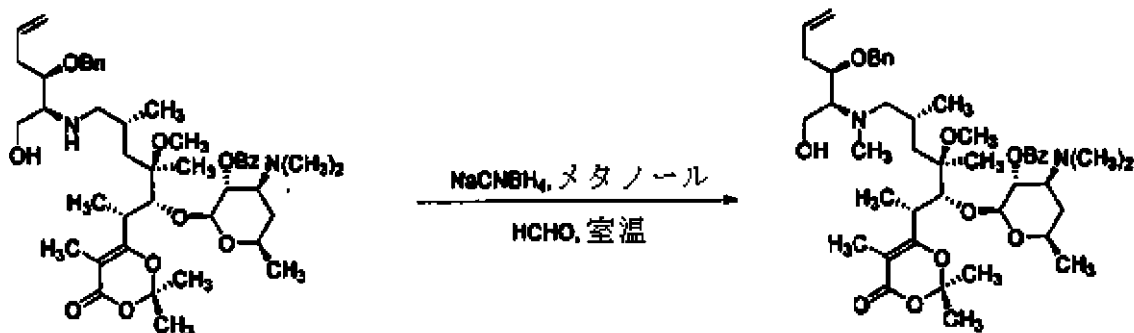
スキーム11.

【化333】



シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.583 g、9.28 mmol、2.00 当量) を、I20 (0.939 g、4.64 mmol、1 当量) のトリフルオロエタノール (10 mL) 溶液に、-15 °C (氷塩浴) で一度に添加した。アルデヒド (1.85 g、4.64 mmol、1 当量) のトリフルオロエタノール (3.0 mL) 溶液をシリンジを介して滴加した。転移を、同じ溶媒 (2 × 1.5 mL) で定量した。2 時間後、TLC 分析は、アルデヒドの完全な消費が生じたことを示した。反応混合物を 23 °C に温め、次いで減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン (20 mL) と飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (15 mL) とに分配させた。水層を分離し、さらにジクロロメタン (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、乾燥溶液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (30% アセトン-ヘキサン + 0.3% トリエチルアミン) により精製して、(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - ((2R, 3R, 4R, 6R) - 7 - ((2S, 3R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - ヒドロキシヘキサ - 5 - エン - 2 - イル) アミノ) - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチル - 2 - (2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 4H - 1, 3 - ジオキシシ - 6 - イル) ヘプタン - 3 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエートを白色フォームとして得た (1.93 g、71%)。

【化334】

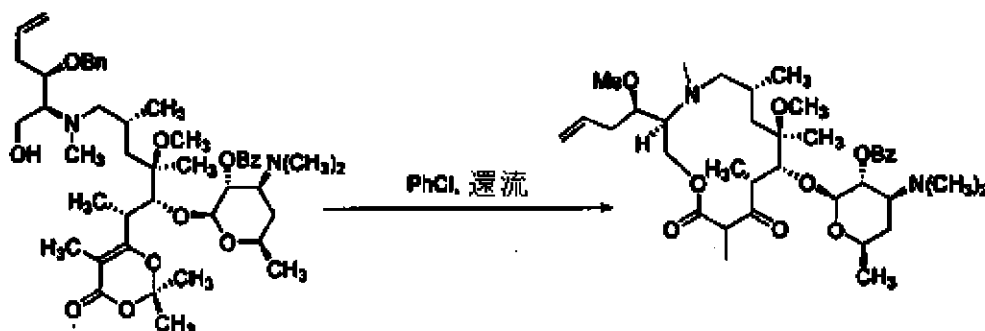


【0562】

シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.583 g、9.28 mmol、2.00 当量) を、(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - ((2R, 3R, 4R, 6R) - 7 - ((2S, 3R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - ヒドロキシヘキサ - 5 - エン - 2 - イル) アミノ) - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチル - 2 - (2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 4H - 1, 3 - ジオキシシ - 6 - イル) ヘプタン - 3 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (1 当量) のメタノール (10 mL) 溶液に、室温で、一度に添加した。ホルムアルデヒド (10 当量

をシリンジを介して滴加した。1時間後、TLC分析は、アミンの完全な消費が生じたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン（20 mL）と飽和重炭酸ナトリウム水溶液（15 mL）とに分配させた。水層を分離し、さらにジクロロメタン（2×10 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、乾燥溶液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（30%アセトン-ヘキサン+0.3%トリエタノールアミン）によって精製し、（2S, 3R, 4S, 6R）-2-（（（2R, 3R, 4R, 6R）-7-（（（2S, 3R）-3-（ベンジルオキシ）-1-ヒドロキシヘキサ-5-エン-2-イル）（メチル）アミノ）-4-メトキシ-4,6-ジメチル-2-（2,2,5-トリメチル-4-オキソ-4H-1,3-ジオキシシ-6-イル）ヘプタン-3-イル）オキシ）-4-（ジメチルアミノ）-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート（71%）を白色フォームとして得た。

【化335】



【0563】

オープン乾燥した5 Lフラスコに、（2S, 3R, 4S, 6R）-2-（（（2R, 3R, 4R, 6R）-7-（（（2S, 3R）-3-（ベンジルオキシ）-1-ヒドロキシヘキサ-5-エン-2-イル）（メチル）アミノ）-4-メトキシ-4,6-ジメチル-2-（2,2,5-トリメチル-4-オキソ-4H-1,3-ジオキシシ-6-イル）ヘプタン-3-イル）オキシ）-4-（ジメチルアミノ）-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート（1.56 g、2.28 mmol）及びクロロベンゼン（3 L、1 mM）を装入した。フラスコにオープン乾燥還流冷却器を取り付けた。乾燥アルゴンを、22ゲージ針を介して溶液中で15分間泡立てた。次いで、フラスコを150℃に予熱した油浴に浸し、反応溶液の穏やかな還流を可能にした。16時間後、加熱浴を除去し、溶液を23℃に冷却させた。冷却された溶液を減圧下で濃縮し（回転蒸発、約10 Torr、40℃の水浴）、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、（2S, 3R, 4S, 6R）-4-（ジメチルアミノ）-2-（（（3S, 6R, 8R, 9R, 10R）-8-メトキシ-3-（（R）-1-メトキシブター-3-エン-1-イル）-4,6,8,10,12-ペンタメチル-11,13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-9-イル）オキシ）-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエートを白色のフォームとして得た。

【化336】

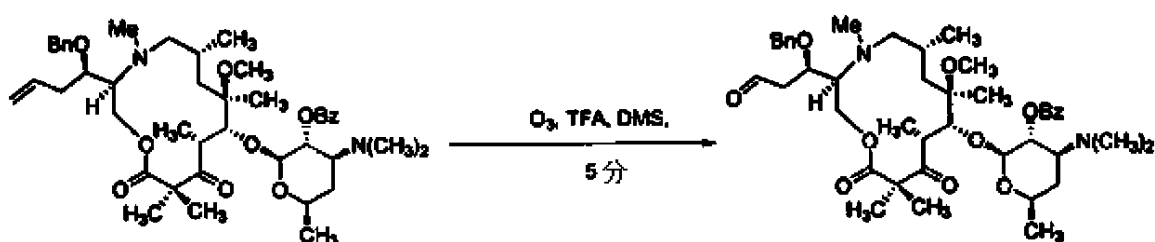


【0564】

KHMDS（1.1 mL、1.105 mmol、1.3当量）を、（2S, 3R, 4S

、6 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((3 S, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R) - 8 - メトキシ - 3 - ((R) - 1 - メトキシブタ - 3 - エン - 1 - イル) - 4, 6, 8, 10, 12 - ペンタメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (0.650 mg, 0.850 mmol, 1.0 当量) の DME (10 mL) の攪拌溶液に、アルゴン下、-42°C (ドライアイス / アセトニトリル浴) で滴加した。攪拌を -42°C で 15 分間維持し、硫酸ジメチル (0.161 mL, 1.699 mmol, 2.0 当量) を添加した。反応物を 0°C に到達させた。20 分間攪拌した後、HRMS は完全なメチル化を示した。NEt₃ の 10 当量を反応混合物に添加し、反応混合物を室温に到達させた。AcOEt (10 mL) 及び水 (10 mL) を添加し、水相を AcOEt (2 × 5 mL) によって抽出した。有機層を集め、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、(2 S, 3 R, 4 S, 6 R) - 2 - (((3 S, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R) - 3 - ((R) - 1 - (ベンジルオキシ) ブタ - 3 - エン - 1 - イル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルベンゾエートを、褐色フォームとして得た。粗混合物をカラムクロマトグラフィー (溶出液 DCM / MeOH 100 : 0 ~ 90 : 10) によって精製した。

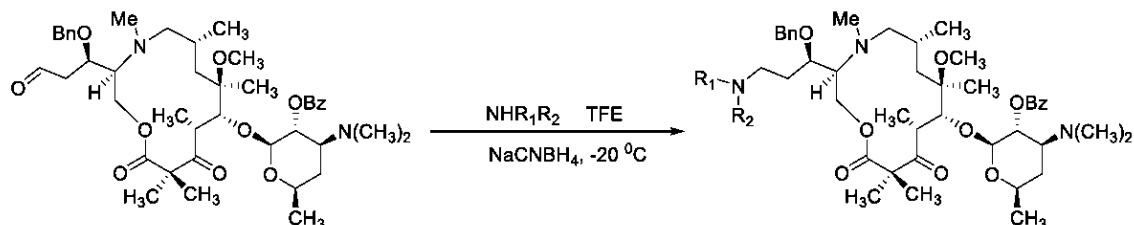
【化 337】



【0565】

TFA (327 µL, 4.44 mmol, 20.0 当量) を、(2 S, 3 R, 4 S, 6 R) - 2 - (((3 S, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R) - 3 - ((R) - 1 - (ベンジルオキシ) ブタ - 3 - エン - 1 - イル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルベンゾエートの DCM の溶液に、-78°C で添加し、反応混合物を。この温度で 2 分間攪拌した。次いで、青色が持続するまで (5 ~ 6 分)、オゾンで反応媒体中で泡立てた。この時点で、反応物を N₂ でフラッシュし、次いでジメチルスルフィド (18 µL, 0.24 mmol, 1.1 当量) を添加した。反応媒体の攪拌を、-78°C で 5 分間維持し、次いで室温まで温め、さらに 5 分間攪拌を続けた。LCMS は、所望のアルデヒド中の出発物質の完全な変換を示した。DCM (3 mL) 及び飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (3 mL) を反応混合物に添加し、有機相を DCM (3 × 5 mL) で抽出した。有機層を集め、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、(2 S, 3 R, 4 S, 6 R) - 2 - (((3 S, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R) - 3 - ((R) - 1 - (ベンジルオキシ) - 3 - オキソプロピル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルベンゾエートを得て、これを次の工程でそのまま使用した。

【化 3 3 8】



【0 5 6 6】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - ((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - (R) - 1 - (ベンジルオキシ) - 3 - オキソプロピル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (170 mg, 0.22 mmol, 1.0 当量) のトリフルオロエタノール (0.5 mL) 溶液を、第2級アミン (0.44 mmol, 2.0 当量) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (28 mg, 0.44 mmol, 2.0 当量) のトリフルオロエタノール (1.5 mL; 合計: 0.1 モル溶液) 溶液に、-15 °C で滴加した。反応媒体を、この温度で2時間攪拌させた。DCM (5 mL) 及び飽和 Na_2CO_3 水溶液 (3 mL) を反応混合物に添加し、有機相を DCM (3 × 5 mL) で抽出した。有機層を集めて、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶出液 DCM / MeOH : 100 : 0 ~ 90 : 10) 上で精製し、所望の生成物を白色のフォームとして得た。

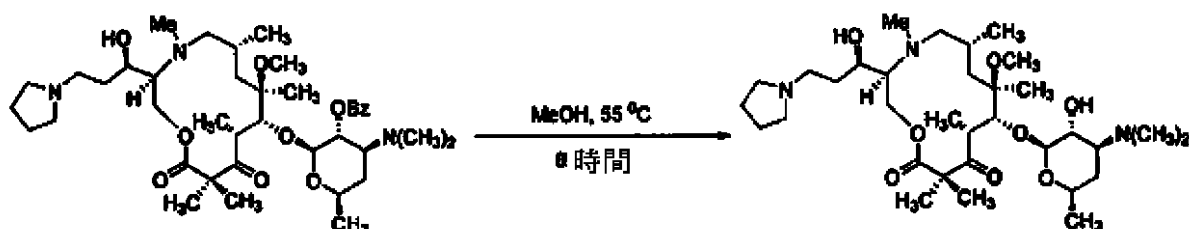
【化 3 3 9】



【0 5 6 7】

H_2 雰囲気、MeOH (5 mL) 中のマクロライド (1.0 当量)、HCl (3.0 当量)、及び Pd/C 10 重量% (50 mmol%) の攪拌混合物に導入した (溶液を通して H_2 を15分間泡立てた)。余分な 4.0 当量の HCl (1N) を、反応媒体に添加し、これを H_2 雰囲気 (1 気圧) 下で一晩維持した。一晩攪拌した後に、LCMS は、所望の生成物への完全な変換を示した。反応媒体を濾過し、メタノール (4 × 3 mL) で数回洗浄した。DCM (10 mL) を反応混合物に添加し、反応媒体を NaHCO_3 飽和水溶液 (15 mL) で約 11 の pH に塩基性化した。水相を DCM (4 × 10 mL) により抽出した。有機層を収集し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、最終的に真空下で濃縮して、所望の粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー上で精製した。

【化 3 4 0】



10

20

30

40

50

【0568】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - ((R) - 1 - ヒドロキシ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエートのメタノール溶液を、ベンゾイル基が完全に脱保護されるまで (8時間)、50 ~ 55 °C で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 - ((R) - 1 - ヒドロキシ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン ((化合物78) を、カラムクロマトグラフィー (溶出液: DCM / MeOH: 90:10 ~ 80:20 + 1% NEt₃) 上での精製によって得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) δ 8.53 (s, 3H), 4.61 (s, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.70 (dt, 3H), 3.51 (s, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 6H), 3.20 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.69 (s, 7H), 2.00 (s, 4H), 1.91 (s, 2H), 1.53 (s, 4H), 1.45 (d, 3H), 1.38 (s, 5H), 1.34 - 1.27 (m, 11H), 0.99 (s, 3H)。

【0569】

スキーム11で上述したものと同様の合成手順を使用して、以下の化合物を調製した。

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

化合物	特性評価
3	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.49 (s, 3H), 4.46 (d, 3H), 4.24 (s, 1H), 3.77-3.69 (m, 3H), 3.45 (dd, 4H), 3.37 (ddd, 3H), 3.19-3.16 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.03 (s, 5H), 2.79 (s, 10H), 2.73 (s, 4H), 2.24 (s, 1H), 2.02 (ddd, 3H), 1.97 (s, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.49 (d, 2H), 1.39 (d, 9H), 1.32 (tt, 18H), 1.04 (s, 3H)。
77	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.54 (s, 3H), 4.40 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.64 (t, 1H), 3.57 (ddt, 1H), 3.43-3.38 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (dd, 4H), 2.99 (d, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.66 (td, 6H), 2.56 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 4H), 2.12 (t, 1H), 1.

10

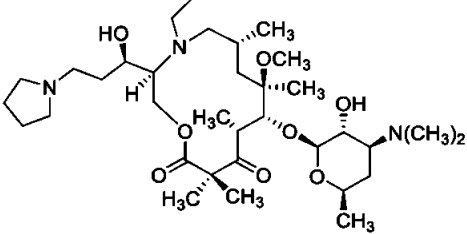
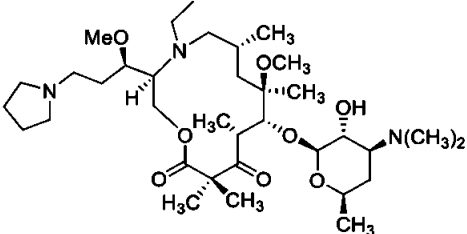
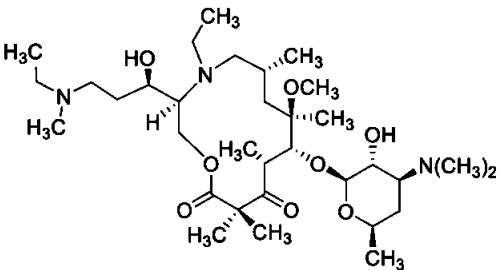
20

30

40

50

【表 5 - 2】

化合物	特性評価
	9.4 (d, 1H), 1.85 (h, 4H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.76 (ddd, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.34 (s, 2H), 1.31-1.21 (m, 8H)。
 146	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.53 (s, 2H), 4.60 (s, 3H), 4.44 (d, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.71-3.62 (m, 4H), 3.42-3.37 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.02 (s, 4H), 1.95 (ddd, 3H), 1.84 (s, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.45 (q, 3H), 1.35 (s, 4H), 1.29 (d, 11H), 0.90-0.88 (m, 2H)。
 147	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.44 (s, 3H), 4.48 (d, 2H), 3.47 (dd, 3H), 3.41 (dd, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.11 (s, 5H), 2.90 (s, 2H), 2.82 (s, 11H), 2.27 (s, 6H), 2.13 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.07-2.01 (m, 3H), 1.57 (s, 5H), 1.53 (d, 2H), 1.40-1.32 (m, 20H), 1.31 (d, 6H), 1.20 (s, 3H)。
 168	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.49 (s, 4H), 4.46 (d, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.72 (td, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.45 (dd, 3H), 3.42-3.33 (m, 4H), 3.14 (s, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.80 (s, 10H), 2.77 (s, 4H), 2.05-1.99 (m, 4H), 1.

10

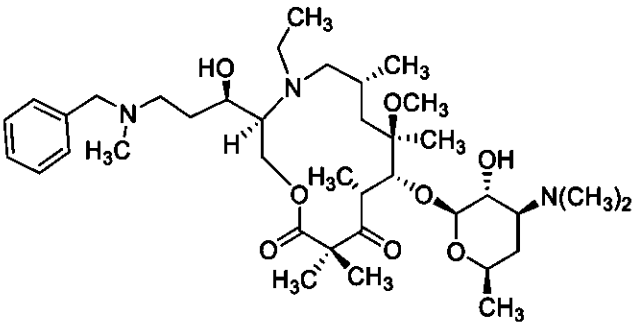
20

30

40

50

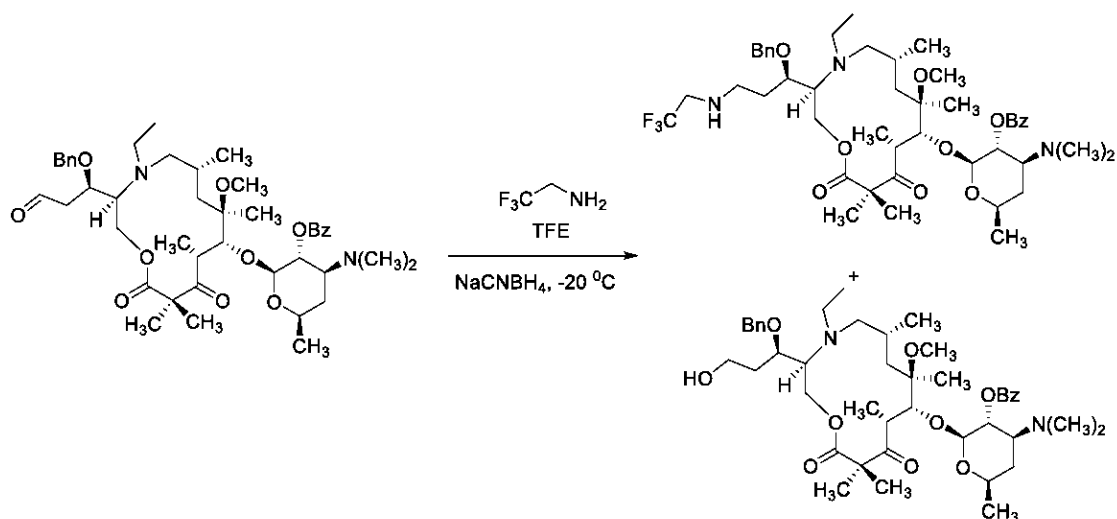
【表 5 - 3】

化合物	特性評価
	9 5 (s, 1 H), 1. 5 4 - 1. 4 7 (m, 6 H), 1. 3 6 (s, 5 H), 1. 3 2 (q, 2 0 H), 1. 1 7 (s, 3 H)。
 1 9 4	¹ H NMR (6 0 0 M H z, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8. 4 4 (d, 6 H), 7. 4 0 - 7. 3 5 (m, 8 H), 4. 4 6 (d, 3 H), 4. 3 5 (s, 1 H), 4. 1 7 (s, 2 H), 3. 9 0 (s, 1 H), 3. 7 8 (s, 1 H), 3. 7 6 - 3. 6 9 (m, 4 H), 3. 5 6 (s, 2 H), 3. 4 4 (d d d, 4 H), 3. 3 8 (d d d, 5 H), 2. 9 8 (s, 3 H), 2. 8 0 (d, 1 3 H), 2. 4 2 (s, 2 H), 2. 0 2 (d d t, 4 H), 1. 9 7 (s, 1 H), 1. 8 2 (s, 1 H), 1. 5 2 (s, 7 H), 1. 4 9 (d d, 2 H), 1. 3 8 - 1. 3 0 (m, 2 6 H), 1. 0 1 (s, 3 H)。

【 0 5 7 0】

スキーム 1 2 .

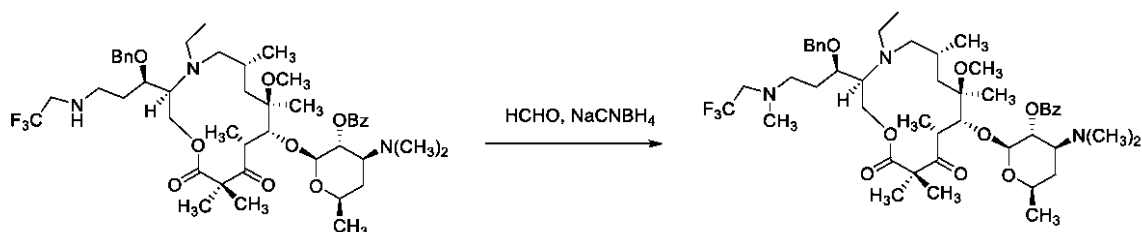
【化 3 4 1】



(2 S, 3 R, 4 S, 6 R) - 2 - ((3 S, 6 R, 8 R, 9 R, 1 0 R) - 3 - ((R) - 1 - (ベンジルオキシ) - 3 - オキソプロピル) - 4 - エチル - 8 - メトキシ - 6, 8, 1 0, 1 2, 1 2 - ペンタメチル - 1 1, 1 3 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (1 7 0 m g、0. 2 2 m m o l、1. 0 当量) のトリフルオロエタノール (0. 5 m L) 溶液を、トリフルオロエチルアミン (3 8 μ L、0. 4 4 m m o l、2. 0 当量) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (2 8 m g

、0.44 mmol、2.0当量)のトリフルオロエタノール(1.5 mL; 合計: 0.1モル溶液)溶液に、-15℃で滴加した。反応媒体を、この温度で2時間撹拌させた。DCM(5 mL)及び飽和Na₂CO₃水溶液(3 mL)を反応混合物に添加し、有機相をDCM(3×5 mL)で抽出した。有機層を集めて、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。(2S, 3R, 4S, 6R)-2-((3S, 6R, 8R, 9R, 10R)-3-((R)-1-(ベンジルオキシ)-3-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロピル)-4-エチル-8-メトキシ-6,8,10,12,12-ペンタメチル-11,13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-9-イル)オキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート(40%収率)及び(2S, 3R, 4S, 6R)-2-((3S, 6R, 8R, 9R, 10R)-3-((R)-1-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシプロピル)-4-エチル-8-メトキシ-6,8,10,12,12-ペンタメチル-11,13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-9-イル)オキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート(45%)を、シリカゲル上での精製後に単離した。

【化342】



【0571】

シアノ水素化ホウ素ナトリウム(7.27 mg、0.116 mmol、2.00当量)を、(2S, 3R, 4S, 6R)-2-((3S, 6R, 8R, 9R, 10R)-3-((R)-1-(ベンジルオキシ)-3-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロピル)-4-エチル-8-メトキシ-6,8,10,12,12-ペンタメチル-11,13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-9-イル)オキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエートのメタノール(3 mL)中のカラムクロマトグラフィー溶液(50 mg、0.058 mmol、1当量)に室温で一度に添加した。ホルムアルデヒド(34.8 mg、1.157 mmol、20当量)をシリンジを介して滴加した。1時間後、TLC分析は、アミンの完全な消費が生じたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン(20 mL)と飽和重炭酸ナトリウム水溶液(15 mL)とに分配させた。水層を分離し、さらにジクロロメタン(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、乾燥溶液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(30%アセトン-ヘキサン+0.3%トリエチルアミン)によって精製し、(2S, 3R, 4S, 6R)-2-((3S, 6R, 8R, 9R, 10R)-3-((R)-1-(ベンジルオキシ)-3-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロピル)-4-エチル-8-メトキシ-6,8,10,12,12-ペンタメチル-11,13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-9-イル)オキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート(71%)を白色フォームとして得た。

10

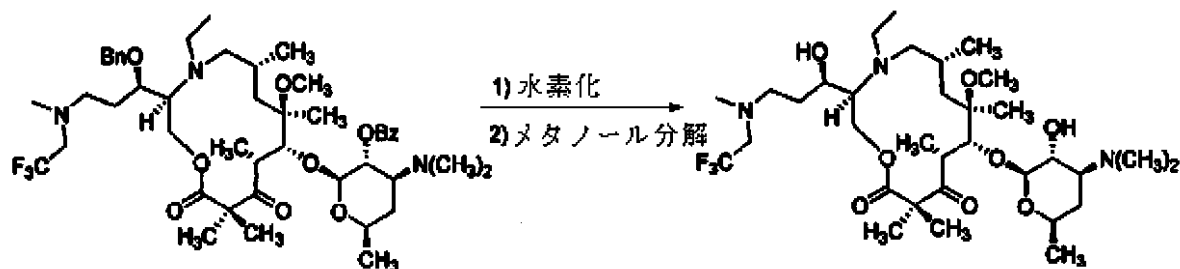
20

30

40

50

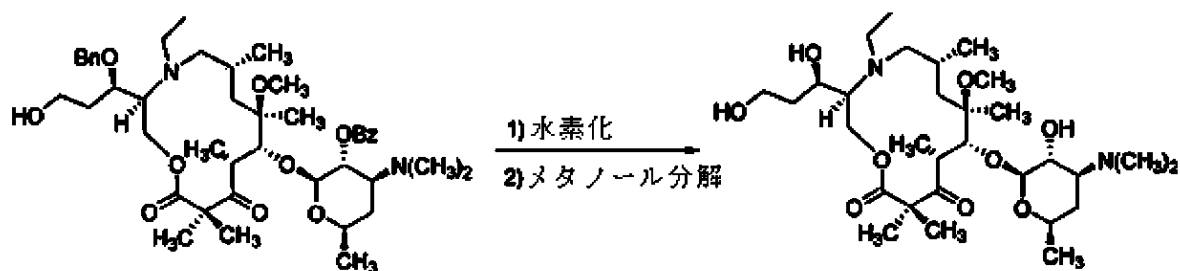
【化 3 4 3】



【0 5 7 2】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - (R) - 1 - (ベンジルオキシ) - 3 - (メチル (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロピル) - 4 - エチル - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, 12-ペンタメチル - 11, 13-ジオキソ - 1-オキサ - 4-アザシクロトリデカン - 9-イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6-メチルテトラヒドロ - 2H-ピラン - 3-イルベンゾエートを水素化に供し、ベンジル保護基を除去した後、上記手順に記載されるようにベンゾイル基のメタノール分解を行い、(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3-ヒドロキシ - 6-メチルテトラヒドロ - 2H-ピラン - 2-イル) オキシ) - 4 - エチル - 3 - ((R) - 1-ヒドロキシ - 3 - (メチル (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロピル) - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, 12-ペンタメチル - 1-オキサ - 4-アザシクロトリデカン - 11, 13-ジオン - ジオン (化合物 193) を提供した。¹H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) δ 8.55 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.44 (d, 2H), 3.71-3.60 (m, 4H), 3.12 (s, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.64 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.53 (s, 2H), 1.36 (s, 4H), 1.29 (t, 7H), 1.07 (s, 3H)。

【化 3 4 4】



【0 5 7 3】

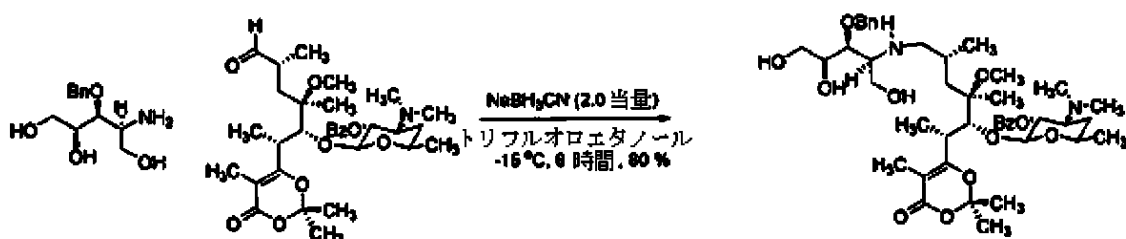
同様な方法で、((2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - ((R) - 1 - (ベンジルオキシ) - 3-ヒドロキシプロピル) - 4 - エチル - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, 12-ペンタメチル - 11, 13-ジオキソ - 1-オキサ - 4-アザシクロトリデカン - 9-イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6-メチルテトラヒドロ - 2H-ピラン - 3-イルベンゾエートを水素化に供し、ベンジル保護基を除去した後、上記手順に記載されるようにベンゾイル基のメタノール分解を行い、(3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - ((R) 1, 3-ジヒドロキシプロピル) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3-ヒドロキシ - 6-メチルテトラヒドロ - 2H-ピラン - 2-イル) オキシ) - 4 - エチル - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, 12-ペンタメチル - 1-オキサ - 4-アザシクロトリデ

カン-11, 13-ジオン-ジオン (化合物200) を提供した。 ^1H NMR (600 MHz, メタノール- d_4) δ 8.49 (s, 4H), 5.12 (s, 1H), 4.46 (d, 3H), 4.42 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.78–3.69 (m, 8H), 3.60 (s, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.45 (dd, 3H), 3.41–3.33 (m, 4H), 3.24 (s, 1H), 3.00 (s, 4H), 2.80 (s, 13H), 2.22 (s, 1H), 2.02 (ddd, 3H), 1.85 (q, 5H), 1.66 (s, 1H), 1.55–1.47 (m, 10H), 1.37 (d, 12H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (dd, 17H), 1.05 (s, 3H)。

【0574】

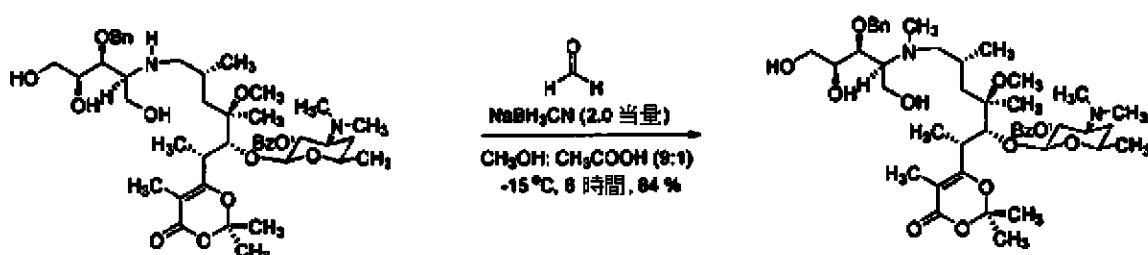
スキーム13.

