

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7659553号

(P7659553)

(45)発行日 令和7年4月9日(2025.4.9)

(24)登録日 令和7年4月1日(2025.4.1)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 3 0 1

A 6 1 K 31/553 (2006.01)

A 6 1 K 31/553

A 6 1 K 31/554 (2006.01)

A 6 1 K 31/554

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

請求項の数 17 (全156頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-525958(P2022-525958)

(86)(22)出願日 令和2年11月6日(2020.11.6)

(65)公表番号 特表2023-513655(P2023-513655
A)

(43)公表日 令和5年4月3日(2023.4.3)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/059552

(87)国際公開番号 WO2021/092500

(87)国際公開日 令和3年5月14日(2021.5.14)

審査請求日 令和5年10月6日(2023.10.6)

(31)優先権主張番号 62/933,190

(32)優先日 令和1年11月8日(2019.11.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 517125100

サンフォード バーンハム プレビス メ
ディカル ディスカバリー インスティテ
ュートアメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォル
ニア州 ラ・ホーヤ ノース・トリー・
パインズ・ロード 1 0 9 0 1

(74)復代理人 110003797

弁理士法人清原国際特許事務所

(74)代理人 100082072

弁理士 清原 義博

(72)発明者
コスフォード, ニコラス, デイビッド,
ピーターアメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォル
ニア州 ラ・ホーヤ ノース・トリー・
最終頁に続く

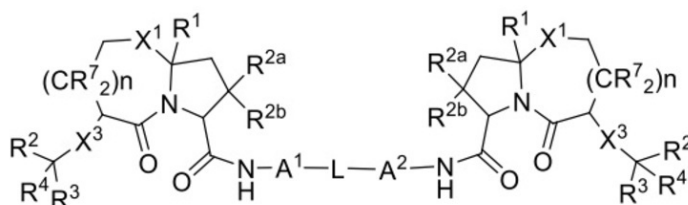
(54)【発明の名称】 アポトーシス阻害 (I A P) タンパク質アンタゴニスト

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であって、

【化1】



式(I)

式中、

X¹はそれぞれ独立して、O、S、S(=O)、またはS(=O)₂であり、R¹、R³、およびR⁴はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁–C₆アルキル、C₃–C₆シクロアルキル、C₆–C₁₀アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ独立して、1つ、2つ、または3つのR^aで任意選択で置換され、R²はそれぞれ独立して、H、C₁–C₆アルキル、C₃–C₆シクロアルキル、–C₁–

C₆アルキル（C₃－C₆シクロアルキル）、または－NR⁵R⁶であり、ここで、アルキルとシクロアルキルはそれぞれ独立して、1つ、2つ、または3つのR^bで任意選択で置換され、

R⁵とR⁶はそれぞれ独立して、H、C₁－C₆アルキル、または－C₁－C₆アルキル（C₃－C₆シクロアルキル）であり、

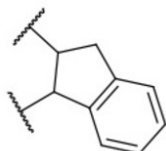
R⁷はそれぞれ独立して、HまたはOHであり、

nはそれぞれ独立して、1または2であり、

X³はそれぞれ独立して、－NH C(=O)－、または－C(=O)NH－であり、

A¹とA²は

【化2】



10

であり、

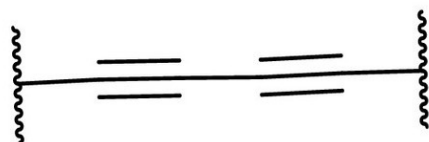
Lは－X⁵－(CH₂)_{n1}－Q¹－(CH₂)_{n2}－X⁵－であり、

X⁵はOであり、

n¹とn²はそれぞれ独立して1～3であり、

Q¹は、

【化3】



20

であり、

R^{2a}とR^{2b}はそれぞれ独立して、H、OH、NH₂、CN、C₁－C₆アルコキシ、C₁－C₆アルキル、C₂－C₆アルケン、C₂－C₆アルキニル、C₁－C₆ヘテロアルキル、C₃－C₆シクロアルキル、C₂－C₅ヘテロシクロアルキル、C₆－C₁₀アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、あるいは、

30

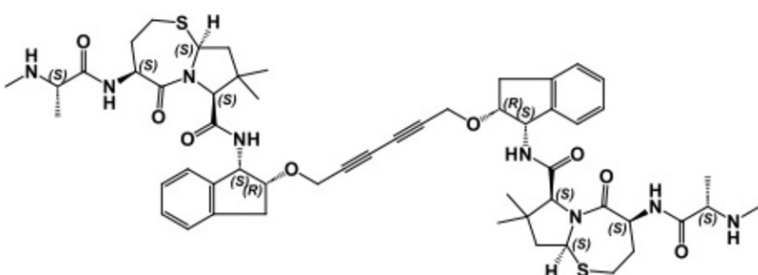
R^{2a}とR^{2b}は一体となって、C₃－C₆シクロアルキルまたはC₂－C₅ヘテロシクロアルキルを形成し、ならびに、

R^aとR^bはそれぞれ独立して、ハロゲン、OH、NH₂、CN、C₁－C₆アルコキシ、C₁－C₆アルキル、C₁－C₆ハロアルキル、C₂－C₆アルケン、C₂－C₆アルキニル、C₁－C₆ヘテロアルキル、C₃－C₆シクロアルキル、C₂－C₅ヘテロシクロアルキル、C₆－C₁₀アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、

ただし、前記化合物は

40

【化4】



50

ではない、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

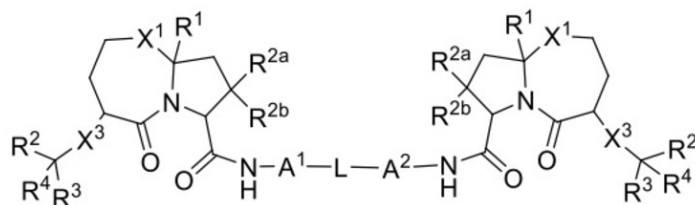
【請求項 2】

n はそれぞれ 1 または 2 である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

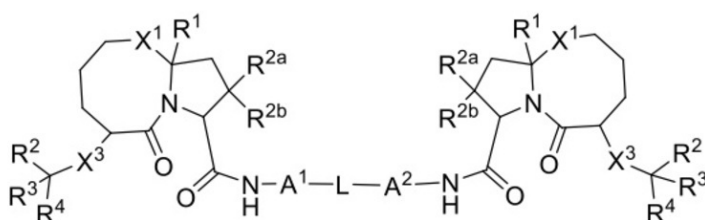
式 I I または式 I I I の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【化 5】



10

式 II、又は



20

式 III.

【請求項 4】

X¹ は S または O である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

R^{2a} と R^{2b} はそれぞれ独立して、H、OH、C₁ - C₆ アルキル、または C₂ - C₆ アルケンであり、あるいは、R^{2a} と R^{2b} は一体となって、C₃ - C₆ シクロアルキルを形成する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 6】

R^{2b} は H または OH である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

R^{2a} と R^{2b} はそれぞれ独立して、C₁ - C₆ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

X³ は -NH C(=O)- である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

R¹ はそれぞれ独立して、H または C₁ - C₃ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 10】

R² はそれぞれ独立して -NH₂ または NHCH₃ である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

R³ はそれぞれ独立して、H、CH₃、またはエチルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 12】

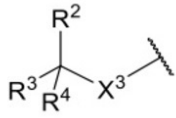
R⁴ はそれぞれ独立して、H または CH₃ である、請求項 1 に記載の化合物、またはそ

50

の薬学的に許容可能な塩。

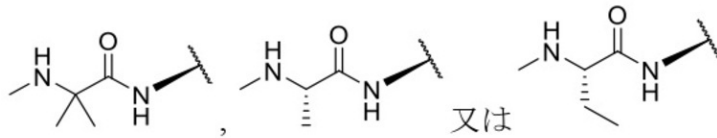
【請求項 13】

【化 6】



は、

【化 7】



10

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 14】

R^2 はそれぞれ独立して、 $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 15】

前記化合物は以下の構造、

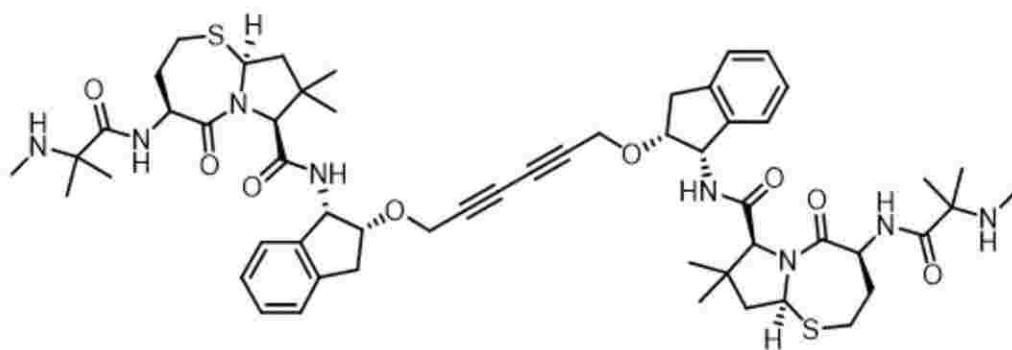
20

30

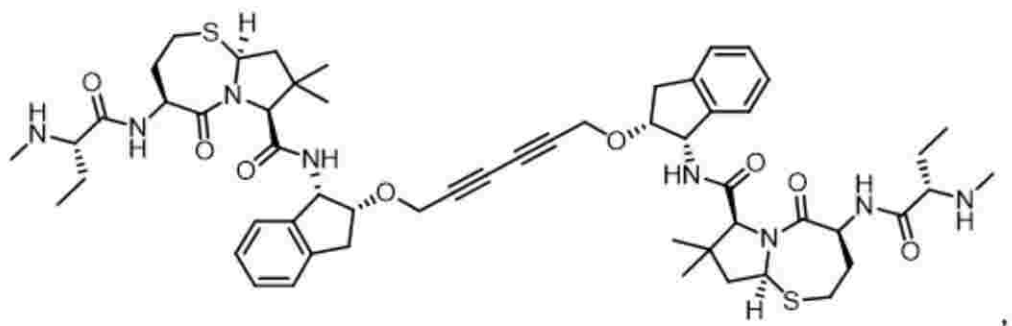
40

50

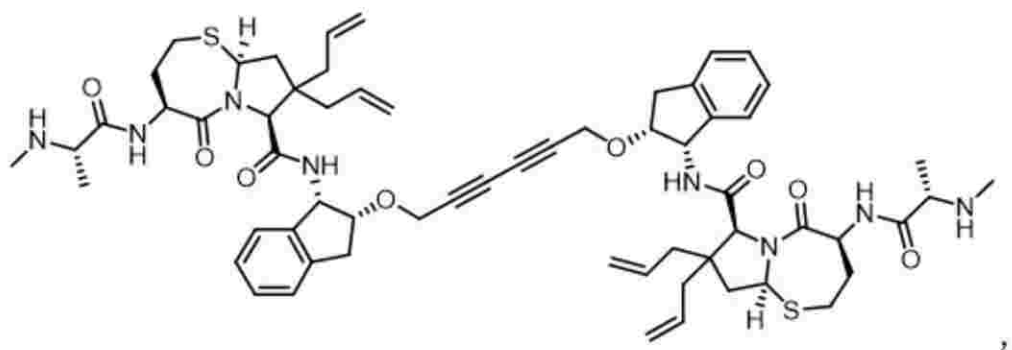
【化 8】



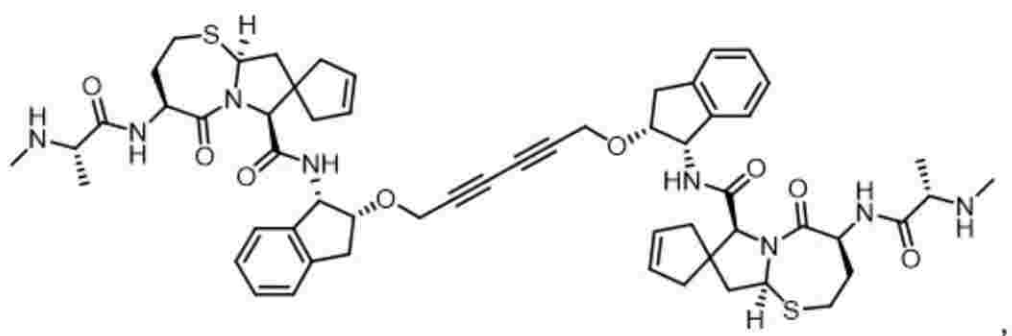
10



20



30



40

50

Chemical structure of compound 10, showing a symmetrical molecule with two 1,3-dithiane-5-carboxamide units linked by a 1,4-bis(4-oxo-1,3-dithiane-5-carboxamido)but-2-yne bridge. Each unit is further substituted with a 1-methyl-2-oxoethyl group and a 1-hydroxy-2-oxoethyl group.

C[C@H](N)C(=O)N[C@@H]1C(=O)N[C@@H](C2=CC3=C(C=C1)C=C(C=C3)O2)C(=O)N[C@@H](C4=CC5=C(C=C2)C=C(C=C5)O4)C(=O)N[C@@H](C)C

50

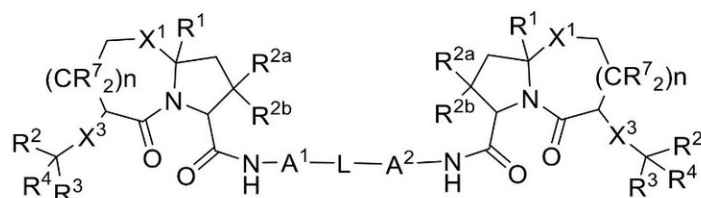
本明細書には、炎症および／または自己免疫疾患および／または細胞分裂および／または血管新生に関連するアポトーシス経路またはシグナル伝達経路に關与する特定のタンパク質の活性を調節する化合物が記載されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、アポトーシス阻害（IAP）タンパク質のアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物は、pan-IAPアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、本明細書に記載の癌、炎症性疾患、および／または自己免疫疾患の処置に役立つ。

【0004】

1つの態様では、式Iの構造を有する化合物、その薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、ラセミ体、または立体異性体が本明細書で提供され、

【0005】

【化1】



式(I)

式中、

X^1 はそれぞれ独立して、O、S、 $S(=O)$ 、または $S(=O)_2$ であり、

R^1 、 R^3 、および R^4 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ独立して、1つ、2つ、または3つの R^a で任意選択で置換され、

R^2 はそれぞれ独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-C_1-C_6$ アルキル- (C_3-C_6 シクロアルキル)、または $-NR^5R^6$ であり、ここで、アルキルとシクロアルキルはそれぞれ独立して、1つ、2つ、または3つの R^b で任意選択で置換され、

R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、または $-C_1-C_6$ アルキル- (C_3-C_6 シクロアルキル)であり、

R^7 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、またはOHであり、

n はそれぞれ独立して、1または2であり、

X^3 はそれぞれ独立して、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)NH-$ 、 $-NHS(=O)_2NH-$ 、 $-NHC(R^{1a})(R^{1b})-$ 、または $-C(R^{1a})(R^{1b})NH-$ であり、

A^1 と A^2 は独立して、 C_1-C_6 アルキレン、 C_3-C_{10} シクロアルキレン、 C_5-C_{10} アリーレン、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキレン、または4員～10員のヘテロアリーレンであり、ここで、アルキル、シクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクロアルキレン、およびヘテロアリーレンはそれぞれ独立して、1つ、2つ、または3つの R^c で任意選択で置換され、

L は $-X^5-(CH_2)_{n1}-Q^1-(CH_2)_{n2}-X^5-$ であり、

X^5 はそれぞれ独立して、O、Sであるか、または存在せず、

n^1 と n^2 はそれぞれ独立して0～5であり、

Q^1 は、 $-C_1-C_6$ アルキレン-、 $-C_2-C_6$ アルケニレン-、 $-C_2-C_6$ アルキニレン-、 $-C(O)NH-C_1-C_6$ アルキレン- $NHC(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C_2-C_6$ アルキニレン- C_6-C_{10} アリーレン-、 $-C_2-C_6$ アルキニレン- C_6-C_{10}

10

20

30

40

50

アリーレン-C₂-C₆アルキニレン-、または-C₆-C₁₀アリーレン-C₆-C₁₀アリーレン-であり、アルキレン、アルケニレン、C₂-C₆アルキニレン、およびC₆-C₁₀アリーレンはそれぞれ独立して、1つ、2つ、または3つのR^dで任意選択で置換され、

R^{1a}とR^{1b}はそれぞれ独立して、H、OH、NH₂、CN、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケン、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₂-C₅ヘテロシクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、

R^{2a}とR^{2b}はそれぞれ独立して、H、OH、NH₂、CN、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケン、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₂-C₅ヘテロシクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、あるいは、

R^{2a}とR^{2b}は一体となって、C₃-C₆シクロアルキルまたはC₂-C₅ヘテロシクロアルキルを形成し、ならびに、

R^a、R^b、R^c、およびR^dはそれぞれ独立して、ハロゲン、OH、NH₂、CN、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₂-C₆アルケン、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₂-C₅ヘテロシクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、