【化345】



−15°Cの(2S, 3S, 4S)−4−アミノ−3−(ベンジルオキシ)ペンタン−1, 2, 5−トリオール (I23) (0.519 g、2.152 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.180 g、2.87 mmol) のトリフルオロエタノール (20 mL) の攪拌溶液に、(2S, 3R, 4S, 6R)−4−(ジメチルアミノ)−2−((2R, 3R, 4R, 6R)−4−メトキシ−4, 6−ジメチル−7−オキソ−2−(2, 2, 5−トリメチル−4−オキソ−4H−1, 3−ジオキシ−6−イル)ヘプタン−3−イル)オキシ)−6−メチルテトラヒドロ−2H−ピラン−3−イルベンゾエート (0.846 g、1.435 mmol) を反応混合物にゆっくりと添加し、6時間攪拌した。反応物を CH_2Cl_2 (30 mL) で希釈し、同じ温度で冷水 (20 mL) で中和した。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (20 mL × 3) で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、有機層を、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、(2S, 3R, 4S, 6R)−2−((2R, 3R, 4R, 6R)−7−((2S, 3S, 4S)−3−(ベンジルオキシ)−1, 4, 5−トリヒドロキシペンタン−2−イル)アミノ)−4−メトキシ−4, 6−ジメチル−2−(2, 2, 5−トリメチル−4−オキソ−4H−1, 3−ジオキシ−6−イル)ヘプタン−3−イル)オキシ)−4−(ジメチルアミノ)−6−メチルテトラヒドロ−2H−ピラン−3−イルベンゾエート (0.931 g、80%) を、白色の発泡固形物として得た。

【化346】

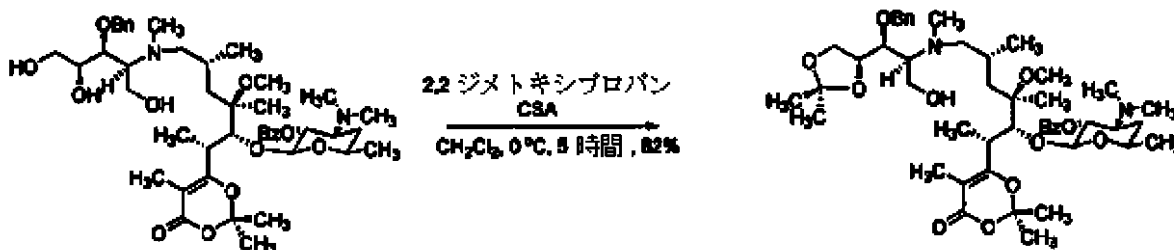


【0575】

0°Cの(2S, 3R, 4S, 6R)−2−((2R, 3R, 4R, 6R)−7−((2S, 3S, 4S)−3−(ベンジルオキシ)−1, 4, 5−トリヒドロキシペンタン

－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－４，６－ジメチル－２－（２，２，５－トリメチル－４－オキソ－４Ｈ－１，３－ジオキシシ－６－イル）ヘプタン－３－イル）オキシ）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルベンゾエート（０．９３１ｇ、１．１４２ｍｍｏｌ）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．１７９ｇ、２．８６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ：ＣＨ₃ＣＯＯＨ（９：１）（２０ｍＬ）の攪拌溶液に、ホルムアルデヒド（４．３ｍＬ、ＭｅＯＨ中の３０％溶液、４０．０ｍｍｏｌ）を、反応混合物にゆっくり添加し、２時間攪拌した。溶媒を真空下で濃縮し、反応物を、ＣＨ₂Ｃｌ₂（５０ｍＬ）で希釈し、冷水（２０ｍＬ）で同じ温度で中和した。有機層を分離し、水層をＣＨ₂Ｃｌ₂（２０ｍＬ×３）で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、有機層を、無水Ｎａ₂ＳＯ₄上で乾燥させ、真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－７－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）－３－（ベンジルオキシ）－１，４，５－トリヒドロキシペンタン－２－イル）アミノ）－４－メトキシ－４，６－ジメチル－２－（２，２，５－トリメチル－４－オキソ－４Ｈ－１，３－ジオキシシ－６－イル）ヘプタン－３－イル）オキシ）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルベンゾエート（０．７９４ｇ、８４％）を、白色の発泡固形物として得た。

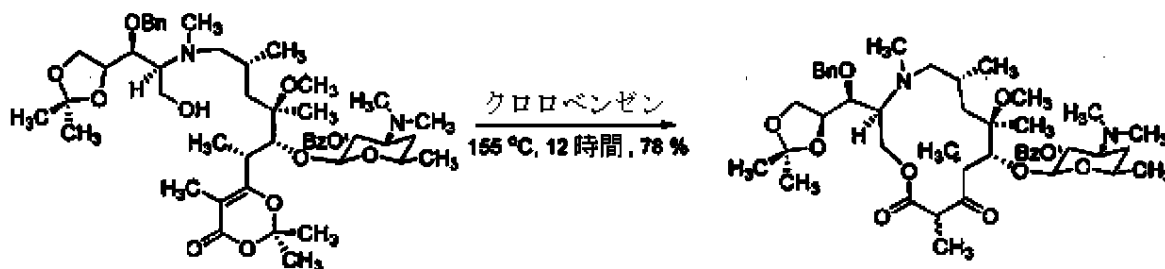
【化３４７】



【０５７６】

（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－７－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）－３－（ベンジルオキシ）－１，４，５－トリヒドロキシペンタン－２－イル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－４，６－ジメチル－２－（２，２，５－トリメチル－４－オキソ－４Ｈ－１，３－ジオキシシ－６－イル）ヘプタン－３－イル）オキシ）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルベンゾエート（０．７９４ｇ、０．９５８ｍｍｏｌ）の乾燥ＣＨ₂Ｃｌ₂（１０ｍＬ）の攪拌溶液に、２，２－ジメトキシプロパン（０．１９９ｇ、１．９１５ｍｍｏｌ）及び触媒量のＣＳＡ（５６ｍｇ、０．２３９ｍｍｏｌ）を反応物に添加し、５時間攪拌させた。反応の完了後、それを水でクエンチし、ＣＨ₂Ｃｌ₂（５ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、水層をＣＨ₂Ｃｌ₂（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ₂ＳＯ₄上で乾燥させた。濃縮後、残渣を、溶出液として酢酸エチル／ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、両方の異性体の混合物を無色油状物として得た。生成物をシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，６Ｒ）－２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－７－（（（１Ｓ，２Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）－１－（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－４，６－ジメチル－２－（２，２，５－トリメチル－４－オキソ－４Ｈ－１，３－ジオキシシ－６－イル）ヘプタン－３－イル）オキシ）－４－（ジメチルアミノ）－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルベンゾエート（０．６８１ｇ、８２％）を得た。

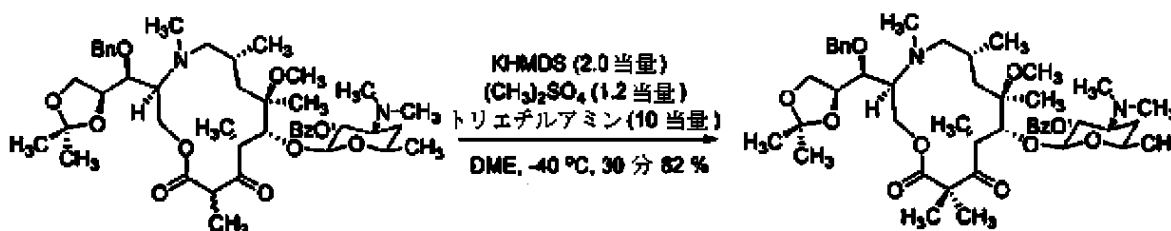
【化348】



【0577】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((2R, 3R, 4R, 6R) - 7 - (((1S, 2S) - 1 - (ベンジルオキシ) - 1 - ((S) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチル - 2 - (2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 4H - 1, 3 - ジオキシ - 6 - イル) ヘプタン - 3 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエート) を、アルゴン下で、トルエンと4回共沸乾燥させ、高真空に一晩曝露した。それをクロロベンゼン (1576 mL) と共に、3000 mL の火炎乾燥した丸底フラスコに移した。反応溶液をアルゴンで30分間脱気し、還流冷却器を取り付けた。真空を30秒間適用し、アルゴンで放出した (3回繰り返した)。反応混合物を、油浴中で150 °Cまで12時間加熱した。クロロベンゼンを留去した。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - ((S) (ベンジルオキシ) ((S) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12 - ペンタメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (0.494 g、78%) を白色固形物として得た。

【化349】

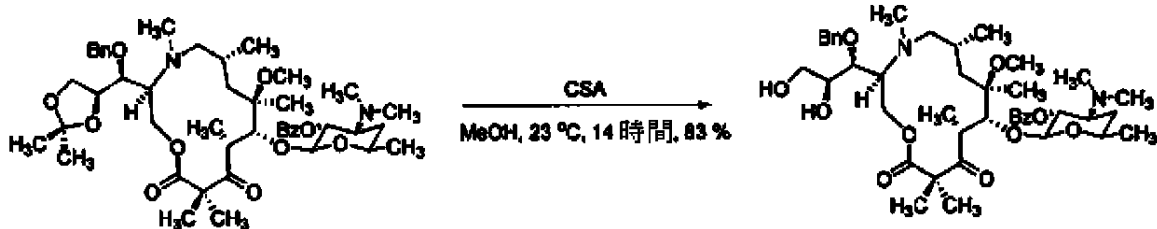


【0578】

-40 °C の (2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - ((S) - (ベンジルオキシ) ((S) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12 - ペンタメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (0.494 g、0.840 mmol) の DME (7 mL) の攪拌溶液に、KHMDS (0.734 mL、0.731 mmol) を反応混合物にゆっくりと添加し、15分間攪拌した。硫酸ジメチル (0.116 mL、1.218 mmol) を添加し、反応物をさらに15分間攪拌した。反応を、完全な変換を示したLCMSによって監視した。反応物をトリエチルアミン (0.896 mL、6.089 mmol) で中和した。反応混合物に水を添加し、酢酸エチル (15 mL) で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (10 mL × 3) で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥

させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - ((S) - (ベンジルオキシ) ((S) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチル) - 8-メトキシ-4, 6, 8, 10, 12, 12-ヘキサメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-9-イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート (410、82%) を、白色発泡固形物として得た。

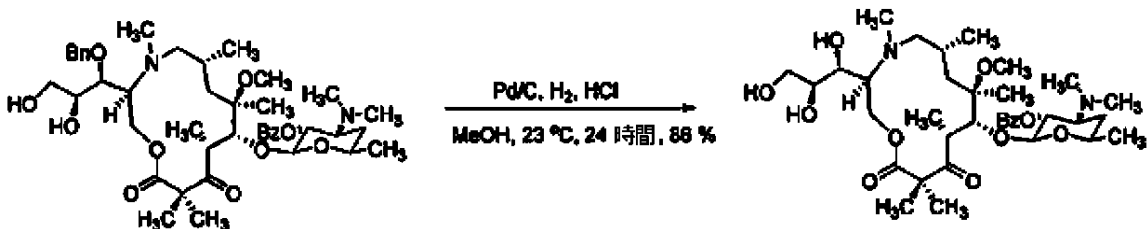
【化350】



【0579】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - ((S) - (ベンジルオキシ) ((S) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチル) - 8-メトキシ-4, 6, 8, 10, 12, 12-ヘキサメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-9-イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート (410 mg、0.497 mmol) の乾燥 MeOH (10 mL) の攪拌溶液に、CSA (50 mg) を添加した。反応を14時間攪拌させた。反応の完了後、メタノールを除去し、粗物質を、CH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、水 (5 mL) でクエンチした。有機層を分離し、水層を CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濃縮後、残渣を、溶出液として酢酸エチル／ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、両方の異性体の混合物を無色油状物として得た。フラッシュカラムクロマトグラフィーによるさらなる精製により、(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - ((1S, 2S) - 1 - (ベンジルオキシ) - 2, 3-ジヒドロキシプロピル) - 8-メトキシ-4, 6, 8, 10, 12, 12-ヘキサメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-9-イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート (325 mg、83%) を白色発泡固形物として得た。

【化351】

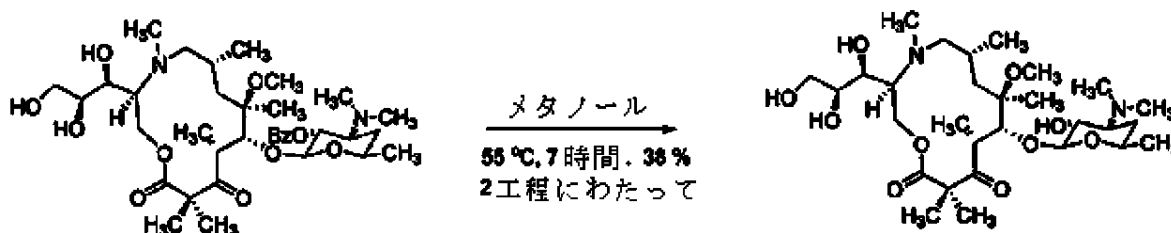


【0580】

23 °C の (2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - ((1S, 2S) - 1 - (ベンジルオキシ) - 2, 3-ジヒドロキシプロピル) - 8-メトキシ-4, 6, 8, 10, 12, 12-ヘキサメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-9-イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート (50 mg、0.06

4 mmol) の MeOH (3 mL) の攪拌溶液に、Pd/C (16.33 mg、0.025 mmol) を反応混合物に添加し、HCl (0.1 mL、0.763 mmol) を反応混合物に添加した。反応物を水素で 10 分間バージし、次いで反応物を水素の 1 気圧下で 24 時間攪拌させた。混合物を、セライトの小さなパッドを通して濾過し、MeOH で何度もケーキを洗浄して、生成物の完全な回収を確実にした。濃縮後、粗物質を CH₂Cl₂ で希釈し、次いで、NaHCO₃ (5 mL) の飽和溶液でクエンチした。有機層を分離し、水層を CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) で洗浄した。有機層を濃縮して、(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 11, 13 - ジオキソ - 3 - ((1S, 2S) - 1, 2, 3 - トリヒドロキシプロピル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (50 mg、粗生成物) を白色発泡固形物として得た。

【化 352】



【0581】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 11, 13 - ジオキソ - 3 - ((1S, 2S) - 1, 2, 3 - トリヒドロキシプロピル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (50 mg、0.072 mmol) の MeOH (2 mL) の攪拌溶液を 55 °C で 7 時間加熱した。混合物を濃縮し、HPLC によって精製して、((3S, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - ((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 4, 6, 8, 10, 12, 12 - ヘキサメチル - 3 - ((1S, 2S) - 1, 2, 3 - トリヒドロキシプロピル) - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (化合物 201) (14 mg、38%) を白色固体として得た。¹H NMR (600 MHz, cd₃od) δ 8.47 (s, 3H), 5.06 - 4.94 (m, 1H), 4.56 (ddd, 1H), 4.44 (t, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.69 (dd, 2H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.45 (dt, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.35 - 3.26 (m, 3H), 3.25 - 3.14 (m, 1H), 3.07 (t, 3H), 2.81 (s, 6H), 2.26 (s, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.81 (dd, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 5H), 1.58 - 1.48 (m, 6H), 1.42 (dd, 6H), 1.38 - 1.29 (m, 6H), 1.14 - 0.94 (m, 3H)。

【0582】

スキーム 14.

10

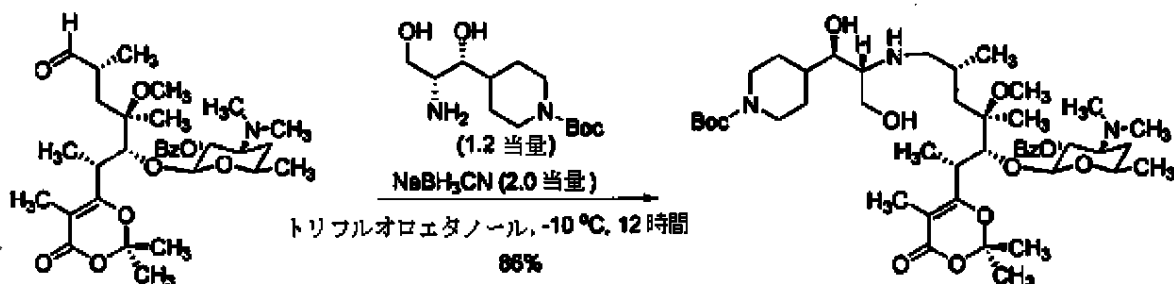
20

30

40

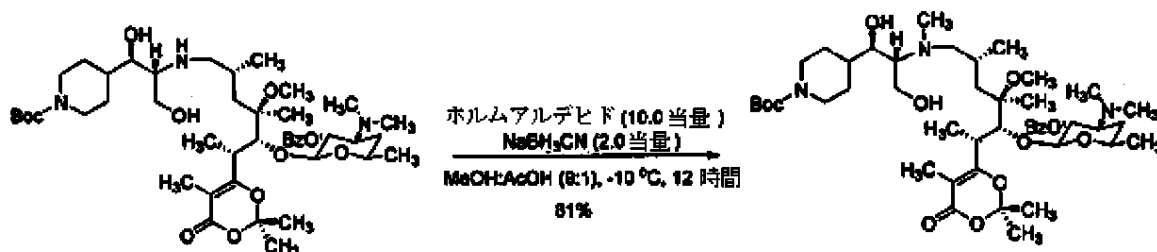
50

【化 3 5 3】



-15°C のtert-ブチル4-((1R, 2R)-2-アミノ-1,3-ジヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I17) (0.230 g、0.838 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.079 g、1.257 mmol) のトリフルオロエタノール (5 mL) の攪拌溶液に、(2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-2-(((2R, 3R, 4R, 6R)-4-メトキシ-4,6-ジメチル-7-オキソ-2-(2,2,5-トリメチル-4-オキソ-4H-1,3-ジオキシン-6-イル)ヘプタン-3-イル)オキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート (0.495 g、0.838 mmol) のトリフルオロエタノール (10 mL) 溶液をゆっくりと添加した。反応混合物を6時間攪拌した。反応物を、 CH_2Cl_2 (10 mL) で希釈し、同じ温度で冷水 (10 mL) で中和した。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (15 mL $\times$ 3) で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、有機層を、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル4-((1R, 2R)-2-(((2R, 4R, 5R, 6R)-5-(((2S, 3R, 4S, 6R)-3-(ベンゾイルオキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-4-メトキシ-2,4-ジメチル-6-(2,2,5-トリメチル-4-オキソ-4H-1,3-ジオキシン-6-イル)ヘプチル)アミノ)-1,3-ジヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.612 g、86%) を、白色の発泡固形物として得た。

【化 3 5 4】

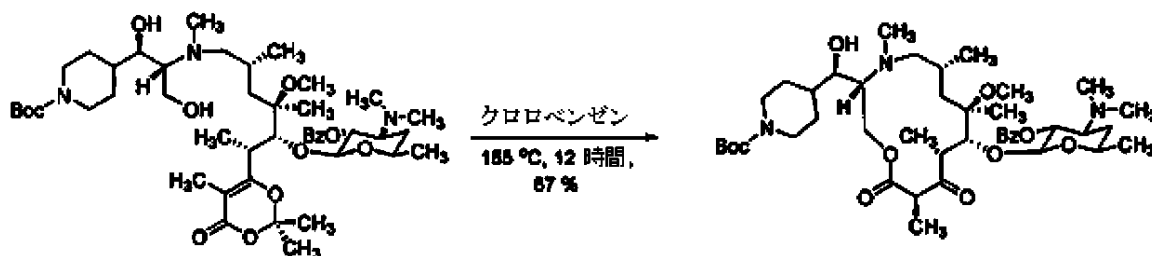


【0 5 8 3】

0°C のtert-ブチル4-((1R, 2R)-2-(((2R, 4R, 5R, 6R)-5-(((2S, 3R, 4S, 6R)-3-(ベンゾイルオキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-4-メトキシ-2,4-ジメチル-6-(2,2,5-トリメチル-4-オキソ-4H-1,3-ジオキシン-6-イル)ヘプチル)アミノ)-1,3-ジヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート 0.300 g、0.354 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (44.5 mg、0.707 mmol) のトリフルオロエタノール (10 mL) の攪拌溶液に、ホルムアルデヒド (1.6 mL、MeOH中30%溶液、3.54 mmol) をゆっくりと添加した。溶媒を真空中で濃縮し、反応物を CH_2Cl_2 (10 mL) で希釈し、同じ温度で冷水 (10 mL) で中和した。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (10 mL $\times$ 3) で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上

で乾燥させ、真空中で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル4-((1R, 2R)-2-(((2R, 4R, 5R, 6R)-5-((2S, 3R, 4S, 6R)-3-(ベンゾイルオキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-4-メトキシ-2, 4-ジメチル-6-(2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-4H-1, 3-ジオキシシ-6-イル)ヘプチル)(メチル)アミノ)-1, 3-ジヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート(248mg、81%)を、白色の発泡固形物として得た。

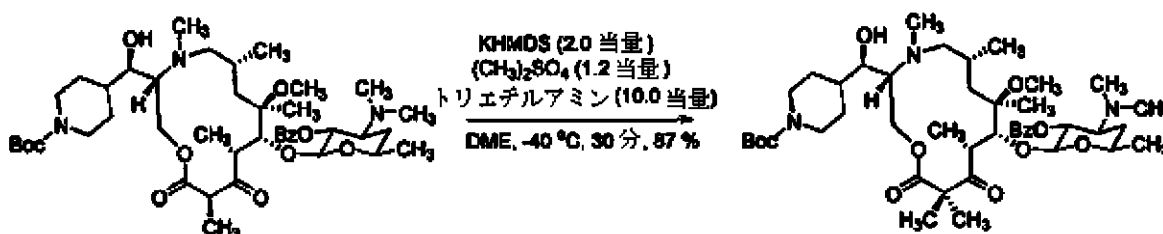
【化355】



【0584】

tert-ブチル4-((1R, 2R)-2-(((2R, 4R, 5R, 6R)-5-((2S, 3R, 4S, 6R)-3-(ベンゾイルオキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-4-メトキシ-2, 4-ジメチル-6-(2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-4H-1, 3-ジオキシシ-6-イル)ヘプチル)(メチル)アミノ)-1, 3-ジヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.248g、0.288mmol)をアルゴン下でトルエンと4回共沸乾燥させ、高真空下に一晚置き、次いでクロロベンゼン(525mL)を、乾燥した1000mLの丸底フラスコに室温に移した(添加前に火炎乾燥させた)。反応溶液をアルゴンで30分間脱気し、還流冷却器を取り付けた。真空を30秒間適用し、アルゴンで放出した(3回繰り返した)。反応混合物を油浴中で150℃に12時間加熱した。反応をLCMSによって監視し、これは生成物への100%の変換を示した。反応物を室温まで冷まし、クロロベンゼンを高真空下で留去した。粗物質を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル4-((R)-((3R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R)-9-((2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-8-メトキシ-4, 6, 8, 10, 12, -ペンタメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.144g、62%)を白色発泡固形物として得た。

【化356】

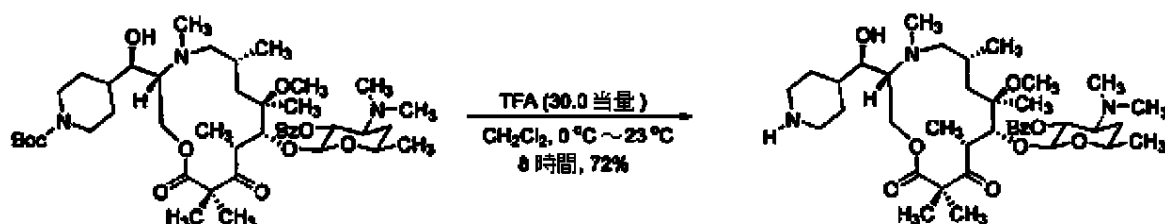


【0585】

-40℃のtert-ブチル4-((R)-((3R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R)-9-((2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-8-メトキシ-4, 6, 8, 10, 12, -ペンタメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(

0.180 g、0.224 mmol) のジメトキシエタン (7 mL) の攪拌溶液に、KHMDs (269 μ l、0.269 mmol) をゆっくりと添加し、15 分間攪拌した。硫酸ジメチル (42.5 μ l、0.448 mmol) を添加し、さらに15 分間攪拌した。反応をLCMSによって監視し、これは完全な変換を示した。反応物をトリエチルアミン (306 μ l、2.89 mmol) で中和し、反応混合物に水を添加し、酢酸エチル (15 mL) で希釈した。有機層を分離し水層を酢酸エチル (10 mL $\times$ 3) で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル4-((R)-((3R, 6R, 8R, 9R, 10R)-9-(((2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-8-メトキシ-4, 6, 8, 10, 12, 12-ヘキサメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (165 mg、87%) を、白色発泡固形物として得た。

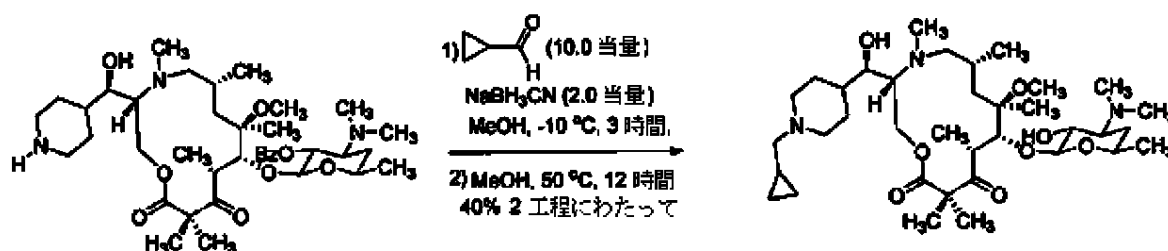
【化357】



【0586】

0°Cのtert-ブチル4-((R)-((3R, 6R, 8R, 9R, 10R)-9-(((2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-8-メトキシ-4, 6, 8, 10, 12, 12-ヘキサメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (165 mg、0.202 mmol) のCH₂Cl₂溶液に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (463 μ l、6.05 mmol) を添加し、12 時間攪拌した。反応完了後、10 mLのCH₂Cl₂及び10 mLの飽和NaHCO₃水溶液を反応混合物に添加し、激しい攪拌を5 分間維持した。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂ (3 $\times$ 10 mL) で洗浄した。有機層を集め、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、(2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-2-(((3R, 6R, 8R, 9R, 10R)-3-((R)-ヒドロキシ(ピペリジン-4-イル)メチル)-8-メトキシ-4, 6, 8, 10, 12, 12-ヘキサメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-9-イル)オキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエートを、白色発泡固形物として得た (114.8 mg、79%)。

【化358】



【0587】

(2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-2-(((3R, 6R, 8R, 9R, 10R)-3-((R)-ヒドロキシ(ピペリジン-4-イル)メチル)-8-

メトキシ-4, 6, 8, 10, 12, 12-ヘキサメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-9-イル) オキシ) -6-メチルテトラヒドロ-2 H-ピラン-3-イルベンゾエート (0.300 g、0.354 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (25 mg、0.707 mmol) の攪拌溶液に、0℃でゆっくりとシクロプロパンカルバルデヒド (4.5 mL、3.54 mmol) を添加した。反応物を3時間攪拌し、次いで濃縮し、反応物をCH₂Cl₂ (5 mL) で希釈し、同じ温度で冷水 (5 mL) で中和した。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂ (5 mL×3) で洗浄した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮して、tert-ブチル4-((1R, 2R)-2-(((2R, 4R, 5R, 6R)-5-(((2S, 3R, 4S, 6R)-3-(ベンゾイルオキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) オキシ)-4-メトキシ-2, 4-ジメチル-6-(2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-4 H-1, 3-ジオキシン-6-イル) ヘプチル) (メチル) アミノ)-1, 3-ジヒドロキシプロピル) ピペリジン-1-カルボキシレート (17 mg) を、白色発泡固形物として得た。ベンゾイル基を、CH₃OH中55℃で7時間加熱条件下でのメタノール分解によって除去した。反応物をLCMSによって監視し、生成物への完全な変換を示した。メタノールを真空下で濃縮し、化合物をHPLCで精製して、(3R, 6R, 8R, 9R, 10R)-3-((R)-1-(シクロプロピルメチル) ピペリジン-4-イル) (ヒドロキシ) メチル)-9-(((2S, 3R, 4S, 6R)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-6-メチルテトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) オキシ)-8-メトキシ-4, 6, 8, 10, 12, 12-ヘキサメチル-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-11, 13-ジオン (化合物23) を、そのギ酸塩の白色固形物として得た (9.2 mg、2工程にわたって40%)。¹H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) δ 8.45 (s, 3H), 4.71 (s, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.33-4.17 (m, 1H), 4.08-3.84 (m, 3H), 3.79-3.61 (m, 4H), 3.46 (dd, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.06 (dd, 3H), 3.02-2.90 (m, 6H), 2.83 (d, 6H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.86 (dd, 2H), 1.80 (d, 2H), 1.71 (d, 1H), 1.57-1.45 (m, 3H), 1.45-1.36 (m, 9H), 1.33 (t, 3H), 1.11 (ddd, 3H), 0.75 (d, 2H), 0.40 (d, 2H)。

【0588】

中間体I17またはI18を用いたスキーム14で上述したものと同様の合成手順を使用して、以下の化合物を調製した。

10

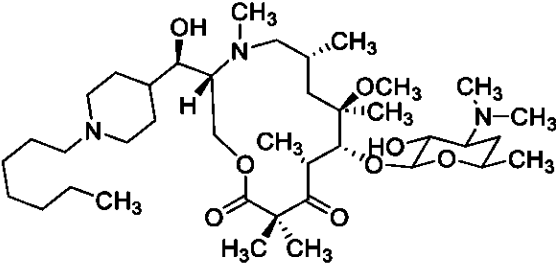
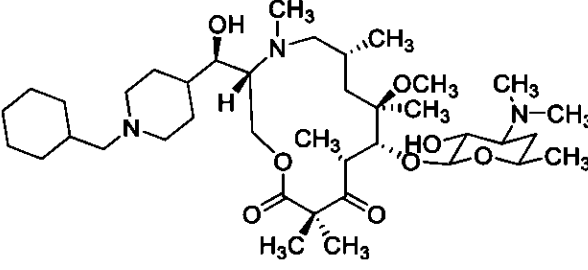
20

30

40

50

【表 6 - 1】

化合物	特性評価
2 2 	^1H NMR (600 MHz, メタノール-d_4) δ 8.52 (s, 3H), 4.43 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.13–3.87 (m, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.46–3.36 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.10 (d, 1H), 3.02–2.80 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.53 (s, 2H), 2.03–1.94 (m, 6H), 1.94–1.77 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.51–1.40 (m, 10H), 1.37 (s, 6H), 1.31 (d, 6H), 1.09 (s, 6H), 0.91 (t, 3H)。
2 5 	^1H NMR (600 MHz, メタノール-d_4) δ 8.39 (s, 3H), 4.71 (d, 1H), 4.53–4.36 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.99 (dd, 2H), 3.78–3.67 (m, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.46 (dt, 2H), 3.43–3.35 (m, 3H), 3.28–3.21 (m, 1H), 3.20–3.12 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.01–2.87 (m, 3H), 2.83 (s, 6H), 3.01 (s, 1H), 2.08–1.93 (m, 4H), 1.90–1.65 (m, 10H), 1.51 (dt, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.33 (d, 9H), 1.22 (dd, 3H), 1.04 (dd, 6H)。

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

化合物	特性評価
24	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.49 (s, 3H), 4.59 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.96 (s, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.46 (dd, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.22-3.14 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.88 (s, 6), 2.80 (s, 2H), 2.02 (d, 2H), 1.91 (t, 3H), 1.81-1.64 (m, 6H), 1.52 (d, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (d, 3H)。
26	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.44 (s, 3H), 4.47 (d, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.25 (t, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.79-3.61 (m, 2H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.40 (t, 3H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.13-2.87 (m, 6H), 2.84 (s, 6H), 2.22 (s, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.97 (d, 3H), 1.81 (d, 3H), 1.70-1.59 (m, 5H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.39 (m, 6H), 1.32 (t, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.75 (d, 2H), 0.42 (d, 2H)。
28	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.44 (s, 3H), 4.47 (t, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.73 (dt, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.46 (dd, 2H), 3.44-3.34 (m, 3H), 3.28 (d, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.13 (d, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.80 (s, 6H),

10

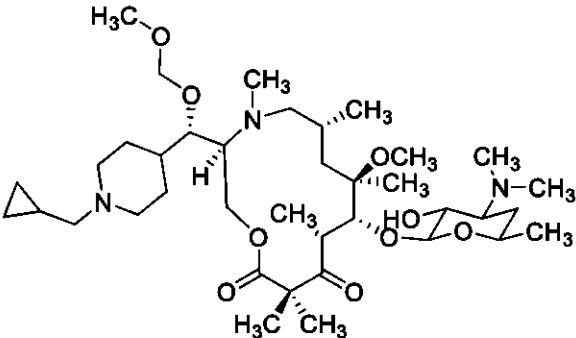
20

30

40

50

【表 6 - 3】

化合物	特性評価
	2. 1 1 (d d, 2 H), 2. 0 3 (d, 2 H), 1. 9 0 (d, 2 H), 1. 8 6 - 1. 7 4 (m, 2 H), 1. 7 0 (s, 3 H), 1. 6 1 (s, 3 H), 1. 5 2 (d d, 2 H), 1. 3 9 (s, 6 H), 1. 3 3 (d, 3 H), 1. 2 2 (d, 3 H), 1. 0 2 (s, 3 H), 0. 8 5 (d, 2 H), 0. 5 3 - 0. 4 4 (m, 2 H)。
2 9 	¹H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) δ 8. 4 5 (s, 3 H), 4. 8 0 (s, 2 H), 4. 7 2 (s, 1 H), 4. 4 8 (d, 1 H), 4. 3 6 - 4. 2 9 (m, 1 H), 4. 2 5 (d, 1 H), 3. 9 2 (s, 1 H), 3. 8 1 - 3. 6 9 (m, 2 H), 3. 6 6 (d, 2 H), 3. 6 4 (s, 3 H), 3. 5 2 (s, 1 H), 3. 4 5 (d d, 2 H), 3. 4 3 - 3. 3 3 (m, 3 H), 3. 2 5 (d, 1 H), 3. 0 0 (s, 3 H), 2. 9 2 (d, 2 H), 2. 8 1 (s, 6 H), 2. 1 9 (s, 1 H), 2. 0 3 (d, 3 H), 1. 9 0 (d, 2 H), 1. 7 8 (d, 2 H), 1. 6 9 (s, 1 H), 1. 6 2 (s, 3 H), 1. 5 2 (d d, 2 H), 1. 3 9 (s, 6 H), 1. 3 3 (d, 3 H), 1. 1 6 (s, 2 H), 1. 0 4 (d, 3 H), 0. 8 2 (d, 2 H), 0. 4 7 (d d, 2 H)。

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

化合物	特性評価
27	¹H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) δ 8.44 (s, 3H), 4.46 (dd, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.57–3.44 (m, 4H), 3.44–3.36 (m, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.99 (d, 3H), 2.94 (d, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.22 (s, 1H), 2.07–2.01 (m, 3H), 1.96 (d, 2H), 1.90–1.74 (m, 2H), 1.68 (d, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.53 (dd, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.39 (s, 6H), 1.35 (d, 6H), 1.33 (d, 6H), 1.05 (d, 3H).

10

20

【0589】

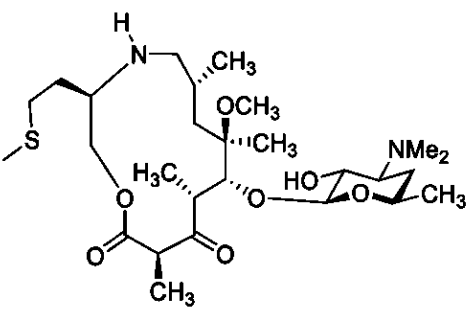
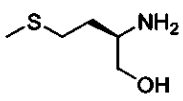
示されたアミノアルコールを用いたスキーム1でのS1-5-I1-1の調製について上述したものと同様の合成手順を使用して、以下の化合物を調製した。合成を上記のベンゾイル基の脱保護によって完了した。

30

40

50

【表 7 - 1】

化合物	アミノアルコール	特性評価
 202		¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.43 (s, 2H), 4.62 (td, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.72 (dq, 1H), 3.57 (dtt, 1H), 3.54-3.40 (m, 3H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.27-3.19 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.91 (d, 2H), 2.81 (s, 5H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.61 (dt, 1H), 2.12 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 2.10-1.98 (m, 3H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H), 1.36 (d, 3H),

10

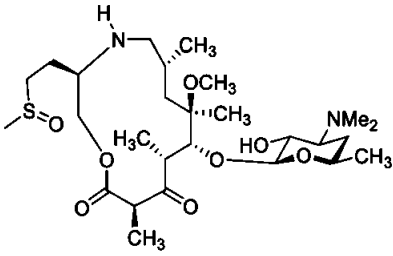
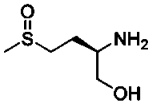
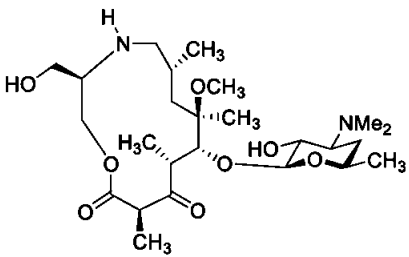
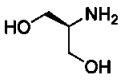
20

30

40

50

【表 7 - 2】

化合物	アミノアルコール	特性評価
 203		1.34-1.27 (m, 8 H), 1.06 (d, 3 H)。 ¹H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) δ 8.45 (s, 4 H), 4.58 (s, 1 H), 4.42 (dd, 2 H), 4.39-4.29 (m, 3 H), 4.21 (dd, 2 H), 3.87 (s, 1 H), 3.74-3.69 (m, 2 H), 3.47-3.42 (m, 2 H), 3.35 (s, 1 H), 3.04-2.96 (m, 3 H), 2.88 (d, 3 H), 2.79 (s, 5 H), 2.69 (d, 1 H), 2.67 (d, 3 H), 2.35 (d, 1 H), 2.15 (s, 1 H), 2.12 (d, 1 H), 2.09 (s, 1 H), 2.01 (d, 3 H), 1.93 (s, 1 H), 1.82 (s, 1 H), 1.71-1.57 (m, 4 H), 1.56-1.44 (m, 4 H), 1.38 (d, 2 H), 1.35 (s, 1 H), 1.34-1.25 (m, 14 H), 1.10 (t, 2 H), 1.01 (d, 3 H)。
 204		¹H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) δ 8.49 (s, 1 H), 4.53 (dd, 1 H), 4.43 (dd, 1 H), 4.40-4.31 (m, 1 H), 4.24 (d, 1 H), 3.86-3.78 (m, 1 H), 3.78-3.68 (m, 2 H), 3.52-3.45 (m, 2 H), 3.44 (d, 1 H), 3.36 (dddd, 1 H), 3.18 (dd, 1 H), 2.91 (s, 2 H), 2.83 (d, 1 H), 2.79 (s, 5 H), 2.68 (t, 1 H),

10

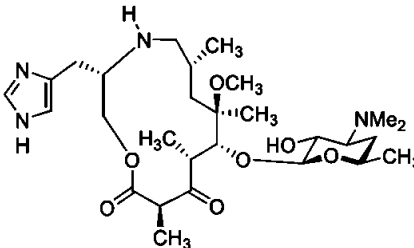
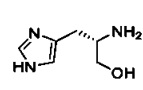
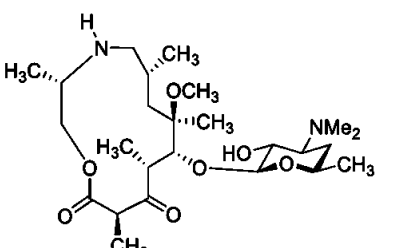
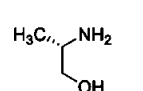
20

30

40

50

【表 7 - 3】

化合物	アミノアルコール	特性評価
		2. 0 2 (d d d, 2 H), 1. 7 9 - 1. 6 7 (m, 2 H), 1. 5 6 - 1. 4 5 (m, 2 H), 1. 3 8 - 1. 2 4 (m, 1 3 H), 1. 0 9 - 1. 0 3 (m, 3 H)。
 2 0 5		¹ H NMR (6 0 0 M H z, メタノール-d 4) δ 8. 3 4 (s, 1 H), 7. 7 3 (d, 1 H), 7. 0 6 (s, 1 H), 4. 4 7 - 4. 3 7 (m, 2 H), 4. 3 2 (d d d, 1 H), 4. 1 3 (d, 1 H), 3. 9 4 (q, 1 H), 3. 7 3 (d d d, 2 H), 3. 5 7 (d q, 1 H), 3. 4 5 (d d, 1 H), 3. 4 2 - 3. 3 6 (m, 1 H), 3. 2 2 - 3. 1 7 (m, 1 H), 3. 0 6 - 2. 8 8 (m, 4 H), 2. 8 2 (d, 7 H), 2. 1 3 (s, 1 H), 2. 0 6 - 2. 0 0 (m, 1 H), 1. 7 3 (d d, 1 H), 1. 6 5 (d d, 1 H), 1. 5 6 - 1. 4 5 (m, 2 H), 1. 3 6 - 1. 2 9 (m, 5 H), 1. 2 9 - 1. 2 3 (m, 5 H), 1. 0 9 (d, 3 H)。
 2 0 6		¹ H NMR (6 0 0 M H z, メタノール-d 4) δ 8. 4 5 (s, 2 H), 5. 4 8 (s, 1 H), 4. 4 7 - 4. 3 6 (m, 2 H), 4. 3 0 (d d d, 1 H), 4. 1 4 (d, 1 H), 3. 7 5 - 3. 6 8 (m, 1 H), 3. 6 1 - 3. 5 3 (m, 2 H), 3. 4 3 (d d, 1 H), 3. 3 7 - 3. 3 2 (m, 1 H), 3. 0 6 - 2. 9 9 (m, 1 H), 2. 9 4 - 2. 8 4 (m, 3 H), 2. 7 8 (s, 5 H), 2. 1 1 - 2. 0 5 (m, 1 H), 2. 0 1 (d

10

20

30

40

50

化合物	アミノアルコール	特性評価
		d d, 1 H), 1. 7 2-1. 6 2 (m, 2 H), 1. 4 9 (t d, 2 H), 1. 3 7-1. 2 3 (m, 1 4 H), 1. 1 4-1. 0 5 (m, 3 H)。
 2 0 7		¹ H NMR (6 0 0 M H z, メタノール-d 4) δ 8. 4 3 (s, 2 H), 4. 4 9-4. 3 8 (m, 2 H), 4. 2 4-4. 1 6 (m, 2 H), 3. 7 0 (d q d, 1 H), 3. 5 5 (t t, 1 H), 3. 4 8-3. 4 0 (m, 2 H), 3. 4 0-3. 3 3 (m, 1 H), 3. 2 1 (d t, 1 H), 2. 8 9 (d, 2 H), 2. 7 8 (s, 5 H), 2. 6 5 (d d, 1 H), 2. 0 0 (d d d, 2 H), 1. 7 2-1. 6 8 (m, 1 H), 1. 5 4-1. 5 0 (m, 1 H), 1. 5 0-1. 4 4 (m, 1 H), 1. 4 1 (d, 1 H), 1. 3 6-1. 2 4 (m, 1 2 H), 1. 0 4 (d, 3 H)。
 2 0 8		¹ H NMR (6 0 0 M H z, メタノール-d 4) δ 8. 4 9 (s, 3 H), 7. 3 5 (t, 2 H), 7. 3 2-7. 2 5 (m, 3 H), 4. 4 2 (d, 1 H), 4. 3 0-4. 2 2 (m, 2 H), 4. 1 1 (d, 1 H), 3. 9 1 (q, 1 H), 3. 7 4-3. 6 8 (m, 1 H), 3. 6 4 (s, 1 H), 3. 5 8-3. 5 0 (m, 1 H), 3. 4 3 (d d, 1 H), 3. 2 4-3. 1 8 (m, 1 H), 3. 0 7 (d d, 1 H), 2. 9 9 (d, 1 H), 2. 8 1 (d, 3 H), 2. 7 6 (s, 5 H), 2. 0 2-1. 9 9 (m, 1 H), 1. 7 3 (d d, 1 H), 1. 5 8-1. 5 1 (m, 1 H), 1. 5 1

40

【表 7 - 5】

化合物	アミノアルコール	特性評価
		-1.42 (m, 2H), $1.34-1.27$ (m, 7H), 1.26 (d, 2H), 1.22 (d, 2H), $1.07-1.00$ (m, 3H)。
209		^1H NMR (600 MHz, メタノール- d_4) δ 8.42 (s, 2H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.81-6.74 (m, 2H), 4.44 (d, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.25 (ddd, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.76-3.68 (m, 2H), 3.54 (ddd, 1H), 3.48-3.32 (m, 3H), 3.08 (dt, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.88 (dd, 1H), 2.85-2.79 (m, 7H), 2.76 (dd, 1H), 2.02 (q, 2H), 1.72 (dd, 1H), 1.62 (dt, 1H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.36-1.24 (m, 9H), 1.23 (s, 2H), 1.13-1.03 (m, 3H)。
210		^1H NMR (600 MHz, メタノール- d_4) δ 8.49 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.99 (dt, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 4.00 (q, 1H), 3.75-3.67 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.47-3.30 (m, 10H), 3.08 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.78 (d, 7H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.75 (ddt, 2H), 1.66 (ddt, 1

10

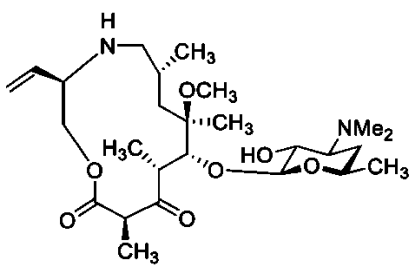
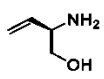
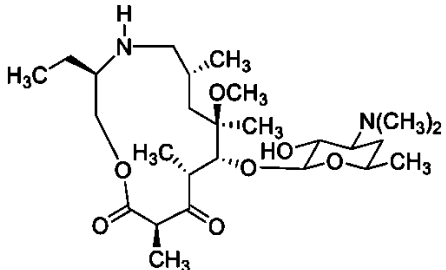
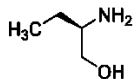
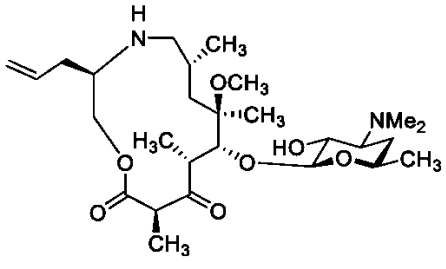
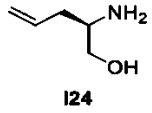
20

30

40

50

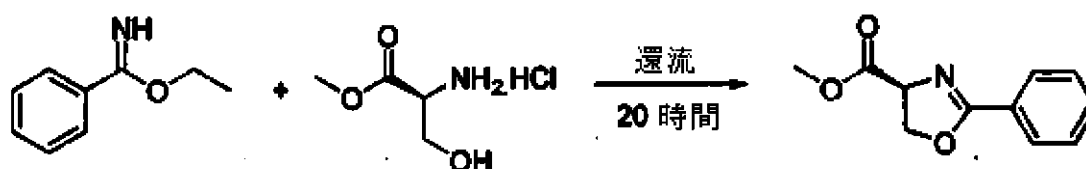
【表 7 - 7】

化合物	アミノアルコール	特性評価
 213		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, メタノール- d_4) δ 8.35 (s, 2H), 5.78 (dt, 1H), 5.62–5.55 (m, 2H), 4.46–4.39 (m, 2H), 4.39–4.32 (m, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.97 (p, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.60–3.52 (m, 1H), 3.45 (dd, 1H), 3.39 (dd, 1H), 3.36–3.31 (m, 1H), 2.95–2.90 (m, 1H), 2.87 (d, 2H), 2.81 (s, 4H), 2.78 (d, 1H), 1.70 (dd, 1H), 1.59 (d, 1H), 1.52 (q, 1H), 1.37–1.30 (m, 5H), 1.30–1.25 (m, 5H), 1.04 (d, 3H)。
 215		MS (ESI-AP I, m/z): $[M+2H]^{2+} = 251.3$
 222	 124	MS (ESI-AP I, m/z): $[M+2H]^{2+} = 257.3$

【0590】

スキーム15.

【化359】



10

20

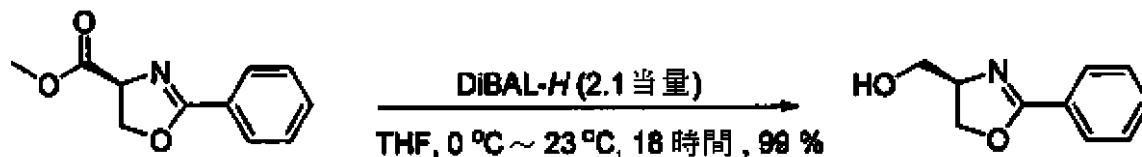
30

40

50

Ｌ－セリンメチルエステル塩酸塩（１０ｇ、５２．６ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン（１００ｍＬ）溶液に、ベンズイミド酸メチル（８．５ｇ、６２．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０時間還流加熱し、冷却し、珪藻土を通して濾過し、濃縮乾固させて、半固体物質としてメチル（Ｓ）－２－フェニル－４，５－ジヒドロオキサゾール－４－カルボキシレート（１０．５ｇ、８２％）を得た。

【化３６０】



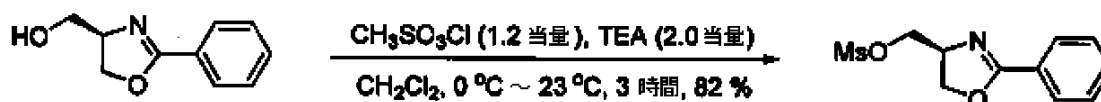
10

【０５９１】

－７８℃のメチル（Ｓ）－２－フェニル－４，５－ジヒドロオキサゾール－４－カルボキシレート（１０．５ｇ、５１．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５０ｍＬ）の攪拌溶液に、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（１４．５５ｍＬ、１０２ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加し、次いで室温で一晩攪拌した。反応物を、エステルのアルデヒドへの完全な還元を示すＴＬＣによって監視した。反応物を酒石酸ナトリウムカリウム（５０ｍＬ）の飽和溶液で同じ温度で中和し、 CH_2Cl_2 （１００ｍＬ）を添加し、反応物を２３℃で層分離するまで攪拌した。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 （５０ｍＬ×３）で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して（Ｒ）－（２－フェニル－４，５－ジヒドロオキサゾール－４－イル）メタノールを無色油状物として得た（９ｇ、９５％）。

20

【化３６１】

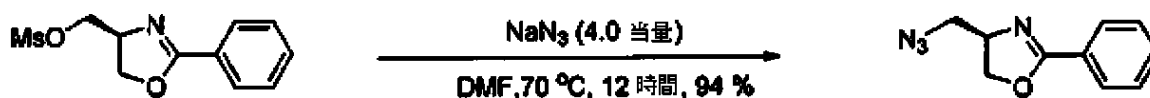


【０５９２】

２３℃の２５０ｍＬ丸底フラスコ内の（Ｒ）－（２－フェニル－４，５－ジヒドロオキサゾール－４－イル）メタノール（４ｇ、２２．５７ｍｍｏｌ）の CH_2Cl_2 （１００ｍＬ）の攪拌溶液に、トリエチルアミン（４．５７ｇ、４５．１ｍｍｏｌ）及び塩化メタンズルホニル（３．１０ｇ、２７．１ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加し、次いで３時間攪拌した。反応物を冷水（５０ｍＬ）で同じ温度で中和し、 CH_2Cl_2 （５０ｍＬ）を添加した。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 （５０ｍＬ×３）で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、（Ｓ）－（２－フェニル－４，５－ジヒドロオキサゾール－４－イル）メチルメタンズルホネートを無色油状物として得た（４．７５ｇ、８２％）。

30

【化３６２】



40

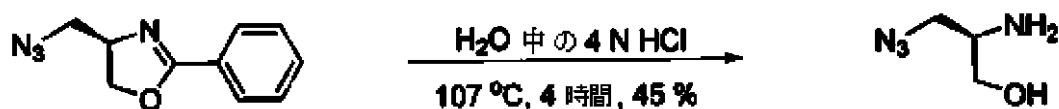
【０５９３】

（Ｓ）－（２－フェニル－４，５－ジヒドロオキサゾール－４－イル）メチルメタンズルホネート（４．８ｇ、１８．８８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）の攪拌溶液に、アジ化ナトリウム（４．８９ｇ、７５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を７０℃に一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、冷水（２０ｍＬ）及び EtOAc （２００ｍＬ）を反応混合物に添加した。有機層を分離し、水層を EtOAc （２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュ

50

ユカラムクロマトグラフィーによって精製して (R) - 4 - (アジドメチル) - 2 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロオキサゾールを無色油状物として得た (3.7 g、94%)。

【化363】



【0594】

(R) - 4 - (アジドメチル) - 2 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロオキサゾール (3.8 g、18.79 mmol) の 4 N の HCl 溶液を、加熱条件下、107°C で 3 時間撹拌した。次いで、反応物を MeOH で希釈し、濃縮した。残渣を MeOH 中に溶解させ、アンバーリスト (OH) 樹脂を通して濾過した。樹脂を MeOH で十分に洗浄し、溶媒を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、(R) - 2 - アミノ - 3 - アジドプロパン - 1 - オールを無色油状物として得た (1 g、45%)。

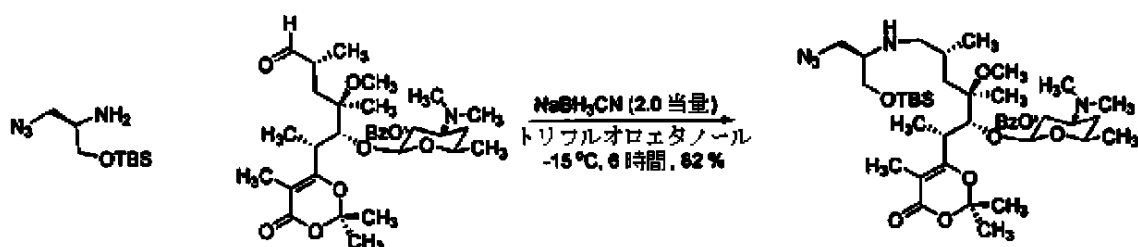
【化364】



【0595】

23°C の (R) - 2 - アミノ - 3 - アジドプロパン - 1 - オール (1 g、12.3 mmol) の CH_2Cl_2 (15 mL) の撹拌溶液に、DIPEA (2.3 g、25.12 mmol) 及び塩化メタンスルホニル (0.72 g、12.41 mmol) を反応混合物にゆっくりと添加し、これを 2 時間撹拌した。次いで反応物を冷水 (50 mL) で中和し、 CH_2Cl_2 (20 mL) を添加した。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (50 mL $\times$ 3) で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、(R) - 1 - アジド - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロパン - 2 - アミンを無色油状物として得た (1.47 g、91%)。

【化365】

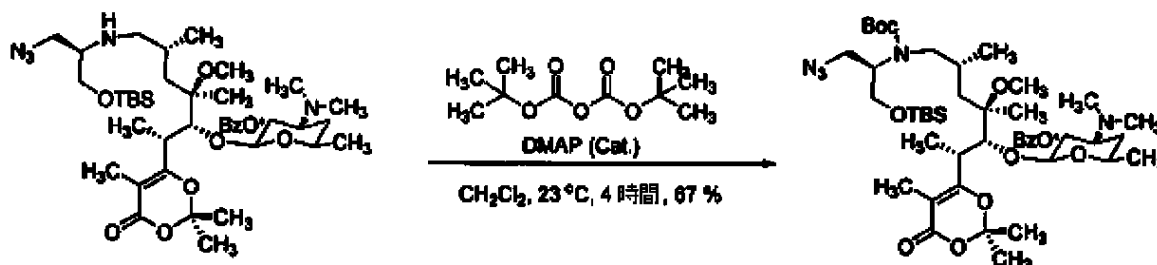


【0596】

-15°C の (R) - 1 - アジド - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロパン - 2 - アミン (0.315 g、1.605 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.202 g、3.21 mmol) のトリフルオロエタノール (20 mL) の撹拌溶液に、(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3R, 4R, 6R) - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 2 - (2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 4H - 1, 3 - ジオキシシ - 6 - イル) ヘプタン - 3 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (0.946 g、1.605 mmol) をゆっくりと添加し、反応混合物を 6 時間撹拌した。反応物を CH_2Cl_2 (30 mL) で希釈し、同じ温度で冷水 (20 mL) で中和した。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (20 mL $\times$ 3) で洗浄した。合わせた有機層を、ブライン

で洗浄し、有機層を、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、(2S, 3R, 4S, 6R)-2-((2R, 3R, 4R, 6R)-7-((R)-1-アジド-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-メトキシ-4, 6-ジメチル-2-(2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-4H-1, 3-ジオキシン-6-イル)ヘプタン-3-イル)オキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエートを白色発泡固形物として得た(558g、82%)。

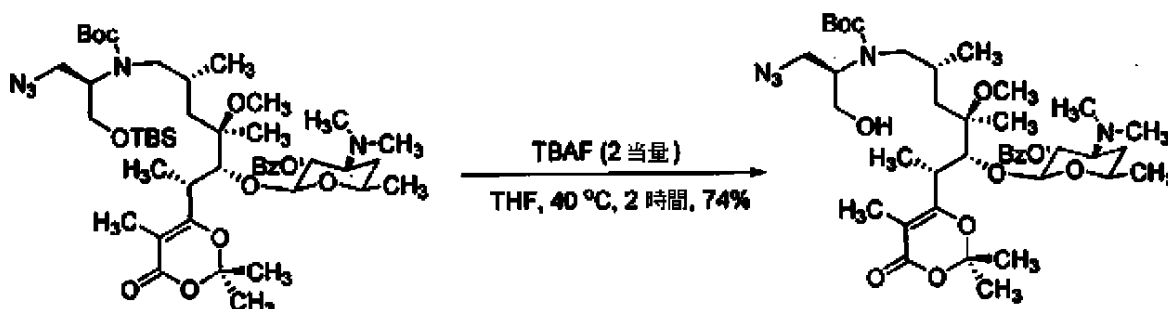
【化 3 6 6】



【 0 5 9 7 】

23℃の(2S, 3R, 4S, 6R)-2-((2R, 3R, 4R, 6R)-7-((R)-1-アジド-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-メトキシ-4,6-ジメチル-2-(2,2,5-トリメチル-4-オキソ-4H-1,3-ジオキシン-6-イル)ヘプタン-3-イル)オキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート(558g、1.47mmol)のCH₂Cl₂(30 mL)の攪拌溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボネート(22.91g、105mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を4分間攪拌した。次いで反応物を冷水(50mL)で中和し、CH₂Cl₂(50mL)を添加した。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(50mL×3)で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、(2S, 3R, 4S, 6R)-2-((2R, 3R, 4R, 6R)-7-((R)-1-アジド-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メトキシ-4,6-ジメチル-2-(2,2,5-トリメチル-4-オキソ-4H-1,3-ジオキシン-6-イル)ヘプタン-3-イル)オキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエートを無色油状物として得た(354g、67%)。

【化 3 6 7】

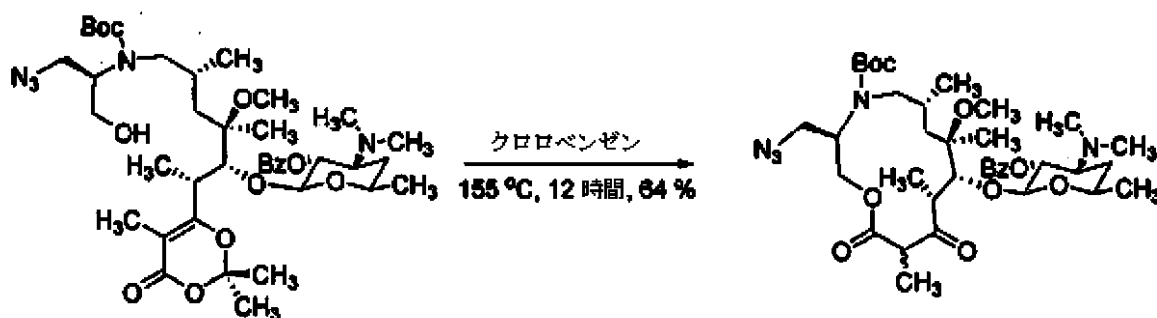


【 0 5 9 8 】

23℃の(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((2R, 3R, 4R, 6R) - 7 - ((R) - 1 - アジド - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロパン - 2 - イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチル - 2 - (2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 4H - 1, 3 - ジオキシシン - 6 - イル

ヘプタン-3-イル)オキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート(354mg、1.14mmol)のTHF(10mL)の攪拌溶液に、TBAF(1.4mL、2.28mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を4分間攪拌した。次いで反応物を冷水(50mL)で中和し、EtOAc(50mL)を添加した。有機層を分離し、水層をEtOAc(50mL×3)で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、(2S, 3R, 4S, 6R)-2-(((2R, 3R, 4R, 6R)-7-((R)-1-アジド-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メトキシ-4,6-ジメチル-2-(2,2,5-トリメチル-4-オキソ-4H-1,3-ジオキシン-6-イル)ヘプタン-3-イル)オキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエートを無色油状物として得た(234mg、74%)。

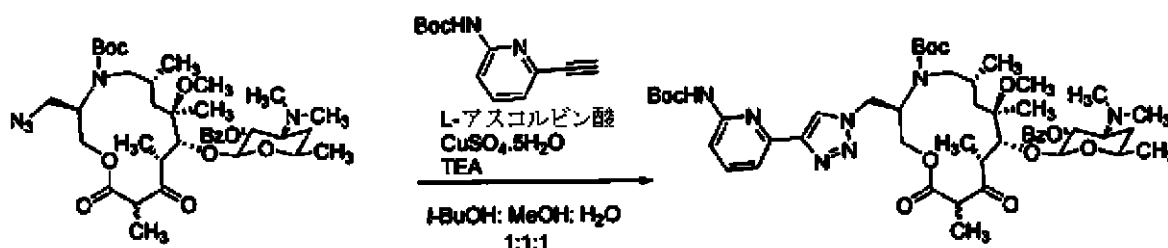
【化368】



【0599】

(2S, 3R, 4S, 6R)-2-(((2R, 3R, 4R, 6R)-7-((R)-1-アジド-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メトキシ-4,6-ジメチル-2-(2,2,5-トリメチル-4-オキソ-4H-1,3-ジオキシン-6-イル)ヘプタン-3-イル)オキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート(120mg、0.204mmol)をアルゴン下でトルエンと4回共沸乾燥させ、高真空下に置いた。2Lの丸底フラスコを火炎乾燥させ、23℃に冷ました。化合物をクロロベンゼン(893mL)と共に室温でフラスコ内に移した。反応溶液をアルゴンで30分間脱気し、還流冷却器を取り付けた。真空を30秒間適用し、アルゴンでバックフィルした(3回繰り返した)。反応混合物を油浴中で150℃まで12時間加熱した。反応物を室温で攪拌させた後、クロロベンゼンを高真空下で留去させた。粗物質を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル-(3R, 6R, 8R, 9R, 10R)-3-(アジドメチル)-9-(((2S, 3R, 4S, 6R)-3-(ベンゾイルオキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-8-メトキシ-6,8,10,12-テトラメチル-11,13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-4-カルボキシレートを得た(110mg、64%)。