ただし、化合物は、

【0006】

10

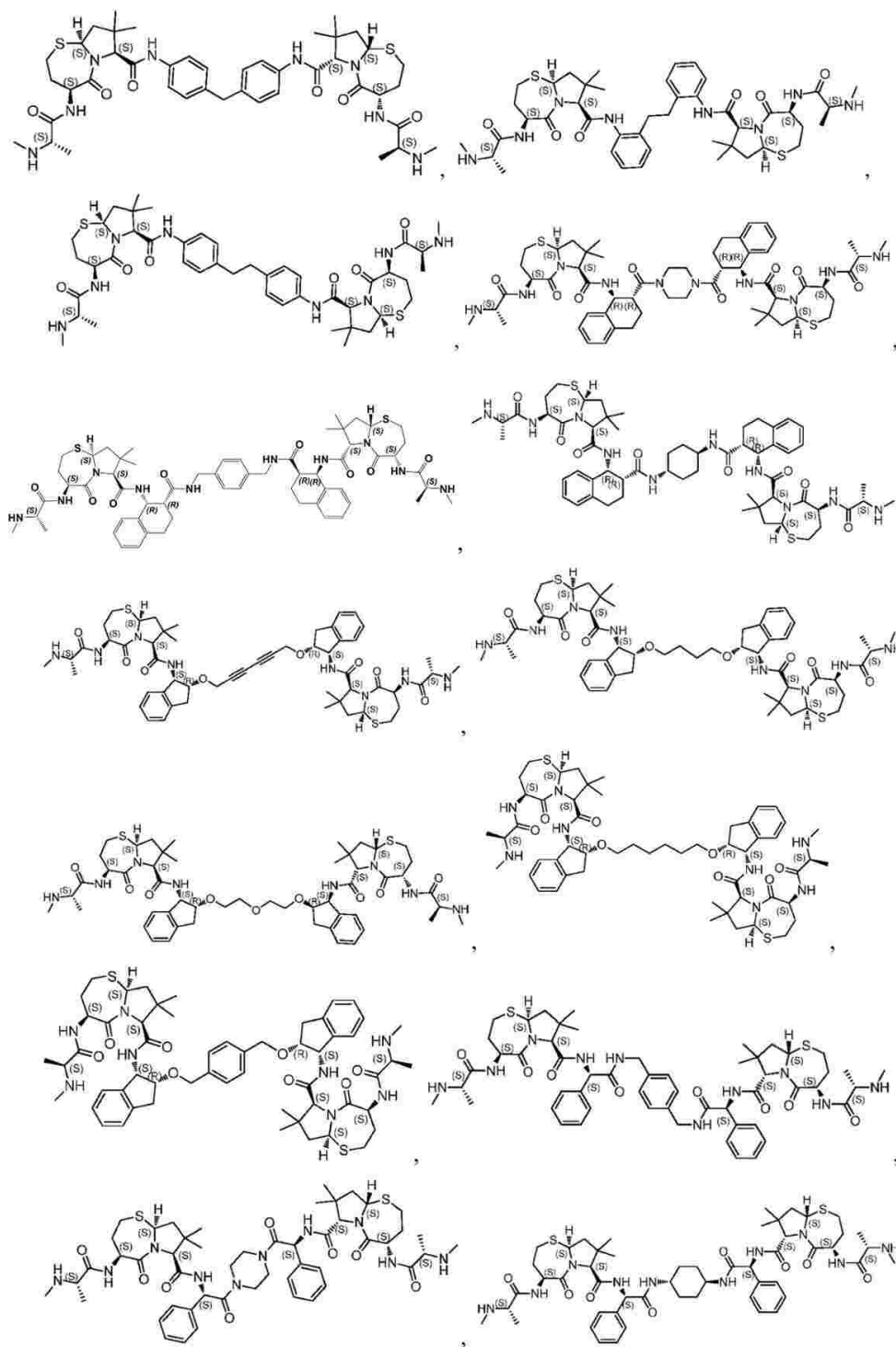
20

30

40

50

【化 2 - 1】



【0007】

10

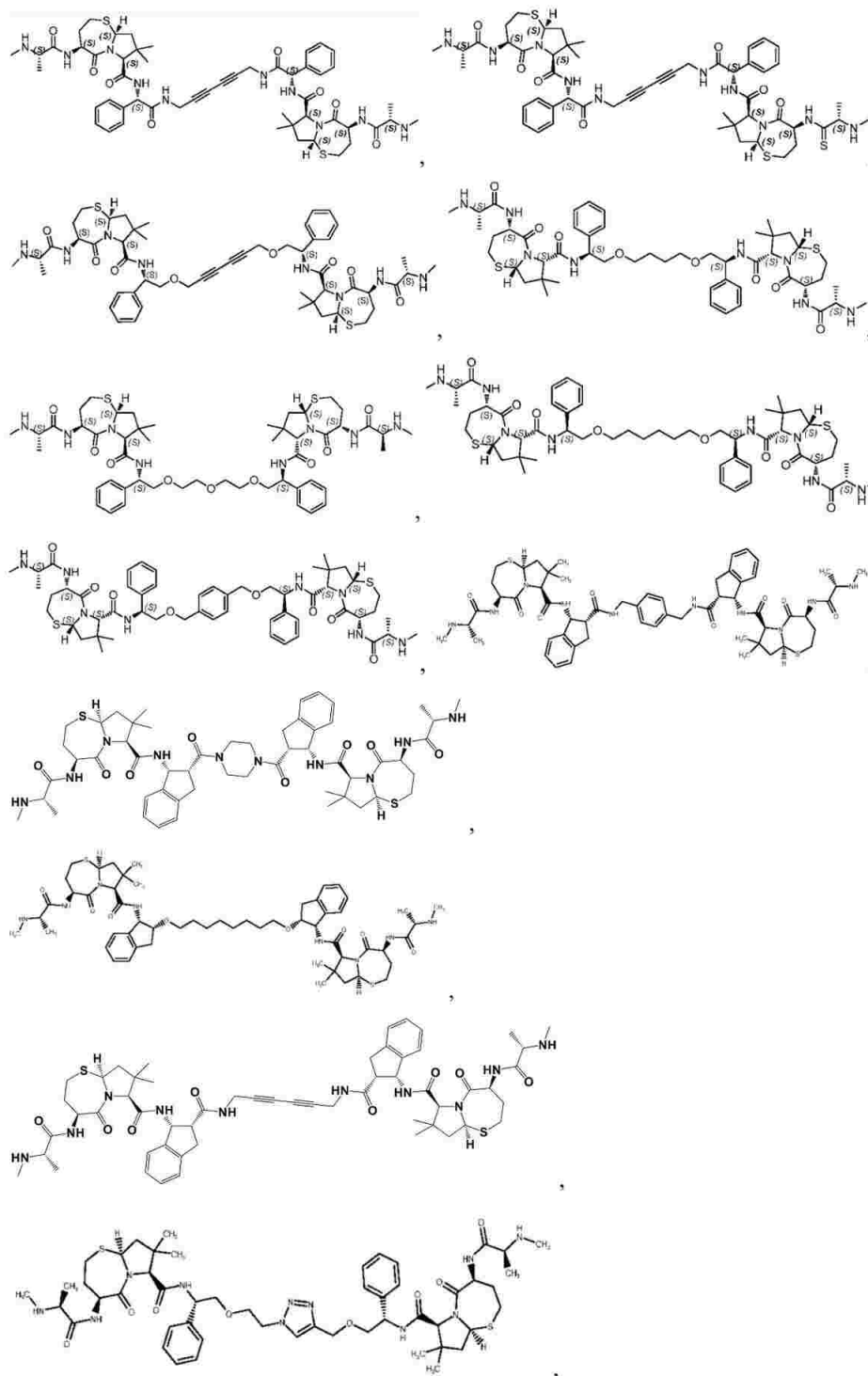
20

30

40

50

【化 2 - 2】



【0008】

10

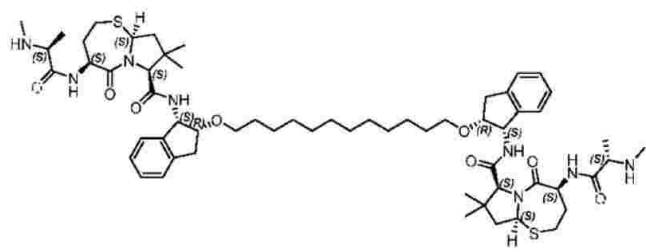
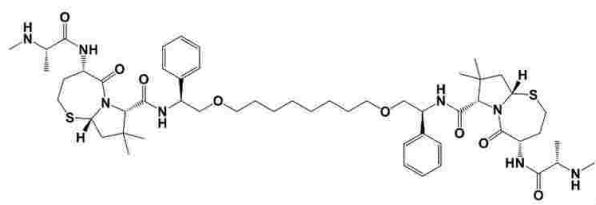
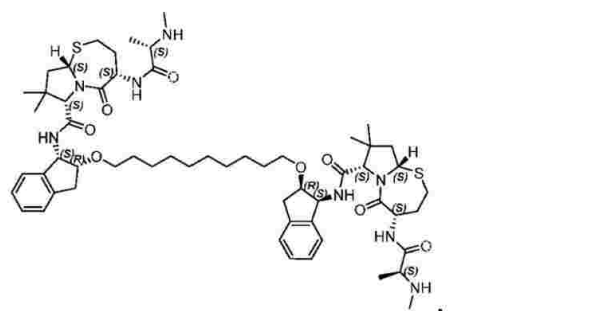
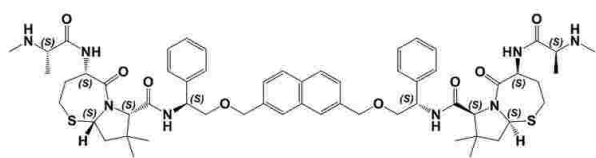
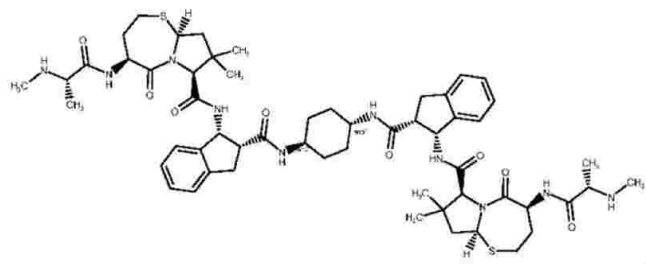
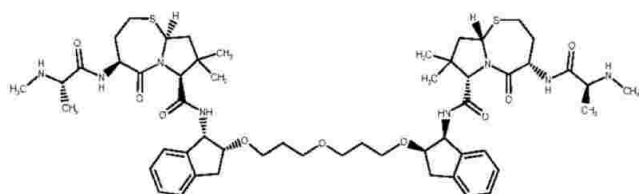
20

30

40

50

【化 2 - 3】



【 0 0 0 9】

10

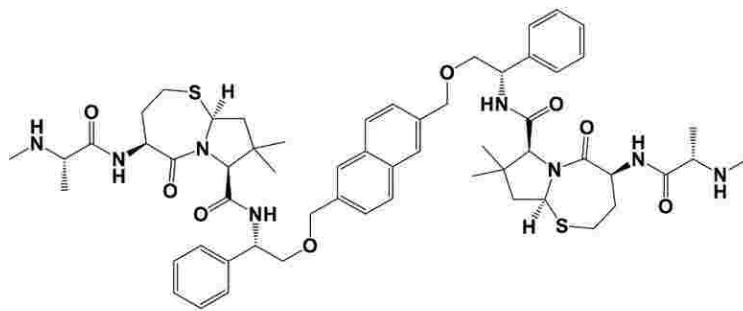
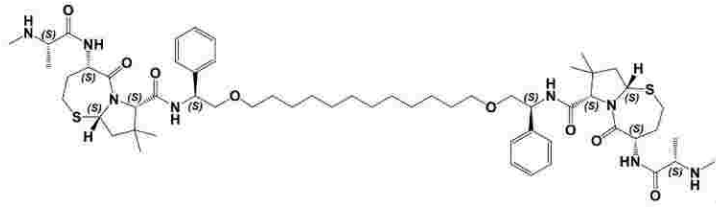
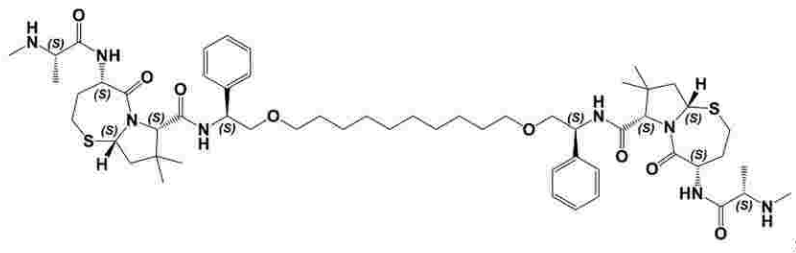
20

30

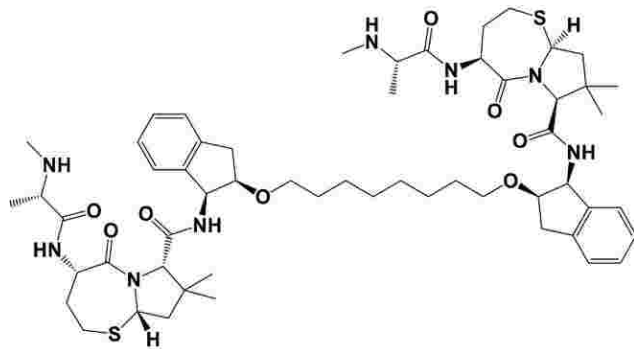
40

50

【化 2 - 4】



, または



ではない。

【 0 0 1 0】

さらに、本明細書で開示される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、ラセミ体、立体異性体、および薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物も本明細書で開示される。

【 0 0 1 1】

さらに、個体の過剰増殖性障害を処置する方法が本明細書に開示され、上記方法は、治療上有効量の本明細書で開示される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、ラセミ体、または立体異性体を個体に投与する工程を含む。過剰増殖性障害を処置する方法のいくつかの実施形態では、過剰増殖性障害は癌または自己免疫疾患である。過剰増殖性障害を処置する方法のいくつかの実施形態では、自己免疫疾患は、溶血性貧血、自己免疫性肝炎、ベルギー病またはIgA腎症、セリアック病、慢性疲労症候群、クローン病、皮膚筋炎、結合組織炎、移植片対宿主疾患、グレーブス病、橋本甲状腺炎、特発性の血小板減少症紫斑病、扁平苔癬、多発性硬化症、重症筋無力症、乾癬、リウマチ熱、リウマチ性関節炎、強皮症、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎、あるいは白斑である。

【0012】

さらに、個体の癌を処置する方法が本明細書で開示され、上記方法は、治療上有効量の
本明細書で開示される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、ラセ
ミ体、または立体異性体を個体に投与する工程を含む。癌を処置する方法のいくつかの実
施形態では、癌は、肉腫、癌腫、芽細胞腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、またはこれらの
組み合わせである。癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、癌は、皮膚癌、肺癌、
乳癌、前立腺癌、大腸癌、子宮頸癌、子宮癌、膵臓癌、肝臓癌、またはこれらの任意の組
み合わせである。癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、癌は急性骨髄性白血病（
AML）である。癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、癌は腎細胞癌である。癌
を処置する方法のいくつかの実施形態では、癌は卵巣癌である。癌を処置する方法のいく
つかの実施形態では、癌は前立腺癌である。癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、
癌は腎細胞癌である。癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、癌は神経膠芽腫で
ある。癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、癌は胃癌である。癌を処置する方法
のいくつかの実施形態では、癌は食道扁平上皮癌である。癌を処置する方法のいくつかの
実施形態では、癌は肺癌である。癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、癌は非小
細胞肺癌または小細胞肺癌である。癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、癌は多
発性骨髄腫である。癌を処置する方法のいくつかの実施形態では、癌は膀胱癌である。癌を
処置する方法のいくつかの実施形態では、癌は乳癌である。

10

【0013】

さらに、個体の望ましくない血管新生に関連する疾患を処置する方法が本明細書に開示
され、上記方法は、治療上有効量の本明細書で開示される化合物、あるいはその薬学的に
許容可能な塩、N-オキシド、ラセミ体、または立体異性体を個体に投与する工程を含む。
望ましくない血管新生に関連する疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、望ま
しくない血管新生に関連する疾患は、黄斑変性、慢性関節リウマチ、乾癬、糖尿病性網膜
症、末梢神経網膜症、角膜移植後拒絶反応、血管新生緑内障、後水晶体線維増殖症、皮膚潮
紅、オスラーウェーバー（Osler-Weber）症候群、心血管新生、プラーク
新血管形成、毛細血管拡張症、血友病性関節、血管線維腫、創傷肉芽形成、腸管癒着、ア
テローム性動脈硬化症、強皮症、または肥厚性瘢痕である。望ましくない血管新生に関連
する疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、望ましくない血管新生に関連する疾
患は、癌である。望ましくない血管新生に関連する疾患を処置する方法のいくつかの実施
形態では、癌は、肉腫、細胞腫、芽細胞腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、またはこれらの
組み合わせである。望ましくない血管新生に関連する疾患を処置する方法のいくつかの実
施形態では、癌は、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、骨髄腫、急性リンパ性白血
病、慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、または他の白血病で
ある。望ましくない血管新生に関連する疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、癌
は、皮膚癌、肺癌、乳癌、前立腺癌、大腸癌、子宮頸癌、子宮癌、膵臓癌、肝臓癌、また
はこれらの任意の組み合わせである。望ましくない血管新生に関連する疾患を処置する方
法のいくつかの実施形態では、癌は急性骨髄性白血病（AML）である。望ましくない血
管新生に関連する疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、癌は腎細胞癌である。
望ましくない血管新生に関連する疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、癌は卵
巣癌である。望ましくない血管新生に関連する疾患を処置する方法のいくつかの実施形態
では、癌は前立腺癌である。望ましくない血管新生に関連する疾患を処置する方法のいく
つかの実施形態では、癌は腎細胞癌である。望ましくない血管新生に関連する疾患を処置
する方法のいくつかの実施形態では、癌は神経膠芽腫である。望ましくない血管新生に関
連する疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、癌は胃癌である。望ましくない血
管新生に関連する疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、癌は食道扁平上皮癌で
ある。望ましくない血管新生に関連する疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、
癌は肺癌である。望ましくない血管新生に関連する疾患を処置する方法のいくつかの実施
形態では、肺癌は非小細胞肺癌または小細胞肺癌である。望ましくない血管新生に関連
する疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、癌は多発性骨髄腫である。望ましくな

20

30

40

50

い血管新生に関連する疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、癌は脾臓癌である。望ましくない血管新生に関連する疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、癌は乳癌である。

【0014】

さらに、哺乳動物のヒト免疫不全ウイルス（HIV）を処置する方法が本明細書で開示され、上記方法は、治療上有効量の本明細書で開示される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、ラセミ体、または立体異性体を個体に投与する工程を含む。

【0015】

さらに、哺乳動物のヒト免疫不全ウイルス（HIV）の潜伏状態を再活性化する（*reversing a latency*）方法が本明細書で開示され、上記方法は、治療上有効量の本明細書で開示される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、ラセミ体、または立体異性体を個体に投与する工程を含む。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の潜伏状態を再活性化する方法のいくつかの実施形態では、HIVの潜伏状態は、T細胞の活性化なしで再活性化される。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の潜伏状態を再活性化する方法のいくつかの実施形態では、上記方法はさらに、追加の潜伏状態再活性化剤（*latency reversal agent*）、キラー剤（*killer agent*）、CAR-T、免疫療法剤、中和抗体剤、または他の薬剤を投与する工程を含む。

【0016】

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の潜伏状態を再活性化する方法のいくつかの実施形態では、追加の潜伏状態再活性化剤は、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（HDACi）、プロモドメインおよび末端外ドメイン阻害剤（BETi）、あるいはプロテインキナーゼC（PKC）アゴニストである。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】潜伏感染細胞株2D10におけるHIV潜伏状態再活性化における効力および有効性における化合物18aと様々な公知の化合物の比較データを例示する。

【図2】CD69発現を測定することにより評価した、健康なドナーから単離した安静時CD4+T細胞の活性化に対する、化合物18aおよび様々な対照条件の効果を示す。

【図3】健康なドナーから単離した末梢血単核細胞と安静時CD4+T細胞におけるサイトカイン放出に対する、化合物18aおよび様々な対照条件の効果を示す。

【図4】化合物18aで処理した際の、潜伏感染ジャーカット2D10細胞株におけるcIAP1分解、p100切断、およびGPF発現の誘導を示す。

【図5】潜伏感染ジャーカット2D10細胞におけるHIV転写の活性化に対する、他の潜伏状態再活性化剤と組み合わせた化合物18aの効果を示す。ヒートマップは、ゼロより大きいスコアが化合物間の相乗効果を示す*excess over Bliss*（EOB）スコアを示している。

【図6】患者由来のAML試料における効力および有効性において、他のIAPアンタゴニストと比較した化合物18mの効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0018】

癌および他の医学的状態を処置するためのツールまたは潜在的薬物のいずれかとして利用可能である強力なML-IAP阻害剤が本明細書で提供される。ML-IAPの遺伝的サイレンシングは、異種移植研究だけでなく様々な腫瘍における有効性を示す。IAPアンタゴニストの開発が進むことで、AML患者を含む癌患者の生存期間が延び、重症患者にも新たな希望を与えることになる。これにより、癌、とりわけAML癌の治療は大きく前進することになる。

【0019】

AMLは、未熟な骨髄血液細胞の骨髄の過剰産生によって特徴付けられる血液癌の多様な集合体である。この異常な前駆細胞の急性増殖は、正常な血液と骨髄の機能の障害をもたらす。米国癌協会（*American Cancer Society*）は、2019年

10

20

30

40

50

の米国におけるAMLの死亡者数は最大で約11,000人、新規発症者数は最大で21,500人と推定している。白血病は17～34歳の年齢層で4番目に多い癌であるが、AMLは高齢の患者でより致命的である。AMLは「遅発効果」の疾患と考えられており、電離放射線および／または化学物質への曝露が白血病や他の血液癌の発症に関与しているとされている。白血病は60歳未満の患者の約30%が治癒可能であるが、高齢の患者では治癒率は約10%に過ぎない。実際に、侵襲的な化学療法に耐えられない高齢の患者の生存期間は、平均でわずか7カ月程度である。様々なAMLのサブタイプで予後は多少異なるが、全AML患者の30%以上は標準化学療法レジメンで完全寛解に至らない。骨髄移植(BMT)を行わない場合、初期に奏効した患者のほとんどが5年以内に再発する。したがって、急性骨髄性白血病を処置するための新規な標的および薬物に対するニーズは、重大な未解決の医学的ニーズとなっている。これは、侵襲的な化学療法に耐えられない患者集団や、BMTが不可能であるか、または推奨されない患者集団において特に当てはまる。AMLに対する現在の標準治療(SOC)は数十年にわたって同じであり、ヌクレオシド誘導体のシタラビン(「ara-C」と)アントラサイクリン、通常はダウノルビシンを併用し、これらが最先端の薬剤として使用されている。多くの患者が寛解に至るものの、ほぼ全員が再発するため、新しい治療法が切実に求められている。