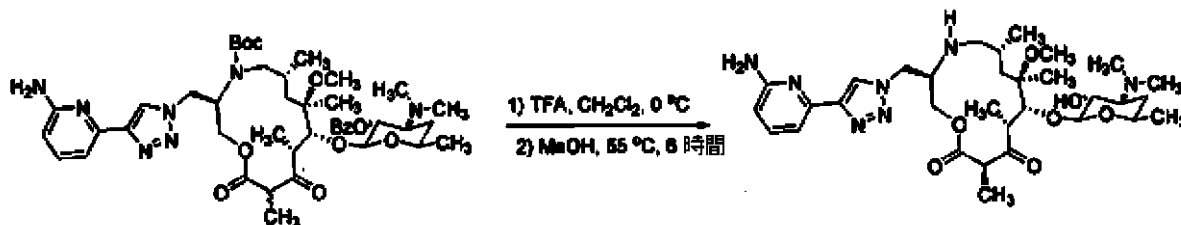
【化369】



【0600】

23℃のtert-ブチル(3R, 6R, 8R, 9R, 10R)-3-(アジドメチル)-9-(((2S, 3R, 4S, 6R)-3-(ベンゾイルオキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-8-メトキシ-6, 8, 10, 12, -テトラメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-4-カルボキシレート(100mg、0.0743mmol)、tert-ブチル(6-エチニルピリジン-2-イル)カルバメート(30mg、0.0743mmol)及びL-アスコルビン酸(110mg、0.0793mmol)のt-ブタノール:MeOH:H₂O(1:1:1)(10mL)の攪拌溶液に、CuSO₄・5H₂O(0.02ml、1.03mmol)及びTEA(30mg、0.0743mmol)を添加した。反応物を12時間攪拌し、次いで冷水(50mL)で中和した。CH₂Cl₂(50mL)を添加した。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(50mL×3)で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル(3R, 6R, 8R, 9R, 10R)-9-(((2S, 3R, 4S, 6R)-3-(ベンゾイルオキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3-((4-(6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)-8-メトキシ-6, 8, 10, 12, -テトラメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-4-カルボキシレートを、無色油状物として得た(87mg、粗物液状として)。

【化370】



【0601】

0℃のtert-ブチル(3R, 6R, 8R, 9R, 10R)-3-((4-(6-アミノピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)-9-(((2S, 3R, 4S, 6R)-3-(ベンゾイルオキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-8-メトキシ-6, 8, 10, 12, -テトラメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-4-カルボキシレート(87mg、0.053mmol)のCH₂Cl₂(2mL)の攪拌溶液に、TFA(0.34mL、0.648mmol)を添加し、反応物を23℃で6時間攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂(5mL)で希釈し、NaHCO₃の飽和溶液で中和した。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂(20mL×3)で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、(2S, 3R, 4S, 6R)-2-(((3R, 6R, 8R, 9R, 10R)-3-((4-(6-アミノピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)-8-メトキシ-6, 8, 10, 12, -テトラメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-9-イル)オキシ)-4-(ジメチルアミノ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ベンゾエートを得た(38mg、粗物)。

【0602】

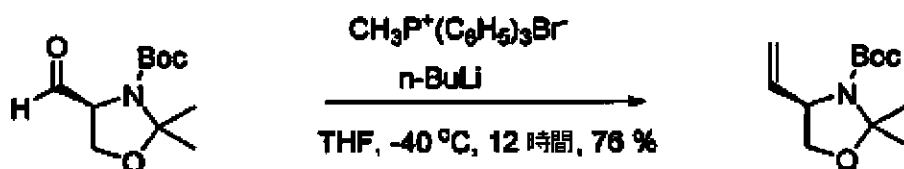
(2S, 3R, 4S, 6R)-2-(((3R, 6R, 8R, 9R, 10R)-3-((4-(6-アミノピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)

メチル) - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, - テトラメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (38 mg, 0.0173 mmol) の MeOH (1 mL) の攪拌溶液を、55℃で7時間加熱した。反応物を濃縮し、生成物を HPLC によって精製して、(3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - ((4 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)メチル) - 9 - ((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, - テトラメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (化合物 219) を、白色固形物として得た (9 mg, 2 工程にわたって 40%。¹H NMR (600 MHz, メタノール - d₄) δ 7.53 (t, 2H), 7.25 (d, 2H), 6.54 (d, 2H), 4.87 (d, 3H), 4.56 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.87 (q, 1H), 3.72 (t, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.36 - 3.30 (m, 2.5H), 2.85 (s, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 9H), 0.95 (t, 3H)。

【0603】

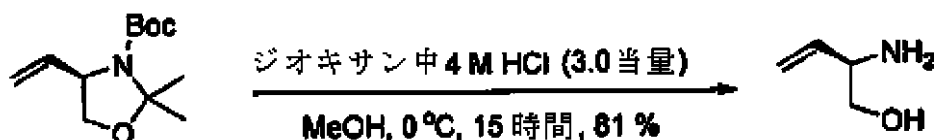
スキーム 16.

【化 371】



-40℃の $\text{CH}_3\text{P}^+(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Br}^-$ (4.2 g, 19.2 mmol) の THF の攪拌溶液に、*n*-ブチルリチウム (8.9 mL, 4 M, 19.2 mmol) を添加した。反応混合物を 30 分間攪拌し、反応物の色は、橙赤色に変化した。30 分間後、Garner アルデヒド (1.7 g, 9.1 mmol) を、THF で希釈して反応混合物に添加し、12 時間攪拌した。水を添加し、反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈した。有機層を分離し、水層を EtOAc (20 mL × 3) で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (R) - 2, 2 - ジメチル - 4 - ビニルオキサゾリジン - 3 - カルボキシレート を濃厚な物液状として得た (1.52 g, 87%)。

【化 372】



【0604】

0℃の tert-ブチル (R) - 2, 2 - ジメチル - 4 - ビニルオキサゾリジン - 3 - カルボキシレート (1.52 g, 8.12 mmol) のメタノールの攪拌溶液に、ジオキサン中の HCl (4 mL, 4 M, 36.3 mmol) を添加した。反応混合物を 23℃で 15 時間攪拌した。メタノールを真空下で除去し、反応混合物を CH_2Cl_2 (15 mL) で希釈し、 NaHCO_3 の飽和溶液で中和した。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (20 mL × 3) で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して (R) - 2 - アミノブタ - 3 - エン - 1 - オール を濃厚物液状として得た (890 mg, 81%)。

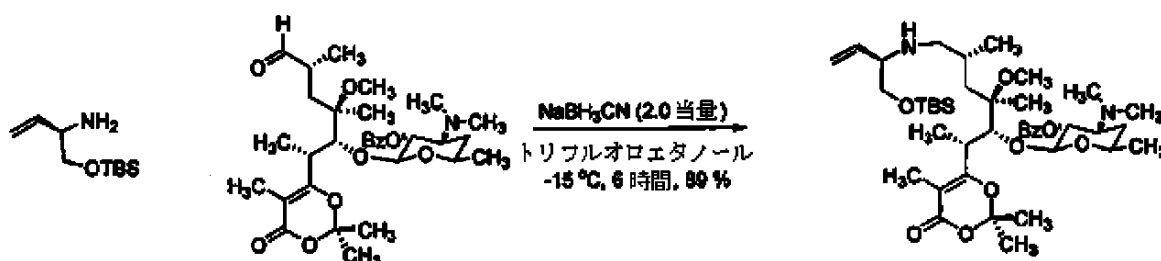
【化 3 7 3】



【0 6 0 5】

0 °C の (R) - 2 - アミノブタ - 3 - エン - 1 - オール (890 mg、3.45 mmol) の CH_2Cl_2 (20 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (1.5 mL、6.48 mmol) 及び tert - ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (0.458 mL、3.87 mmol) を添加した。反応混合物を 23 °C で 6 時間攪拌した。6 時間後、反応混合物を CH_2Cl_2 (5 mL) で希釈し、 NaHCO_3 の飽和溶液で中和した。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (20 mL $\times$ 3) で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、(R) - 1 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) ブタ - 3 - エン - 2 - アミンを無色液状物として得た (1.32 g、91%)。

【化 3 7 4】



【0 6 0 6】

-15 °C の (R) - 1 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) ブタ - 3 - エン - 2 - アミン (0.315 g、2.605 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.202 g、5.32 mmol) のトリフルオロエタノール (20 mL) の攪拌溶液に、(2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (((2R, 3R, 4R, 6R) - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 2 - (2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 4H - 1, 3 - ジオキシ - 6 - イル) ヘプタン - 3 - イル) オキシ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (0.946 g、2.605 mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物を 6 時間攪拌した。反応物を、 CH_2Cl_2 (30 mL) で希釈し、同じ温度で冷水 (20 mL) で中和した。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (20 mL $\times$ 3) で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((2R, 3R, 4R, 6R) - 7 - (((R) - 1 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) ブタ - 3 - エン - 2 - イル) アミノ) - 4 - メトキシ - 4, 6 - ジメチル - 2 - (2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 4H - 1, 3 - ジオキシ - 6 - イル) ヘプタン - 3 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエートを白色発泡固形物として得た (1.168 g、82%)。

10

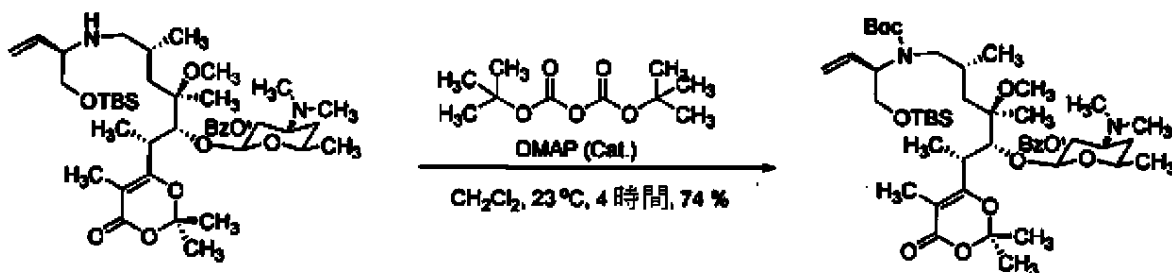
20

30

40

50

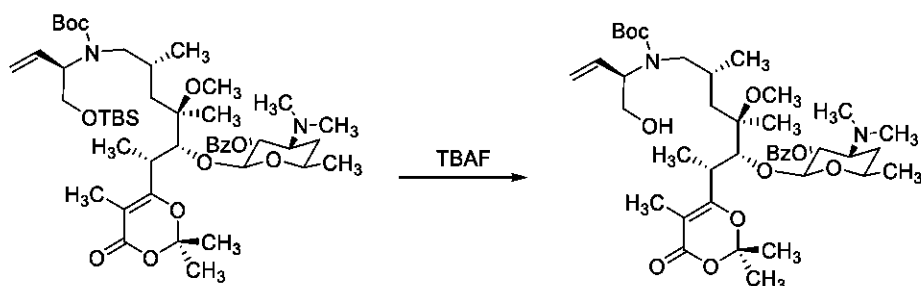
【化 3 7 5】



【0 6 0 7】

23°C の(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((2R, 3R, 4R, 6R) - 7 - ((R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ブター-3-エン-2-イル) アミノ) - 4 - メトキシ-4, 6 - ジメチル-2 - (2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-4H-1, 3-ジオキシシ-6-イル) ヘプタン-3-イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート (1.065 g、3.21 mmol) の CH_2Cl_2 (30 mL) の攪拌溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボネート (1.131 g、5.13 mmol) を添加した。反応混合物を4分間攪拌した。反応物を冷水 (50 mL) で同じ温度で中和し、続いて CH_2Cl_2 (50 mL) を添加した。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (50 mL $\times$ 3) で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((2R, 3R, 4R, 6R) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) (R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ブター-3-エン-2-イル) アミノ) - 4 - メトキシ-4, 6 - ジメチル-2 - (2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-4H-1, 3-ジオキシシ-6-イル) ヘプタン-3-イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエートを発泡固形物として得た (0.743 g、74%)。

【化 3 7 6】

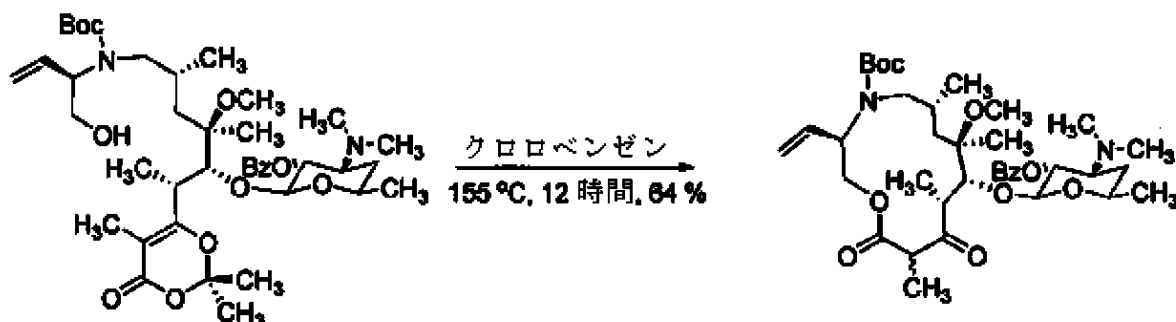


【0 6 0 8】

23°C の(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((2R, 3R, 4R, 6R) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) (R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ブター-3-エン-2-イル) アミノ) - 4 - メトキシ-4, 6 - ジメチル-2 - (2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-4H-1, 3-ジオキシシ-6-イル) ヘプタン-3-イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート (0.743 g、1.13 mmol) の THF (20 mL) の攪拌溶液に、TBAF (2.2 mL、2.1 mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物を4分間攪拌した後、反応物を 40°C で2時間加熱した。次いで、反応物を冷水 (50 mL) で中和し、続いて EtOAc (50 mL) を添加した。有機層を分離し、水層を EtOAc (50 mL $\times$ 3) で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、有機層を、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで

精製して、(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((2R, 3R, 4R, 6R) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) ((R) - 1-ヒドロキシブター-3-エン-2-イル) アミノ) - 4-メトキシ-4, 6-ジメチル-2- (2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-4H-1, 3-ジオキシン-6-イル) ヘプタン-3-イル) オキシ) - 4- (ジメチルアミノ) - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエートを無色油状物として得た (0.584 g、84%)。

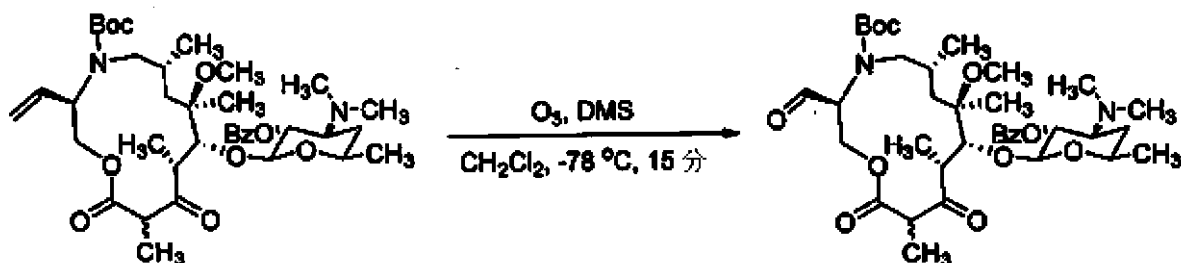
【化377】



【0609】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((2R, 3R, 4R, 6R) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル ((R) - 1-ヒドロキシブター-3-エン-2-イル) アミノ) - 4-メトキシ-4, 6-ジメチル-2- (2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-4H-1, 3-ジオキシン-6-イル) ヘプタン-3-イル) オキシ) - 4- (ジメチルアミノ) - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾエート (0.543 mg、0.804 mmol) をアルゴン下でトルエンと4回共沸乾燥させ、高真空下に置いた。2 Lの丸底フラスコを火炎乾燥させ、23 °Cに冷ました。化合物をクロロベンゼン (993 mL) と共に室温でフラスコ内に移した。反応溶液をアルゴンで30分間脱気し、還流冷却器を取り付けた。真空を30秒間適用し、アルゴンでバックフィルした (3回繰り返した)。反応混合物を油浴中で150 °Cまで12時間加熱した。反応物を室温で攪拌させた後、クロロベンゼンを高真空下で留去させた。粗物質を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル (3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 3 - (ベンゾイルオキシ) - 4- (ジメチルアミノ) - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) - 8-メトキシ-6, 8, 10, 12-テトラメチル-11, 13-ジオキソ-3-ビニル-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-4-カルボキシレートを得た (314 mg、64%)。

【化378】

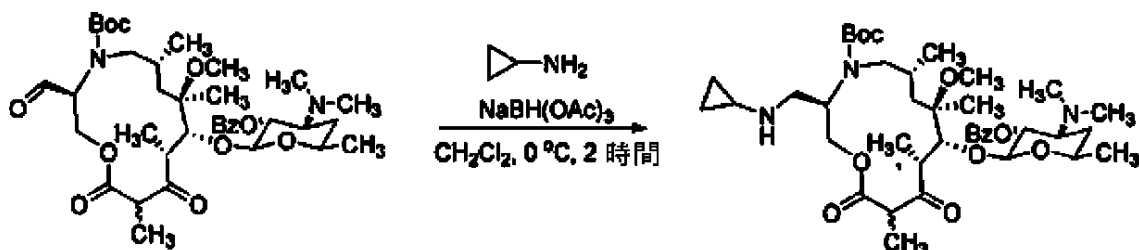


【0610】

0 °Cのtert-ブチル (3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 3 - (ベンゾイルオキシ) - 4- (ジメチルアミノ) - 6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) - 8-メトキシ-6, 8, 10, 12-テトラメチル-11, 13-ジオキソ-3-ビニル-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-4-カルボキシレート (60 mg、0.078 mmol) のCH₂Cl₂ (2 mL) の攪拌溶液に、TFA (0.48 mL、0.781 mmol) を添加した。オゾン反応

応混合物に10分間通過させた。次いで、窒素を反応物を通して泡立て、ジメチルスルフィドを反応物に添加した。反応混合物を CH_2Cl_2 (5 mL) で希釈し、 NaHCO_3 の飽和溶液で中和した。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (20 mL $\times$ 3) で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、tert-ブチル (3S, 6R, 8R, 9R, 10R) -9-((2S, 3R, 4S, 6R) -3-(ベンゾイルオキシ) -4-(ジメチルアミノ) -6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) -3-ホルミル-8-メトキシ-6, 8, 10, 12, -テトラメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-4-カルボキシレート、発泡固形物として得た (67 mg の粗物質)。

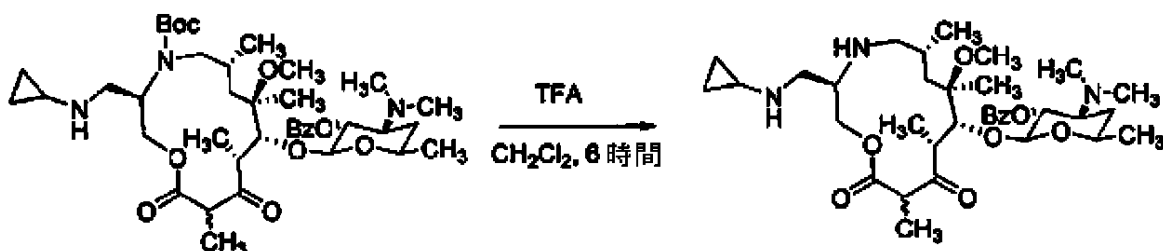
【化379】



【0611】

-15°Cのシクロプロパンアミン (9 mg、0.071 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (40 mg、0.142 mmol) のトリフルオロエタノール (2 mL) の攪拌溶液に、tert-ブチル (3S, 6R, 8R, 9R, 10R) -9-((2S, 3R, 4S, 6R) -3-(ベンゾイルオキシ) -4-(ジメチルアミノ) -6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) -3-ホルミル-8-メトキシ-6, 8, 10, 12, -テトラメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-4-カルボキシレート (67 mg、0.071 mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物を6時間攪拌した。反応物を、 CH_2Cl_2 (3 mL) で希釈し、同じ温度で冷水 (5 mL) で中和した。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (20 mL $\times$ 3) で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (3R, 6R, 8R, 9R, 10R) -9-((2S, 3R, 4S, 6R) -3-(ベンゾイルオキシ) -4-(ジメチルアミノ) -6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) -3-((シクロプロピルアミノ) メチル) -8-メトキシ-6, 8, 10, 12, -テトラメチル-11, 13-ジオキソ-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-4-カルボキシレートを白色発泡固形物として得た (53 mg の粗物質)。

【化380】

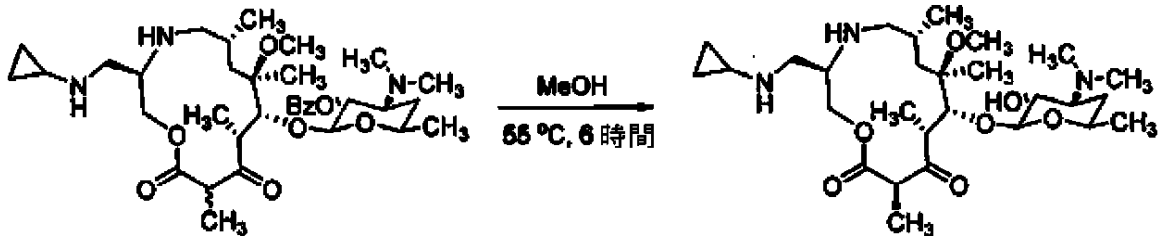


【0612】

0°Cのtert-ブチル (3R, 6R, 8R, 9R, 10R) -9-((2S, 3R, 4S, 6R) -3-(ベンゾイルオキシ) -4-(ジメチルアミノ) -6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) -8-メトキシ-6, 8, 10, 12, -テトラメチル-11, 13-ジオキソ-3-ビニル-1-オキサ-4-アザシクロトリデ

カン-4-カルボキシレート (60 mg、0.078 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) の攪拌溶液に、TFA (0.48 mL、0.781 mmol) を添加した。反応混合物を 23°C で6時間攪拌した。次いで反応混合物を CH_2Cl_2 (5 mL) で希釈し、 NaHCO_3 の飽和溶液で中和した。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (20 mL $\times$ 3) で洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - ((シクロプロピルアミノ) メチル) - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, - テトラメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエートを得た (67 mg、粗)。

【化381】



【0613】

(2S, 3R, 4S, 6R) - 2 - (((3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - ((シクロプロピルアミノ) メチル) - 8 - メトキシ - 6, 8, 10, 12, - テトラメチル - 11, 13 - ジオキソ - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 9 - イル) オキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルベンゾエート (40 mg、0.0173 mmol) の MeOH (1 mL) の攪拌溶液を、 55°C で7時間加熱した。反応物を濃縮し、粗生成物を HPLC により精製して、(3R, 6R, 8R, 9R, 10R) - 3 - ((シクロプロピルアミノ) メチル) - 9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メトキシ - 6, 8, 10 - トリメチル - 1 - オキサ - 4 - アザシクロトリデカン - 11, 13 - ジオン (化合物218) を、白色固形物として得た (10 mg、3工程にわたって23%)。 ^1H NMR (600 MHz, メタノール- d_4) δ 8.53 (s, 1H), 5.34 (t, 1H), 4.51 (t, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.28-4.18 (m, 2H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.45 (qd, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.93-2.79 (m, 4H), 2.73 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.03 (d, 1H), 1.95 (d, 1H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.60 (d, 1H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 13H), 1.07-0.96 (m, 3H)。

【0614】

示されたアミンを用いたスキーム16での化合物218の調製について上述したものと同様の合成手順を使用して、以下の化合物を調製した。

10

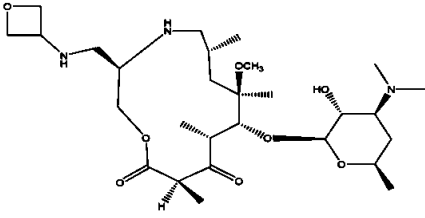
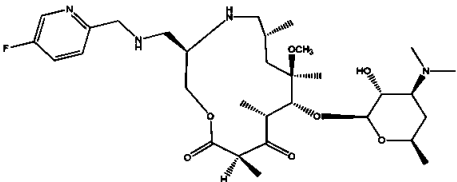
20

30

40

50

【表 8 - 1】

化合物	アミン	特性評価
 216		¹ H NMR (600 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ 8.27 (s, 1H), 4.70 (t, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 2H), 4.17 (d, 1H), 3.96-3.83 (m, 3H), 3.66-3.51 (m, 3H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.33-3.24 (m, 2H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.78 (t, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.48 (t, 6H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 16H), 1.02 (dd, 3H)。
 217		¹ H NMR (600 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ 8.43 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.54 (td, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 4.47-4.41 (m, 2H), 4.37 (dt, 2H), 4.29 (dd, 2H), 4.16 (d, 2H), 4.00-3.88 (m, 4H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.45-3.32 (m, 3H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.85 (s, 4H), 2.46 (dd, 9H), 1.63 (s, 2H), 1.44 (d, 1H), 1.33 (d, 4H), 1.30 (s, 2H), 1.28 (d,

10

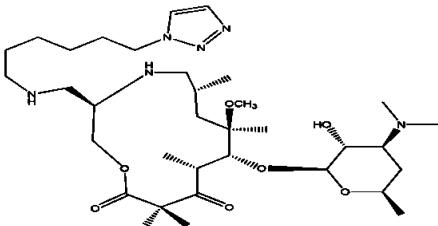
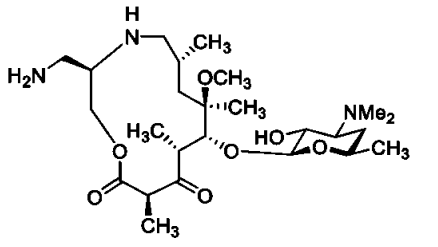
20

30

40

50

【表 8 - 2】

化合物	アミン	特性評価
		5 H), 1. 2 7 - 1. 2 0 (m, 8 H), 1. 0 3 (t, 3 H)。
 2 2 0		1 H NMR (6 0 0 MHz, メタノール-d₄) δ 8. 4 3 (s, 1 H), 7. 8 1 (s, 1 H), 7. 6 7 (s, 1 H), 7. 1 3 (s, 1 H), 7. 0 3 (s, 1 H), 6. 9 8 (s, 1 H), 5. 3 4 (t, 1 H), 4. 5 6 (d, 1 H), 4. 4 3 (t, 1 H), 4. 1 7 (d, 1 H), 4. 1 1 - 4. 0 2 (m, 3 H), 3. 7 2 (d, 1 H), 3. 7 0 (s, 1 H), 3. 5 3 (t, 1 H), 3. 4 9 - 3. 4 1 (m, 2 H), 3. 3 4 (s, 1 H), 3. 0 4 (d, 2 H), 2. 9 5 - 2. 8 6 (m, 4 H), 2. 8 6 (s, 2 H), 2. 7 9 (s, 5 H), 2. 7 6 (s, 1 H), 2. 2 5 (d, 1 H), 2. 2 4 - 2. 1 6 (m, 2 H), 2. 0 1 (d, 2 H), 1. 8 2 (p, 3 H), 1. 6 5 (d, 2 H), 1. 5 9 (d, 2 H), 1. 5 2 (t, 3 H), 1. 4 4 (d, 1 H), 1. 4 0 (s, 2 H), 1. 3 4 - 1. 2 7 (m, 1 5 H), 1. 2 6 (s, 3 H), 1. 0 0 - 0. 9 4 (m, 3 H)。
 2 2 1	NH ₃	1 H NMR (6 0 0 MHz, メタノール-d₄) δ 4. 4 4 (dd, 1 H), 4. 1 1 (dd, 1 H), 3. 8 1 (dd, 1 H), 3. 7 7 - 3. 6 8 (m, 2 H), 3. 3 6 - 3. 3 0 (m, 2 0 H), 3. 2 3 - 3. 1 6 (m, 1 H), 3. 1 1 (d, 1

10

20

30

40

50

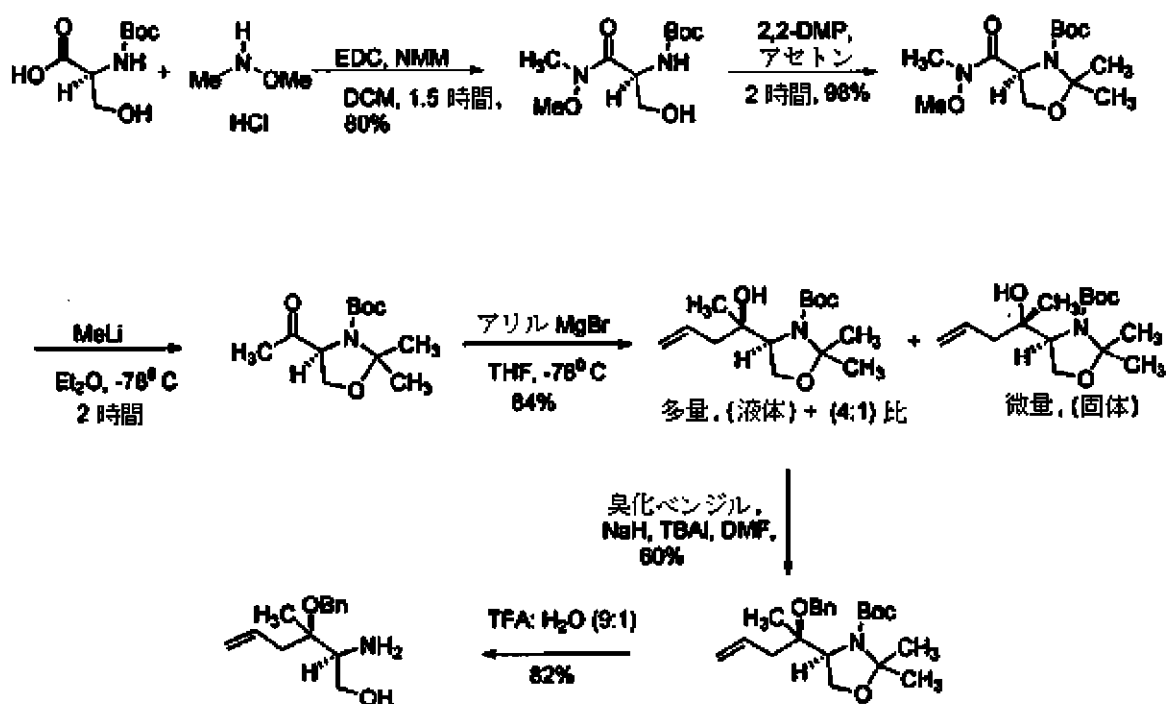
【表 8 - 3】

化合物	アミン	特性評価
		H), 3.00 (dd, 1 H), 2.87 (dd, 1 H), 2.74 (d, 2 H), 2.02-1.96 (m, 1 H), 1.83-1.76 (m, 1 H), 1.47 (q, 1 H), 1.35-1.28 (m, 4 H), 1.25 (td, 3 H)。

【0615】

中間スキーム 17.

【化 382】



【0616】

スキーム 17.