【0020】

プログラムされた細胞死の一つであるアポトーシスは、悪性細胞ではしばしば制御不能となり、アポトーシスの回避は癌の特徴である。癌細胞が分裂および増殖すると、細胞死の正常な制御がきかなくなり、腫瘍の形成が起こる。IAPタンパク質ファミリーは、主にカスパーゼカスケードの調節を通じて、プログラムされた細胞死経路の遮断や減衰に関与している(図1)。IAPタンパク質は、癌においてしばしばアップレギュレートされ、多くの悪性細胞の化学療法に対する抵抗性の根底になると考えられている。したがって、IAPタンパク質のアブレーションまたはアンタゴニズムは、癌の処置のための魅力的な治療戦略である。

【0021】

タンパク質および遺伝子は、それらがバキュロウイルスIAPタンパク質反復(BIR)ドメインを有する場合、IAPファミリーに帰属される。8個のIAPタンパク質のうち、5個はRING E3リガーゼドメインも含有しており、cIAP1とcIAP2はカスパーゼ動員ドメイン(CARD)も含有している。IAPファミリーの代表的なメンバーはXIAPであり、アポトーシスに影響を与えるプロテアーゼの一つであるカスパーゼ-3の強力な結合剤かつ阻害剤である。IAPタンパク質ファミリーのもう一つの非常に関連性があるメンバーは、LivinまたはKIAPとしても知られているML-IAPであり、その単一のBIRドメインによりIAPタンパク質ファミリーのメンバーとして最初に同定された(49, 50)。ML-IAP BIRドメインはアポトーシス阻害にも関与しており、低分子アンタゴニストは治療剤として開発される可能性が高い。ML-IAPのRINGドメインは、E3リガーゼとして機能し、それ自体のユビキチン化とその後の分解を促進し、さらに重要なことに、アポトーシスのシグナル伝達を調節する天然のカスパーゼアンタゴニストである、第2のミトコンドリア由来のカスパーゼのアクチベーター(SMAC)の分解を促進することが示されてきた。したがって、ML-IAPを阻害すると、SMACが直接的に増加し、アポトーシス刺激に対して細胞が再感作される。重要なことに、ML-IAPのタンパク質およびmRNAレベルの両方は、ほとんどの成人組織では低いか、検出されないが、血液悪性腫瘍を含む多くの癌において高度に発現している。

【0022】

AML細胞は、Bcl2およびIAPタンパク質ファミリーメンバーを含む複数の抗アポトーシスタンパク質を過剰発現することが示されており、このことが治療に対する抵抗性および最終的な再発の根底にある可能性があると考えられている。IAPタンパク質ファミリーメンバーは、AMLの潜在的な治療標的となり得、IAPタンパク質の発現レベルは、予後を決定することが示されている。培養における単剤での悪性細胞殺傷活性を有

10

20

30

40

50

する、高効力の二価 I A P アンタゴニストの新シリーズが本明細書で提供される。I A P アンタゴニストは A M L に対しても効果的であり得る。

【0023】

アポトーシス抑制による異常で制御不可能な細胞増殖は癌細胞の特徴である。癌細胞は、癌細胞を増殖させる、アポトーシスを阻害する経路の異常なアップレギュレーションを示すことが多い。癌細胞においてアップレギュレートされるこうした経路の1つは、アポトーシス阻害 (I A P) 経路である。I A P ファミリーのメンバーは、アポトーシスを阻害する、機能的かつ構造的に関連したタンパク質である。I A P は、各々が1~3個のコピーを持っているバキュロウイルス I A P (B I R) 反復ドメインを共有する。I A P タンパク質ファミリーの8個のメンバーが現在のところバキュロウイルスとヒトの両方で同定されている。I A P タンパク質ファミリーの5個のヒトのメンバーは、X I A P、c I A P 1 (同様に B I R C 2)、c I A P 2 (同様に B I R C 3)、N A I P、およびサバイビンを含む。特定の例では、X I A P は、カスパーゼ-9、カスパーゼ-3、およびカスパーゼ7の活性に結合してこの活性を阻害することで、アポトーシスを阻害する。

10

【0024】

I A P タンパク質の変質は、多くのタイプのヒト癌で見られ、化学耐性、疾病の進行、および予後不良に関連付けられている。I A P 経路がアップレギュレートされると、I A P タンパク質はイニシエーターとエフェクターのカスパーゼに結合して、これらが下流の細胞タンパク質を切断するのを防ぐ。

【0025】

カスパーゼのタンパク質分解作用は、細胞死カスケードを通常とおり進行させるために必要とされる。したがって、アップレギュレートされた I A P タンパク質に結合する化合物が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、I A P タンパク質に結合し、I A P タンパク質がカスパーゼ作用を抑えるのを防ぎ、それによって、細胞死カスケードを通常通り進行させる。言い換えれば、I A P タンパク質の作用を阻害し、それによって細胞のアポトーシスを引き起こす化合物が本明細書で提供される。

20

【0026】

I A P との結合に関与する1つのタンパク質は S M A C である。S M A C は、プログラム細胞死としても知られているアポトーシスを否定的に調節するミトコンドリアタンパク質である。細胞がカスパーゼ活性化の最終的な実行段階によるアポトーシスのための刺激がされると、S M A C は I A P に結合し、I A P がカスパーゼに結合してカスパーゼを非活性化するのを防ぐ。したがって、S M A C はカスパーゼの活性化によってアポトーシスを促進する。

30

【0027】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物は、非ペプチド性の第2のミトコンドリア由来のカスパーゼのアクチベータ (S M A C) 模倣薬であり、(例えば、癌細胞中で) アポトーシスを引き起こす。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物は I A P アンタゴニストである。

【0028】

特定の例では、I A P タンパク質はカスパーゼとアポトーシスを調整するだけでなく、炎症性のシグナル伝達と免疫性、分裂促進性のキナーゼシグナル伝達、増殖、および有糸分裂、ならびに細胞侵入および転移を調節する。アポトーシス阻害 (I A P) タンパク質は、トール様受容体4 (T L R 4)、ヌクレオチド結合オリゴマー化ドメイン1 (N O D 1) や N O D 2 受容体、およびレチン酸誘導性遺伝子 (R I G) - I 受容体などのパターン認識受容体 (P R R) の生来の免疫シグナル伝達下流の制御因子として出現した。特定の例では、細胞のアポトーシス阻害タンパク質-1 (c I A P 1; 同様に、バキュロウイルス I A P 反復含有2 (B a c u l o v i r a l I A P R e p e a t C o n t a i n i n g 2)、つまり、B I R C 2)、細胞のアポトーシス阻害タンパク質-2 (c I A P 2; 同様に、バキュロウイルス I A P 反復含有3 (B a c u l o v i r a l I A P R

40

50

repeat Containing 3)、つまり、BIRC3)、およびX結合性アポトーシス阻害(X-linked Inhibitor of Apoptosis)(XIA)は、これらのPRRによって活性化されたユビキチンに依存したシグナル伝達を促進し、MAPキナーゼp38やJNKと同様に核因子カッパB(NF-κB)転写因子の活性化を媒介する。したがって、本明細書に記載された化合物は、非新生物の疾病、および／または炎症性疾患、および／または自己免疫疾患の処置にも役立つ。

【0029】

併用型の抗レトロウイルス療法剤(ART)の最近の進歩により、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)に感染した個体は長生きするようになり、そうでなくても普通の生活を送るようになった。しかしながら、抗レトロウイルス療法剤は活動的に複製するHIVを標的とするだけで、あるタイプの細胞中に存在する休止状態の複製可能なHIVを標的としていない。こうした潜伏したHIVウイルスは、抗レトロウイルス療法剤を中止すると新しくウイルス複製を再活性化および誘発する。活動的に複製するHIVを標的とすることに加えて、HIV処置を改善するための戦略は、HIVに感染しているがHIVを活動的に生成しない細胞である潜伏感染細胞中に存在する休止状態の複製可能なHIVウイルスも標的とすることである。このような潜伏感染細胞は活発なウイルス複製を行わず、ウイルスゲノムはウイルスDNAが宿主のDNAと判別不能なように、宿主DNAへ統合されている。潜伏感染細胞は免疫系によっては認識されず、抗レトロウイルス療法剤(ART)の影響を受けにくい。したがって、休止状態のウイルスと潜伏感染細胞は隠れ続けることができ、無期限に存続することができる。潜伏感染細胞を標的とする1つのアプローチは、活発なHIV複製を誘発することにより感染細胞の潜伏期を再活性化することができる新しい治療剤または医薬品を開発することである。いったん休止状態のHIVウイルスが「覚醒」すると、感染細胞は免疫系のクリアランスや、感染細胞を排除するためのキラー剤などの追加治療の影響を受けやすくなる。抗レトロウイルス薬を用いる併用療法は、再活性化されたウイルスの拡散を防ぎ、新たなHIV感染を抑える。覚醒したHIVウイルスを根絶するためにHIV感染細胞と医薬品の潜伏期を再活性化することができる治療剤の組み合わせは、「ショック・アンド・キル(shock and kill)」または「キック・アンド・キル(Kick and kill)」アプローチと呼ばれる。IAP阻害はHIV潜伏の再活性化に関与している。IAPアンタゴニストは、単独で、またはHIVを処置するために使用されるものなどの他の治療剤と組み合わせて、使用されてもよい。いくつかの実施形態では、IAPアンタゴニストと組み合わせて使用することができる他の治療剤は、潜伏感染細胞でHIV転写を活性化する治療剤、活発なHIV複製を阻害する治療剤、または、これらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、活発なHIV複製を阻害する追加の治療剤は、抗レトロウイルス療法剤を含んでいる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、IAPアンタゴニストを単独で、または哺乳動物のHIVの処置に役立つ1つ以上の追加の治療薬と組み合わせて含むことが記載されている。いくつかの実施形態では、哺乳動物はヒトである。

【0030】

定義

本明細書および添付の請求項において使用されるように、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈が明確に他に指定していない限り、複数の指示対象を含む。ゆえに、例えば、「薬剤」への言及は複数のこうした薬剤を含み、「細胞」への言及は1以上の細胞(または複数の細胞)、および当業者に知られている同等物などへの言及を含む。分子量などの物理的特性、または化学式などの化学的特性に関する範囲が本明細書で使用されているとき、範囲と範囲内の具体的な実施形態の組み合わせと下位の組み合わせがすべて包含されるように意図されている。「約(about)」という用語は、数または数の範囲を指すとき、参照される数または数の範囲が、実験のばらつきの範囲内(または統計学的な実験誤差内)の近似値であり、したがって、数または数の範囲が、例によっては、記載される数または数の範囲の1%–15%で変動することを意味する。「含むこと」(および、「含む(comprise)または(comprises)」、あるいは「有

すること (having)」または「含むこと (including)」などの関連する用語) という用語は、他のある実施形態では、例えば、本明細書に記載される任意の物質の組成物、組成物、方法、またはプロセスなどの実施形態が、記載される特徴「からなる (consist of)」または「から本質的になる (consist essentially of)」ことを排除することを意図するものではない。

【0031】

本明細書と添付の請求項で使用されるように、反対の意味に指定されない限り、次の用語は以下に指定する意味を有する。

【0032】

「オキソ」は=Oを指す。

【0033】

「アルキル」は、1～約10個の炭素原子、または、1～6個の炭素原子を有する、任意選択で置換された直鎖、または任意選択で置換された分岐鎖の飽和炭化水素モノラジカルを指す。例としては、限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2, 2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2, 2-ジメチル-1-ブチル、3, 3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-アミルおよびヘキシル、ならびに、ヘプチル、オクチルなどのより長いアルキル基が挙げられる。本明細書に現われる場合は常に、「C₁-C₆アルキル」などの数値範囲は、アルキル基が、1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子、4つの炭素原子、5つの炭素原子、または6つの炭素原子からなることを意味するが、本定義は、数値範囲が明示されない場合の「アルキル」という用語の出現も包含している。いくつかの実施形態では、アルキルは、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₉アルキル、C₁-C₈アルキル、C₁-C₇アルキル、C₁-C₆アルキル、C₁-C₅アルキル、C₁-C₄アルキル、C₁-C₃アルキル、C₁-C₂アルキル、またはC₁アルキルである。本明細書において別段の定めがない限り、アルキル基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂、または-NO₂で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH、または-OMeで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【0034】

「アルケニル」は、1以上の炭素炭素二重結合を有し、かつ、2～約10個の炭素原子、より好ましくは2～約6個の炭素原子を有する、任意選択で置換された直鎖、または任意選択で置換された分岐鎖の炭化水素モノラジカルを指す。基は、二重結合に関するシスまたはトランスの構造のいずれかであり得、両方の異性体を含むものと理解されなければならない。例は、限定されないが、エテニル (-CH=CH₂)、1-プロペニル (-CH₂CH=CH₂)、イソプロペニル [-C(CH₃)=CH₂]、ブテニル、1, 3-ブタジエニルなどを含む。本明細書に現われる場合は常に、「C₂-C₆アルケニル」などの数値範囲は、アルケニル基が2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、または6個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が明示されない場合の「アルケニル」という用語の出現も包含している。いくつかの実施形態では、アルケニルは、C₂-C₁₀アルケニル、C₂-C₉アルケニル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₇アルケニル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₅アルケニル、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₃アルケニル、またはC₂アルケニルである。本明細書において別段の定めがない限り、アルケニル基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル

10

20

30

40

50

、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアルなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルケニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルケニルはオキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルケニルは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【0035】

「アルキニル」は、1以上の炭素-炭素三重結合を有し、かつ、2～約10個の炭素原子、より好ましくは2～約6個の炭素原子を有する、任意選択で置換された直鎖、または任意選択で置換された分岐鎖の炭化水素モノラジカルを指す。例は、限定されないが、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、1,3-ブタジイニルなどを含む。本明細書に現われる場合は常に、「 C_2-C_6 アルキニル」などの数値範囲は、アルキニル基が2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、または6個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が明示されない場合の「アルキニル」という用語の出現も包含している。いくつかの実施形態では、アルキニルは、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_2-C_9 アルキニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_2-C_7 アルキニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_5 アルキニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_2-C_3 アルキニル、または C_2 アルキニルである。本明細書において別段の定めがない限り、アルキニル基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアルなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキニルは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【0036】

「アルキレン」は、直鎖または分岐鎖の二価炭化水素鎖を指す。本明細書において別段の定めがない限り、アルキレン基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアルなどで任意選択で置換され得る。いくつかの実施形態では、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【0037】

「アルコキシ」は式 $-OR_a$ のラジカルを指し、 R_a は定義されるようなアルキルラジカルである。本明細書において別段の定めがない限り、アルコキシ基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアルなどで任意選択で置換され得る。いくつかの実施形態では、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【0038】

「アミノアルキル」は、上に定義されるように、1つ以上のアミンによって置換される、上で定義されるようなアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキルは1個のアミンで置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは1、2、または3個のアミンで置換される。ヒドロキシアルキルは、例えば、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、またはアミノペンチルを含む。いくつかの実施形態では、

ヒドロキシアルキルはアミノメチルである。

【0039】

「アリール」は、水素、6～30個の炭素原子、および少なくとも1つの芳香族環を含む、炭化水素環系に由来するラジカルを指す。アリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または、四環式の環系であってもよく、それは縮合した（シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルの環で縮合される場合、アリールは芳香族環原子を介して結合される）環系、または架橋した環系を含んでもよい。いくつかの実施形態では、アリールは6員～10員のアリールである。いくつかの実施形態では、アリールは6員のアリールである。アリールラジカルとしては、限定されないが、アントリレン、ナフチレン、フェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、*a* s -インダセン、*s* -インダセン、インダン、インデン、ナфтаレン、フェナレン、フェナントレン、プレリアデン、ピレン、および、トリフェニレンの炭化水素環系に由来するアリールラジカルが挙げられる。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。本明細書において別段の定めのない限り、アリールは、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換され得る。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アリールはハロゲンで任意選択で置換される。

【0040】

「シクロアルキル」とは、安定した、部分的にまたは完全に飽和した、単環式または多環式の炭素環を指し、これは、縮合した（アリールまたはヘテロアリール環で縮合される場合、シクロアルキルは非芳香族環原子によって結合される）、架橋した、スピロ環式の環系を含み得る。代表的なシクロアルキルとしては、限定されないが、3～15個の炭素原子（ C_3-C_{15} シクロアルキル）、3～10個の炭素原子（ C_3-C_{10} シクロアルキル）、3～8個の炭素原子（ C_3-C_8 シクロアルキル）、3～6個の炭素原子（ C_3-C_6 シクロアルキル）、3～5個の炭素原子（ C_3-C_5 シクロアルキル）、または3～4個の炭素原子（ C_3-C_4 シクロアルキル）を有するシクロアルキルが挙げられる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは3員～6員のシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは5員～6員のシクロアルキルである。単環式のシクロアルキルは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルを含む。多環式のシクロアルキルまたは炭素環は、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル（*decalinyl*）、ビシクロ[3.3.0]オクタン、ビシクロ[4.3.0]ノナン、シス-デカリン、トランス-デカリン、ビシクロ[2.1.1]ヘキサシ、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[3.2.2]ノナン、およびビシクロ[3.3.2]デカン、ならびに7,7-ジメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルを含む。部分的に飽和したシクロアルキルは、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、および、シクロオクテニルを含む。本明細書において別段の定めのない限り、シクロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【0041】

「重水素化アルキル (Deuteroalkyl)」は、上に定義されるように、1つ以上の重水素原子によって置換されるアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキルは1個の重水素原子で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは1、2、または3個の重水素原子で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは1、2、3、4、5、または6個の重水素原子で置換される。重水素化アルキルは、例えば、 CD_3 、 CH_2D 、 CHD_2 、 CH_2CD_3 、 CD_2CD_3 、 CHDCD_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{D}$ 、または CH_2CHD_2 を含む。いくつかの実施形態では、重水素化アルキルは CD_3 である。

【0042】

「ハロアルキル」は、上に定義されるように、1つ以上のハロゲンによって置換されるアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキルは1、2、または3個のハロゲン原子で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは1、2、3、4、5、または6個のハロゲンで置換される。ハロアルキルは、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1, 2-ジブロモエチルなどを含む。いくつかの実施形態では、ハロアルキルはトリフルオロメチルである。

【0043】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、またはヨードを指す。いくつかの実施形態では、ハロゲンはフルオロまたはクロロである。いくつかの実施形態では、ハロゲンはフルオロである。

【0044】

「ヘテロアルキル」は、アルキルの1つ以上の骨格原子が炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})-$ ）、硫黄、またはこれらの組み合わせから選択される、アルキル基を指す。ヘテロアルキルはヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りに結合される。1つの態様において、ヘテロアルキルは C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、ここで、ヘテロアルキルは、1~6個の炭素原子、および、炭素以外の1つ以上の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})-$ ）、硫黄、またはこれらの組み合わせで構成され、ここで、ヘテロアルキルはヘテロアルキルの炭素原子において分子の残りに結合される。こうしたヘテロアルキルの例は、例えば、 $-\text{CH}_2\text{OCCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCCH}_3$ 、または $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCCH}_3$ である。本明細書において別段の定めのない限り、ヘテロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、または $-\text{NO}_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、または $-\text{OMe}$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【0045】

「ヒドロキシアルキル」は、上に定義されるように、1つ以上のヒドロキシルによって置換されるアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキルは1個のヒドロキシルで置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは1、2、または3個のヒドロキシルで置換される。ヒドロキシアルキルは、例えば、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、またはヒドロキシペンチルを含む。いくつかの実施形態では、ヒドロキシアルキルはヒドロキシメチルである。

【0046】

「ヘテロシクロアルキル」は、2~23個の炭素原子と、窒素、酸素、リン酸、および硫黄からなる群から選択された1~8個のヘテロ原子とを含む、安定した3~24員の部分的または完全に飽和した環ラジカルを指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキルは、窒素と酸素から選択された1～2個のヘテロ原子を含む。本明細書で別段の定めのない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であってもよく、これは縮合した（アリールまたはヘテロアリール環で縮合される場合、ヘテロシクロアルキルは非芳香族環原子によって結合される）環系または架橋した環系を含んでもよく、および、ヘテロシクロアルキルラジカル中の窒素、炭素、または硫黄の原子は任意選択で酸化されてもよく、窒素原子は任意選択で四級化されてもよい。代表的なヘテロシクロアルキルは、限定されないが、2～15個の炭素原子（ C_2-C_{15} ヘテロシクロアルキル）、2～10個の炭素原子（ C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル）、2～8個の炭素原子（ C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル）、2～6個の炭素原子（ C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル）、2～5個の炭素原子（ C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル）、または2～4個の炭素原子（ C_2-C_4 ヘテロシクロアルキル）を有するヘテロシクロアルキルを含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは3～6員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは5～6員のヘテロシクロアルキルである。こうしたヘテロシクロアルキルの例としては、限定されないが、アジリジニル、アゼチジニル、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、1, 1-ジオキソ-チオモルホリニル、1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、3-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル、および、2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イルが挙げられる。「ヘテロシクロアルキル」という用語は、限定されないが、単糖類、二糖類、およびオリゴ糖を含む、炭水化物のすべての環状形態も含む。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数を参照する際、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキル（すなわち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）を構成する原子（ヘテロ原子を含む）の総数と同じではないことに留意する。本明細書において別段の定めのない限り、ヘテロシクロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【0047】