10

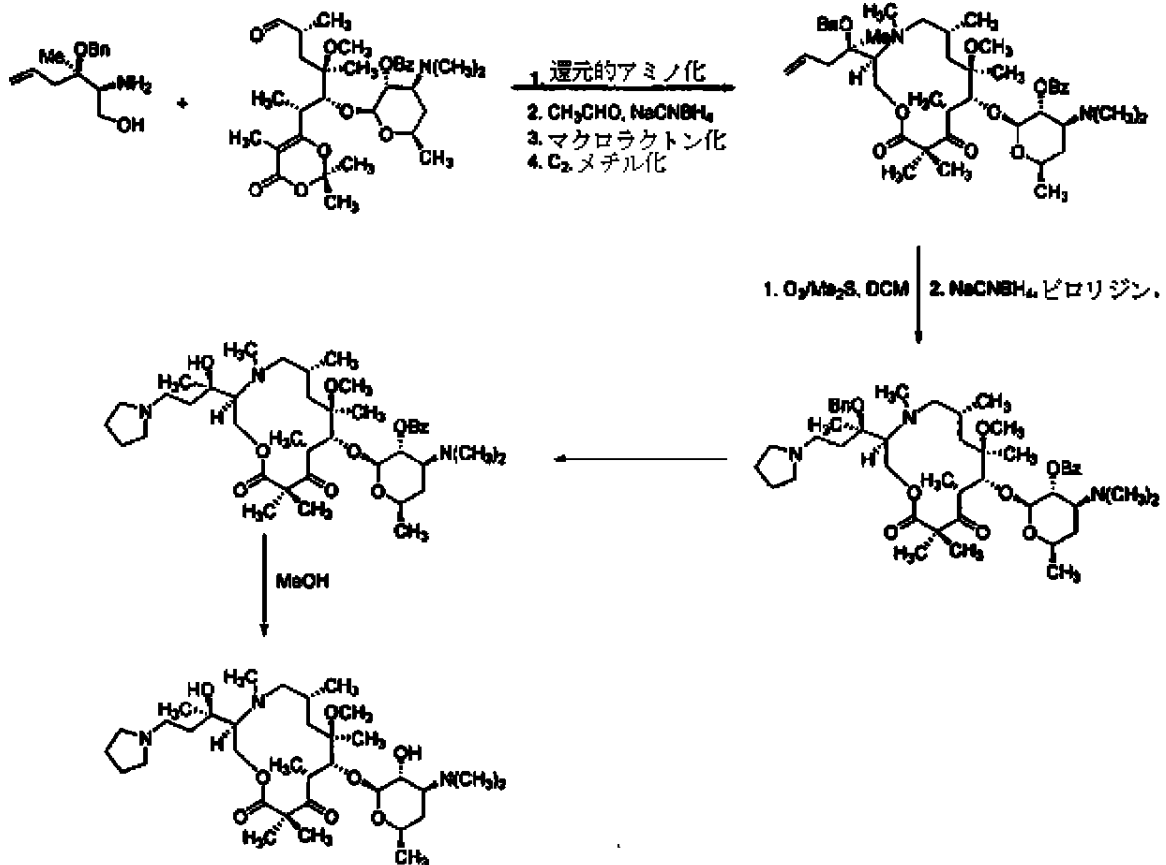
20

30

40

50

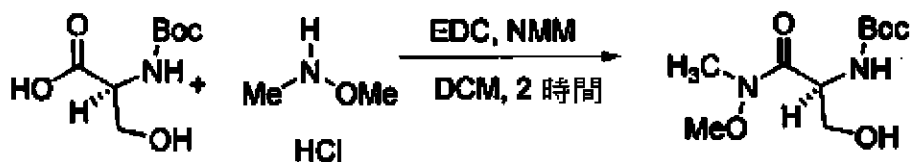
【化 3 8 3】



10

20

【化 3 8 4】



30

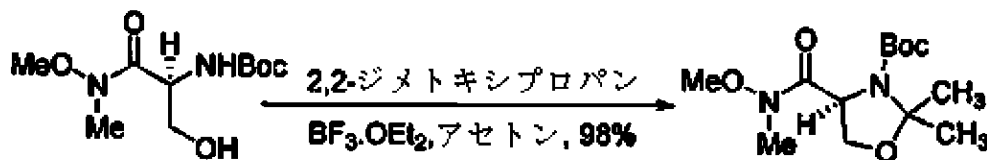
【0 6 1 7】

tert-ブチル (S) - (3-ヒドロキシ-1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) カルバメート：
 -15℃のD-Boc-セリン(5.0g、24.37mmol、1当量)の CH_2Cl_2 (60mL)溶液に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(2.5g、25.6mmol、1.05当量)及びN-メチルモルホリン(2.5g、25.6mmol、1.05当量)を添加し、続いて、EDCI・HCl(4.9g、25.6mmol、1.05当量)を30分間にわたって少しずつ添加した。同じ温度で90分間攪拌した後、反応物を氷冷した1MのHCl(30mL)によってクエンチした。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (100mL)により抽出した。合わせた有機層を、飽和 NaHCO_3 水溶液(150 mL)で洗浄した。 NaHCO_3 層を CH_2Cl_2 (100mL)で逆抽出した。合わせた CH_2Cl_2 層を、 MgSO_4 上で乾燥させた。濾過及び濃縮により、生成物17を白色固形物として得て(4.84g、80%)、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

40

50

【化 3 8 5】

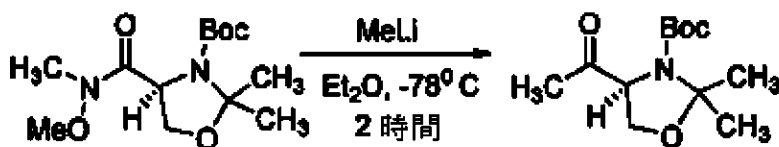


【 0 6 1 8 】

tert-ブチル (S) - 4 - (メトキシ (メチル) カルバモイル) - 2 , 2 - ジメチル
オキサゾリジン - 3 - カルボキシレート :

BF₃ : OEt₂ (0 . 2 5 5 m L 、 5 % m o l) を、アミノアルコール (5 . 0 g 、
2 0 . 1 4 m m o l 、 1 当量) のジメトキシプロパン (4 5 m L) 及びアセトン (1 0 0
m L) の溶液に添加した。得られた黄色溶液を 2 3 ° C で 2 . 5 時間攪拌した。溶媒を減圧
下で部分的に除去し、残渣を酢酸エチル (2 0 0 m L) で希釈した。飽和炭酸水素ナトリ
ウム溶液 / 水の 1 : 1 (1 0 0 m L) 及び食塩水 1 0 0 m L で洗浄し、M g S O₄ 上で乾
燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させることにより、粗生成物を得て、これをフラッシュクロ
マトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) に供して、エステル 5 . 5 7 g 、 9 8 % を無色
油状物として得た。

【化 3 8 6】

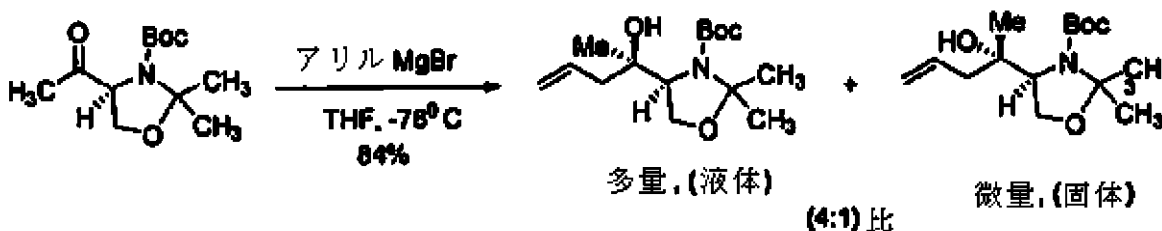


【 0 6 1 9 】

tert-ブチル (S) - 4 - アセチル - 2 , 2 - ジメチルオキサゾリジン - 3 - カルボ
キシレート :

- 7 8 ° C の T H F 中の化合物アミド (5 . 0 g 、 1 7 . 3 4 m m o l 、 1 当量) に、E t
2 O 溶液中の M e L i (1 7 . 3 4 m L 、 ジエチルエーテル中の 1 . 0 M 、 1 7 . 3 4 m
m o l 、 1 当量) をカニューレを介して添加した。同じ温度で 9 0 分間攪拌した後、反応
物を飽和 N H₄ C l (2 5 0 m L) 水溶液によってクエンチした。混合物を、E t₂ O (3 × 2 0 0 m L)
で抽出した。合わせたエーテル層を M g S O₄ 上で乾燥させた。2 0 %
の E t O A c - ヘキサンを用いたフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより
、生成物 3 . 0 4 g を無色油状物として 7 2 % の収率で得た。

【化 3 8 7】



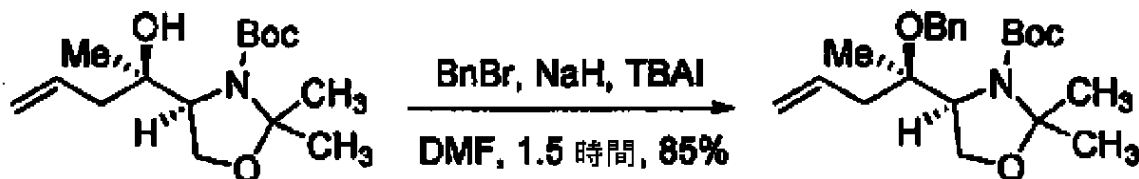
【 0 6 2 0 】

tert-ブチル (S) - 4 - ((R) - 2 - ヒドロキシペンター 4 - エン - 2 - イル)
- 2 , 2 - ジメチルオキサゾリジン - 3 - カルボキシレート :

丸底フラスコ中で、ケトン (2 . 8 g 、 1 1 . 5 1 m m o l 、 1 . 0 当量) をアルゴン
下で T H F (3 0 m L) 中に溶解させた。溶液を - 7 8 ° C に冷却し、臭化アシルマグネシ
ウム (1 1 . 5 1 m L 、 ジエチルエーテル中の 1 . 0 M 、 1 当量) を添加した。溶液をア

ルゴン下で -78°C で攪拌し、4時間攪拌した。完了後、反応物を -78°C で、10 mLの飽和 NH_4Cl でクエンチした。溶液を室温まで温め、20 mLの水を添加して白色固形物を溶解させた。水層をジエチルエーテル($2 \times 200\text{ mL}$)で抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。2つのジアステレオマーを、シリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製した。固体化合物は、X線結晶学によって確認される。

【化388】

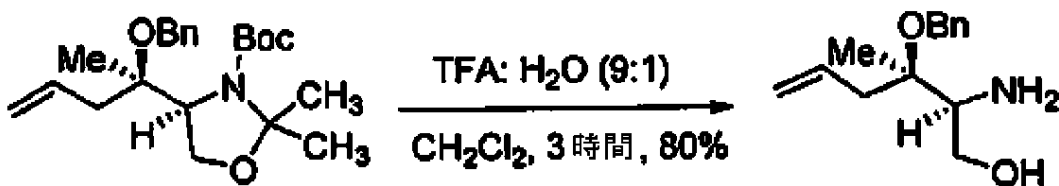


【0621】

tert-ブチル (S) - 4 - ((R) - 2 - (ベンジルオキシ) ペンター 4 - エン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 3 - カルボキシレート:

アルコール (1.7 g、5.96 mmol、1当量) を、乾燥DMF (20 mL) 中に溶解させ、溶液を 0°C まで冷却し、 N_2 下で攪拌した。ヨウ化テトラブチルアンモニウム (3.06 g、8.94 mmol、1.5当量) 及び臭化ベンジル (1.065 mL、8.9 mmol、1.5当量) を添加し、続いて、 NaH (60%、0.429 g、17.87 mmol、3当量) を2回に分けて添加した。反応混合物を、 0°C で45分間攪拌した後、室温で45分間攪拌した。TLCを使用して反応物が完全に変換された後、反応混合物を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、反応混合物をジエチルエーテル ($4 \times 40\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、淡黄色油状物を残した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、アルコールを固形物として1.34 g、60%を得た。

【化389】



【0622】

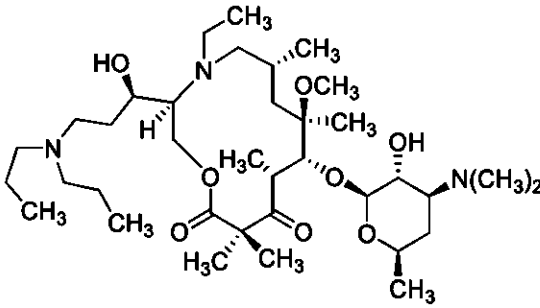
(2S, 3R) - 2 - アミノ - 3 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチルヘキサ - 5 - エン - 1 - オール:

ベンジリエーテル (1.5 g、3.99 mmol、1当量) をジクロロメタン (20 mL) 中に溶解させた。TFA (13.3 mL、200 mmol、50当量) と水 (9:1、1.3 mL) との混合物を添加した。反応混合物を、TLC分析が出発物質の消費を示すまで、室温で3時間攪拌した。その後、全ての揮発性物質を、ロータリーエバポレーターで除去し、残渣を、3 Mの NaOH 溶液中に溶解させ、pHを、 $\text{pH} = 13$ に調整した。混合物を、 CHCl_3 : *i*PrOH (9:1、 $10 \times 50\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機抽出物を、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、淡黄色油状物として得た (0.490 g、82%)。MeOH及び CH_2Cl_2 溶媒系でカラムクロマトグラフィーを通して精製した。(TLC 10% MeOH: CH_2Cl_2)。

【0623】

上記で提供された対応するアミノアルコールを用いたスキーム17で上述したものと同様の合成手順を使用して、以下の化合物を調製した。

【表 9 - 1】

化合物	特性評価
 2 2 3	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.53 (s, 3H), 4.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.70 (dq d, J = 12.3, 6.1, 1.7 Hz, 3H), 3.64 (s, 1H), 3.43 (dd, J = 10.5, 7.1 Hz, 3H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.21 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.13 (s, 1H), 3.01-2.96 (m, 4H), 2.90-2.86 (m, 4H), 2.77 (s, 9H), 2.08 (s, 1H), 2.00 (ddd, J = 12.4, 4.3, 2.1 Hz, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.70 (p, J = 7.4, 6.7 Hz, 7H), 1.54 (s, 4H), 1.49 (td, J = 12.5, 10.6 Hz, 3H), 1.35 (s, 5H), 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 14H), 1.21-1.16 (m, 3H), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 10H), 0.93 (s, 3H)。

10

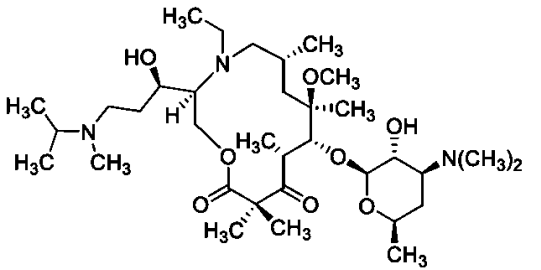
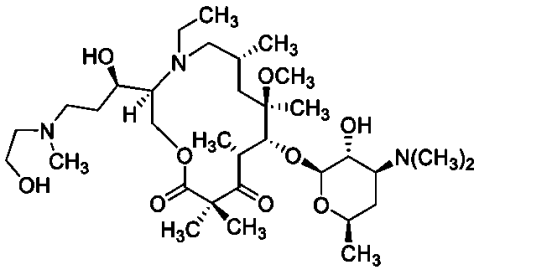
20

30

40

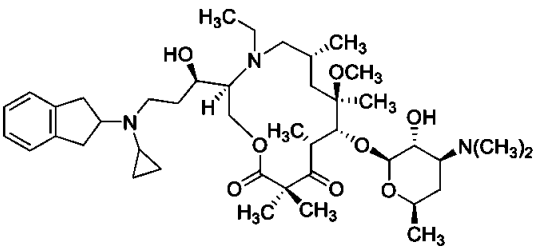
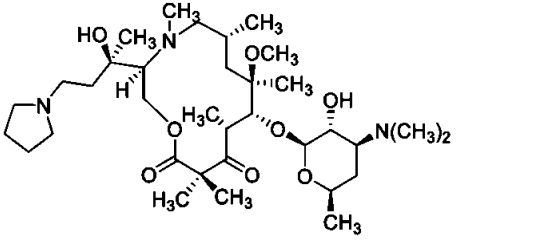
50

【表 9 - 2】

 2 2 4	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.45 (s, 4H), 4.46 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.21-4.14 (m, 2H), 3.73 (ddd, J = 12.1, 6.5, 3.5 Hz, 2H), 3.63 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.49-3.37 (m, 6H), 3.27 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.23 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.82 (s, 9H), 2.76 (s, 4H), 2.08-1.98 (m, 5H), 1.76 (s, 1H), 1.53 (d, J = 4.5 Hz, 7H), 1.37 (s, 5H), 1.34 (dd, J = 11.5, 5.8 Hz, 18H), 1.32 (s, 9H), 1.02 (s, 3H)。	10
 2 2 5	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.54 (s, 3H), 4.43 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 19.2 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.67 (dddd, J = 14.7, 10.4, 7.6, 3.7 Hz, 4H), 3.38 (dd, J = 10.3, 7.2 Hz, 3H), 3.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.68-2.64 (m, 6H), 2.56 (s, 1H), 1.94 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.54 (s, 4H), 1.43 (q, J = 12.0 Hz, 3H), 1.35 (s, 4H), 1.29 (q, J = 3.9, 2.7 Hz, 16H)。	30

40

【表 9 - 3】

 226	¹ H NMR (600 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.47 (s, 1H), 7.19 (dt, <i>J</i> = 5.8, 3.1 Hz, 2H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 5.6, 3.1 Hz, 2H), 4.46 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.84 (p, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.73 (qd, <i>J</i> = 6.8, 3.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.45 (dd, <i>J</i> = 10.5, 7.0 Hz, 1H), 3.39 (td, <i>J</i> = 11.5, 10.8, 3.9 Hz, 2H), 3.16–3.01 (m, 7H), 2.99 (s, 2H), 2.81 (s, 5H), 2.06–2.00 (m, 3H), 1.82 (s, 1H), 1.53 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.38–1.30 (m, 13H), 1.07–1.04 (m, 2H), 0.71–0.66 (m, 1H), 0.64 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 0.54 (s, 1H)。
 227	¹ H NMR (600 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.48 (s, 1H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.9 Hz, 2H), 4.42 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.75–3.69 (m, 2H), 3.59 (p, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.46 (dd, <i>J</i> = 10.6, 7.1 Hz, 2H), 3.42–3.32 (m, 7H), 3.04 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.81 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 7H), 2.50 (s, 1H), 2.08 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 5H), 2.02 (dd, <i>J</i> = 12.3, 4.3, 2.1 Hz, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.87–1.

10

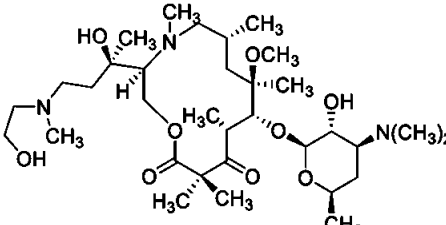
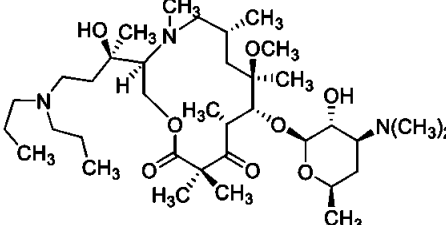
20

30

40

50

【表 9 - 4】

	8.3 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.35 (s, 4H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 5H), 1.30-1.26 (m, 8H), 1.25 (s, 2H), 0.88 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。
 228	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.48 (s, 3H), 4.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.6, 6.5 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.59 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 10.5, 7.2 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.80 (d, J = 12.8 Hz, 7H), 2.51 (s, 1H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.87 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 1.78 (td, J = 13.8, 11.4, 5.4 Hz, 1H), 1.56 (s, 2H), 1.55-1.46 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.34-1.25 (m, 12H), 0.92-0.84 (m, 3H)。
 229	¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.39 (s, 3H), 4.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 8.3, 7.9 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.72 (dq, J = 12.2, 6.2, 2.3 Hz, 2H), 3.59 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 3.47 (d

10

20

30

40

50

【表 9 - 5】

	d, $J = 10.5, 7.0$ Hz, 1H), 3.44–3.31 (m, 3H), 3.26–3.19 (m, 2H), 3.14–3.02 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.56 (s, 1H), 2.02 (ddd, $J = 12.3, 4.1, 2.0$ Hz, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.88–1.78 (m, 3H), 1.75 (dtt, $J = 13.4, 10.0, 4.9$ Hz, 4H), 1.57 (s, 2H), 1.53 (td, $J = 12.3, 10.5$ Hz, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (dd, $J = 20.9, 6.6$ Hz, 12H), 1.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.92–0.86 (m, 3H)。

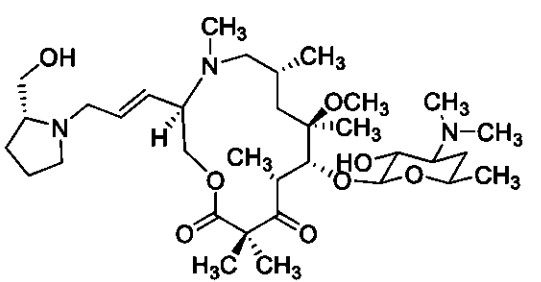
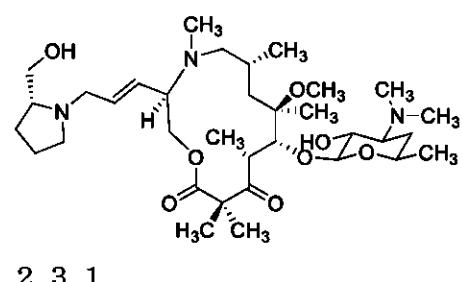
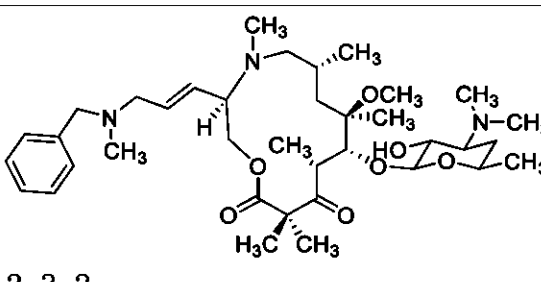
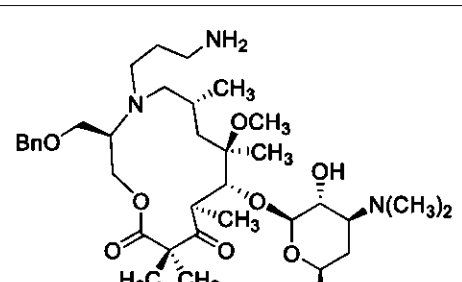
10

20

【0624】

以下の化合物を、本開示で使用するものと類似の合成手順を使用して調製した。

【表 10 - 1】

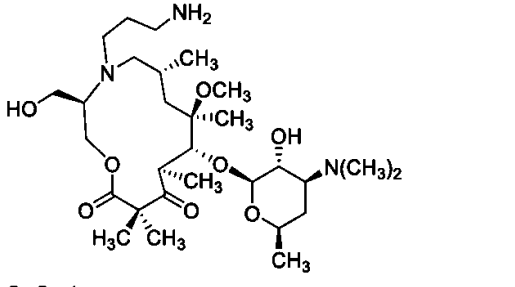
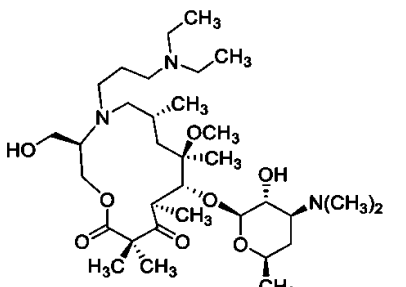
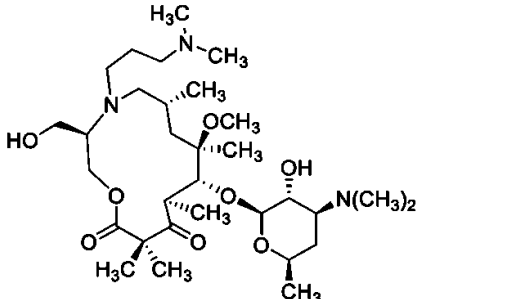
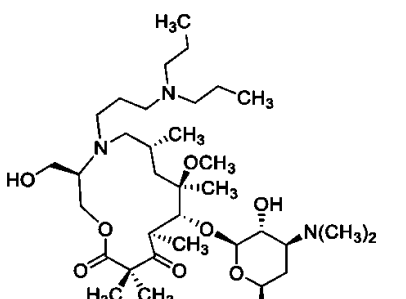
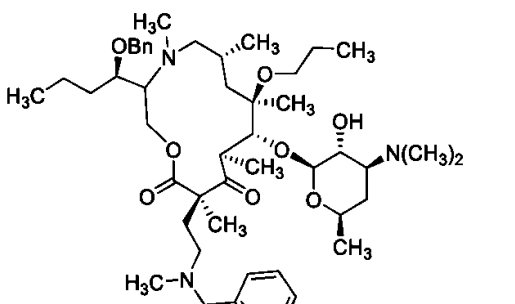
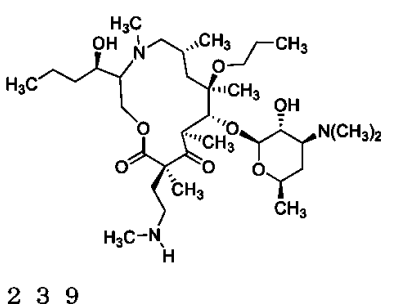
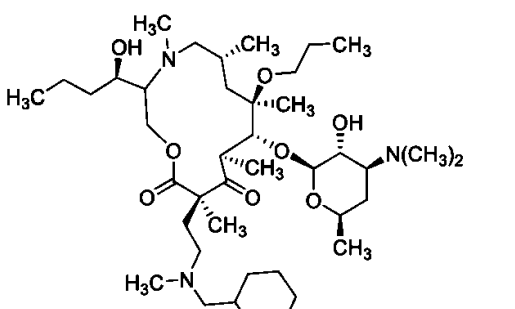
化合物	
 230	 231
 232	 233

30

40

50

【表 10 - 2】

 2 3 4	 2 3 5
 2 3 6	 2 3 7
 2 3 8	 2 3 9
 2 4 0	

【0625】

生物学的試験

本明細書に記載されるマクロライドの最小阻害濃度（MIC）は、米国特許公開第2017／0305953号に公開されているものと同様の試験手順を使用して、以下の菌株について決定されている。

10

20

30

40

50

【表 1 1】

S . a u r e u s	MP-12
E . c o l i	MP-4
K . p n e u m o n i a e	MP-546
K . p n e u m o n i a e	MP-648
P . a e r u g i n o s a	MP-3
A . b a u m a n n i i	MP-15

10

【0626】

いくつかの例示的なマクロライドは、以下の表Bに表示されるように、多剤耐性株を含む、これらのグラム陰性株に対して強力な活性を示した。ブロス希釈MIC決定のためのCLSI標準手順を使用した。MICデータは、4mg/L以下の値については「+++」、4mg/L超かつ32mg/L以下の値については「++」、32mg/L超の値については「+」と表される。「--」は、化合物が特定の株について試験されなかったことを示す。

20

【表 B-1】

表B

化合物のMICデータ

化合物 番号	S . a u r e u s MP-12	E . c o l i MP-4	K . p n e u m o n i a e MP-546	K . p n e u m o n i a e MP-648	P . a e r u g i n o s a MP-3	A . b a u m a n i i MP-15
1	+	+++	++	+	+	+
2	+	++	+	+	+	+
3	++	+++	+++	+++	+	+
4	+	+++	++	++	+	+
5	+	++	+	--	+	+
6	+	+++	+++	--	+	+
7	++	+++	++	+++	+	+
8	+++	+++	++	++	+	+
9	+	++	++	--	+	+
10	+++	+++	+++	+++	+	+
11	++	+++	+++	--	+	+
12	++	+++	+++	+++	+	+
13	+	++	++	--	+	+
14	+	++	++	--	+	+
15	+	++	+	--	+	+
16	++	+++	++	--	+	+
17	+	+	+	--	+	+

30

40

50

【表 B - 2】

化合物 番号	S. a u r e s M P - 1 2	E. c o l i M P - 4	K. p n e u m o n i a e M P - 5 4 6	K. p n e u m o n i a e M P - 6 4 8	P. a e r u g i n o s a M P - 3	A. b a u m a n i i M P - 1 5
1 8	+++	+++	+++	+++	+	+
1 9	++	+++	+++	--	+	+
2 0	++	+++	+++	--	+	+
2 1	++	+++	+++	+++	+++	+
2 2	+	+++	++	+	+	+
2 3	++	++	++	++	+	+
2 4	++	++	++	+	+	+
2 5	+	+++	++	++	+	+
2 6	+	+++	++	++	+	+
2 7	+	++	++	+	+	+
2 8	+	+	+	+	+	+
2 9	++	++	+	+	+	+
3 5	++	+++	+++	--	+	+
3 6	++	+++	++	--	+	++
3 7	+	++	+	--	+	+
3 8	+	+++	+++	--	+	+
3 9	+	+++	++	---	+	+
4 0	++	+++	++	--	+	++
4 1	+	++	++	--	+	+
4 2	++	+++	+++	--	+	+
4 4	++	+	+	--	+	+
4 5	++	++	++	--	+	+
4 6	++	+++	+++	--	+	+
4 7	++	+++	++	--	+	+
4 8	+	+++	++	--	+	+
4 9	+	+++	++	--	+	+
5 0	++	+++	+++	+++	+	+
5 1	+	++	+	+	+	+
5 2	++	+++	+++	++	+	+
5 3	++	+++	+++	+++	+	+
5 4	++	+++	+++	--	+	+
5 5	++	+++	+++	+++	+	+
5 6	++	+++	+++	+++	+	+
5 7	++	+++	+++	+++	+	+
5 8	++	+++	+++	+++	+	+
5 9	+++	+++	+++	++	+	+
6 0	++	+++	+++	+++	+	+
6 1	++	+++	++	++	+	+
6 2	++	+++	+++	+++	+	++
6 3	++	+++	+++	++	+	+
6 4	+	+	+	+	+	+
6 5	++	+++	+++	++	+	+

10

20

30

40

50

【表 B - 3】

化合物 番号	S. aureus MP-12	E. coli MP-4	K. pneumoniae MP-546	K. pneumoniae MP-648	P. aeruginosa MP-3	A. baumannii MP-15
66	+	++	++	--	+	+
67	+	++	++	--	+	+
68	+	++	++	--	+	+
69	++	++	++	--	+	+
70	+	+++	++	--	+	+
71	+	++	+	--	+	+
72	+	+++	++	--	+	+
73	++	+++	+++	++	+	+
74	+	+	+	+	+	+
75	+	++	+	+	+	+
76	+	+++	++	++	+	+
77	++	+++	+++	+++	+	+
78	+++	+++	+++	+++	+	+
79	+	++	+	+	+	+
80	++	+	+	--	+	+
81	++	+	+	--	+	+
83	++	+++	+++	--	+	+
84	++	+	+	--	+	+
85	+++	+++	+++	+++	+	+
87	+++	+++	+++	+++	+	+
88	++	+++	+++	+++	+	+
90	++	+++	+++	++	+	+
91	+	+	+	--	+	+
92	+	+++	++	++	+	+
93	++	+++	+++	+++	+	+
95	++	+++	+++	+++	+	++
96	++	+++	+++	++	+	+
97	+	+	+	--	+	+
98	++	+++	+++	+++	+	+
99	++	+++	+++	+++	+	+
102	++	+++	+++	+++	+	++
103	++	+++	+++	+++	+	+
104	+	++	+	--	+	+
105	++	+++	++	++	+	+
106	++	+	+	--	+	+
107	++	+++	+++	+++	+	+
108	++	+++	+++	+++	+	+
109	++	++	+	--	+	+
110	++	+++	++	++	+	+
111	++	+++	+++	+++	+	+
112	+++	+++	+++	+++	+	++
113	+++	+++	+++	+++	+	+