「ヘテロアルキル」は、アルキルの1つ以上の骨格原子が炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、 $-NH-$ 、 $-N$ （アルキル） $-$ ）、硫黄、またはこれらの組み合わせから選択される、アルキル基を指す。ヘテロアルキルはヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りに結合される。1つの態様において、ヘテロアルキルは C_1-C_6 ヘテロアルキルである。本明細書において別段の定めのない限り、ヘテロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、または $-NO_2$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OMe$ で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、ハロゲンで任意選択

で置換される。

【0048】

「ヘテロアリアル」は、水素原子、1～13個の炭素原子、窒素、酸素、リン、および硫黄からなる群から選択された1～6個のヘテロ原子、ならびに、少なくとも1個の芳香環を含む、5～14員環系のラジカルを指す。ヘテロアリアルラジカルは、単環式、二環式、三環式、または、四環式の環系であってもよく、それは縮合した（シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルの環で縮合される場合、ヘテロアリアルは芳香族環原子によって結合される）環系、または架橋した環系を含んでもよく、ヘテロアリアルラジカル中の窒素、炭素、または硫黄の原子は、任意選択で酸化されてもよく、窒素原子は任意選択で四級化されてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは5～10員のヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは5～6員のヘテロアリアルである。例は、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [4, 6] イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、およびチオフェニル（つまり、チエニル）を含む。本明細書において別段の定めのない限り、ヘテロアリアルは、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアルなどで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂、または-NO₂で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OH、または-OMeで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【0049】

「有効量」または「治療上有効量」とは、所望の治療効果をもたらすのに有効な、一回用量または連続用量の一部として対象（例えば、ヒトなどの哺乳動物）に投与される化合物の量を指す。

【0050】

対象（例えば、ヒトなどの哺乳動物）の「処置」とは、対象の自然経過を変化させようとする試みに用いられる任意のタイプの介入を含んでいる。いくつかの実施形態では、処置は、病理事象の開始後、または、病原体との接触後の医薬組成物の投与を含み、疾病の安定化（例えば、状態が悪化しない、例えば、癌が転移しないなど）、または、疾病の軽減（例えば、腫瘍サイズの減少、癌の寛解、自己免疫疾患の症状がないことなど）を含んでいる。他の実施形態では、処置はさらに、予防的治療（例えば、個体が本明細書に記載の疾病に苛まされている疑いがある場合の本明細書に記載される組成物の投与）を含んでいる。

【0051】

本明細書で使用されるように、「対象」、「個体」、および「患者」は交換可能に用いられる。こうした用語のいずれも、本明細書で開示された化合物の投与に医療専門家が必要であるということを示唆していない。

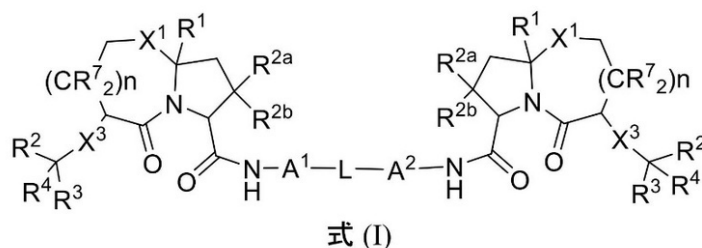
【0052】

化合物

いくつかの実施形態は、式(I)の構造を有する化合物、その薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、ラセミ体、または立体異性体に関し、

【0053】

【化3】



式中、

X^1 はそれぞれ独立して、O、S、S(=O)、またはS(=O)₂であり、

R^1 、 R^3 、および R^4 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、または5員~10員のヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ独立して、1つ、2つ、または3つの R^a で任意選択で置換され、

R^2 はそれぞれ独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-C_1-C_6$ アルキル- (C_3-C_6 シクロアルキル)、または $-NR^5R^6$ であり、ここで、アルキルとシクロアルキルはそれぞれ独立して、1つ、2つ、または3つの R^b で任意選択で置換され、

R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、または $-C_1-C_6$ アルキル- (C_3-C_6 シクロアルキル)であり、

R^7 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、またはOHであり、

n はそれぞれ独立して、1または2であり、

X^3 はそれぞれ独立して、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)NH-$ 、 $-NHS(=O)_2NH-$ 、 $-NHC(R^{1a})(R^{1b})-$ 、または $-C(R^{1a})(R^{1b})NH-$ であり、

A^1 と A^2 は独立して、 C_1-C_6 アルキレン、 C_3-C_{10} シクロアルキレン、 C_5-C_{10} アリーレン、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキレン、または4員~10員のヘテロアリーレンであり、ここで、アルキル、シクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクロアルキレン、およびヘテロアリーレンはそれぞれ独立して、1つ、2つ、または3つの R^c で任意選択で置換され、

L は $-X^5-(CH_2)_{n1}-Q^1-(CH_2)_{n2}-X^5-$ であり、

X^5 はそれぞれ独立して、O、Sであるか、または存在せず、

n^1 と n^2 はそれぞれ独立して0-5であり、

Q^1 は、 $-C_1-C_6$ アルキレン-、 $-C_2-C_6$ アルケニレン-、 $-C_2-C_6$ アルキニレン-、 $-C(O)NH-C_1-C_6$ アルキレン- $NHC(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C_2-C_6$ アルキニレン- C_6-C_{10} アリーレン-、 $-C_2-C_6$ アルキニレン- C_6-C_{10} アリーレン- C_2-C_6 アルキニレン-、または $-C_6-C_{10}$ アリーレン- C_6-C_{10} アリーレン-であり、アルキレン、アルケニレン、 C_2-C_6 アルキニレン、および C_6-C_{10} アリーレンはそれぞれ独立して、1つ、2つ、または3つの R^d で任意選択で置換さ

10

20

30

40

50

れ、

R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、OH、 NH_2 、CN、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケン、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、

R^{2a} と R^{2b} はそれぞれ独立して、H、OH、 NH_2 、CN、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケン、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、あるいは、

R^{2a} と R^{2b} は一体となって、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルを形成し、ならびに、

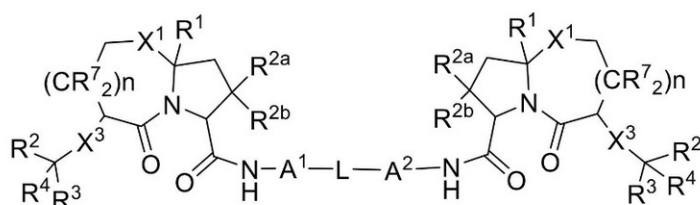
R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d はそれぞれ独立して、ハロゲン、OH、 NH_2 、CN、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルケン、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、または5員～10員のヘテロアリールである。

【0054】

いくつかの実施形態は、以下の式(I)の構造を有する化合物、その薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、ラセミ体、または立体異性体に関し、

【0055】

【化4】



式 (I)

式中、

X^1 はそれぞれ独立して、O、S、 $S(=O)$ 、または $S(=O)_2$ であり、

R^1 、 R^3 、および R^4 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、または5員～10員のヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ独立して、1つ、2つ、または3つの R^a で任意選択で置換され、

R^2 はそれぞれ独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-C_1-C_6$ アルキル- (C_3-C_6 シクロアルキル)、または $-NR^5R^6$ であり、ここで、アルキルとシクロアルキルはそれぞれ独立して、1つ、2つ、または3つの R^b で任意選択で置換され、

R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、または $-C_1-C_6$ アルキル- (C_3-C_6 シクロアルキル) であり、

R^7 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、またはOHであり、

n はそれぞれ独立して、1または2であり、

X^3 はそれぞれ独立して、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)NH-$ 、 $-NHS(=O)_2NH-$ 、 $-NHC(R^{1a})(R^{1b})-$ 、または $-C(R^{1a})(R^{1b})NH-$ であり、

A^1 と A^2 は独立して、 C_1-C_6 アルキレン、 C_3-C_{10} シクロアルキレン、 C_5-C_{10} アリーレン、 C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキレン、または4員～10員のヘテロアリ

ーレンであり、ここで、アルキル、シクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクロアルキレン、およびヘテロアリーレンはそれぞれ独立して、1つ、2つ、または3つの R^c で任意選択で置換され、

L は $-X^5-(CH_2)_{n1}-Q^1-(CH_2)_{n2}-X^5-$ であり、

X^5 はそれぞれ独立して、O、Sであるか、または存在せず、

n^1 と n^2 はそれぞれ独立して0-5であり、

Q^1 は、 $-C_1-C_6$ アルキレン-、 $-C_2-C_6$ アルケニレン-、 $-C_2-C_6$ アルキニレン-、 $-C(O)NH-C_1-C_6$ アルキレン- $NHC(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C_2-C_6$ アルキニレン- C_6-C_{10} アリーレン-、 $-C_2-C_6$ アルキニレン- C_6-C_{10} アリーレン- C_2-C_6 アルキニレン-、または $-C_6-C_{10}$ アリーレン- C_6-C_{10} アリーレン-であり、アルキレン、アルケニレン、 C_2-C_6 アルキニレン、および C_6-C_{10} アリーレンはそれぞれ独立して、1つ、2つ、または3つの R^d で任意選択で置換され、

10

R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、OH、 NH_2 、CN、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケン、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、または5員~10員のヘテロアリールであり、

R^{2a} と R^{2b} はそれぞれ独立して、H、OH、 NH_2 、CN、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケン、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、または5員~10員のヘテロアリールであり、あるいは、

20

R^{2a} と R^{2b} は一体となって、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルを形成し、ならびに、

R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d はそれぞれ独立して、ハロゲン、OH、 NH_2 、CN、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルケン、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、または5員~10員のヘテロアリールであり、

ただし、化合物は

【0056】

30

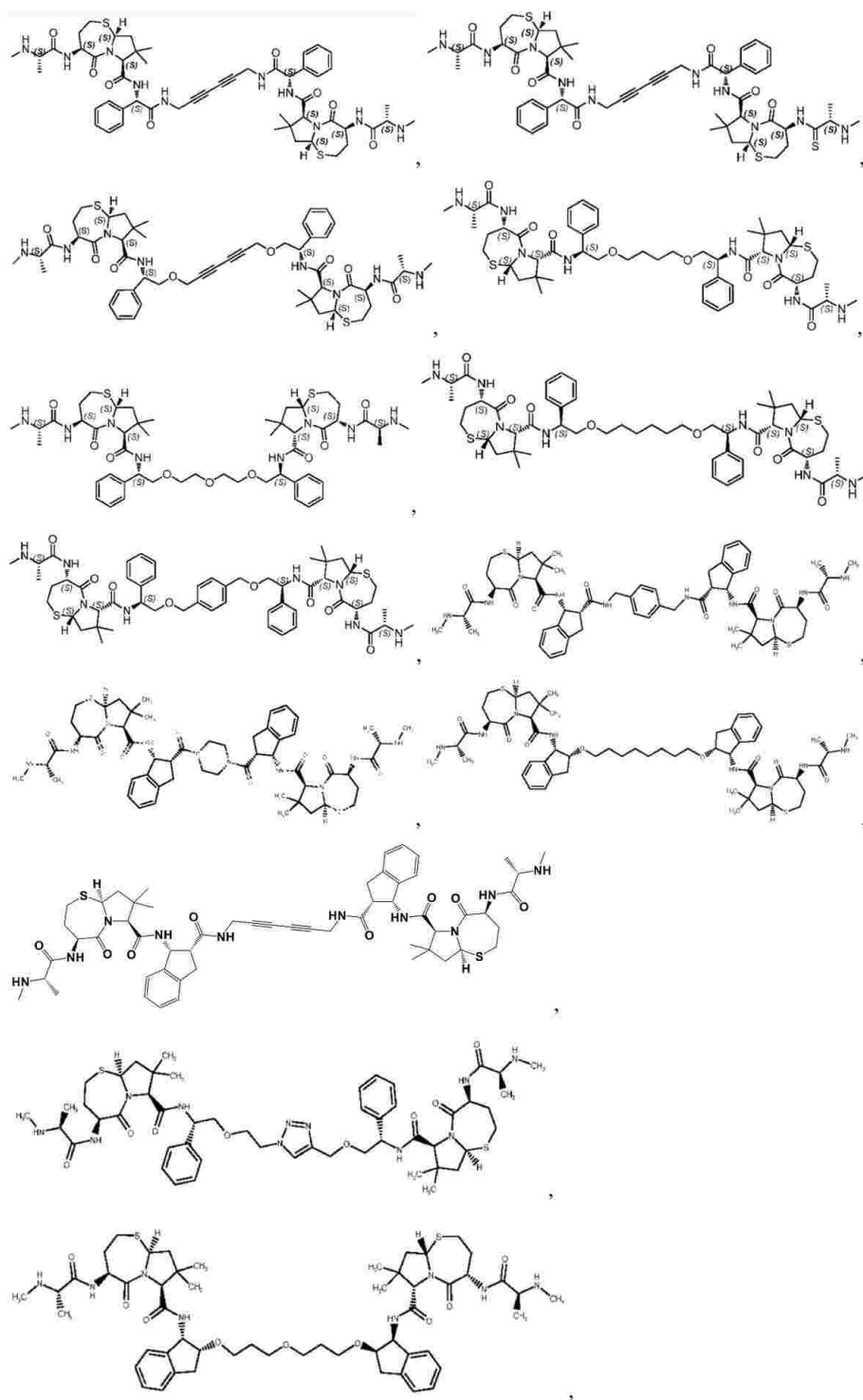
40

50

Figure 1 displays 15 novel compounds (1a-1o) and their precursors, arranged in a grid. The structures are complex, featuring various linkers, protecting groups, and stereochemical configurations (R/S). The compounds are numbered 1a through 1o, with 1a and 1b being the starting materials, and 1c through 1o being the novel compounds. The structures show a variety of functional groups, including amides, esters, and alcohols, and are connected by different linkers such as amide, ether, and alkyl chains. The stereochemistry is indicated by (R) and (S) labels on the chiral centers.

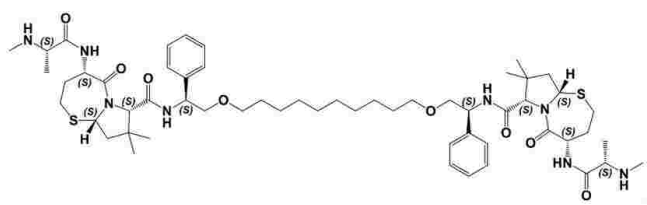
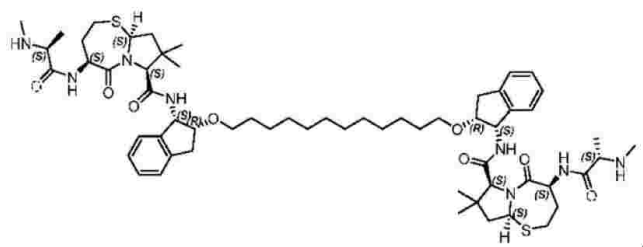
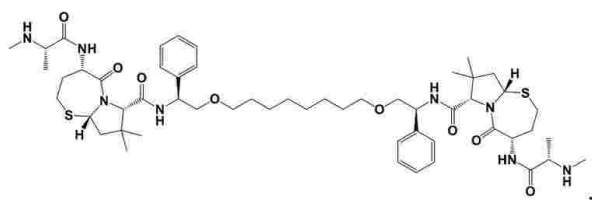
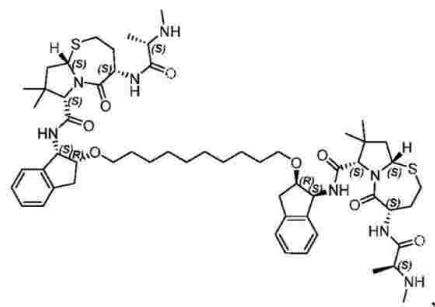
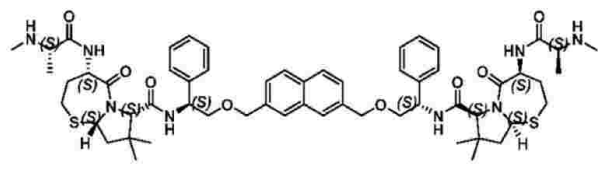
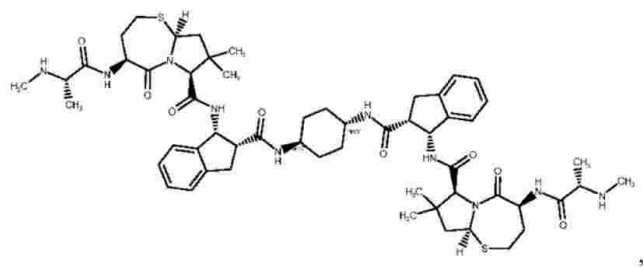
【 0 0 5 7 】

【化5-2】



【0058】

【化 5 - 3】



【 0 0 5 9 】

10

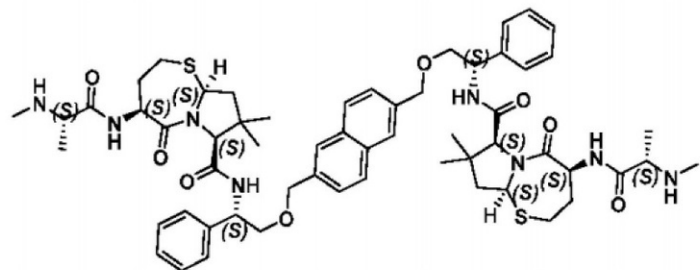
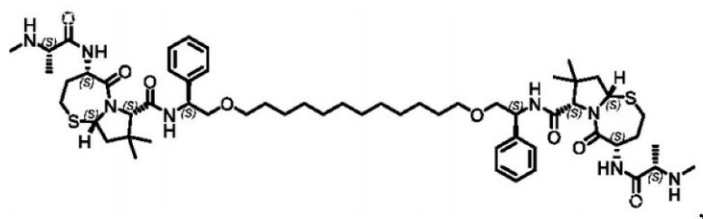
20

30

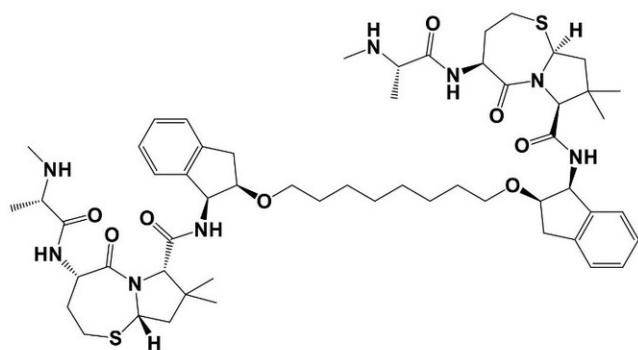
40

50

【化5-4】



, または



ではない。

【0060】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 n はそれぞれ1である。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 n はそれぞれ2である。

【0061】

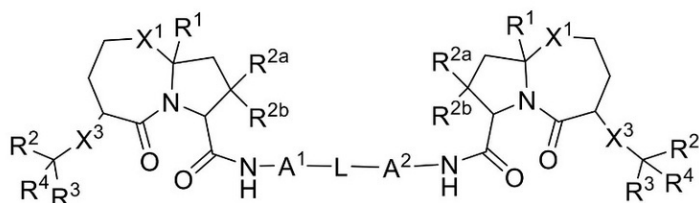
式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 はそれぞれ独立して、HまたはOHである。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 はそれぞれHである。

【0062】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、ラセミ体、または立体異性体は、式IIの構造を有する。

【0063】

【化6】



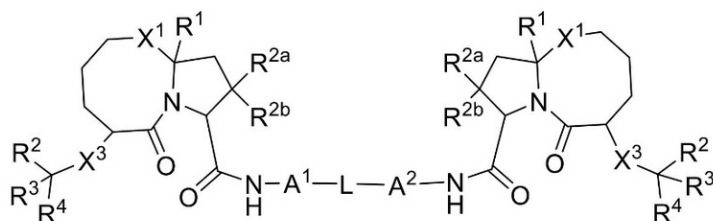
式II

【0064】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、ラセミ体、または立体異性体は、式IIIの構造を有する。

【0065】

【化7】



式 III.

10

【0066】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 はそれぞれ、S、 $S(=O)$ 、または $S(=O)_2$ である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 はそれぞれ S である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 はそれぞれ O である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 はそれぞれ $S(=O)_2$ である。

【0067】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{2a} と R^{2b} はそれぞれ独立して、H、OH、 C_1-C_6 アルキル、または C_2-C_6 アルケンであり、あるいは、 R^{2a} と R^{2b} は一体となって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成する。

20

【0068】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{2a} と R^{2b} はそれぞれ独立して、OH または C_2-C_6 アルケンであり、あるいは、 R^{2a} と R^{2b} は一体となって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成する。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{2a} または R^{2b} はそれぞれ独立して、H または OH である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{2a} は OH である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{2b} は H である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{2a} は H であり、および R^{2b} は OH である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{2a} は OH であり、および R^{2b} は H である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{2a} と R^{2b} はそれぞれ独立して、 C_1-C_6 アルキルまたは C_2-C_6 アルケンである。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{2a} と R^{2b} はそれぞれ独立して、 C_1-C_6 アルキルである。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{2a} と R^{2b} はそれぞれ独立して、 C_2-C_6 アルケニルである。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{2a} と R^{2b} はそれぞれ独立して、 C_2-C_3 アルケニルである。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{2a} と R^{2b} は一体となって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成する。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{2a} と R^{2b} は一体となって、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成する。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{2a} と R^{2b} は一体となって、 C_5 シクロアルキルを形成する。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{2a} と R^{2b} は一体となって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、またはシクロヘキセニルを形成する。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{2a} と R^{2b} は一体となって、シクロペンチルまたはシクロペンテニルを形成する。

30

40

【0069】

50

式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 X^3 はそれぞれ独立して、 $-NHC(=O)-$ または $-C(=O)NH-$ である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 X^3 はそれぞれ $-NHC(=O)-$ である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 X^3 はそれぞれ $-C(=O)NH-$ である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 X^3 はそれぞれ $-NHS(=O)_2-$ である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 X^3 はそれぞれ $-S(=O)_2NH-$ である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 X^3 はそれぞれ $-NHC(=O)NH-$ である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 X^3 はそれぞれ $-NH(C=O)O-$ である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 X^3 はそれぞれ $-O(C=O)NH-$ である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 X^3 はそれぞれ $-NHS(=O)_2NH-$ である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 X^3 はそれぞれ、 $-NHC(R^{1a})(R^{1b})-$ または $-C(R^{1a})(R^{1b})NH-$ である。

【0070】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H、OH、または C_1-C_6 アルキルである。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} と R^{1b} はそれぞれ独立して、H である。

【0071】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 はそれぞれ独立して、H または C_1-C_3 アルキルである。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 はそれぞれ H である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 はそれぞれ独立して、1、2、または 3 個の R^a で独立して任意選択で置換された C_1-C_6 アルキルである。

【0072】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 はそれぞれ独立して、 $-NR^5R^6$ である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、H または C_1-C_6 アルキルである。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 はそれぞれ独立して、 $-NH_2$ または $-NHCH_3$ である。

【0073】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 はそれぞれ独立して、H または C_1-C_3 アルキルである。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 はそれぞれ独立して、H または CH_3 である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 はそれぞれ独立して、H または C_2-C_3 アルキルである。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は CH_2CH_3 である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 はそれぞれ H である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 はそれぞれ独立して、 C_1-C_6 アルキルである。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 はそれぞれ独立して、 C_3-C_6 シクロアルキルである。

【0074】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 はそれぞれ独立して、H または C_1-C_3 アルキルである。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 はそれぞれ独立して、H または CH_3 である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 はそれぞれ独立して、H または C_2-C_3 アルキルである。式 (I)、(II)、または

(I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は CH_2CH_3 である。式 (I)、(I I)、または (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 はそれぞれ CH_3 である。式 (I)、(I I)、または (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 はそれぞれ H である。式 (I)、(I I)、または (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 はそれぞれ独立して、1、2、または 3 個の R^a で独立して任意選択で置換された C_1-C_6 アルキルである。式 (I)、(I I)、または (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 はそれぞれ独立して、1、2、または 3 個の R^a で独立して任意選択で置換された C_3-C_6 シクロアルキルである。式 (I)、(I I)、または (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 はそれぞれ独立して、 C_1-C_3 アルキルであり、 R^4 はそれぞれ独立して、 C_1-C_3 アルキルである。式 (I)、(I I)、または (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 はそれぞれ CH_3 であり、 R^4 はそれぞれ CH_3 である。

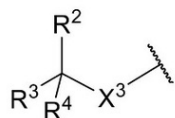
10

【0075】

式 (I)、(I I)、または (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、

【0076】

【化8】

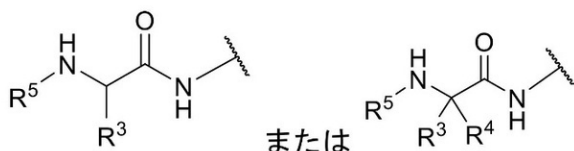


20

はそれぞれ独立して、

【0077】

【化9】

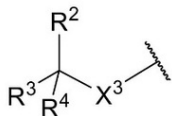


30

である。式 (I)、(I I)、または (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、

【0078】

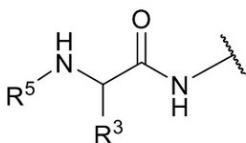
【化10】



はそれぞれ独立して、

【0079】

【化11】



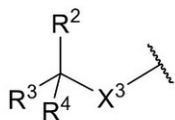
40

である。式 (I)、(I I)、または (I I I) の化合物のいくつかの実施形態では、

【0080】

50

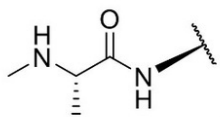
【化 1 2】



はそれぞれ独立して、

【 0 0 8 1】

【化 1 3】

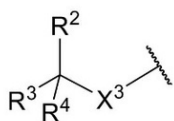


10

である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、

【 0 0 8 2】

【化 1 4】

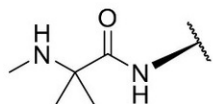


20

はそれぞれ独立して、

【 0 0 8 3】

【化 1 5】

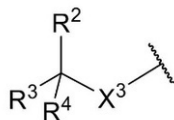


30

である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、

【 0 0 8 4】

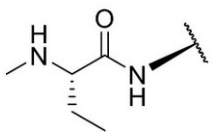
【化 1 6】



はそれぞれ独立して、

【 0 0 8 5】

【化 1 7】



40

である。

【 0 0 8 6】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、A¹とA²

50

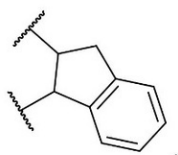
は独立して、1、2、または3個の R^c で独立して任意選択で置換された C_1-C_6 アルキレンである。式(I)、(II)、または(III)の化合物のいくつかの実施形態では、 A^1 と A^2 は独立して、1、2、または3個の R^c で独立して任意選択で置換された C_3-C_{10} シクロアルキレンである。式(I)、(II)、または(III)の化合物のいくつかの実施形態では、 A^1 と A^2 は独立して、1、2、または3個の R^c で独立して任意選択で置換された C_5-C_{10} アリーレンである。式(I)、(II)、または(III)の化合物のいくつかの実施形態では、 A^1 と A^2 は独立して、1、2、または3個の R^c で独立して任意選択で置換された4-10員のヘテロシクロアルキレンである。式(I)、(II)、または(III)の化合物のいくつかの実施形態では、 A^1 と A^2 は独立して、1、2、または3個の R^c で独立して任意選択で置換された4-10員のヘテロアリーレンである。式(I)、(II)、または(III)の化合物のいくつかの実施形態では、 A^1 と A^2 は独立して、 C_1-C_6 アルキレンまたは C_3-C_{10} シクロアルキレンであり、ここで、アルキレンとシクロアルキレンはそれぞれ独立して、1、2、または3個の R^c で任意選択で置換される。

【0087】

式(I)、(II)、または(III)の化合物のいくつかの実施形態では、 A^1 と A^2 は

【0088】

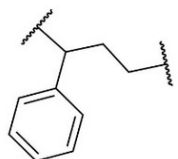
【化18】



である。式(I)、(II)、または(III)の化合物のいくつかの実施形態では、 A^1 と A^2 は、

【0089】

【化19】



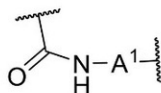
である。

【0090】

式(I)、(II)、または(III)の化合物のいくつかの実施形態では、

【0091】

【化20】



は、

【0092】

10

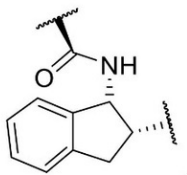
20

30

40

50

【化 2 1】



である。

【0093】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 X^5 はそれぞれ独立して、O である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 X^5 はそれぞれ S である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、各 X^5 は存在しない。

【0094】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 n^1 と n^2 はそれぞれ独立して、1~3 である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 n^1 と n^2 はそれぞれ独立して、0~3 である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 n^1 と n^2 はそれぞれ独立して、0~2 である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 n^1 と n^2 はそれぞれ独立して、1~2 である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 n^1 と n^2 はそれぞれ独立して、1 である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 n^1 と n^2 はそれぞれ独立して、2 である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 n^1 と n^2 はそれぞれ独立して、0 である。

【0095】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は $-C_1-C_6$ アルキレン、 $-C_2-C_6$ アルキニレン、 $-C_2-C_6$ アルキニレン- C_6-C_{10} アリーレン、 $-C_2-C_6$ アルキニレン- C_6-C_{10} アリーレン- C_2-C_6 アルキニレン、または $-C_6-C_{10}$ アリーレン- C_6-C_{10} アリーレンであり、ここで、アルキレン、 C_2-C_6 アルキニレン、および C_6-C_{10} アリーレンはそれぞれ独立して、1、2、または 3 個の R^d で任意選択で置換される。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は、1、2、または 3 個の R^d で任意選択で置換された $-C_2-C_6$ アルキニレンである。

【0096】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は、 $-C_1-C_6$ アルキレンである。いくつかの実施形態では、 Q^1 は $-C_2-C_6$ アルケニレンである。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は、 $-C_2-C_6$ アルキニレンである。いくつかの実施形態では、 Q^1 は $-C(O)NH-C_1-C_6$ アルキレン- $NHC(O)-$ である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は $-SO_2-$ である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は $-C_2-C_6$ アルキニル- C_6-C_{10} アリーレンである。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は $-C_2-C_6$ アルキニレン- C_6-C_{10} アリーレン- C_2-C_6 アルキニレンである。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は $-C_6-C_{10}$ アリーレン- C_6-C_{10} アリーレンである。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は、 $-C_4$ アルキレン、

【0097】

10

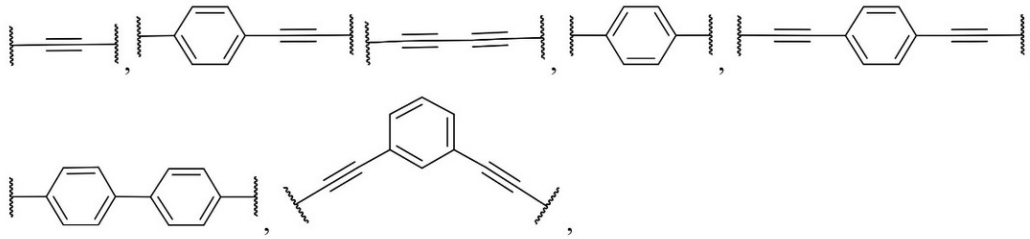
20

30

40

50

【化 2 2】

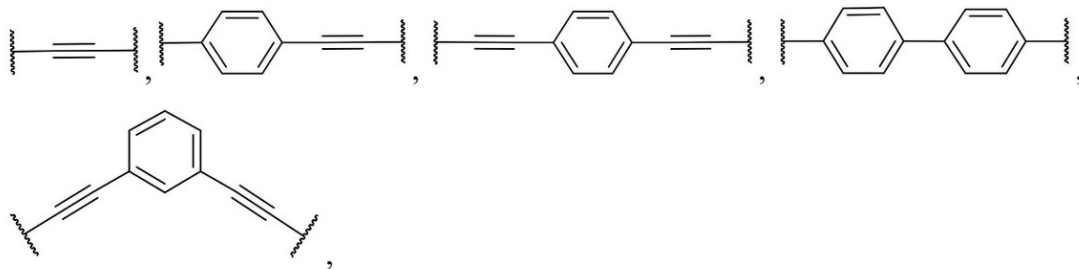


、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{NHC}(\text{O})-$ 、または $-\text{SO}_2$ である。式 (I)

、(II)、または(III)の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は、

【0098】

【化 2 3】

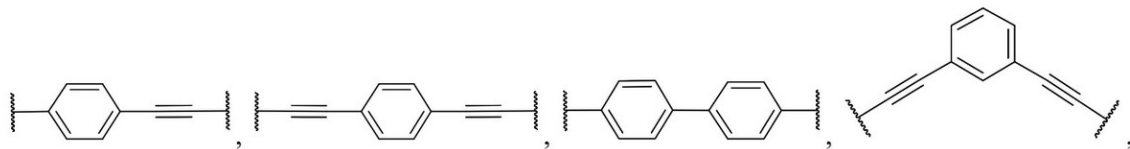


、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{NHC}(\text{O})-$ 、または $-\text{SO}_2$ である。式 (I)

、(II)、または(III)の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は、

【0099】

【化 2 4】



、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{NHC}(\text{O})-$ 、または $-\text{SO}_2$ である。式 (I)

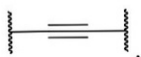
、(II)、または(III)の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は、 $-\text{C}_4$ アル

キレンである。式 (I)、(II)、または(III)の化合物のいくつかの実施形態

では、 Q^1 は、

【0100】

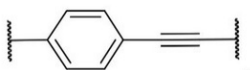
【化 2 5】



である。式 (I)、(II)、または(III)の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は、

【0101】

【化 2 6】



10

20

30

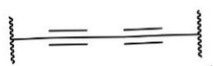
40

50

である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は、

【0102】

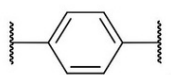
【化27】



である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は、

【0103】

【化28】



である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は、

【0104】

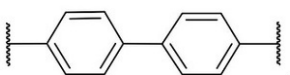
【化29】



である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は、

【0105】

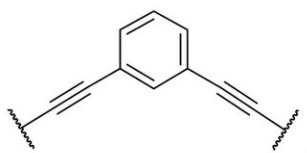
【化30】



である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は、

【0106】

【化31】



である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は、 $-C(O)NH-(CH_2)_{1-3}-NHC(O)-$ である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は、 $-C(O)NH-(CH_2)_2-NHC(O)-$ である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は $-SO_2-$ である。

【0107】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 Q^1 は、
【0108】

10

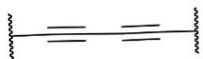
20

30

40

50

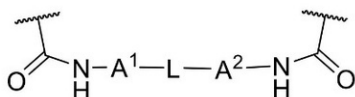
【化 3 2】



であり、 X^1 は $-O-$ である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、

【0109】

【化 3 3】



10

は、

【0110】

【化 3 4】

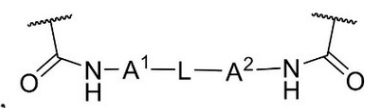


20

である。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^c はそれぞれ独立して C_6 アリールである。式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、

【0111】

【化 3 5】

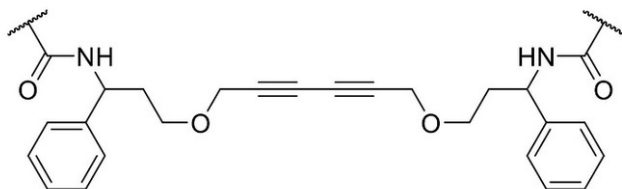


30

は、

【0112】

【化 3 6】



40

である。

【0113】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d はそれぞれ独立して、ハロゲン、OH、 NH_2 、CN、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルである。式 (I)、(II)

50

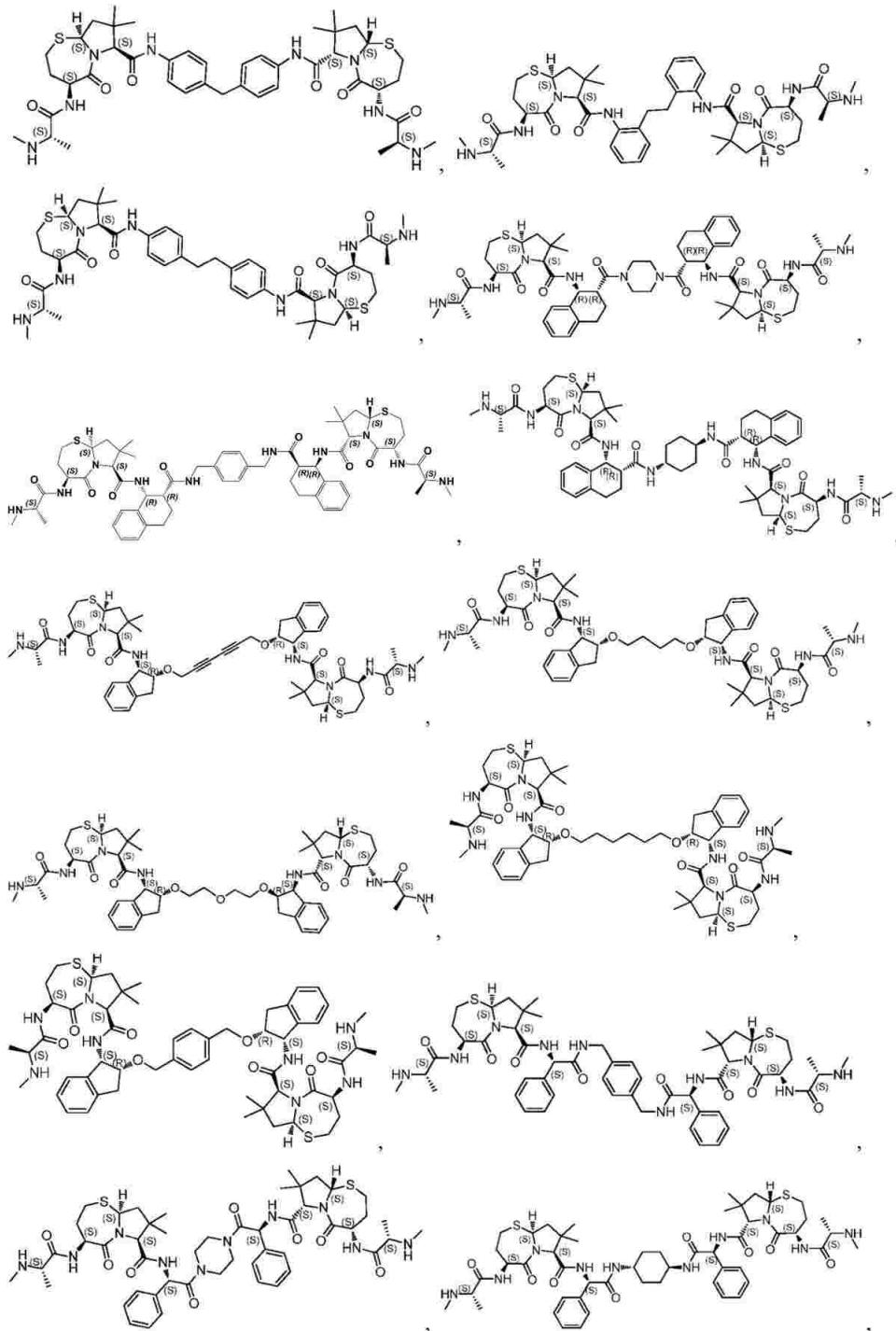
)、または(III)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d はそれぞれ独立して、ハロゲン、OH、 NH_2 、CN、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである。式(I)、(II)、または(III)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d はそれぞれ独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである。