10

20

30

40

50

【表 B - 4】

化合物 番号	S. aureus MP-12	E. coli MP-4	K. pneumoniae MP-546	K. pneumoniae MP-648	P. aeruginosa MP-3	A. baumannii MP-15
114	++	+	+	--	+	+
115	+	+	+	+	+	+
117	+++	+++	+++	+++	+	+
118	++	+++	+++	+++	+	++
120	+++	+++	+++	+++	+	++
121	++	+++	++	++	+	+
122	++	+++	+++	+++	+	+
123	+	+	+	+	+	+
124	++	+	+	--	+	+
125	++	+++	+++	++	+	+
126	+++	+++	+++	+++	+	++
127	++	+++	+++	+++	+	+
128	++	+++	+++	+++	+	+
129	++	+++	+++	+++	+	+
130	+	+	+	--	+	+
133	++	+	+	--	+	+
134	++	+++	+++	+++	+	+
135	++	+	+	--	+	+
136	+	+	+	--	+	+
138	+++	+++	+++	+++	+	+
139	++	+	+	--	+	+
140	++	+++	+++	+++	+	+
141	+++	+++	+++	++	+	+
142	++	+	+	--	+	+
144	+++	+++	+++	+++	+++	+
145	+++	+++	+++	+++	+++	+
146	++	+++	+++	+++	+	+
147	++	+++	++	++	+	+
148	++	+++	++	++	+	+
149	+++	+++	+++	+++	+	+
150	++	+++	+++	++	+	+
151	+	++	--	+	+	+
152	++	+++	--	++	+	+
153	++	+++	--	+++	+	+
154	+	+++	--	++	+	+
155	++	+++	--	++	+	+
156	++	+++	--	++	+	+
157	++	+++	--	++	+	+
158	++	+++	--	++	+	+
159	++	+++	--	++	+	+
160	++	+++	+++	++	+	+
161	+++	+++	+++	+++	++	+

10

20

30

40

50

【表 B - 5】

化合物 番号	S. a u r e s M P - 1 2	E. c o l i M P - 4	K. p n e u m o n i a e M P - 5 4 6	K. p n e u m o n i a e M P - 6 4 8	P. a e r u g i n o s a M P - 3	A. b a u m a n i i M P - 1 5
1 6 8	++	+++	++	+++	+	+
1 6 9	++	+++	--	++	+	+
1 7 0	++	+++	--	+++	+	+
1 7 1	++	+++	++	++	+	+
1 7 2	++	++	++	++	+	+
1 7 3	+	+++	+++	++	+	+
1 7 4	++	+++	++	++	+	+
1 7 5	++	+++	++	+	+	+
1 7 6	+	+++	+++	++	+	+
1 7 7	+	++	--	+	+	+
1 7 8	+	+++	--	+++	+	+
1 8 0	+	+++	--	+	+	+
1 8 1	+	+++	--	+	+	+
1 8 2	++	+++	++	++	+	+
1 9 1	+++	+++	--	+++	+	++
1 9 2	+++	+++	--	++	+	++
1 9 3	+	++	--	+	+	+
1 9 4	++	+++	--	+++	+	++
1 9 5	++	+++	--	++	+	++
1 9 6	++	+++	--	+	+	+
1 9 7	++	+++	--	++	+	+
1 9 8	++	++	--	+	+	+
1 9 9	++	++	--	+	+	+
2 0 0	+	++	--	+	+	+
2 0 1	+	++	--	+	+	+
2 0 2	+	+	--	--	+	+
2 0 3	+	+	--	--	+	+
2 0 4	+	+	--	--	+	+
2 0 5	+	+	--	--	+	+
2 0 6	+	++	--	--	+	+
2 0 7	+	+	--	--	+	+
2 0 8	++	+	--	--	+	+
2 0 9	++	+	--	--	+	+
2 1 0	+	+	--	--	+	+
2 1 1	+	+	--	--	+	+
2 1 2	+	+	--	--	+	+
2 1 3	+	+	--	--	+	+
2 1 5	+	+	--	--	+	+
2 1 6	+	++	--	--	+	+
2 1 7	+	+	--	--	+	+
2 1 8	+	+	--	--	+	+
2 1 9	+	+	--	--	+	+

10

20

30

40

50

【表 B - 6】

化合物 番号	S . a u r e u s M P - 1 2	E . c o l i M P - 4	K . p n e u m o n i a e M P - 5 4 6	K . p n e u m o n i a e M P - 6 4 8	P . a e r u g i n o s a M P - 3	A . b a u m a n i i M P - 1 5
2 2 0	+	+	--	--	+	+
2 2 1	+	--	+	--	--	--
2 2 3	++	+++	--	++	+	+
2 2 4	++	+++	--	++	+	+
2 2 5	++	+++	--	++	+	+
2 2 6	++	+++	--	++	+	+
2 2 7	++	++	--	+	+	+
2 2 8	+	++	--	+++	+	+
2 2 9	++	++	--	+	+	+

10

【0 6 2 7】

等価物及び範囲

特許請求の範囲において、「a」、「an」、及び「the」などの冠詞は、その反対が示されるか、またはそうでなければ文脈から明白でない限り、1つまたは2つ以上を意味し得る。ある群の1つ以上の要素間に「または」を含む請求項または説明は、その反対が示されるか、またはそうでなければ文脈から明白でない限り、1つ、2つ以上、または全ての群の要素が所与の生成物もしくはプロセスにおいて存在するか、用いられるか、またはそうでなければ関連している場合に、満たされていると見なされる。本発明は、群の正確な1つの要素が、所与の生成物またはプロセスにおいて存在するか、用いられるか、またはそうでなければ関連している実施形態を含む。本発明は、2つ以上、または全ての群の要素が所与の生成物もしくはプロセスにおいて存在するか、用いられるか、またはそうでなければ関連している実施形態を含む。

20

【0 6 2 8】

さらに、本発明は、列挙された請求項のうちの1つ以上からの1つ以上の制限、要素、節、及び記述用語が別の請求項に導入される全ての変形、組み合わせ、及び順列を包含する。例えば、別の請求項に従属する任意の請求項は、同一の基本請求項に従属する任意の他の請求項に見出される1つ以上の制限を含むように修正され得る。要素が、一覧として、例えば、Markush群形式で提示される場合、要素の各亜群も開示され、いずれの要素（複数可）もこの群から除去され得る。一般的に、本発明、または本発明の態様が特定の要素、特徴などを含むとして見なされる場合、本発明の特定の実施形態または本発明の態様が、かかる要素、特徴などから構成されるか、または本質的に構成されることが理解されるべきである。簡潔さを目的として、それらの実施形態は、本明細書で具体的に逐語的としては記載されていない。簡単にするために、これらの実施形態は、本明細書において言葉どおりに具体的に記載されていない。「含むこと」及び「含有すること」という用語は、開放的であるように意図され、追加の要素またはステップの包含を許容すること、また留意されたい。範囲が与えられている場合、端点を含む。さらに、別途示されるか、またはそうでなければ文脈及び当業者の理解から明白でない限り、範囲として表される値は、文脈が別段明確に指示しない限り、範囲の下限の単位の10分の1まで、本発明の異なる実施形態の規定された範囲内の任意の特定の値または部分範囲であると見なされ得る。

30

40

【0 6 2 9】

この出願は、様々な発行された特許、公開された特許出願、学術雑誌記事、及び他の刊行物を指し、これらの全ては、参照により本明細書に組み込まれる。組み込まれた参考文

50

献のうちのいずれかと本明細書との間に矛盾がある場合は、本明細書を優先するものとする。その上、先行技術範囲内の本発明の任意の特定の実施形態は、請求項のうちのいずれか1つ以上から明らかに除外され得る。かかる実施形態は、当業者に既知であると見なされるため、除外が明らかに本明細書に記載されていない場合でも除外され得る。本発明のいずれの特定の実施形態も、先行技術の存在に関連するかどうかに関わらず、あらゆる理由により、任意の請求項から除外され得る。

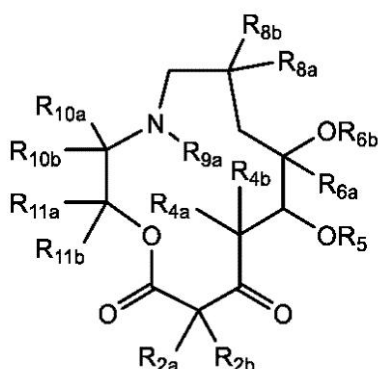
【0630】

当業者は、ほんの日常的な実験を使用して、本明細書に記載される特定の実施形態に対する多くの等価物を認識するか、または確認することができるであろう。本発明の範囲は、上記説明に限定されるように意図されるものではなく、むしろ添付の特許請求の範囲に記載される通りである。以下の特許請求の範囲に定義されるように、この説明への様々な変化及び修正は、本発明の趣旨または範囲から逸脱することなく行われ得ることが当業者に明らかとなるであろう。

さらに、本発明は次の態様を包含する。

1. 式Iの化合物、

【化390】



I

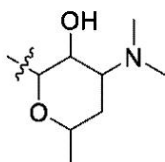
またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

R_{2a}及びR_{2b}のうち一方が、H、ハロ、任意に置換されたC₁~10アルキル、任意に置換されたC₁~10アルコキシ、及び任意に置換されたC₁~10アルケニルからなる群から選択され、C₁~10アルキル、C₁~10アルコキシ、及びC₁~10アルケニルが、ハロ、アリール、アミノ、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の基で任意に置換されており、R_{2a}及びR_{2b}のうち他方が、ハロ、任意に置換されたC₁~10アルキル、任意に置換されたC₁~10アルコキシ、及び任意に置換されたC₁~10アルケニルからなる群から選択され、C₁~10アルキル、C₁~10アルコキシ、及びC₁~10アルケニルが、ハロ、アリール、アミノ、置換アミノ、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の基で任意に置換されており、