【0114】

式(I)、(II)、または(III)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、

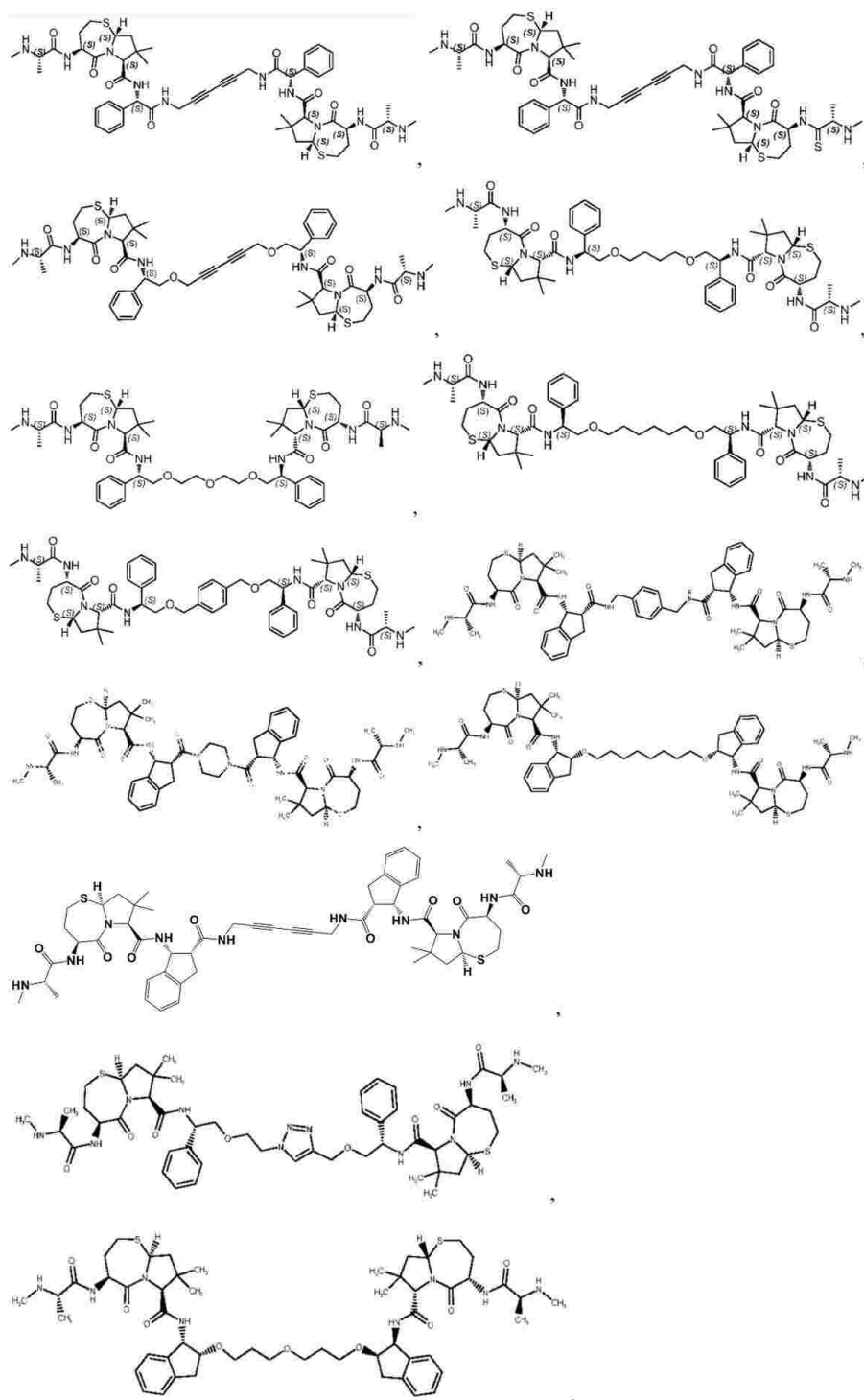
【0115】

【化37-1】



【0116】

【化 3 7 - 2】



【0 1 1 7】

10

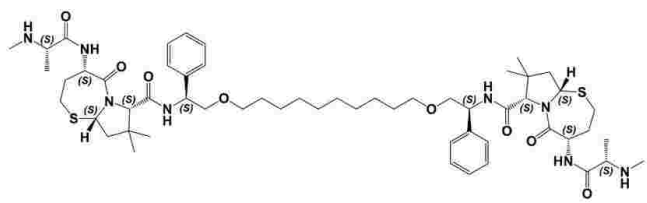
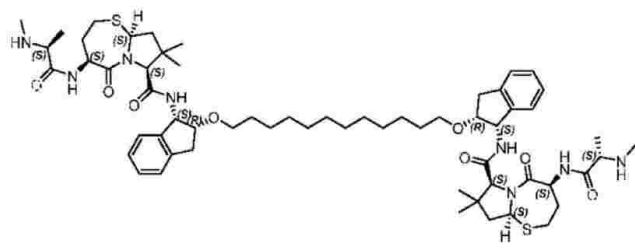
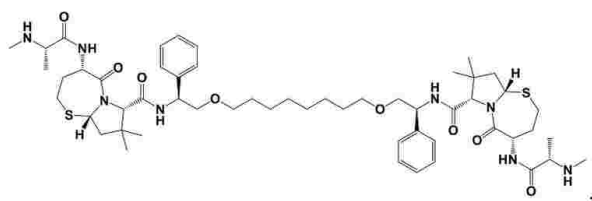
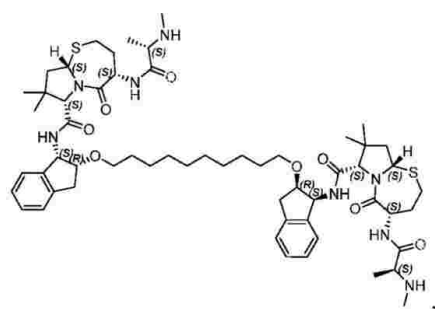
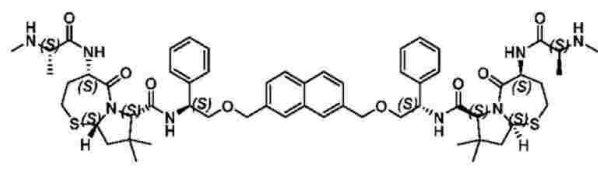
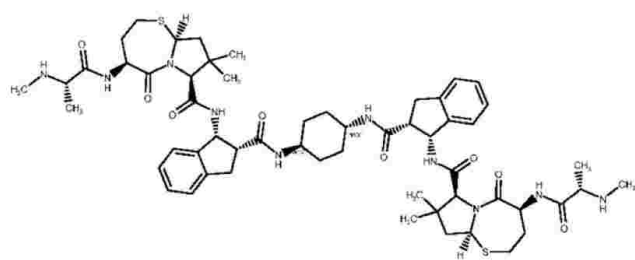
20

30

40

50

【化 3 7 - 3】



【 0 1 1 8】

10

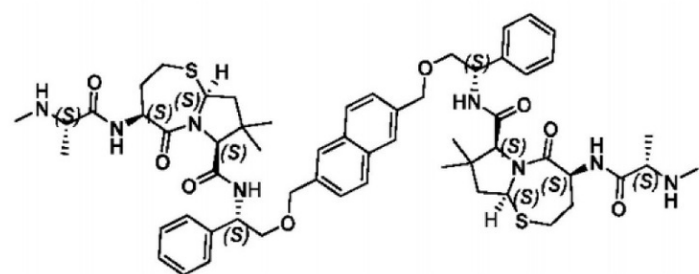
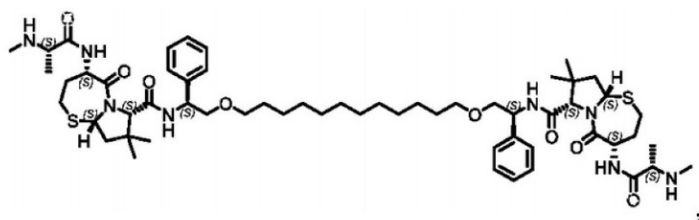
20

30

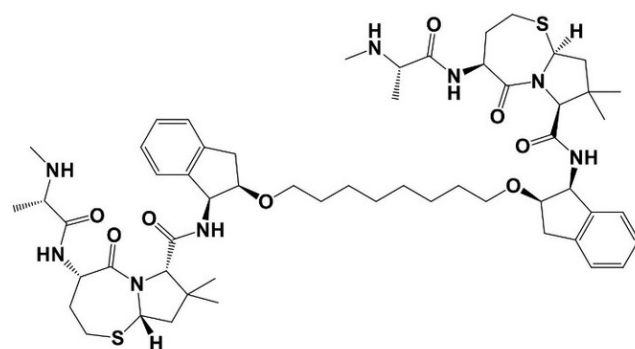
40

50

【化 3 7 - 4】



, または



ではない。

【 0 1 1 9】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は表 A から選択される。

【 0 1 2 0】

【表 1 - 1】

表 A

#	構造
18a	
18b	
18c	
18d	
18e	
18f	

【 0 1 2 1】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

#	構造
18g	
18h	
18i	
18j	
18k	
18l	

【 0 1 2 2】

10

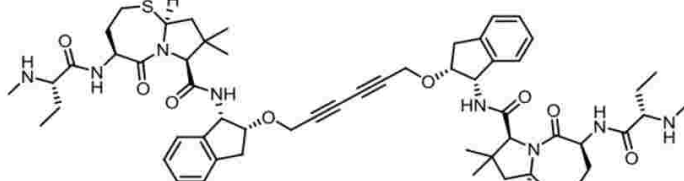
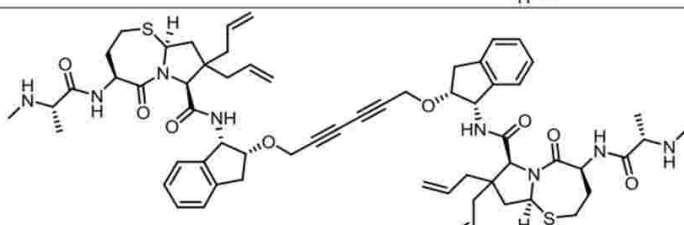
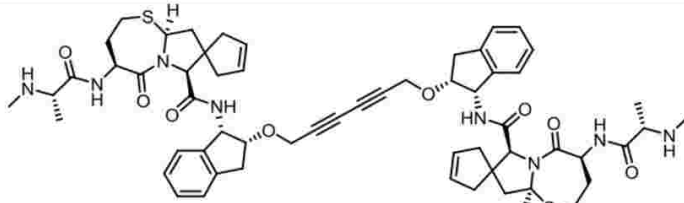
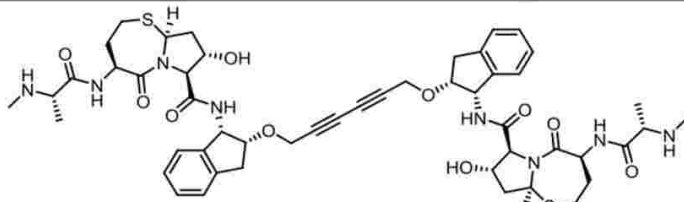
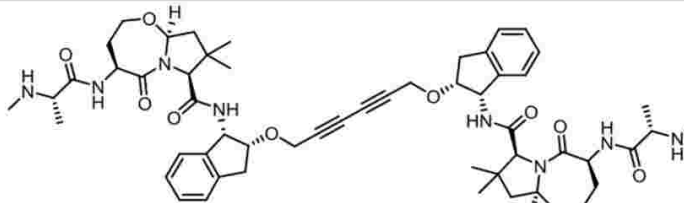
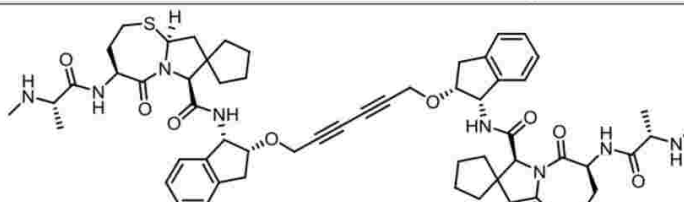
20

30

40

50

【表 1 - 3】

#	構造
18m	
18n	
18o	
18p	
18q	
18r	

10

20

30

40

【0123】

様々な変数に関する上記または下記の群の任意の組み合わせが本明細書で企図されている。明細書全体にわたって、基とその置換基は、安定した部分と化合物を提供するために当業者によって選択される。

【0124】

本明細書に開示される化合物のさらなる形態

異性体／立体異性体

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、幾何異性体として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は1つ以上の二重結合を有する

50

。本発明で提示される化合物は、すべてのシス (c i s)、トランス (t r a n s)、シン (s y n)、アンチ (a n t i)、エントゲーゲン (e n t g e g e n) (E)、および、ツザーメン (z u s a m m e n) (Z) の異性体と、それらの対応する混合物を含む。状況によっては、本明細書に記載された化合物は1つ以上のキラル中心を有し、それぞれの中心はR配置またはS配置で存在する。本明細書に記載される化合物は、ジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマーの形態、同様にそれらの対応する混合物すべてを含む。本明細書で提供される化合物および方法のさらなる実施形態では、単一の調製工程、組み合わせ、または、相互変換に由来する、エナンチオマーおよび／またはジアステレオイソマーの混合物が、本明細書に記載される用途に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、一对のジアステレオイソマー化合物を形成するために化合物のラセミ混合物を光学的に活性な分割剤と反応させて、ジアステレオマーを分離して、および、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態では、分離できる複合体が好ましい。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーは、特徴的な物理的特性（例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など）を備えており、これらの相違点を利用することにより分離される。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィー、または好ましくは、溶解度の相違に基づく分離／分割技術によって分離される。いくつかの実施形態では、光学的に純粋なエナンチオマーは分割剤とともに回収される。

【0125】

標識化合物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、同位体標識された形態で存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示された方法は、そのような同位体標識された化合物の投与によって疾患を処置する方法を含んでいる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、医薬組成物のような同位体標識された化合物を投与することによって疾患を処置する方法を含む。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物は、1以上の原子が通常自然で見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を備えた原子によって置き換えられるという事実を別にすれば、本明細書で列挙されるものと同一である、同位体標識された化合物を含む。本明細書に記載される化合物、あるいはその溶媒和物または立体異性体に組み込むことができる同位体の例としては、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl などの、水素、炭素、窒素、酸素、亜リン酸、硫黄、フッ素、および塩素の同位体が挙げられる。前述の同位体および／または他の原子の他の同位体を含有している、本明細書に記載される化合物、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体は、本開示の範囲内である。特定の同位体標識された化合物、例えば、 ^3H や ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれる同位体標識された化合物は、薬物および／または基質組織分布アッセイで有用である。トリチウム標識した、すなわち、 ^3H 、および炭素-14、すなわち、 ^{14}C 同位体は、調製および検出しやすいことから特に好まれている。さらに、重水素、すなわち、 ^2H などの重同位体による置換は、代謝の一層の安定に由来する特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の増加または必要投与量の減少をもたらす。いくつかの実施形態では、同位体標識された化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体は、任意の適切な方法によって調製される。

【0126】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、発色団または蛍光部分、生物発光標識、あるいは化学発光標識を含む他の手段によって標識される。

【0127】

薬学的に許容可能な塩

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物はその薬学的に許容可能な塩として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、そのような薬学的に許容可能な塩を投与することによって疾患を処置する方法を含んでいる。いくつかの

実施形態では、本明細書に開示される方法は、そのような薬学的に許容可能な塩を医薬組成物として投与することによって疾患を処置する方法を含んでいる。

【0128】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、酸性基または塩基性基を有し、ゆえに、多くの無機塩基または有機塩基、ならびに無機酸および有機酸のいずれかと反応することで、薬学的に許容可能な塩を形成する。いくつかの実施形態では、これらの塩は、本明細書に開示される化合物の最終的な単離と精製の間に、あるいは、遊離形態の精製された化合物を適切な酸または塩基と別々に反応させて、こうして形成された塩を単離させることによって、インサイチュで調製される。

【0129】

薬学的に許容可能な塩の例は、ミネラル、有機酸、または無機塩基と、本明細書に記載される化合物との反応によって調製された塩を含み、このような塩としては、酢酸塩、アクリル酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、亜硫酸水素塩、臭化物、酪酸塩、ブチン-1, 4-ジオエート、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、カブロン酸塩、カプリル酸塩、クロロ安息香酸、塩化物、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオナート、デカン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素、ジニトロベンゾエート、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩 (glucoheptanoate)、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘキシン-1, 6-ジオエート、ヒドロキシベンゾエート、γ-ヒドロキシブチレート、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イソ酪酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素、1-ナフタレンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルモエート (palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-プロピオン酸フェニル、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピロ硫酸塩、ピロリン酸塩、プロピオール酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、プロパンスルホン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシレートウンデコネート (tosylateundeconate)、および、キシレンスルホン酸塩が挙げられる。

【0130】

さらに、本明細書に記載される化合物は、化合物の遊離塩基形態を、薬学的に許容可能な無機酸または有機酸と反応させることによって形成される薬学的に許容可能な塩として調製可能であり、限定されないが、無機酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタリン酸などを含み、および、有機酸は、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、アリールスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-メチルピシクロ-[2, 2, 2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4, 4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、およびムコン酸などを含む。

【0131】

いくつかの実施形態では、遊離酸基を含む本明細書に記載されるこれらの化合物は、水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、あるいは硫酸塩などの薬学的に許容可能な金属カチオンの適切な塩基と、アンモニアと、あるいは、薬学的に許容可能な有機の一級アミン、二級アミン、三級アミン、または四級アミンと反応する。代表的な塩は、リチウム、ナトリウム、

10

20

30

40

50

カリウム、カルシウム、および、マグネシウムなどのアルカリまたはアルカリ土類塩、ならびに、アルミニウム塩などを含む。塩基の例示的な例は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン (choline hydroxide)、炭酸ナトリウム、 N^+ (C_{1-4} アルキル)₄ などを含んでいる。

【0132】

塩基付加塩の形成に役立つ代表的な有機アミンは、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどを含む。本明細書に記載される化合物は、それらが包含する任意の塩基窒素含有基の四級化も含むことに留意する。いくつかの実施形態では、水溶性または油溶性または分散性の生成物は、このような四級化によって得られる。

【0133】

溶媒和物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は溶媒和物として存在する。本開示は、そのような溶媒和物を投与することによって疾患を処置する方法を提供する。本開示は、そのような溶媒和物を医薬組成物として投与することによって疾患を処置する方法をさらに提供する。

【0134】

溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量の溶媒を含み、実施形態によっては、例えば、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を用いて結晶化のプロセス中に形成される。水和物は溶媒が水である場合に形成され、あるいは、アルコールは溶媒がアルコールである場合に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセス中に都合よく調製または形成され得る。加えて、本明細書で提供される化合物は、溶媒和形態と同様に、非溶媒和形態でも存在し得る。一般的に、溶媒和形態は、本明細書で提供される化合物および方法の目的のため、非溶媒和形態と同等であるとみなされる。

【0135】

互変異性体

状況によっては、化合物は互変異性体として存在する。本明細書に記載される化合物は、本明細書に記載される式中で可能なあらゆる互変異性体を含んでいる。互変異性体は、単結合と隣接する二重結合の切り替えを伴う、水素原子の遊走によって相互転換できる化合物である。互変異性化が可能な結合構造において、互変異性体の化学平衡が存在する。本明細書に開示された化合物のすべての互変異性型が企図される。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒、および pH を含むいくつかの因子に依存する。

【0136】

化合物の合成

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の合成は、化学文献に記載される手段を用いて、本明細書に記載される方法を用いて、あるいはこれらの組み合わせによって達成される。加えて、本明細書に示される溶媒、温度、および他の反応条件は変わることもある。

【0137】

他の実施形態では、本明細書に記載される化合物の合成に使用される出発物質および試薬は合成されるか、または、限定されないが、Sigma-Aldrich、Fischer Scientific (Fischer Chemicals) や Acros Organics などの民間のソースから得られる。

【0138】

さらなる実施形態では、本明細書に記載される化合物、および様々な置換基を有する他の関連する化合物は、本明細書に記載される技術や材料、および、例えば、以下の文献に記載されるような当該技術分野で認識されているものを用いて合成される (Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991

10

20

30

40

50

) ; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) ; Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992) ; Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), および Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999) (これらはすべて、このような開示のための引用によって組み込まれる)。本明細書に開示されるような化合物の調製のための一般的な方法は、反応に由来するものであってもよく、反応は、本明細書で提供されるような式で見られる様々な部分を導入するために適切な試薬や条件を駆使して修飾されることもある。案内役として以下の合成方法が利用されてもよい。

【0139】

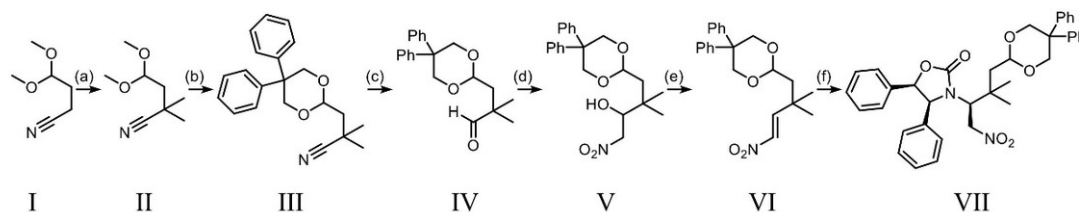
式Ⅰの化合物の合成

式(Ⅰ)の二価化合物への合成経路は、高度に立体特異的なアプローチでアナログへのアクセスを提供する。スキーム1に示すように、中間体ⅤⅠⅠを調製し、次に3つの工程で中間体Ⅹに変換することができる(スキーム2)。最後に、式(Ⅰ)の例示的な化合物の調製は、スキーム3に示す化学を使用して完了する。

【0140】

【化38】

スキーム1

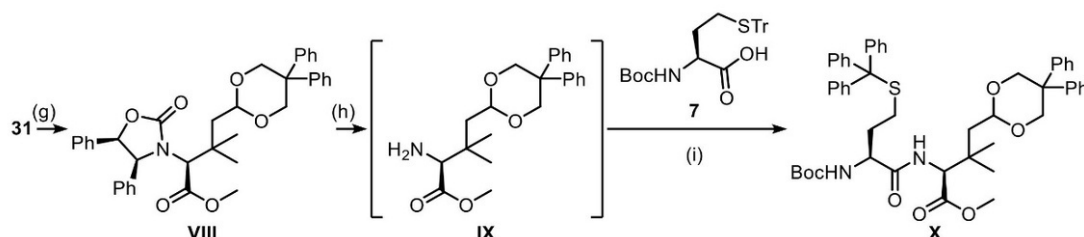


(a) LDA、MeI、THF、(90%) (b) 2,2-ジフェニルプロパン-1,3-ジオール、CH₂Cl₂、(76%)、(c) DIBAL-H (60%) (d) CH₃NO₂、NEt₃ (95%)。 (e) MsCl、NEt₃、CH₂Cl₂ (75%)、(f) オキサゾリジン-2-オン 24、tBuOK、18-crown-6 (70%)。

【0141】

【化39】

スキーム2



10

20

30

40

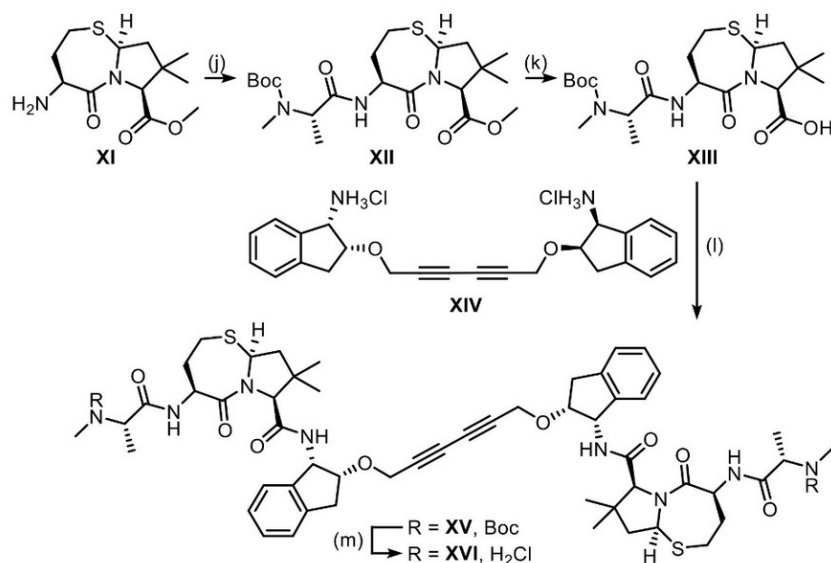
50

(g) 1. NaNO_2 、 CH_3COOH 、 DMSO 2. K_2CO_3 、 CH_3I 、 DMF (2工程にわたって89%) (h) Pd/C 、 MeOH 。 (i) HOBt 、 NMM 、 $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ 、 THF (2工程にわたって71%)。

【0142】

【化40】

スキーム3



(j) 1. ジオキサン中の HCl 。2. $N\text{-Boc-N-メチル-L-アラニン}$ 、 HOBt 、 NMM 、 $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ 、 DMF (77%) (k) LiOH 、 H_2O 、 THF (69%) (l) COMU (登録商標)、 DIPEA 、 THF (69%) (m) ジオキサン中の HCl (88%)

【0143】

上記のスキーム1～3で示される反応が実例であり、さらに、式IIおよびIIIの化合物の合成に適用可能なことは理解され、そのような開示は本明細書に記載された実施形態の範囲内で企図される。式I、II、およびIIIの化合物の合成は、化学実施例の段落でもより詳細に示されている。

【0144】

投与と医薬組成物

一般に、本発明の化合物は、同様の有用性を果たす薬剤の認可された投与様式のいずれかにより、治療上有効量で投与される。式I、II、またはIIIの化合物の治療上有効量は、1日当たり患者体重1kg当たり約0.01～約500mgの範囲であってもよく、これは単回投与または複数回投与で投与することが可能である。好ましくは、用量レベルは1日当たり約0.1～約250mg/kgであり、より好ましくは、1日当たり約0.5～約100mg/kgである。適切な用量レベルは、1日あたり約0.01～約250mg/kg、1日あたり約0.05～約100mg/kg、または1日あたり約0.1～約50mg/kgであり得る。この範囲内で、用量は、1日当たり約0.05～約0.5mg/kg、約0.5～約5mg/kg、または約5～約50mg/kgであり得る。経口投与の場合、組成物は、約1.0～約1000ミリグラムの有効成分、とりわけ、約1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900、および1000ミリグラムの有効成分を含む錠剤の形態で提供されることが好ましい。本発明の化合物、すなわち、有効成分の実際の量は、処置すべき疾患の重症度、対象の年齢および相対的な健康状態、利用される化合物の効力、投与の経路および形態、およびその他の要因などの多くの要因に依存することになる。

【0145】

一般的に、本発明の化合物は、以下の経路：経口、全身（例えば、鼻腔内、坐薬、肺内）、または非経口（例えば、筋肉内、静脈内、髄腔内、または腹腔内）投与のいずれか1つによって医薬組成物として投与される。好ましい投与方法は、苦悩の程度に応じて調整可能な便利な1日投与レジメンを用いた経口投与である。組成物は、錠剤、丸薬、カプセル、半固形物、粉末、徐放性製剤、溶液、懸濁液、エリキシル、エアロゾル、リポソーム、エキソソーム、ナノ粒子、または他の任意の適切な組成物の形態を取ることができる。

【0146】

製剤の選択は、薬物投与の様式（例えば、経口投与の場合、錠剤、丸薬、またはカプセルの形態の製剤が好ましい）および薬物物質のバイオアベイラビリティなどの様々な要因に依存する。近年、表面積を大きくすること、すなわち、粒子径を小さくすることでバイオアベイラビリティを高めることができるという原理に基づいて、特に低いバイオアベイラビリティを示す薬物に対して、医薬製剤が開発されている。例えば、米国特許第4,107,288号は、活性材料が高分子の架橋マトリックスに担持されている10~1,000nmの範囲のサイズの粒子を有する医薬製剤について記載している。米国特許第5,145,684号は、表面改質剤の存在下で薬物物質をナノ粒子（平均粒子径400nm）に粉碎し、その後、液体媒体中に分散させることで著しく高いバイオアベイラビリティを示す医薬製剤を製造することについて記載している。

【0147】

組成物は一般に、式I、II、またはIIIの化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤との組み合わせで構成される。許容可能な賦形剤は非毒性であり、投与を助け、式I、II、またはIIIの化合物の治療効果に悪影響を与えないものである。そのような賦形剤は、当業者が一般に入手可能な任意の固体、液体、半固体、またはエアロゾル組成物の場合には気体賦形剤であってよい。

【0148】

固体の医薬賦形剤はデンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、脱脂粉乳などを含む。液体および半固体の賦形剤は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノール、および、石油、動物、植物、または合成由来のもの、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、ごま油などを含むさまざまな油から選択されてもよい。好ましい液体担体は、とりわけ注射溶液のために、水、食塩水、水性のデキストロース、およびグリコールを含む。

【0149】

圧縮ガスはエアロゾルの形の本発明の化合物を分散させるために使用されてもよい。この目的に適している不活性ガスは窒素、二酸化炭素などである。

【0150】

他の適切な医薬賦形剤とこれらの製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E. W. Martin (Mack Publishing Company, 20th ed., 2000)に記載されている。

【0151】

製剤中の化合物のレベルは、当業者によって採用される全範囲内で変化し得る。典型的には、製剤は、重量パーセント(wt%)ベースで、全製剤を基準として、約0.01~99.99wt%の式I、II、またはIIIの化合物を含み、残りは1つ以上の複数の適切な医薬賦形剤である。好ましくは、化合物は約1~80wt%のレベルで存在する。

【0152】

本発明の化合物は、本発明の化合物または他の薬物が有用性を有し得る疾患または状態の処置において、1つ以上の他の薬物と組み合わせて使用されてもよく、ここで、薬物の組み合わせは、いずれかの薬物単独よりも安全であるかまたはより効果的である。このような他の薬物は、本発明の化合物と同時または逐次的に、一般的に用いられる経路および

10

20

30

40

50

量で投与されてもよい。本発明の化合物を1つ以上の他の薬物と同時に使用する場合、このような他の薬物と本発明の化合物を含む単位剤形の医薬組成物が好ましい。ただし、併用療法には、本発明の化合物と1つ以上の他の薬物とが異なる重複するスケジュールで投与される治療も含まれてもよい。また、1つ以上の他の有効成分と組み合わせて使用する場合、本発明の化合物と他の有効成分は、それぞれを単独で使用する場合よりも低用量で使用できることが企図される。

【0153】

したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に加えて、1つ以上の他の有効成分を含んでいるものをさらに含む。

【0154】

上記の組み合わせは、1つの他の活性化合物だけでなく2つ以上の他の活性化合物を有する本発明の化合物の組み合わせを含んでいる。同様に、本発明の化合物は、本発明の化合物が有用である疾患または状態の予防、処置、制御、改善、またはリスクの低減に使用される他の薬物と組み合わせて使用されてもよい。このような他の薬物は、本発明の化合物と同時にまたは逐次的に、そのために一般的に用いられる経路および量で、投与されてもよい。本発明の化合物を1つ以上の他の薬物と同時に使用する場合、本発明の化合物に加えて、このような他の薬物を含む医薬組成物が好ましい。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に加えて、1つ以上の他の有効成分も含有するものも含む。本発明の化合物と第2の有効成分との重量比は変化させることができ、各成分の有効量に依存する。一般に、それぞれの有効量が使用される。

【0155】

患者のステータスが改善する場合、医者の方別に際して、本明細書に記載された化合物の投与は任意選択で継続的に与えられるか、あるいは、投与される薬物の用量は、特定の期間、一時的に減らされるか、一時的に中止される（すなわち、休薬期間）。休薬期間の長さは任意選択で、ほんの一例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、または365日を含む、2日～1年の間で変化する。休薬期間の用量減少は、ほんの一例として、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%を含む、10%～100%を含んでいる。

【0156】

患者の状態の改善が生じると、必要に応じて維持量が投与される。その後、投与量または投与頻度、またはその両方が、症状に応じて、改善された疾患、障害、または疾病が保持されるレベルまで減らされる。いくつかの実施形態では、患者は、症状のいかなる再発時にも、長期的に断続的な治療を必要とする。

【0157】

併用療法

場合によっては、本明細書に記載された化合物は別の抗癌剤と組み合わせて投与される。式I、II、またはIIIの化合物と組み合わせて使用するための抗癌剤の例は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼシグナル伝達阻害剤、例えば、U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY43-9006、ウォルトマンニン、またはLY294002；Syk阻害剤；mTOR阻害剤；および抗体（例えば、リツキサン）を含む。

【0158】

式I、II、またはIIIの化合物と組み合わせて採用することができる他の抗癌剤は、アドリアマイシン、ダクチノマイシン、プレオマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、アシピシン；アクリラルピシン；塩酸アコダゾール；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アムボマイシン；アメタントロンアセテート；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；

アスペルリン；アザシチジン；アゼテーパ；アズトマイシン；バチマスタット；ベンゾデ
 パ；ビカルタミド；塩酸ビスアントレン（*b i s a n t r e n e*）；ビアンサフィド（*b i*
s n a f i d e）ジメシレート；ビセレシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキナーナトリウ
 ム；プロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カル
 ベティマー；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルピシン；カルゼレシン；セデフィ
 ンガル；クロラムブシル；シロレマイシン；クラドリビン；クリスナトールメシレート；
 シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；塩酸ダウノルピシン；デシタビン；デ
 クソロマプラチン；デザグアミン；デザグアミンメシレート；ジアジコン；ドキシソルピシ
 ン；塩酸ドキシソルピシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸
 ドロモスタノロン；ドウアゾマイシン；エダトレキセート；塩酸エフロルニチン；エルサ
 ミトルシン；エンロプラチン；エンプロメイト；エピプロピジン；塩酸エピルピシン；エル
 プロゾール；塩酸エソルピシン；エストラムスチン；リン酸エストラムスチンナトリウム
 ム；エタニダゾール；エトポシド；リン酸エトポシド；エトプリン；塩酸ファドロゾール
 ；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウ
 ラシル；フルオキシタビン；ホスキドン；フォストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；
 塩酸ゲムシタビン；ヒドロキシ尿素；塩酸イダルピシン；イホスファミド；イルモフォシ
 ン；インターロイキンⅠⅠ（組換えインターロイキンⅠⅠ、つまり *r I L 2* を含む）；イン
 ターフェロンアルファ-2 a；インターフェロンアルファ-2 b；インターフェロンアル
 ファ-n 1；インターフェロンアルファ-n 3；インターフェロンベータ-1 a；イン
 ターフェロンガンマー-1 b；イプロプラチン；塩酸イリノテカン；ランレオチドアセター
 ト；レトロゾール；レウプロリドアセタート；塩酸リアロゾール；ロメトレキソールナト
 リウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；メイタンシン；塩酸メク
 ロレタミン；メゲストロールアセテート；メレンゲスロロールアセテート；メルファラン
 ；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メ
 トプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；マイトジリン；ミ
 トマルシン；マイトマイシン；ミトスペル；ミトタン；塩酸ミトザントロン；ミコフェノ
 ール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマプラチン；オクシスラン；ペガスパルガ
 ーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルフォスファミド；ピ
 ポプロマン；ピボスルファン；塩酸ピロキサントロン；プリカマイシン；プロメスタン；
 ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；塩酸プロカルバジン
 ；ピューロマイシン；塩酸ピューロマイシン；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド
 ；サフィンゴール；塩酸サフィンゴール；セムスチン；シムトラゼーネ；スパルフォセー
 トナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロムスチン；スピロプ
 ラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェナール；タリソマイシン；テ
 コガランナトリウム；テガフル；塩酸テロキサントロン；テモポルフィン；テニポシド
 ；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリ
 ン；チラパザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシビリン；ト
 リメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツプロゾー
 ル；ウラシルマスタード；ウレデパ；バプレオチド；ベルテポルフィン；硫酸ビンブラス
 チン；硫酸ビンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネピジン；硫酸ビング
 リシネート；硫酸ビンレウロジン；酒石酸ビノレルビン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾ
 キジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；塩酸ゾルピシンを含む。

【0159】

式Ⅰ、ⅠⅠ、またはⅠⅠⅠの化合物と組み合わせて採用することができる他の抗癌剤は
 、20-*e p i*-1、25 ジヒドロキシビタミン D3；5-エチニルウラシル；アピラ
 テロン；アクラルピシン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロ
 イキン；A L L-T K アンタゴニスト；アルトレタミン；アムバムスチン；アミドックス
 ；アミホスチン；アミノレブリン酸；アムルピシン；アムサクリン；アナグレリド；アナ
 ストロゾール；アンドログラホリド；血管形成阻害剤；アンタゴニストD；アンタゴニス
 トG；アンタレリックス；抗背側化形態形成タンパク質-1（*a n t i - d o r s a l i*

10

20

30

40

50

z i n g m o r p h o g e n e t i c p r o t e i n - 1) ; 抗アンドロゲン、前立腺
 癌；抗エストロゲン；アンチネオプラストン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；アフィ
 ジコリングリシネート；アポトーシス遺伝子モジュレーター；アポトーシス調節因子；ア
 プリン酸；a r a - C D P - D L - P T B A ；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；
 アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン1；アキシナスタチン2；アキシナス
 タチン3；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；バッカチンI I I 誘導体；バラ
 ノール；バチマスタット；B C R / A B L アンタゴニスト；ベンゾクロリン；ベンゾイル
 スタウロスポリン；ベータラクタム誘導体；ベータアレチン；ベタクラマイシンB；ベ
 ツリン酸；b F G F 阻害剤；ビカルタミド；ビスアントレン；ビスジリジンイルスペルミン
 ；ビアンサフィド；ビストラテンA；ビセレシン；ブレフレート；ブロピリミン；ブドチ
 タン；ブチオニンスルホキシミン；カルシポトリオール；カルホスチンC；カンプトテシ
 ン誘導体；カナリボックスI L - 2 ；カペシタビン；カルボキサミドアミノトリアゾ
 ール；カルボキシアミドトリアゾール；C a R e s t M 3 ；C A R N 7 0 0 ；軟骨由来
 の阻害剤；カルゼレシン；カゼインキナーゼ阻害剤（I C O S ）；カスタノスペルミン；
 セクロピンB；セトロレリックス；クロリン；クロロキノキサリンスルホンアミド；シカ
 プロスト；c i s - ポルフィリン；クラドリビン；クロミフェンアナログ；クロトリマゾ
 ール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コンプレタスタチンA 4 ；コンプレタスタ
 チンアナログ；コナゲニン；クラムベシジン（c r a m b e s c i d i n ） 8 1 6 ；クリ
 スナトール；クリプトフィシン8；クリプトフィシンA 誘導体；クラシンA；シクロペン
 タンチラキノーズ；シクロプラタム；シペマイシン；シタラビンオクホスファート；細胞
 傷害性因子；シトスタチン；ダクリズマブ；デシタビン；デヒドロジデミンB；デスロレ
 リン；デキサメタゾン；デキシフォスファミド；デクスラゾキサン；デクスベラパミル；
 ジアジコン；ジデミンB；ジドックス；ジエチルノルスペルミン；ジヒドロ-5-アザシ
 チジン；9-ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドコサノール；ドラセトロ
 ン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；デュオカルマイシンS A ；
 エブセレン；エコムスチン；エデルフォシン；エドレコロマブ；エフロルニチン；エレメ
 ン；エミテフル；エピルピシン；エプリステリド；エストラムスチンアナログ；エスト
 ロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；リン酸エトポシド；
 エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラスチム；
 フィナステリド（f m a s t e r i d e ） ；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルア
 ステロン；フルダラビン；塩酸フルオロダウノルニシン；フォルフェニメックス；ホルメ
 スタン；フォストリエシン；ホテムスチン；ガドリニウムテクサピリン；硝酸ガリウム；
 ガロシタビン；ガニレリックス；ゼラチナーゼ阻害剤；ゲムシタビン；グルタチオン阻害
 剤；ヘプスルファミン；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセトアミド；ヒペリシン；イバ
 ンドロニック酸；イダルピシン；イドキシフェン；イドラマントン（i d r a m a n t o
 n e ） ；イルモフォシン；イルモスタット；イミダゾアクリドン；イミキモド；免疫賦活
 薬ペプチド；インスリン様増殖因子-1受容体阻害剤；インターフェロンアゴニスト；イ
 ンターフェロン；インターロイキン；イオベングアン；ヨードドキソルピシン；イポメア
 ノール、4-；イロプラクト；イルソグラジン；イソベンガゾール；イソホモハリコンド
 リンB；イタセトロン；ジャスプラキノリド；カハラリドF；ラメラリン-Nトリアセテ
 ート；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；硫酸レンチナン；レプトルスタ
 チン；レトロゾール；白血病阻害因子；白血球アルファインターフェロン；ロイプロリド
 +エストロゲン+プロゲステロン；リュープロレリン；レバミソール；リアロゾール；直
 鎖ポリアミンアナログ；親油性二糖類ペプチド；親油性白金化合物；リクリナミド（l i
 s s o c l i n a m i d e ） 7 ；ロバプラチン；ロンブリシン；ロメテレキソール；ロニ
 ダミン；ロソキサントロン；ロバスタチン；ロクソリビン；ルルトテカン；ルテチウムテ
 キサフィリン；リソフィリン；細胞溶解ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンA；マ
 リマスタット；マゾプロコール；マスピン；マトリリシン阻害剤；マトリクスメタロプロ
 テイナーゼ阻害剤；メノガリル；メルバロン；メタレリン；メチオニナーゼ；メトクロプ
 ラミド；M I F 阻害剤；ミフェプリストン；ミルテホシン；ミリモスチム；不適合な二重