R_{4a}及びR_{4b}のそれぞれが、独立して、H及び任意に置換されたC₁~10アルキルからなる群から選択され、

R₅が、H、酸素保護基、及び

【化391】



10

20

30

40

50

からなる群から選択され、「

【化 3 9 2】

~~~~

」は、結合点を示し、

$R_{6a}$  が、任意に置換された  $C_{1\sim 10}$  アルキルであり、

$R_{6b}$  が、H、 $C_{1\sim 10}$  アルキル、 $C_{1\sim 10}$  ヒドロキシアリル、アリール、ハロアリル、アリール、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、これらのいずれも、ハロ、アリール、アミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の基で任意に置換され得、

$R_{8a}$  及び  $R_{8b}$  が、それぞれ独立して、H 及び任意に置換された  $C_{1\sim 10}$  アルキルからなる群から選択され、

$R_{9a}$  が、H、任意に置換された  $C_{1\sim 10}$  アルキル、ヒドロキシアリル、任意に置換された  $C_{1\sim 10}$  アルキレン- $NR_T R_T$ 、任意に置換された  $C_{1\sim 10}$  アルキレン-シクロアルキル- $NR_T R_T$ 、及び任意に置換されたアルコキシアリルからなる群から選択され、式中、 $R_T$  及び  $R_T$  が、それぞれ独立して、H、任意に置換されたアルキル、及び任意に置換された  $C_{1\sim 10}$  アルキレン-ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

$R_{10a}$  及び  $R_{10b}$  のうち一方は、H、任意に置換された  $C_{1\sim 10}$  アルキル、任意に置換された  $C_{1\sim 10}$  アルコキシからなる群から選択され、 $R_{10a}$  及び  $R_{10b}$  のうち他方は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -任意に置換されたアルキル、 $-CON(R_z)(R_z')$ 、任意に置換された  $C_{1\sim 10}$  アルキレン- $R_{101}$ 、任意に置換された  $C_{2\sim 10}$  アルケニレン- $R_{101}$ 、及び任意に置換された  $C_{2\sim 10}$  アルキニレン- $R_{101}$  からなる群から選択され、式中、

$R_{101}$  が、H、 $(C_{1\sim 6}$  アルキル)-S-、 $(C_{1\sim 6}$  アルキル)-SO-、 $(C_{1\sim 6}$  アルキル)-SO<sub>2</sub>-、-OH、任意に置換された-O- $(C_{1\sim 6}$  アルキル)、 $-NR_x R_x$ 、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、式中、

$R_z$  及び  $R_z'$  が、それぞれ独立して、H または任意に置換されたアルキルであり、

$R_x$  及び  $R_x$  は、それぞれ独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール、 $-C(=O)$ -アルキル、及び  $-C(=O)$ -アルキレン- $N(R_y)(R_y')$  からなる群から選択され、式中、 $R_y$  及び  $R_y'$  は、それぞれ独立して、H または任意に置換されたアルキルであるか、あるいは  $R_x$  及び  $R_x$  が、それらが結合する原子と共に、任意に、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、 $NR_y$ 、及び  $N-C_{1\sim C_{10}}$  アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された 3 員、4 員、5 員、6 員、または 7 員環を形成し、式中、

各  $R_y$  が、独立して、-H 及び任意に置換された  $C_{1\sim 10}$  アルキルからなる群から選択され、

$R_{11a}$  及び  $R_{11b}$  が、それぞれ独立して、-H 及び任意に置換された  $C_{1\sim 10}$  アルキルからなる群から選択される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

2. 式 I A の化合物である、項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

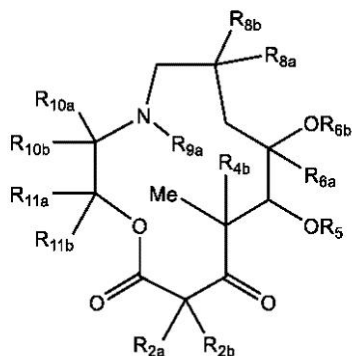
20

30

40

50

## 【化 3 9 3】

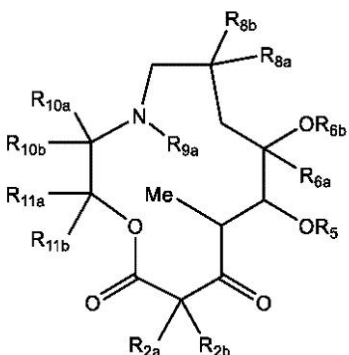


10

I A

3. 式 I B の化合物である、項 1 もしくは 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【化 3 9 4】



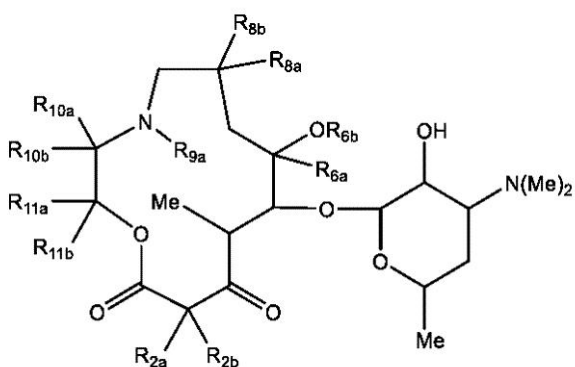
20

I B

4. 式 I C の化合物である、項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

## 【化 3 9 5】



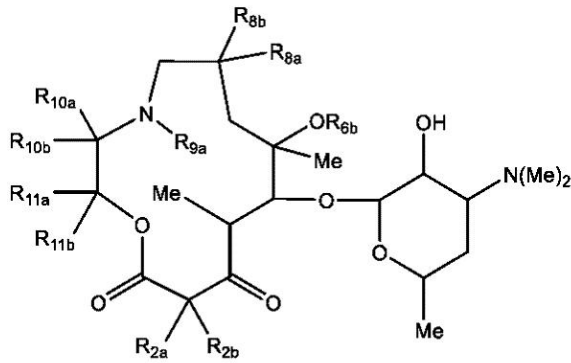
40

I C

5. 式 I D の化合物である、項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

## 【化 3 9 6】



10

I D

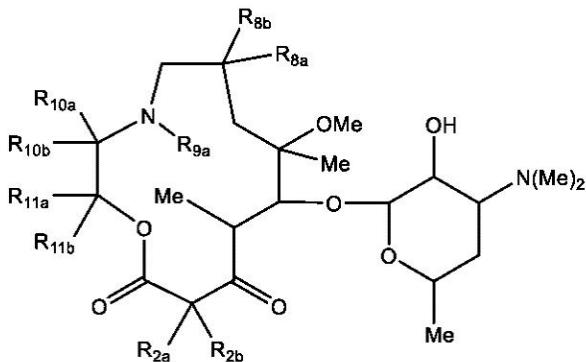
6.  $R_{6b}$  が、 $-H$ 、任意に置換された  $C_{1} \sim C_{10}$  アルキル、任意に置換された  $C_{1} \sim C_{10}$  ヒドロキアルキル、及び任意に置換されたアリルからなる群から選択される、項 5 に記載の化合物。

7.  $R_{6b}$  が、メチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシル、 $-CH_2CHOHCH_2OH$ 、及びアリルからなる群から選択される、項 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

8. 式 I E の化合物である、項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【化 3 9 7】

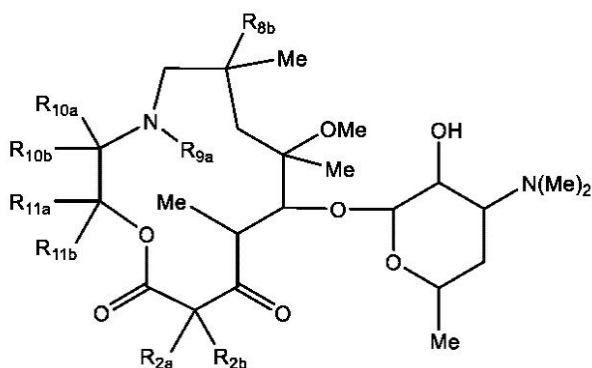


30

I E

9. 式 I F の化合物である、項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【化 3 9 8】



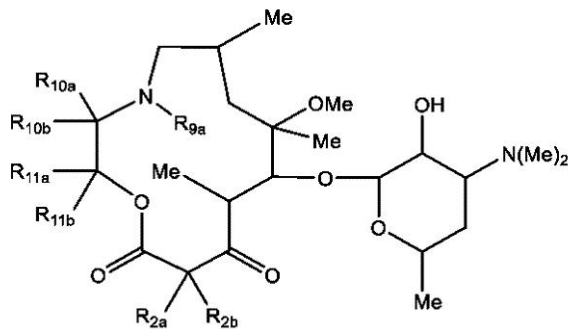
40

I F

50

10. 式 I G の化合物である、項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化 3 9 9】



I G

11. R<sub>9a</sub> が、 $-H$  または C<sub>1</sub> ～ 4 アルキルである、項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

12. R<sub>11a</sub> 及び R<sub>11b</sub> が、 $-H$  である、項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

13. R<sub>11a</sub> 及び R<sub>11b</sub> のうち一方が、 $-H$  であり、他方が、任意に置換された C<sub>1</sub> ～ 10 アルキルである、項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

14. R<sub>11a</sub> 及び R<sub>11b</sub> のうち一方が、 $-H$  であり、他方が、メチルである、項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

15. R<sub>11a</sub> 及び R<sub>11b</sub> が、それぞれ独立して、任意に置換された C<sub>1</sub> ～ 10 アルキルである、項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

16. R<sub>11a</sub> 及び R<sub>11b</sub> が、それぞれメチルである、項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

17. R<sub>2a</sub> 及び R<sub>2b</sub> のうち一方が、任意に置換された C<sub>1</sub> ～ 10 アルキルである、項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

18. R<sub>2a</sub> 及び R<sub>2b</sub> のうち一方が、メチルであり、R<sub>2a</sub> 及び R<sub>2b</sub> のうち他方が、 $H$  であるか、または R<sub>2a</sub> 及び R<sub>2b</sub> の両方が、メチルである、項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

19. R<sub>2a</sub> 及び R<sub>2b</sub> のうち一方が、メチルであり、他方が、ハロゲンであり、より具体的にはフルオロまたはクロロである、項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20. R<sub>2a</sub> 及び R<sub>2b</sub> のうち一方が、メチルであり、他方が、任意に置換された C<sub>1</sub> ～ 10 アルキルである、項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

21. R<sub>2a</sub> 及び R<sub>2b</sub> のうち一方が、メチルであり、他方が、任意に置換された C<sub>1</sub> ～ 10 アルキル、任意に置換された C<sub>1</sub> ～ 10 アルコキシ、及び任意に置換された C<sub>1</sub> ～ 10 アルケニルからなる群から選択され、任意に置換された C<sub>1</sub> ～ 10 アルキル、任意に置換された C<sub>1</sub> ～ 10 アルコキシ、及び任意に置換された C<sub>1</sub> ～ 10 アルケニルが、ハロゲン、アリール、及びヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上で任意に置換されている、項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

22. 式 I H の化合物である、項 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

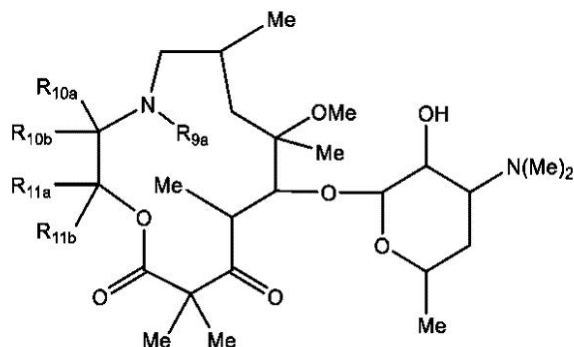
20

30

40

50

【化 4 0 0】



I H

23. R<sub>9a</sub>が、-HまたはC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルであり、R<sub>10a</sub>及びR<sub>10b</sub>のうち一方が、-Hまたは任意に置換されたC<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキルである、項1~22のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

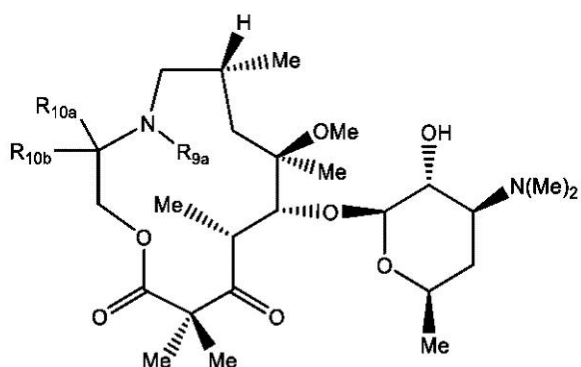
24. R<sub>10a</sub>及びR<sub>10b</sub>のうち一方が、－Hである、項1～22のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

25. R<sub>10a</sub>及びR<sub>10b</sub>のうち一方が、任意に置換されたC<sub>1</sub>~10アルキルである、項1~22のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

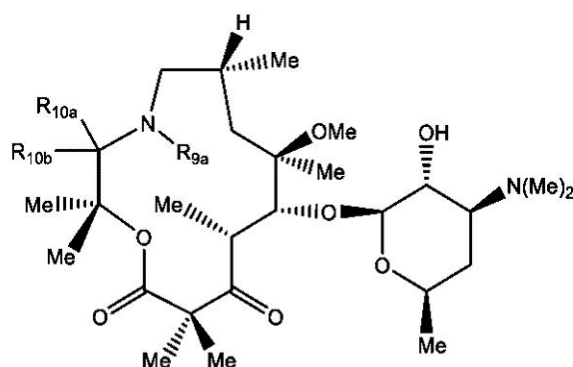
26. R<sub>10a</sub>及びR<sub>10b</sub>のうち一方が、メチルである、項1～22のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

27. 式IIA、IIB、IIC、またはIIDの化合物であり、

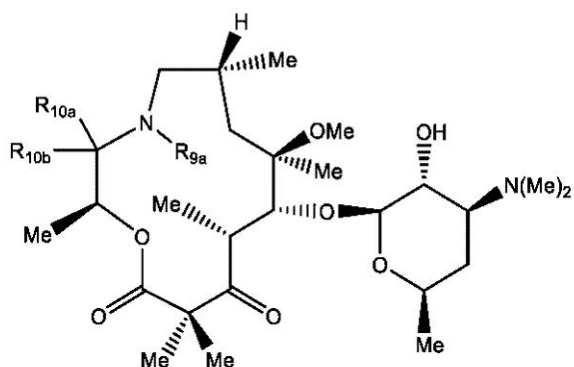
【化 4 0 1】



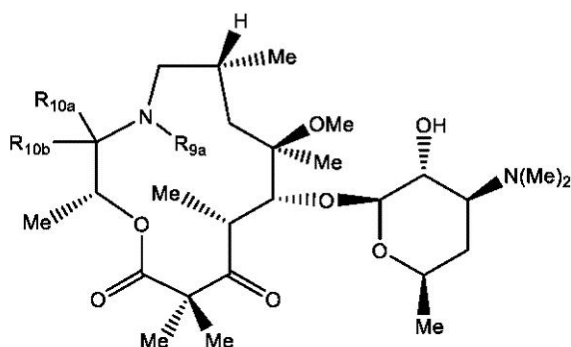
II A,



II B、



I I C,



I I D

R<sub>10a</sub>及びR<sub>10b</sub>のうち一方が、H及び任意に置換されたC<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキルからなる群から選択され、

R<sub>10a</sub> 及び R<sub>10b</sub> のうち他方が、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-$ 任意に置換されたアルキル

、 $-\text{CON}(\text{R}_z)(\text{R}_z')$ 、任意に置換された $\text{C}_{1\sim 10}$ アルキレン- $\text{R}_{101}$ 、 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルケニレン- $\text{R}_{101}$ 、及び $\text{C}_{2\sim 10}$ アルキニレン- $\text{R}_{101}$ からなる群から選択され、式中、

$\text{R}_{101}$ が、 $\text{H}$ 、 $(\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル)- $\text{S}-$ 、 $(\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル)- $\text{SO}-$ 、 $(\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル)- $\text{SO}_2-$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ アルキル、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

$\text{R}_x$ 及び $\text{R}_x$ は、それぞれ独立して、 $-\text{H}$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール、 $-\text{C}(=\text{O})$ -アルキル、及び $-\text{C}(=\text{O})$ -アルキレン- $\text{N}(\text{R}_y)(\text{R}_y')$ からなる群から選択されるか、あるいは $\text{R}_x$ 及び $\text{R}_x$ が、それらが結合する原子と共に、任意に、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NR}_y$ 、及び $\text{N}-\text{C}_{1\sim 10}$ アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された3員、4員、5員、6員、または7員環を形成し、式中、

各 $\text{R}_y$ が、独立して、 $\text{H}$ 及び任意に置換された $\text{C}_{1\sim 10}$ アルキルからなる群から選択される、項1～26のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

28. 式IIA-1、IIA-2、IIB-1、IIB-2、IIC-1、IIC-2、IID-1、またはIID-2の化合物である、項1～26のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

20

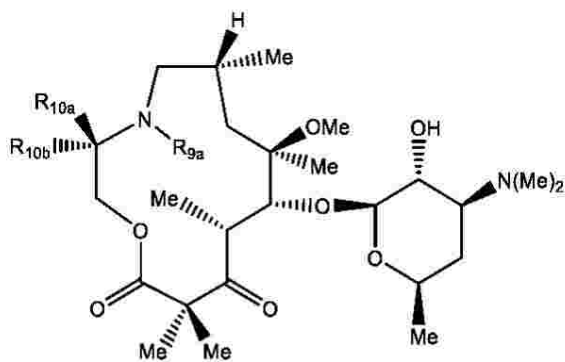
30

40

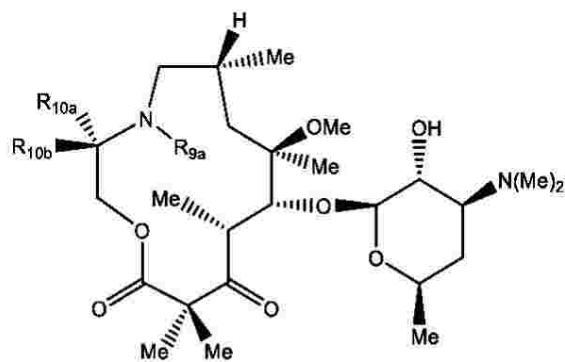
50



## 【化 4 0 2】

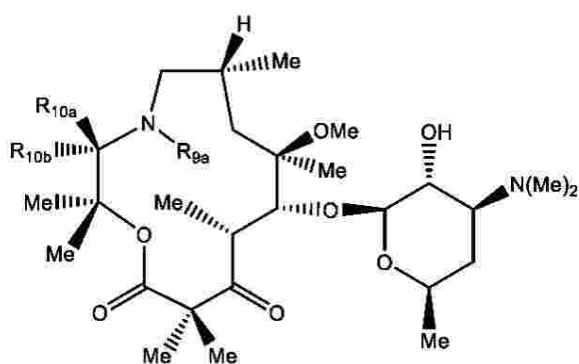


I I A - 1、

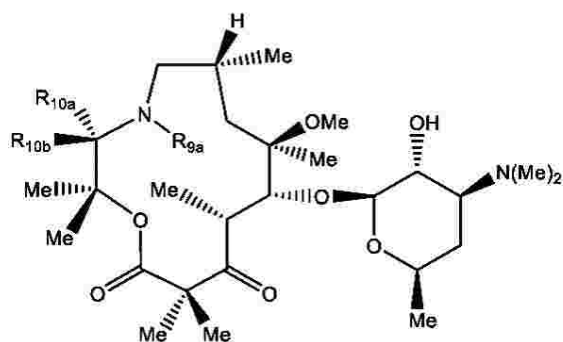


I I A - 2、

10

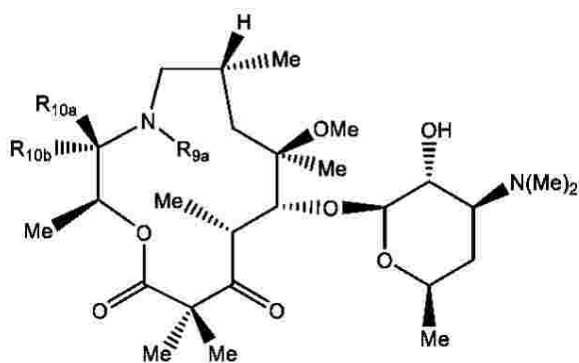


I I B - 1、

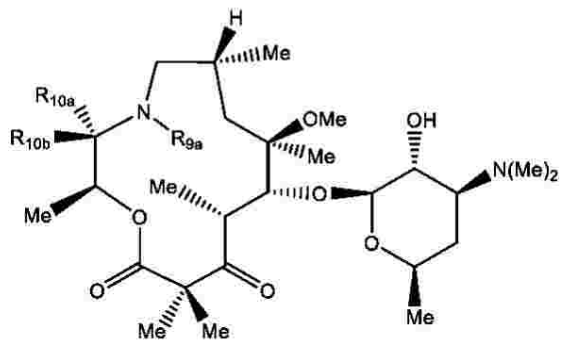


I I B - 2、

20



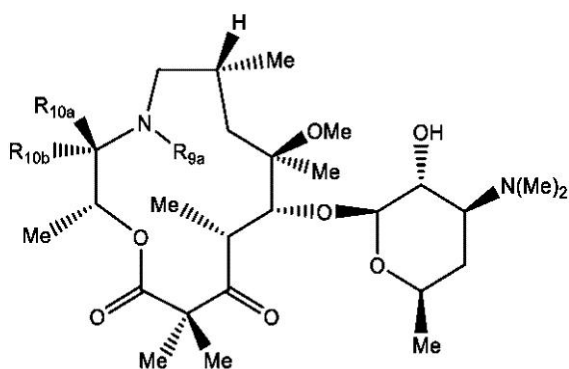
I I C - 1、



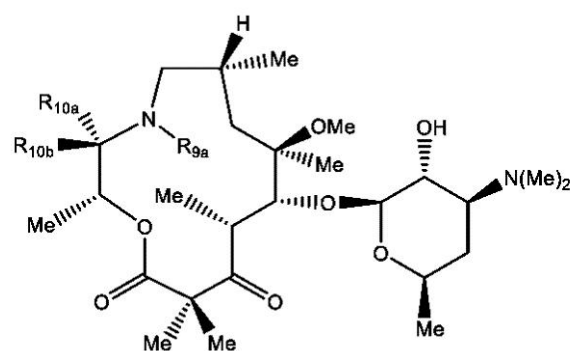
I I C - 2、

30

## 【化 4 0 3】



I I D - 1、



I I D - 2

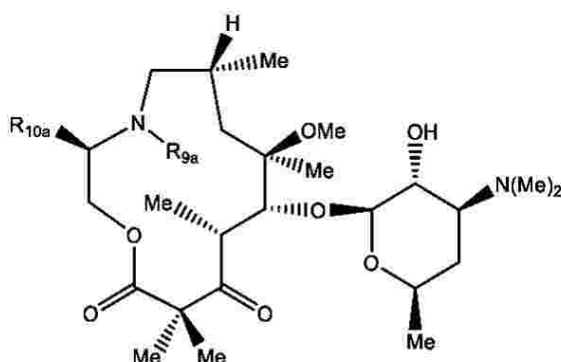
40

29. 式IIA-1a、IIA-2a、IIB-1a、IIB-2a、IIC-1a、IIC-2a、IID-1a、またはIID-2aの化合物である、項1～26のいずれか

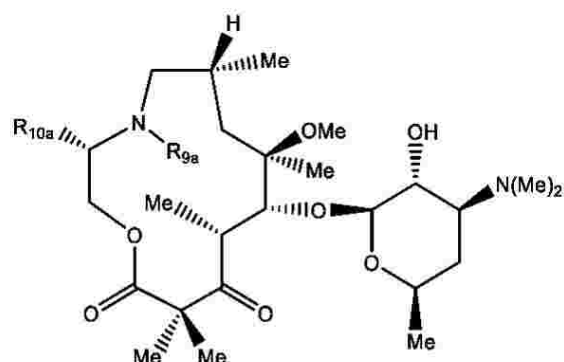
50

一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

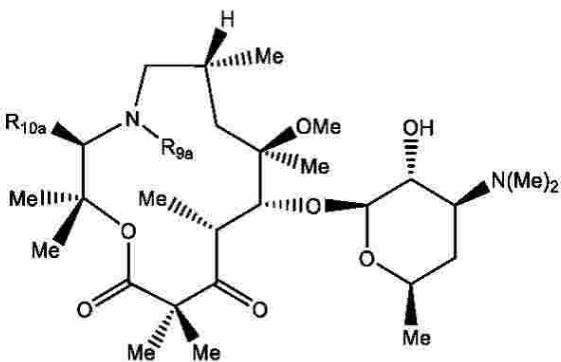
【化 4 0 4】



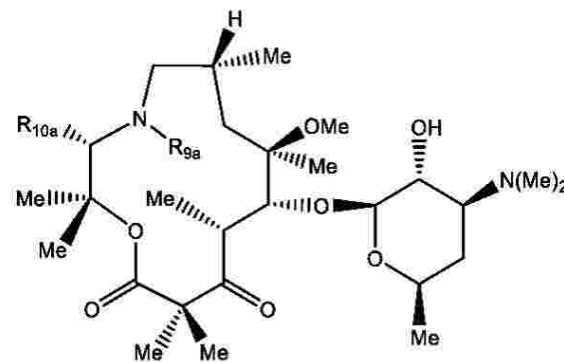
IIA-1a、



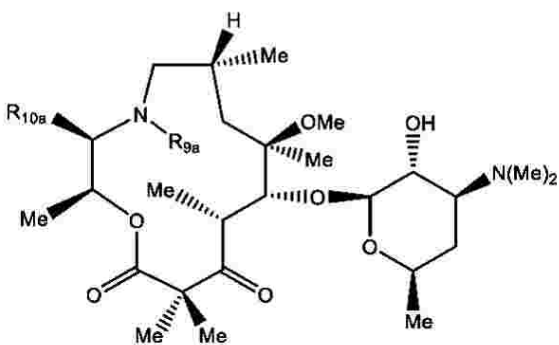
IIA-2a、



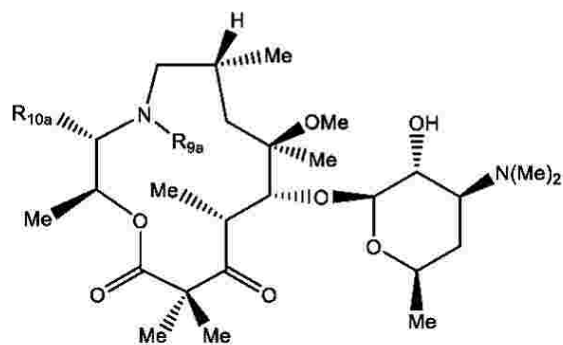
IIB-1a、



IIB-2a、

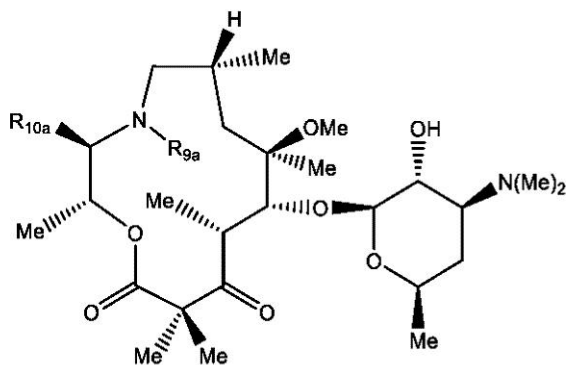


IIC-1a、

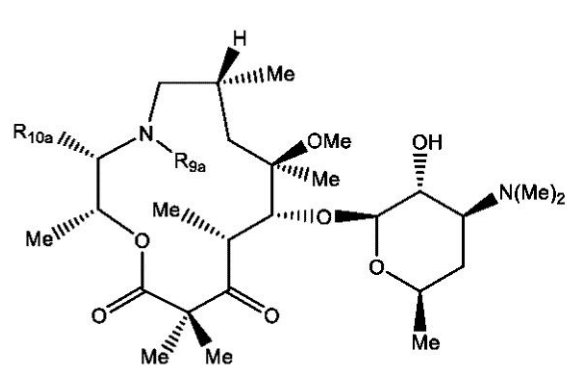


IIC-2a、

【化 4 0 5】



IID-1a、

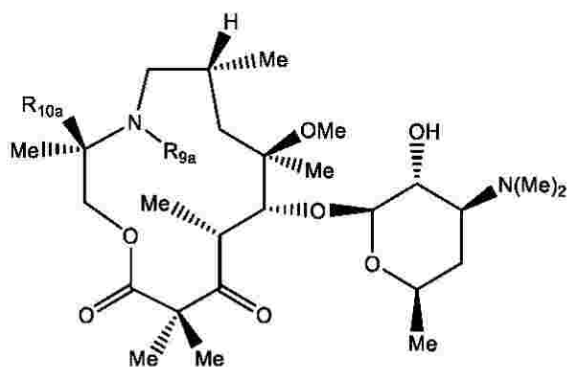


IID-2a

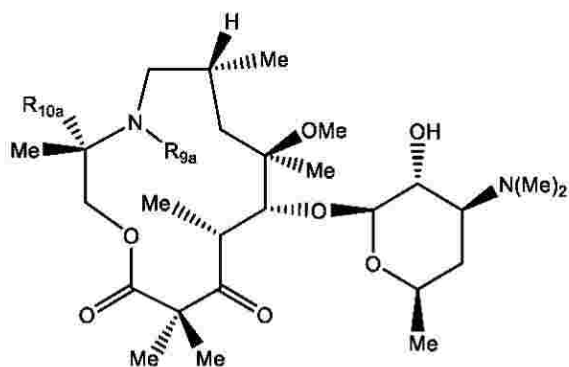
30. 式IIA-1b、IIA-2b、IIB-1b、IIB-2b、IIC-1b、I

IC-2b、IID-1b、またはIID-2bの化合物である、項1～26のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

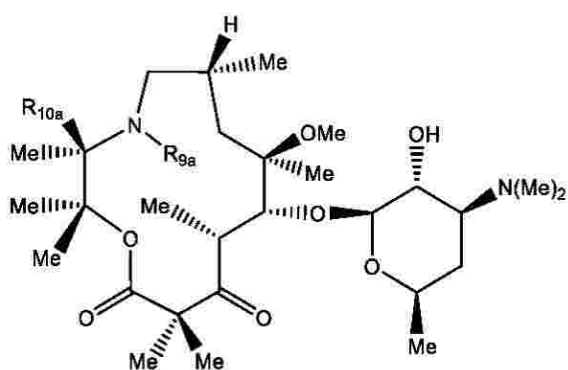
【化406】



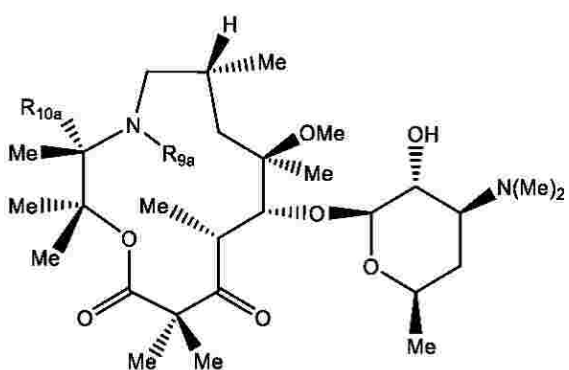
IIA-1b、



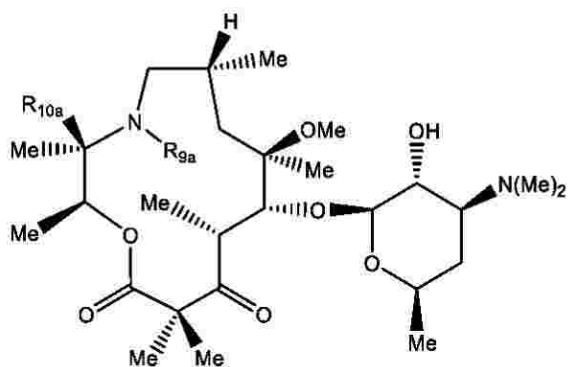
IIA-2b、



IIB-1b、

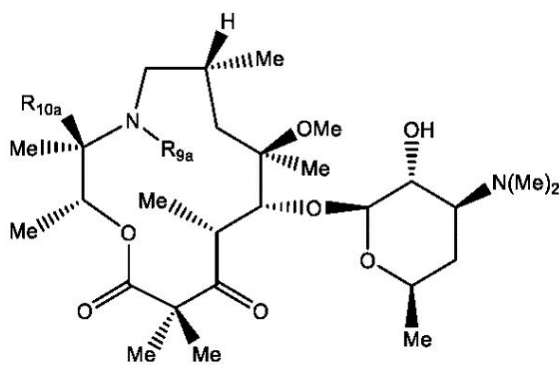


IIB-2b、

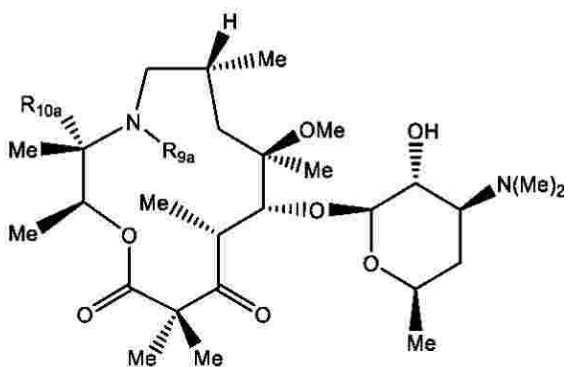


【化407】

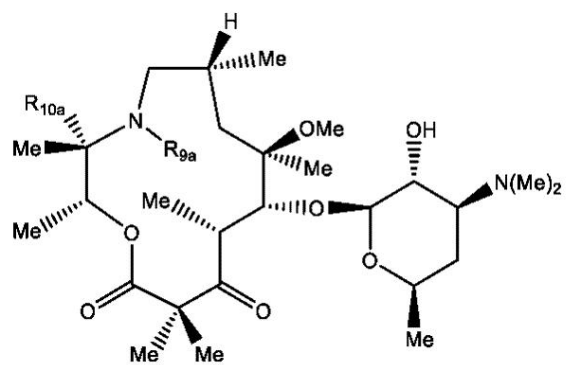
IIC-1b、



IID-1b、



IIC-2b、



IID-2b

31.  $R_{9a}$ が、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルである、項27～30のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

32.  $R_{10a}$ が、任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルキレン- $R_{101}$ 、 $C_{2\sim10}$ アルケニレン- $R_{101}$ 、及び $C_{2\sim10}$ アルキニレン- $R_{101}$ からなる群から選択され、 $R_{101}$ が、 $H$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-NR_xR_x$ 、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、 $R_{101}$ が、 $H$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-NR_xR_x$ 、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

$R_x$ 及び $R_x$ は、それぞれ独立して、 $-H$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール、 $-C(=O)$ -アルキル、及び $-C(=O)$ -アルキレン- $N(R_y)$  ( $R_y$ ) $\cdot$ からなる群から選択されるか、あるいは $R_x$ 及び $R_x$ が、それらが結合する原子と共に、任意に、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR_y$ 、及び $N-C_{1\sim10}$ アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された3員、4員、5員、6員、または7員環を形成し、式中、

各 $R_y$ が、独立して、 $H$ 及び任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルキルからなる群から選択され、

$R_{10a}$ が、 $H$ 及び任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルキル、 $-CO_2H$ 、及び $-CO_2$ -アルキルからなる群から選択される、項27～31のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

33.  $R_{10a}$ が、 $-C_{1\sim10}$ アルキレン- $R_{101a}$ であり、

$R_{101}$ が、 $H$ 、 $(C_{1\sim6}$ アルキル) $-S-$ 、 $(C_{1\sim6}$ アルキル) $-SO-$ 、 $(C_{1\sim6}$ アルキル) $-SO_2-$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-NR_xR_x$ 、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、式中、 $R_x$ 及び $R_x$ が、それぞれ独立して、 $H$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール、 $-C(=O)$ -アルキル、及び $-C(=O)$ -アルキレン- $N(R_y)$  ( $R_y$ ) $\cdot$ からなる群から選択されるか、あるいは $R_x$ 及び $R_x$ が、それらが結合している原子と共に、任意に、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR_y$ 、及び $N-C_{1\sim10}$ アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された3員、4員、5員、6員、または7員環を形成し、式中、各 $R_y$ が、独立して、 $-H$ 及び任意に置換された $C_{1\sim10}$ アルキルからなる群から選択される、項27～32のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

34.  $R_{10a}$ が、任意に置換された $C_3$ アルキレン- $R_{101}$ であり、

$R_{101}$ が、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-NR_xR_x$ 、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、式中、

$R_x$ 及び $R_x$ は、それぞれ独立して、 $-H$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル

10

20

30

40

50

、任意に置換されたアルキレンーヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレンーアリール、任意に置換されたアルキレンーヘテロアリール、 $-C(=O)-$ アルキル、及び $-C(=O)-$ アルキレンー $N(R_y)$  ( $R_y$ 、) からなる群から選択されるか、あるいは

$R_x$  及び  $R_x$  が、それらが結合する原子と共に、任意に、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sub>y</sub>、及びN-C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された3員、4員、5員、6員、または7員環を形成し、式中、

各R<sub>y</sub>が、独立して、-H及び任意に置換されたC<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキルからなる群から選択される、項33に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

35. R<sub>10a</sub>が、任意に置換されたR<sub>101</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、任意に置換されたR<sub>101</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH-OH-、及び任意に置換されたR<sub>101</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH-OMe-からなる群から選択される、項34に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

36. R<sub>101</sub>が、-H、-OH、-O-アルキル、-N(Me)(Et)、-N(Me)<sub>2</sub>、-N(Me)(t-Bu)、-N(Me)(iPr)、-NH(Me)、-NH(iPr)、-N(Et)<sub>2</sub>、-N(Me)(シクロプロピル)、-NH(シクロプロピル)、-N(Me)(シクロブチル)、-NH(シクロブチル)、-N(Me)(シクロペンチル)、-NH(シクロペンチル)、-N(Me)(シクロヘキシル)、-NH(シクロヘキシル)、任意に置換されたアジリジニル、任意に置換されたアゼチジニル、任意に置換されたピロリジニル、任意に置換されたピペリジニル、任意に置換されたピペラジニル、任意に置換されたモルホリニル、任意に置換されたピペラジニル-2-オン、任意に置換されたテトラヒドロイソキノリニル、任意に置換されたインドリニル、及び任意に置換されたイソインドリニルからなる群から選択される、項35に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

37. R<sub>10a</sub>が、

10

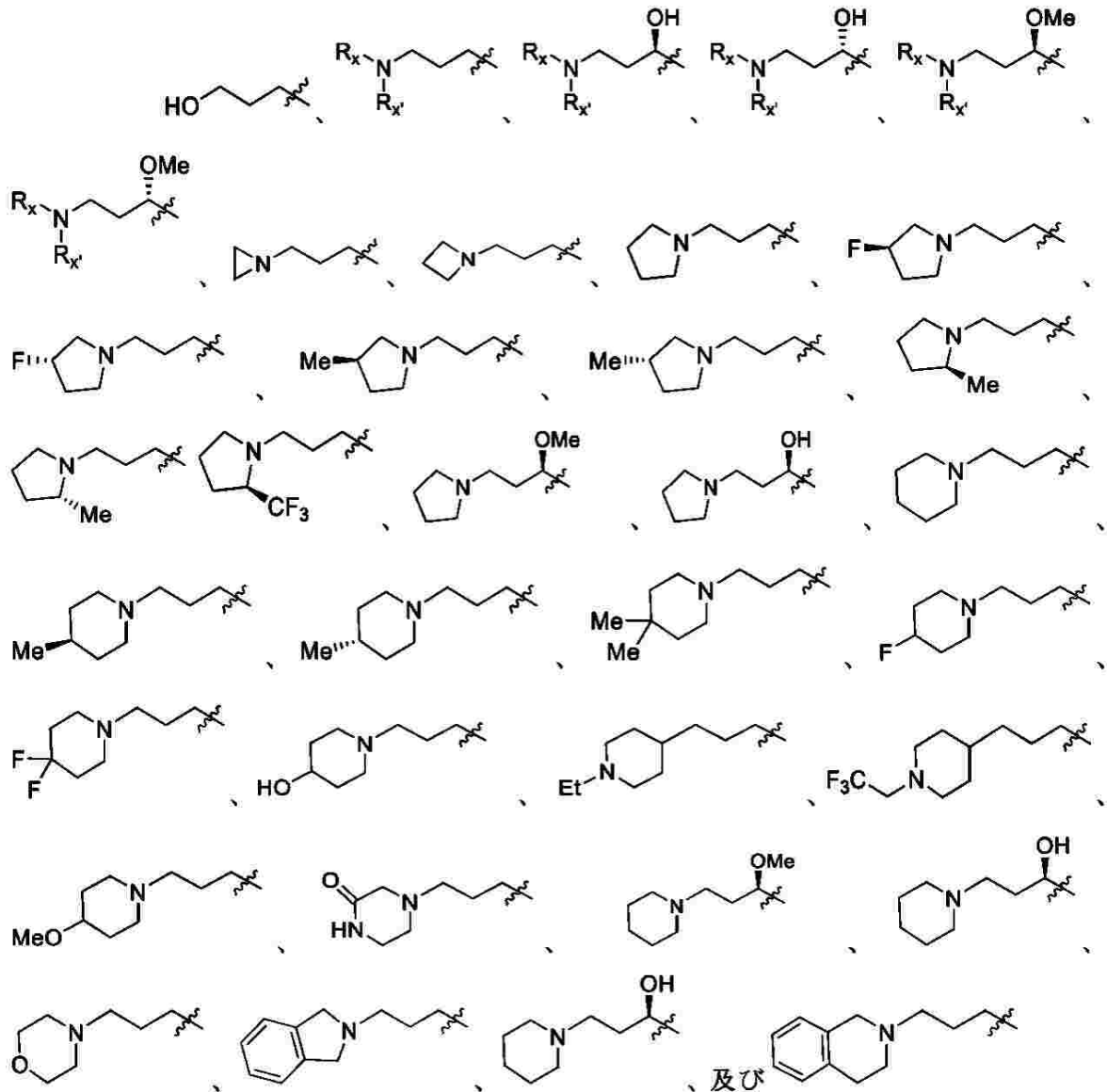
20

30

40

50

## 【化 4 0 8】



からなる群から選択され、式中、

$\text{NR}_x\text{R}_x$  が、 $-\text{N}(\text{Me})(\text{Et})$ 、 $-\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{N}(\text{Me})(\text{t-Bu})$ 、 $-\text{N}(\text{Me})(\text{iPr})$ 、 $-\text{NH}(\text{Me})$ 、 $-\text{NH}(\text{iPr})$ 、 $-\text{N}(\text{Et})_2$ 、 $-\text{N}(\text{Me})(\text{シクロプロピル})$ 、 $-\text{NH}(\text{シクロプロピル})$ 、 $-\text{N}(\text{Me})(\text{シクロブチル})$ 、 $-\text{NH}(\text{シクロブチル})$ 、 $-\text{N}(\text{Me})(\text{シクロペンチル})$ 、 $-\text{NH}(\text{シクロペンチル})$ 、 $-\text{N}(\text{Me})(\text{シクロヘキシル})$ 、及び  $-\text{NH}(\text{シクロヘキシル})$  からなる群から選択され、式中、「

## 【化 4 0 9】



」が、結合点を示す、項 3 2 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

3 8.  $\text{R}_{10a}$  が、任意に置換された  $\text{C}_2$  アルキレン- $\text{R}_{101a1}$  であり、

$\text{R}_{101a1}$  が、 $\text{H}$ 、 $(\text{C}_1 \sim 6 \text{ アルキル})-\text{S}-$ 、 $(\text{C}_1 \sim 6 \text{ アルキル})-\text{SO}-$ 、 $(\text{C}_1 \sim 6 \text{ アルキル})-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリー

ル、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、式中、

$R_x$  及び  $R_x$  は、それぞれ独立して、 $-H$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール、 $-C(=O)-$ アルキル、及び  $-C(=O)-$ アルキレン- $N(R_y)$  ( $R_y$ ) からなる群から選択されるか、あるいは  $R_x$  及び  $R_x$  が、それらが結合する原子と共に、任意に、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR_y$ 、及び  $N-C_{1\sim10}$  アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された 3 員、4 員、5 員、6 員、または 7 員環を形成し、式中、

各  $R_y$  が、独立して、 $-H$  及び任意に置換された  $C_{1\sim10}$  アルキルからなる群から選択される、項 27～32 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

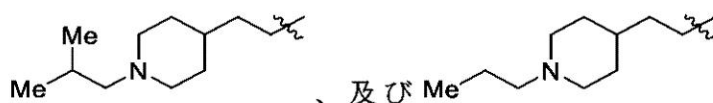
10

39.  $R_{10a}$  が、任意に置換された  $R_{101a1}-CH_2CH_2-$  である、項 38 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40.  $R_{101a1}$  が、任意に置換されたヘテロシクロアルキルである、項 39 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

41.  $R_{10a}$  が、 $MeSCH_2CH_2-$ 、 $MeSOCH_2CH_2-$ 、 $MeSO_2CH_2CH_2-$ 、

【化 410】



20

からなる群から選択され、式中、「

【化 411】

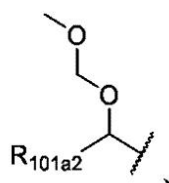


」が、結合点を示す、項 38～40 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

42.  $R_{10a}$  が、任意に置換された  $R_{101a2}-CH_2-$ 、 $R_{101a2}-CH(OH)-$ 、 $R_{101a2}-CH(OMe)-$ 、

30

【化 412】



、または  $R_{101a2}-C(=O)-$  であり、式中、「

【化 413】



40

」は、結合点を示し、

$R_{101a2}$  が、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-NR_xR_x$ 、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、式中、 $R_x$  及び  $R_x$  が、それぞれ独立して、 $H$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール、 $-C(=O)-$ アルキル、及び  $-C(=O)-$ アル

50

キレン-N ( $R_y$ ) ( $R_y$ ) からなる群から選択されるか、あるいは  $R_x$  及び  $R_x$  が、それらが結合している原子と共に、任意に、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sub>y</sub>、及び N-C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub> アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された3員、4員、5員、6員、または7員環を形成し、式中、各  $R_y$  が、独立して、H及び任意に置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub> アルキルからなる群から選択される、項27~32のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

43.  $R_{101a2}$  が、-NHR<sub>z</sub>、及び-NMeR<sub>z</sub> からなる群から選択され、式中、 $R_z$  が、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された-CH<sub>2</sub>-シクロアルキル、任意に置換された-CH<sub>2</sub>-ヘテロシクロアルキル、任意に置換された-CH<sub>2</sub>-アリール、任意に置換された-CH<sub>2</sub>-ヘテロアリール、-(C=O)-シクロアルキル、または-(C=O)-アルキレン-NR<sub>z</sub>・R<sub>z</sub>、であり、式中、 $R_z$  及び  $R_z$  が、それぞれ独立して、Hまたはアルキルであるか、あるいは

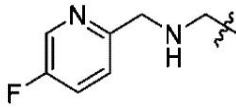
10

$R_z$  が、任意に置換されたアルキレン  $R_{101a2}$  であり、式中、 $R_{101a2}$  が、任意に置換されたヘテロアリールである、項41に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

44.  $R_{101a2}$ -CH<sub>2</sub>- が、-CH<sub>2</sub>NHMe、-CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>N(Me)(シクロプロピル)、-CH<sub>2</sub>NH(オキセタニル)、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(シクロプロピル)、及び

【化414】

20



であり、式中、「

【化415】



」は結合点を示す、項43に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

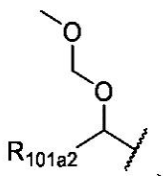
45.  $R_{10a}$  が、 $R_{101a2}$ -CH<sub>2</sub>-であり、

30

$R_{101a2}$  が、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択される、項27~32のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

46.  $R_{10a}$  が、任意に置換された  $R_{101a2}$ -CH<sub>2</sub>-、 $R_{101a2}$ -CH(OH)-、 $R_{101a2}$ -CH(OMe)-、

【化416】



40

、または  $R_{101a2}$ -C(=O)-であり、式中、「

【化417】



」は、結合点を示し、

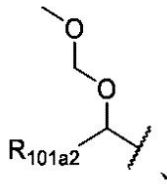
$R_{101a2}$  が、任意に置換されたピペリジニル (piperidinyl) または任意に置換されたピペリジニル (piperizinyl) である、項42に記載の化合物、

50



またはその薬学的に許容される塩。

47.  $R_{10a}$  が、任意に置換された  $R_{101a2}-CH_2-$ 、 $R_{101a2}-CH(OH)-$ 、 $R_{101a2}-CH(OMe)-$ 、  
【化418】

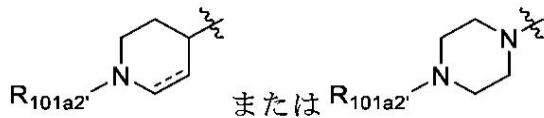


、または  $R_{101a2}-C(=O)-$  であり、式中、「  
【化419】



」は、結合点を示し、

$R_{101a2}$  が、任意に置換された  
【化420】



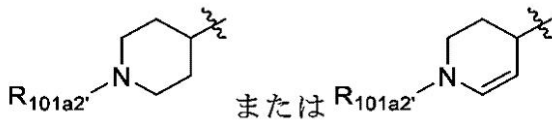
であり、式中、

$R_{101a2}$  が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルケニル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)-H$ 、 $-C(=O)-$  任意に置換されたシクロアルキル、 $-C(=O)-$  任意に置換されたアルキレン- $R_{101a2}'$ 、任意に置換されたアルキレン- $R_{101a2}'$  であり、式中、 $R_{101a2}'$  が、H、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたアルケニルからなる群から選択され、式中、「  
【化421】



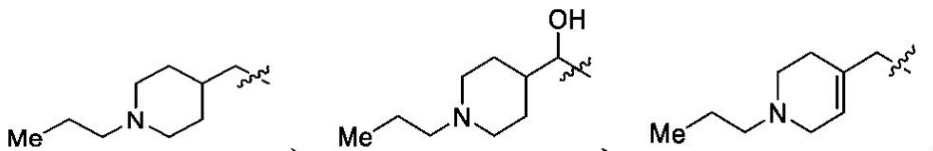
」が、結合点を示す、項46に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

48.  $R_{10a}$  が、任意に置換された  
【化422】



である、項47に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

49.  $R_{101a}$  が、  
【化423】



10

20

30

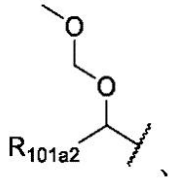
40

50

Chemical structures of various substituted piperidines, including derivatives with hydroxyl, methoxy, and various alkyl and aryl groups, as well as cyclic and acyclic amine derivatives.

50. R<sub>10a</sub>が、任意に置換されたR<sub>101a2</sub>-CH<sub>2</sub>-、R<sub>101a2</sub>-CH(OH)-、R<sub>101a2</sub>-CH(OMe)-、

【化 4 2 6】

、または  $R_{101a2}-C(=O)-$  であり、式中、「

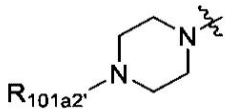
【化 4 2 7】



」が、結合点 (point) を示し、

 $R_{101a2}$  が、任意に置換された

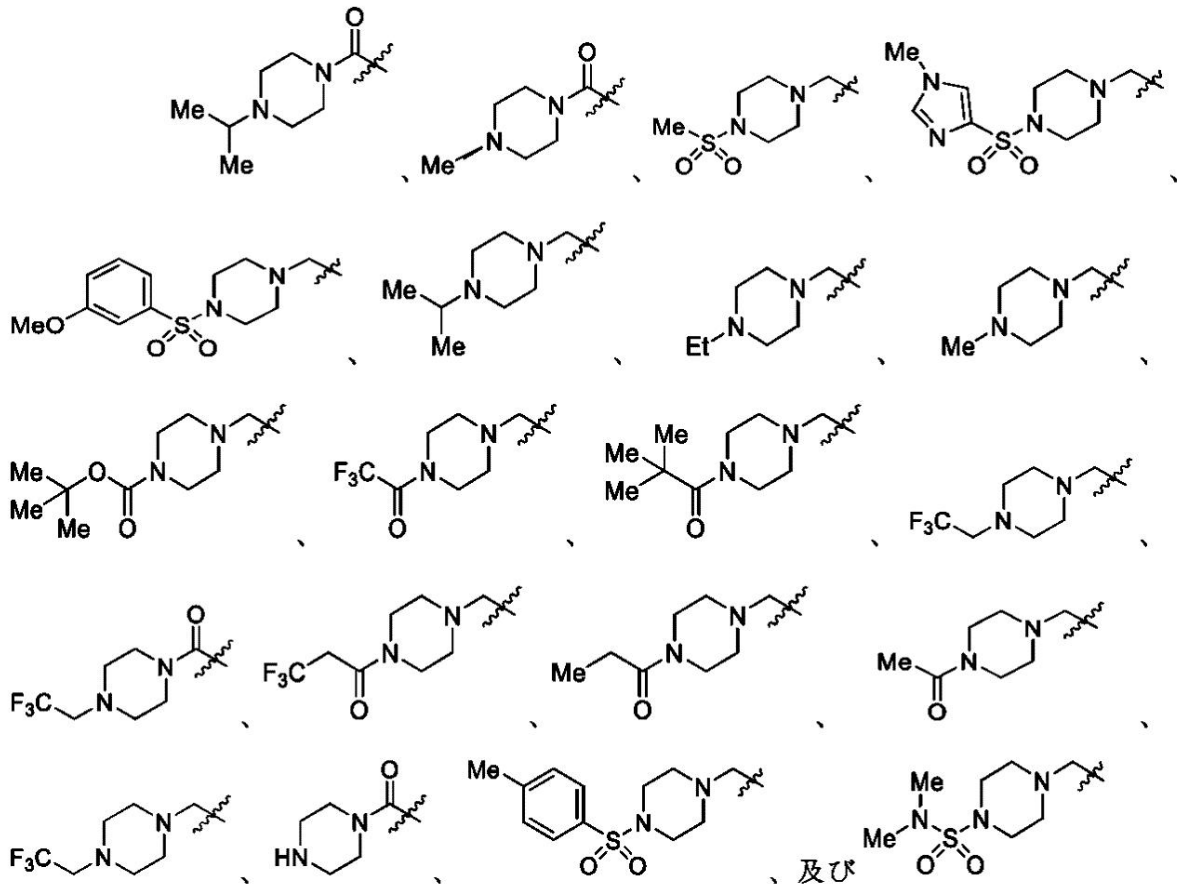
【化 4 2 8】



である、項 4 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

51.  $R_{10a}$  が、

【化 4 2 9】



からなる群から選択され、式中、「

【化 4 3 0】



10

20

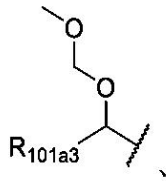
30

40

50

」が、結合点を示す、項 5 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

5 2.  $R_{10a}$  が、任意に置換された  $R_{101a3}-CH_2-$ 、 $R_{101a3}-CH(OH)-$ 、 $R_{101a3}-CH(OMe)-$ 、  
【化 4 3 1】



10

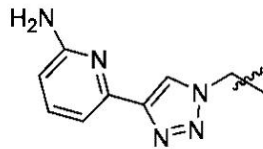
、または  $R_{101a3}-C(=O)-$  であり、式中、「  
【化 4 3 2】