10

20

30

40

50

鎖RNA；ミトグアゾン；ミトラクトール；マイトマイシンアナログ；ミトナファイド；マイトトキシン繊維芽細胞増殖因子－サポリン；ミトキサントロン；モファロテン；モルグラモスチム；モノクローナル抗体（ヒト胎盤性性腺刺激ホルモン）；モノホスホリル脂質A＋ミオバクテリア細胞壁sk；モピダモール；多剤耐性遺伝子阻害剤；多発性腫瘍抑制遺伝子1ベースの治療；マスタード抗癌剤；ミカルオキシドB；マイコバクテリア細胞壁抽出物；ミリアポロン；n－アセチルジナリン；N－置換ベンズアミド；ナファレリン；ナグレスチップ；ナロキソン＋ペンタゾシン；ナパビン；ナフテルピン；ナルトグラスチム；ネダブラチン；ネモルピシン；ネリドロロン酸；中性エンドペプチダーゼ；ニルタミド；ニサマイシン；－酸化窒素モジュレーター；ニトロキシド抗酸化剤；ニトルリン；O6－ベンジルグアミン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オندانセトロン；オندانセトロン；オラシン；経口サイトカイン誘導因子；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オキサウノマイシン；パラウアミン；パルミトイルリゾキシシン；パミドロロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリプチン；ペガスパルガーゼ；ペルデシン；ペントサンポリサルフェートナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール；ペルフルブロン；ペルフォスファミド；ペリルアルコール；フェナジノマイシン；酢酸フェニル；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニール；塩酸ピロカルピン；ピラルピシン；ピリトレキシム；プラセチンA；プラセチンB；プラスミノゲンアクチベータ阻害剤；白金複合体；白金化合物；白金－トリアミン複合体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニゾン；プロピルビス－アクリドン；プロスタグランジンJ2；プロテアソーム阻害剤；プロテインAベースの免疫モジュレーター；プロテインキナーゼC阻害剤；プロテインキナーゼC阻害剤、微細藻類；プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；プルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレンコンジュゲート；rafアンタゴニスト；ラルチトレキシド；ラモセトロン；rasファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；ras阻害剤；ras－GAP阻害剤；脱メチル化レチリプチン；レニウムRe 186 エチドロネート；リゾキシシン；リボザイム；R11レチンアミド；ログレチミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ルビギノンB1；ルボキシル；サフィンゴール；セイントピン；SarCNU；サルコフィトールA；サルグラモスチム；Sdi1模倣薬；セムスチン；セネッセンズ由来1（senescence derived 1）；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シグナル伝達モジュレーター；単鎖抗原結合タンパク質；シゾフィラン；ソブゾキサシン；ボロカプテイトナトリウム；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール（solverol）；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン；スパルフォシン酸；スピカマイシンD；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンジスタチン1；スクワラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分割阻害剤；スティピアミド；ストロメリシン阻害剤；サルフィノジン；超活性な血管作用性小腸ペプチドアンタゴニスト；スラジスタ；スラミン；スワインソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガランナトリウム；テガフル；テルロピリリウム；テロメラゼ阻害剤；テモポルフィン；テモゾロミド；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タリカルピン；チオコラリン；トロンボポイエチン；トロンボポイエチン模倣物；チマルファシン；チモポイエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオプロプリン；チラパザミン；チタノセンニ塩化物；トプセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシビリン；トリメトレキサート；トリプトレリン；トロピセトロン；テュロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；UBC阻害剤；ウベニメクス；尿生殖洞由来の成長阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バプレオチド；バリオリンB；ベクター系、赤血球遺伝子治療；ベラレゾール；ベラミン；ベルディン（verdins）；ベルテポルフィン；ビノレルピン；ピンキサルチン；ビタキシシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；および、ジノスタチンステマラマーを含む。

【0160】

10

20

30

40

50

式Ⅰ、Ⅱ、またはⅢの化合物と組み合わせて採用することができるさらなる他の抗癌剤は、アルキル化剤、代謝拮抗薬、天然物、またはホルモン、例えば、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシルなど）、スルホン酸アルキル（例えば、ブルスファン）、ニトロソ尿素（例えば、カルムスチン、ロムスチンなど）、またはトリアゼン（デカルバジンなど）を含む。代謝拮抗薬の例は、限定されないが、葉酸アナログ（例えば、メトトレキサート）、またはピリミジンアナログ（例えば、シタラビン）、プリンアナログ（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）を含む。

【0161】

式Ⅰ、Ⅱ、またはⅢの化合物と組み合わせて役に立つ天然物の例としては、限定されないが、ビンカルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン）、エピポドフィロトキシシン（例えば、エトポシド）、抗生物質（例えば、ダウノルピシン、ドキソルピシン、ブレオマイシン）、酵素（例えば、L-アスパラギナーゼ）、または生体応答修飾物質（例えば、インターフェロン α ）が挙げられる。

【0162】

式Ⅰ、Ⅱ、またはⅢの化合物と組み合わせて採用することができるアルキル化剤の例としては、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファランなど）、エチレンイミンおよびメチルメラミン（例えば、ヘキサメチルメラミン、チオテパ）、スルホン酸アルキル（例えば、ブルスファン）、ニトロソ尿素（例えば、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシンなど）、またはトリアゼン（デカルバジンなど）が挙げられる。代謝拮抗薬の例としては、限定されないが、葉酸アナログ（例えば、メトトレキサート）またはピリミジンアナログ（例えば、フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン）、プリンアナログ（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）が挙げられる。

【0163】

式Ⅰ、Ⅱ、またはⅢの化合物と組み合わせて有用なホルモンおよびアンタゴニストの例としては、限定されないが、副腎皮質ステロイド（例えば、プレドニゾン）、プロゲステロン（例えば、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸メドロキシプロゲステロン）、エストロゲン（例えば、ジエチルstilbestrol、エチニルエストラジオール）、抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン）、アンドロゲン（例えば、プロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロン）、抗アンドロゲン薬（例えば、フルタミド）、ゴナドトロピン放出ホルモンアナログ（例えば、ロイプロリド）が挙げられる。癌の処置または予防のために本明細書に記載される方法および組成物で使用可能な他の薬剤は、白金配位複合体（例えば、シスプラチン、カルボプラチン）、アントラセンジオン（例えば、ミトキサントロン）、置換された尿素（例えば、ヒドロキシ尿素）、メチルヒドラジン誘導体（例えば、プロカルバジン）、副腎皮質抑制薬（例えば、ミトタン、アミノグルテチミド）を含む。

【0164】

安定した微小管によりG2M相の細胞を阻止することにより作用し、不可逆的なEGFRチロシンキナーゼ阻害剤化合物と組み合わせて使用することができる抗癌剤の例としては、限定されないが、以下の市販されている薬と開発中の薬：エルブロゾール（Erbulazole）（R-55104としても知られる）、ドラスタチン10（DL S-10およびNSC-376128としても知られる）、イセチオン酸ミボプリン（CI-980としても知られる）、ビンクリスチン、NSC-639829、ディスコデルモリド（NVP-XX-A-296としても知られる）、ABT-751（Abbott、E-7010としても知られる）、アルトリルチン（Altorthyrins）（アルトリルチンAおよびアルトリルチンCとしても知られる）、スポンギスタチン（スポンギスタチン1、スポンギスタチン2、スポンギスタチン3、スポンギスタチン4、スポンギスタチン5、スポンギスタチン6、スポンギスタチン7、スポンギスタチン8、およびスポンギスタチン9としても知られる）、塩酸セマドチン（Cemadotin hydro

10

20

30

40

50

chloride) (LU-103793およびNSC-D-669356としても知られる)、エポチロン (エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC (デスオキシエポチロンAまたはdEpoAとしても知られる)、エポチロンD (KOS-862、dEpoB、およびデスオキシエポチロンBとしても知られる)、エポチロンE、エポチロンF、エポチロンB N-オキシド、エポチロンA N-オキシド、16-aza-エポチロンB、21-アミノエポチロンB (BMS-310705としても知られる)、21-ヒドロキシエポチロンD (デスオキシエポチロンFおよびdEpoFとしても知られる)、26-フルオロエポチロン)、アウリスタチンPE (NSC-654663としても知られる)、ソブリドチン (TZT-1027としても知られる)、LS-4559-P (Pharmacia、LS-4577としても知られる)、LS-4578 (Pharmacia、LS-477-Pとしても知られる)、LS-4477 (Pharmacia)、LS-4559 (Pharmacia)、RPR-112378 (Aventis)、硫酸ビンクリスチン、DZ-3358 (Daiichi)、FR-182877 (Fujisawa、WS-9885Bとしても知られる)、GS-164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651 (ILX-651とLU-223651というBASF)、SAH-49960 (Lilly/Novartis)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis)、AM-97 (Armad/Kyowa Hakko)、AM-132 (Armad)、AM-138 (Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005 (Indena)、クリプトフィシン52 (LY-355703としても知られている)、AC-7739 (Ajinomoto、AVE-8063AとCS-39.HClとしても知られている)、AC-7700 (Ajinomoto、AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl、およびRPR-258062Aとしても知られている)、ビチレブアミド (Vitlevuamide)、ツブリシン (Tubulysin) A、カナデンソール、センタウレイジン (NSC-106969としても知られている)、T-138067 (Tularik; T-67、TL-138067、およびTI-138067としても知られている)、COBRA-1 (Parker Hughes Institute; DDE-261とWHI-261としても知られている)、H10 (Kansas State University)、H16 (Kansas State University)、オンコシジン (Oncocidin) A1 (BTO-956とDIMEとしても知られている)、DDE-313 (Parker Hughes Institute)、フィジアノリド (Fijianolide) B、ラウリマリド、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute; SPIKET-Pとしても知られている)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine; MF-569としても知られる)、ナルコシン (Narcosine) (NSC-5366としても知られる)、ナスカピン (Nascapine)、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、ヘミアステリン、3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine; MF-191としても知られている)、TMPN (Arizona State University)、バナドセンアセチルアセトナート (Vanadocene acetylacetonate)、T-138026 (Tularik)、モンサトロール (Monsatrol)、イナノシン (Inanocine) (NSC-698666としても知られている)、3-1AABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tularik; T-900607としても知られている)、RPR-115781 (Aventis)、エロイテロビン (Eleutherobins) (デスメチルエロイテロビン (Desmethyleleutherobin)、デスアセチルエロイテロビン (Desaethyleleutherobin)、イソエロイテロビン (Isoeleutherobin) Aおよ

10

20

30

40

50

びZ-エロイテロビンなど)、カリベオシド (Caribaeoside)、カリベオリ
ン (Caribaeolin)、ハリコンドリノ (Halichondrin) B、D-
64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、ジ
アゾナミド (Diazonamide) A、A-293620 (Abbott)、NPI
-2350 (Nereus)、タッカロノリド (Taccalonolide) A、TU
B-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、ジオゾスタチン (Diozostatin)、(-)、-フェニルアヒスチン (Phenylahistin)
(NSCL-96F037としても知られている)、D-68838 (Asta M
edica)、D-68836 (Asta Medica)、ミオセベリンB、D-43
411 (Zentaris; D-81862としても知られている)、A-289099
(Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (SPA-11
0、トリフルオロ酢酸塩としても知られている) (Wyeth)、D-82317 (Z
entaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、
リスベラスタチン (Resverastatin) リン酸塩ナトリウム、BPR-OY-
007 (National Health Research Institutes)、
およびSSR-250411 (Sanofi) を含んでいる。

10

【0165】

場合によっては、本明細書に記載される化合物 (例えば、式I、II、またはIIIの
化合物) は、TNFアルファおよび/またはTNF関連アポトーシス誘導リガンド (TR
AIL) と組み合わせて投与される。TRAILはタンパク質のTNFアルファファミリ
ーの他のメンバーに相同性を示す。場合によっては、本明細書に記載される化合物 (例
えば、式I、II、またはIIIの化合物) は、TNFアルファモジュレーターおよび/ま
たはTNFアルファアナログ (例えば、レナリドミド、レブラミド、CC-5013; C
C-4047、ACTIMID)、サリドマイド (Thalidomide) など) と
組み合わせて投与される。場合によっては、本明細書に記載される化合物 (例えば、式I
、II、またはIIIの化合物) は、アジュバント、ホルモン療法剤、免疫療法剤、また
はこれらの任意の組み合わせと併用して投与される。

20

【0166】

場合によっては、本明細書に記載される化合物は、抗レトロウイルス療法剤 (ART)
と組み合わせて投与される。式I、II、またはIIIの化合物と組み合わせて使用する
ための抗レトロウイルス療法剤 (ART) の例としては、コンビビル、カレトラ、アルビ
ア (Aluvira)、トリジビル、エブジコム、カイベクサ、トリオミューン、デュオビ
ル (Duovir)-N、ツルバダ、アトリプラ、コムプレラ、エビプレラ、スタリビル
ド、トリメク、エボタツツ (Evotaz)、プレジコビックス、レゾルスタ (Re
zoluta)、デュトレビス (Dutrebis)、ゲンボイヤ、オデフシイ、デシコビ
、ジャルカ、Symfi、Symfi Lo、ピクタルビ、Cimduo、シムツーザ、
デルストリゴ (Delstrigo)、およびドゥベイトが挙げられる。

30

【0167】

場合によっては、本明細書に記載される化合物は、抗レトロウイルス療法剤 (ART)
と共にまたは抗レトロウイルス療法剤 (ART) なしで、潜伏状態再活性化剤 (LRA)
と組み合わせて投与される。式I、II、またはIIIの化合物と組み合わせて使用する
ための潜伏状態再活性化剤 (LRA) の例としては、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤 (H
DACi)、プロモドメインおよび末端外ドメイン阻害剤 (BETi)、プロテインキナ
ーゼC (PKC) アゴニスト、転写伸長因子b (PTEFb) のアクチベータ、Toll
様受容体 (TLR) アゴニスト、免疫チェックポイント阻害剤、テトラエチルチウラム
ジスルフィド (ジスルフィラム)、ベンゾトリアゾール誘導体、キノリン、サイトカイン
、メチルトランスフェラーゼ阻害剤、およびメチル化阻害剤などが挙げられる。

40

【0168】

場合によっては、本明細書に記載される化合物は、キラー剤、CarT、免疫療法剤、
中和抗体、または他の薬剤と組み合わせて投与される。さらなる潜伏状態再活性化剤は、

50

Stoszko et al., Curr Opin Virol. 2019 Jul 16; 38:37-53で見られ、上記文献は開示目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

【0169】

使用の方法

特定の実施形態では、個体におけるアポトーシス阻害（IAP）タンパク質の活性を阻害する方法が本明細書で開示され、上記方法は、治療上有効量の本明細書で開示される化合物を上記個体に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、IAPタンパク質は、XIAP、cIAP-1、cIAP-2、ML-IAP、サバイビン、NAIP、アポロン（apollon）、ILP2、またはこれらの任意の組み合わせである。

10

【0170】

個体の過剰増殖性障害を処置する方法が本明細書で提供され、上記方法は、治療上有効量の本明細書に記載されるいずれか1つの化合物を、それを必要とする個体に投与する工程を含む。

【0171】

そのような実施形態のいくつかでは、過剰増殖性障害は癌または自己免疫疾患である。

【0172】

そのような実施形態のいくつかでは、自己免疫疾患は、溶血性貧血、自己免疫性肝炎、ベルギー病またはIgA腎症、セリアック病、慢性疲労症候群、クローン病、皮膚筋炎、線維筋痛症、移植片対宿主病、グレーブス病、橋本甲状腺炎、特発性血小板減少性紫斑病、扁平苔癬、多発性硬化症、重症筋無力症、乾癬、リウマチ熱、リウマチ性関節炎、強皮症、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎、または白斑である。

20

【0173】

個体の癌を処置する方法が本明細書で提供され、上記方法は、それを必要とする個体に、治療上有効量の式I、II、またはIIIのいずれか1つの化合物を投与する工程を含む。

【0174】

いくつかの実施形態では、癌は、上皮癌、癌腫、新生物、肉腫、軟骨肉腫、芽細胞腫、中枢神経系の癌、または血液の癌である。いくつかの実施形態では、癌は上皮癌または癌腫である。いくつかの実施形態では、癌は新生物または肉腫または軟骨肉腫または芽細胞腫または中枢神経系の癌である。いくつかの実施形態では、癌は血液の癌である。

30

【0175】

個体の血管新生に関連する疾患を処置する方法も本明細書で提供され、上記方法は、治療上有効量の本明細書に記載される式のいずれか1つの化合物を、それを必要とする個体に投与する工程を含む。

【0176】

いくつかの実施形態では、血管形成に関連する疾患は、黄斑変性、慢性関節リウマチ、乾癬、糖尿病性網膜症、末熟児網膜症、角膜移植後拒絶反応、血管新生緑内障、後水晶体線維増殖症、皮膚潮紅、オスラーウェーバー（Osler-Webber）症候群、心筋血管新生、プラーク新血管形成、毛細血管拡張症、血友病性関節、血管線維腫、創傷肉芽形成、腸管癒着、アテローム性動脈硬化症、強皮症、または肥厚性瘢痕である。

40

【0177】

個体のアポトーシス阻害（IAP）タンパク質の活性を阻害する方法も本明細書で提供され、上記方法は、治療上有効量の本明細書に記載される式のいずれか1つの化合物を、それを必要とする個体に投与する工程を含む。

【0178】

いくつかの実施形態では、IAPタンパク質は、XIAP、cIAP-1、cIAP-2、ML-IAP、サバイビン、NAIP、アポロン（apollon）、またはILP2である。

50

【0179】

細胞においてアポトーシスを誘導する方法も本明細書で提供され、上記方法は、治療上有効量の本明細書に記載される式のいずれか1つの化合物を細胞に接触させる工程を含む。そのような実施形態のいくつかでは、本明細書に記載される式のいずれか1つの化合物は、XIAP BIR3ドメインに結合し、したがって、IAPの作用に拮抗する。

【0180】

いくつかの実施形態では、IAPタンパク質の活性の阻害は、複数の細胞のアポトーシスを引き起こす。いくつかの実施形態では、細胞は癌細胞である。いくつかの実施形態では、癌は、肉腫、癌腫、芽細胞腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、またはこれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、癌は、皮膚癌、肺癌、乳癌、前立腺癌、大腸癌、子宮頸癌、子宮癌、膵臓癌、肝臓癌、またはこれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、癌は急性骨髄性白血病（AML）である。いくつかの実施形態では、癌は腎細胞癌である。いくつかの実施形態では、癌は卵巣癌である。いくつかの実施形態では、癌は前