~~~~~

」が、結合点を示し、

R_{101a3} が、任意に置換されたヘテロアリールである、項 4 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

5 3. R_{10a} が、
【化 4 3 3】



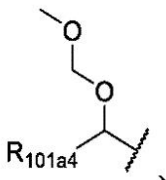
20

である任意に置換されたトリアゾリル- CH_2- であり、式中、「
【化 4 3 4】

~~~~~

」は、結合点を示す、項 5 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

5 4.  $R_{10a}$  が、任意に置換された  $R_{101a4}-CH_2-$ 、 $R_{101a4}-CH(OH)-$ 、 $R_{101a4}-CH(OMe)-$ 、  
【化 4 3 5】



30

、または  $R_{101a4}-C(=O)-$  であり、式中、「  
【化 4 3 6】

~~~~~

」が、結合点を示し、

R_{101a4} が、任意に置換されたアゼチジニルである、項 4 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

5 5. R_{10a} が、

40

【化 4 3 7】



からなる群から選択される、任意に置換されたアゼチジニル-CH₂-であり、式中、「

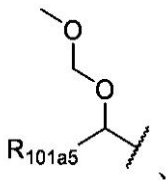
【化 4 3 8】



」が、結合点を示す、項 5 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

5 6. R_{10a} が、任意に置換された R_{101a5}-CH₂-、R_{101a5}-CH(OH)-、R_{101a5}-CH(OMe)-、

【化 4 3 9】



、または R_{101a5}-C(=O)-であり、式中、「

【化 4 4 0】

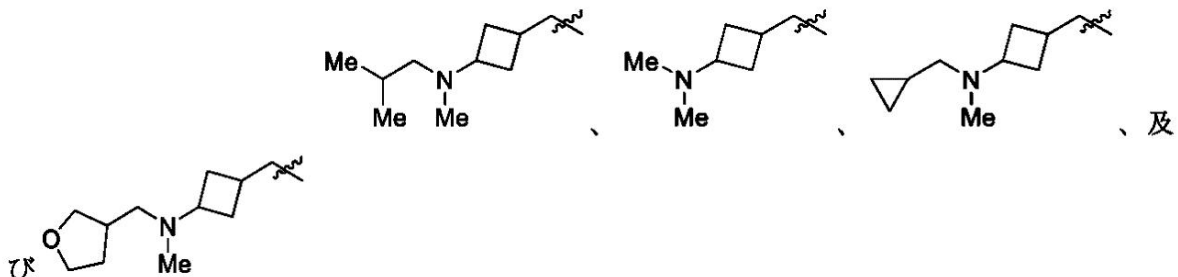


」が、結合点を示し、

R_{101a5} が、任意に置換されたシクロブチルである、項 4 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

5 7. R₁₀₁-CH₂-が、

【化 4 4 1】



からなる群から選択される、任意に置換されたシクロブチルであり、式中、「

【化 4 4 2】



」が、結合点を示す、項 5 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

5 8. R_{10a} が、任意に置換された C₂~₁₀ アルケニレン-R₁₀₁であり、

R₁₀₁ が、-H、-OH、-O-アルキル、-NR_xR_x、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、式中、

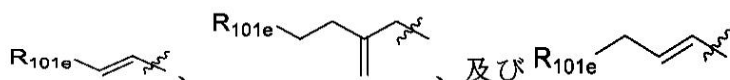
R_x 及び R_x は、それぞれ独立して、-H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、

任意に置換されたアルキレンーヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレンーアリール、任意に置換されたアルキレンーヘテロアリール、 $-C(=O)-$ アルキル、及び $-C(=O)-$ アルキレンー $N(R_y)$ (R_y 、)からなる群から選択されるか、あるいは

R_x 及び R_x が、それらが結合する原子と共に、任意に、O、S、SO、SO₂、NR_y、及びN-C₁~C₁₀アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された3員、4員、5員、6員、または7員環を形成し、式中、

各R_yが、独立して、-H及び任意に置換されたC₁~10アルキルからなる群から選択される、項27~32のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

59. R_{10a}が、
【化443】



からなる群から選択される、任意に置換されたC₂~5アルケニレン-R₁₀₁であり、式中、

R_{101e}が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及びNR_xR_x'から選択され、R_x及びR_x'が、それぞれ独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレンーシクロアルキル、任意に置換されたアルキレンーヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレンーアリール、任意に置換されたアルキレンーヘテロアリール、 $-C(=O)-$ アルキル、及び $-C(=O)-$ アルキレンー $N(R_y)$ (R_y 、)からなる群から選択されるか、あるいは

R_x 及び R_x が、それらが結合する原子と共に、任意に、O、S、SO、SO₂、NR_y、及びN-C₁~C₁₀アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された3員、4員、5員、6員、または7員環を形成し、式中、

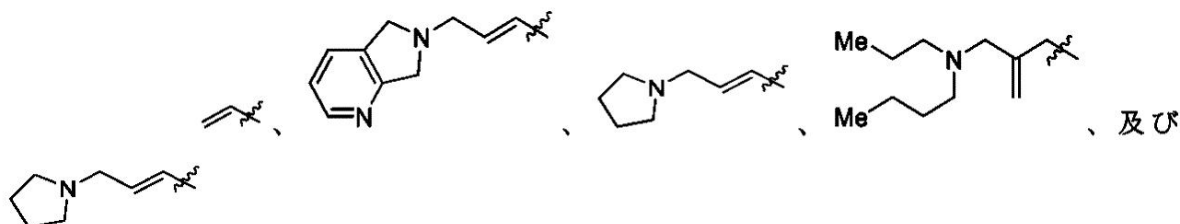
各R_yが、独立して、-H及び任意に置換されたC₁~10アルキルからなる群から選択され、

「
【化444】



」は、結合点を示す、項58に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

60. R_{10a}が、
【化445】



からなる群から選択される、任意に置換されたC₂~5アルキレンーR₁₀₁である、項59に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

61. R_{10a}が、

10

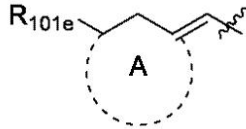
20

30

40

50

【化 4 4 6】



である、任意に置換されたアルケニレン— R_{101} であり、式中、 A が、任意に置換されたシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、 R_{101e} が、 $-H$ 、アルキル、及び $-NR_xR_x$ からなる群から選択され、式中、 R_x 及び R_x が、それぞれ独立して、 $-H$ 及び任意に置換されたアルキルからなる群から選択され、式中、「

10

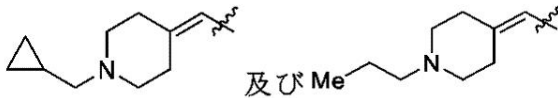
【化 4 4 7】



」が結合点を示す、項 5 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

6 2. R_{10a} が、

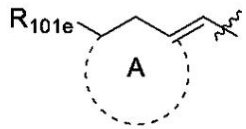
【化 4 4 8】



20

からなる群から選択される、任意に置換されたアルキレン— R_{101}

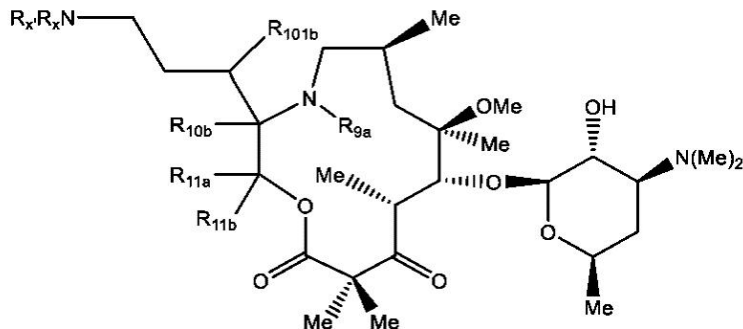
【化 4 4 9】



である、項 5 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

6 3. 式 I I I の化合物、

【化 4 5 0】



30

I I I

40

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R_{101b} が、 $-H$ 、メチル、またはメトキシであり、

R_{10b} が、 $-H$ またはアルキルであり、

R_{11a} 及び R_{11b} が、独立して、 $-H$ 及びメチルからなる群から選択され、

R_x 及び R_x は、それぞれ独立して、 $-H$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン—シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン—ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン—アリール、任意に置換されたアルキレン—ヘテロアリール、 $-C(=O)-$ アルキル、及

50

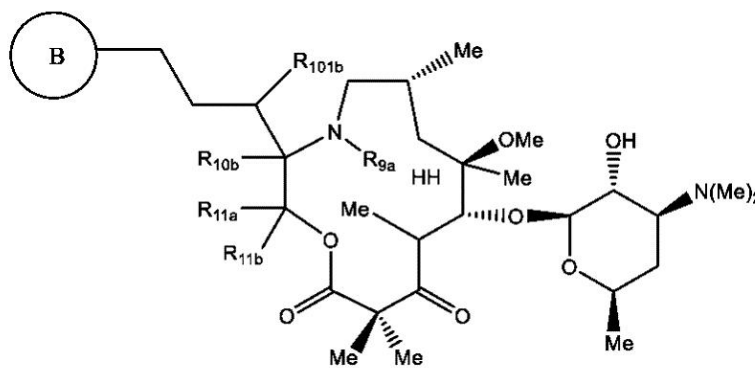
び-C(=O)-アルキレン-N(R_y)₂からなる群から選択されるか、あるいは、
R_x及びR_xが、それらが結合する原子と共に、任意に、O、S、SO、SO₂、NR_y、
及びN-C₁~C₁₀アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、
任意に置換された3員、4員、5員、6員、または7員環を形成し、式中、

各R_yが、独立して、-H及び任意に置換されたC₁~C₁₀アルキルからなる群から選択
される、項27に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

64. NR_xR_xが、-N(Me)(Et)、-N(Me)₂、-N(Me)(t-Bu)、
-N(Me)(iPr)、-NH(Me)、-NH(iPr)、-N(Et)₂、-N
(Me)(シクロプロピル)、-NH(シクロプロピル)、-N(Me)(シクロブチル)
)、-NH(シクロブチル)、-N(Me)(シクロペンチル)、-NH(シクロペンチル)
)、-N(Me)(シクロヘキシル)、及び-NH(シクロヘキシル)からなる群から
選択される、項63に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

65. 式IVの化合物、

【化451】



IV

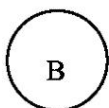
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R_{101b}が、-H、メチル、またはメトキシであり、

R_{10b}が、-Hまたはアルキルであり、

R_{11a}及びR_{11b}が、独立して、-H及びメチルからなる群から選択され、

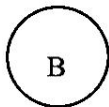
【化452】



が、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に
置換されたアリール、及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択される、
項27に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

66.

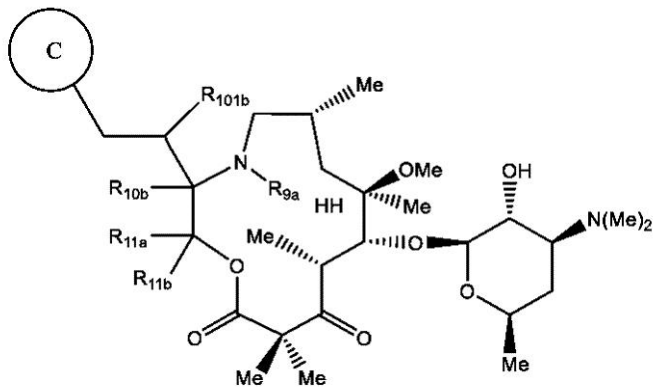
【化453】



が、任意に置換されたアジリジニル、任意に置換されたアゼチジニル、任意に置換された
ピロリジニル、任意に置換されたピペリジニル、任意に置換されたピペラジニル、任意に
置換されたモルホリニル、任意に置換されたピペラジニル-2-オン、任意に置換された
テトラヒドロイソキノリニル、任意に置換されたインドリニル、及び任意に置換されたイ
ソインドリニルからなる群から選択される、項65に記載の化合物、またはその薬学的に
許容される塩。

67. 式Vの化合物、

【化454】



10

V

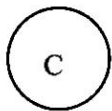
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R_{101b}が、-H、メチル、またはメトキシであり、

R_{10b}が、-Hまたはアルキルであり、

R_{11a}及びR_{11b}が、独立して、-H及びメチルからなる群から選択され、

【化455】

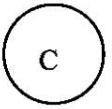


20

が、任意に置換されたヘテロシクロアルキルからなる群から選択される、項27に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

68.

【化456】

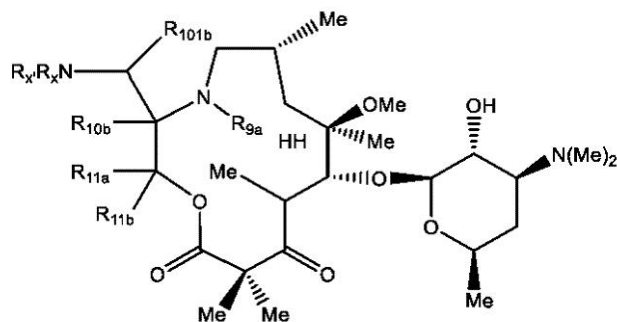


30

が、任意に置換されたピペリジニルである、項67に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

69. 式VIの化合物、

【化457】



40

VI

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R_{101b}が、-Hであり、

R_{10b}が、-Hまたはアルキルであり、

R_{11a}及びR_{11b}が、独立して、-H及びメチルからなる群から選択され、

50

R_x 及び R_x は、それぞれ独立して、 $-H$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアルキレン-シクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルキレン-アリール、任意に置換されたアルキレン-ヘテロアリール、 $-C(=O)-$ アルキル、及び $-C(=O)-$ アルキレン- $N(R_y)$ (R_y) からなる群から選択されるか、あるいは R_x 及び R_x が、それらが結合する原子と共に、任意に、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NR_y 、及び $N-C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択される追加のヘテロ原子を含有する、任意に置換された 3 員、4 員、5 員、6 員、または 7 員環を形成し、式中、

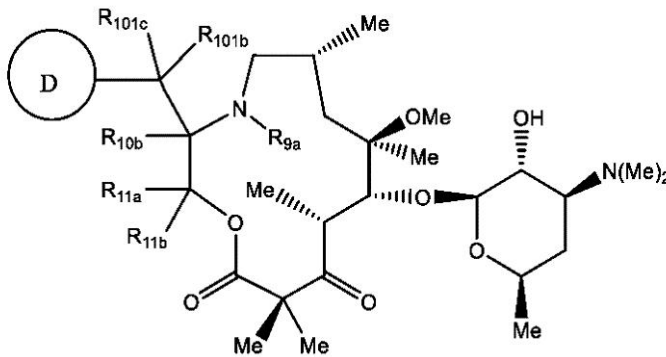
各 R_y が、独立して、 $-H$ 及び任意に置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択されるか、あるいは

R_x 及び R_x のうち一方が、 $-H$ またはアルキルであり、他方が、 R_z であり、式中、 R_z が、 $-(C=O)-$ シクロアルキルまたは $-(C=O)-$ アルキレン- NR_z 、 R_z 、であり、式中、 R_z 及び R_z が、それぞれ独立して、 $-H$ またはアルキルであるか、あるいは

R_z が、 $-$ アルキレン R_{101a} であり、式中、 R_{101a} が、任意に置換されたヘテロアリールである、項 27 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

70. 式 VII の化合物、

【化 458】



VII

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R_{101c} が、 $-H$ であり、

R_{101b} が、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、または $-OCH_2OMe-$ であるか、あるいは

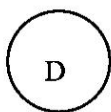
R_{101b} 及び R_{101c} が、 $C=O-$ を形成し、

R_{101} が、任意に置換されたシクロブチル、任意に置換されたアゼチニル、任意に置換されたピロリジニル、任意に置換されたピペリジニル、任意に置換されたピペラジニル、任意に置換されたモルホリニル、及び任意に置換されたトリアゾリルからなる群から選択され、

R_{10b} が、 $-H$ またはアルキルであり、

R_{11a} 及び R_{11b} が、独立して、 $-H$ 及びメチルからなる群から選択され、

【化 459】



が、任意に置換されたシクロブチル、任意に置換されたアゼチニル、任意に置換されたピロリジニル、任意に置換されたピペリジニル、任意に置換されたピペラジニル、任意に置換されたモルホリニル、及び任意に置換されたトリアゾリルからなる群から選択される (からなる群から選択される)、項 27 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

71. R_{9a} が、 $-H$ または $C_{1\sim4}$ アルキルであり、 R_{10b} が、 H またはメチルであり、 R_{11a} 及び R_{11b} が、それぞれ独立して、 H またはメチルである、項63～70のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

72. R_{9a} が、 $-H$ 、メチル、またはエチルであり、 R_{10b} が、 H であり、 R_{11a} 及び R_{11b} が、それぞれ独立して、 H である、項71に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

73. 表Aに示される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

74. 項1～73のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

75. 項1～73のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または項74に記載の薬学的組成物、及びそれを必要とする対象への投与のための使用説明書を含む、キット。

10

76. 感染性疾患を治療する方法であって、有効量の項1～73のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または項74に記載の薬学的組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法。

77. 前記感染性疾患が、細菌感染症である、項76に記載の方法。

78. 前記細菌感染症が、グラム陽性細菌による感染症である、項76に記載の方法。

79. 前記細菌感染症が、グラム陰性細菌による感染症である、項76に記載の方法。

80. 前記細菌感染症が、*Staphylococcus*感染症、*Acinetobacter*

20

*r*感染症、*Klebsiella*感染症、*Escherichia*感染症、または*Pseudomonas*感染症である、項76に記載の方法。

81. 前記感染性疾患が、寄生虫感染症である、項76に記載の方法。

82. 項1～73のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または項74に記載の薬学的組成物であって、それを必要とする対象において感染性疾患の治療に使用するための、前記化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または前記薬学的組成物。

83. 前記感染性疾患が、細菌感染症である、項82に記載の化合物。

84. 前記細菌感染症が、グラム陽性細菌による感染症である、項82に記載の化合物。

85. 前記細菌感染症が、グラム陰性細菌による感染症である、項82に記載の化合物。

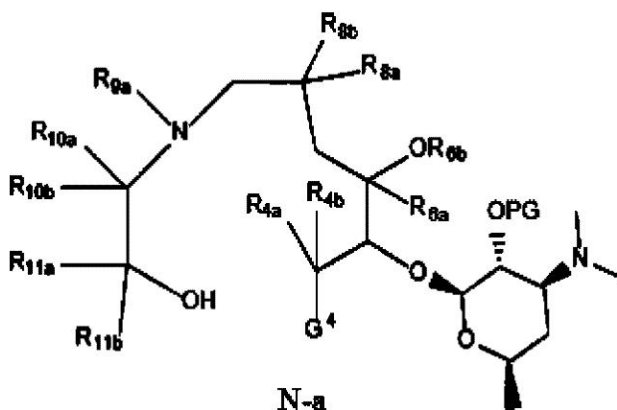
30

86. 前記細菌感染症が、*Staphylococcus*感染症、*Acinetobacter*感染症、*Klebsiella*感染症、*Escherichia*感染症、または*Pseudomonas*感染症である、項82に記載の化合物。

87. 前記感染性疾患が、寄生虫感染症である、項82に記載の化合物。

88. 式N-aの化合物、

【化460】



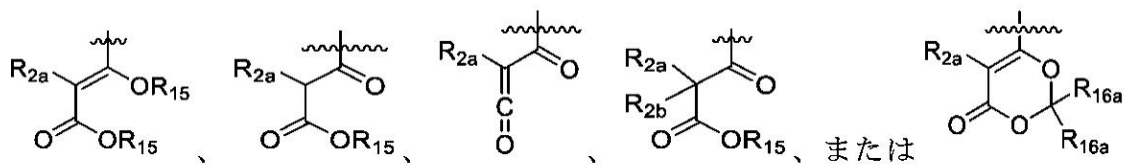
40

またはその塩であって、式中、 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_5 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{8a} 、 R_{8b} 、 R_{10a} 、 R_{10b} 、 R_{11a} 、及び R_{11b} が、項1に定義される通りであり、

50

G⁴が、

【化 4 6 1】



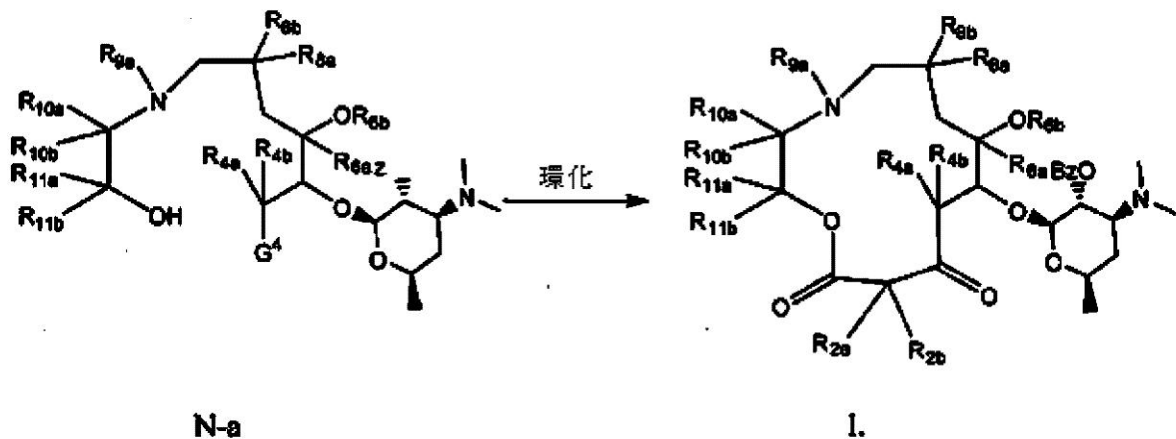
であり、

R¹⁵の各例が、独立して、シリル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、もしくは任意に置換されたヘテロアリールであるか、または2つのR¹⁵基が連結して、任意に置換されたヘテロシクリルもしくはヘテロアリール環を形成し、

R^{16a}の各例が、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり、PGが、保護基である、前記化合物、またはその塩。

89. 項1に記載の式Iの化合物を調製するプロセスであって、式N-aの化合物の環化を含む、前記プロセス。

【化 4 6 2】



90. 還元的アミノ化条件下でN-1をN-2と組み合わせることによって、式N-aの化合物を調製する工程をさらに含み、

10

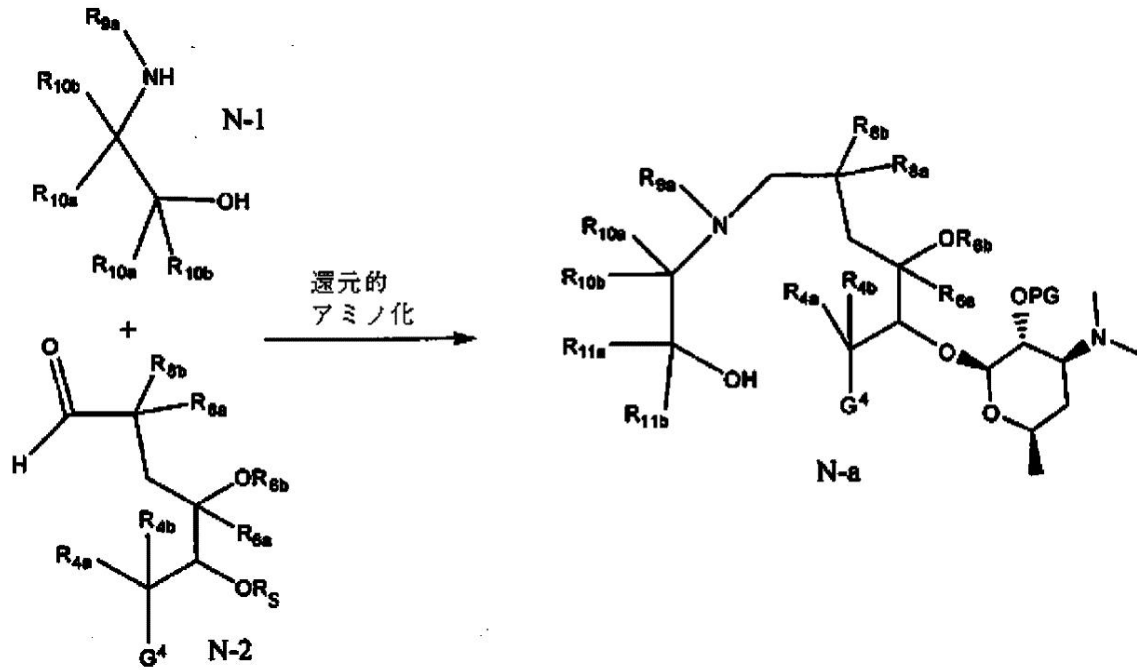
20

30

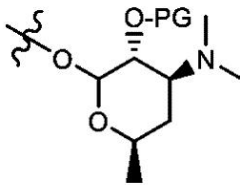
40

50

【化 4 6 3】

式中、 R_5 が、

【化 4 6 4】



であり、PG が、保護基であり、「

【化 4 6 5】

~~~~~

」が、結合点を示す、項 8 8 に記載のプロセス。

9 1. 項 1 に記載の式 I の化合物を調製するプロセスであって、 $R_{9a}$  が H である式 N - a の化合物を環化して、 $R_{9a}$  が H である式 P の化合物を提供し、続いて還元的アミノ化及び脱保護を行い、 $R_{9a}$  が  $C_{1\sim 10}$  アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルである式 I の化合物を提供することを含む、前記プロセス。

The reaction scheme illustrates the synthesis of compound I through several steps:

- Compound N-a** (left) is a complex molecule featuring a central carbon atom bonded to a methyl group, a hydroxyl group, and two side chains. One side chain contains a 1,3-dioxolane ring with a methyl group and a substituent R<sub>11b</sub>. The other side chain contains a 1,3-dioxolane ring with a methyl group and a substituent R<sub>11a</sub>. The central carbon is also bonded to a methyl group and a hydroxyl group.
- Intermediate P** (top right) is formed from N-a via a cyclization reaction (環化). It features a central carbon atom bonded to a methyl group, a hydroxyl group, and two side chains. One side chain contains a 1,3-dioxolane ring with a methyl group and a substituent R<sub>11b</sub>. The other side chain contains a 1,3-dioxolane ring with a methyl group and a substituent R<sub>11a</sub>. The central carbon is also bonded to a methyl group and a hydroxyl group.
- Intermediate (bottom left)** is formed from P via a reductive amination reaction (還元的アミノ化). It features a central carbon atom bonded to a methyl group, a hydroxyl group, and two side chains. One side chain contains a 1,3-dioxolane ring with a methyl group and a substituent R<sub>11b</sub>. The other side chain contains a 1,3-dioxolane ring with a methyl group and a substituent R<sub>11a</sub>. The central carbon is also bonded to a methyl group and a hydroxyl group.
- Compound I** (right) is the final product, formed from the intermediate (bottom left) via a deprotection reaction (脱保護). It features a central carbon atom bonded to a methyl group, a hydroxyl group, and two side chains. One side chain contains a 1,3-dioxolane ring with a methyl group and a substituent R<sub>11b</sub>. The other side chain contains a 1,3-dioxolane ring with a methyl group and a substituent R<sub>11a</sub>. The central carbon is also bonded to a methyl group and a hydroxyl group.

92. 項1に記載の式Iの化合物を調製するプロセスであって、式Aの化合物を塩基の存在下で $R_2b-LG$ （式中、 $LG$ は脱離基である）でアルキル化し、脱保護後に式Iの化合物を提供することを含む、前記プロセス。

50

## フロントページの続き

- 弁理士 落合 康
- (72)発明者 クラーク, ロジャー ビー.  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02421, レキシントン, リチャード ロード 20
- (72)発明者 アルム, リチャード  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01503, バーリン, ベルビュー ロード 1
- (72)発明者 オースティン, ウェスリー フランシス  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, フランクリン ストリート 240, ナンバー6
- (72)発明者 ホーガン, フィリップ  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02135, ブライトン, ワシントン ストリート 437, アパートメント 1
- (72)発明者 ジェウェット, アイヴァン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02215, ボストン, ビーコン ストリート 907, アパートメント 7
- (72)発明者 ラヒリ, サスミタ ディー.  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02420, レキシントン, バーリントン ストリート 195
- (72)発明者 ローレンス, ジョナサン エフ.  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02144, サマービル, バンクス ストリート 25, アパートメント 1
- (72)発明者 リー, シベン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02420, レキシントン, テレサ アベニュー 28
- (72)発明者 シ, シュハオ  
アメリカ合衆国 コネチカット 06443, マディソン, デヴォンシャー レーン 49
- (72)発明者 ワン, ウェンイン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02116, ボストン, ビーコン ストリート 205, アパートメント 9
- (72)発明者 市川 幸孝  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02138, ケンブリッジ, レザボア ストリート 57, ユニット ナンバー2
- (72)発明者 マイアーズ, アンドリュー ジー.  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02116, ボストン, ブラドック パーク 41, ナンバー2
- (72)発明者 ジャン, ジャン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94158, サンフランシスコ, ジーン フレンド ウェイ 550, アパートメント 618
- (72)発明者 カールセン, ピーター ニールス  
アメリカ合衆国 デラウェア 19703, クレーモント, ライトホース レーン 1112
- (72)発明者 サンチェス, アンドレ  
アメリカ合衆国 フロリダ 34209, ブラデントン, リバービュー レーン 1607
- (72)発明者 ダンダパニ, ガナパシー  
インド国 605402 チュニジア, サニメドゥ, ゲンガイ アマン コイル ストリート, 4-226
- (72)発明者 ニーティパリ, スリムルトウル  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02474, アーリントン, ブロードウェイ 227, アパートメント ナンバー4
- (72)発明者 ラーマン, エムディー. アタウル  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02474, アーリントン, ブロードウェイ 269, アパートメント ナンバー8
- (72)発明者 ルピトル, トーマス  
カナダ国 キューシーエイチ3ビー3エー7 ケベック, モントリオール, アヴェニュー ユニオン

1 1 8 8

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 国際公開第2012/001089 (WO, A1)  
国際公開第00/031097 (WO, A1)  
国際公開第2007/091393 (WO, A1)  
国際公開第2004/108744 (WO, A1)  
国際公開第03/014136 (WO, A1)  
Tetrahedron, 53, 1997年, 16923-16944
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)  
C 0 7 H  
A 6 1 P  
A 6 1 K 3 1 /  
C a p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )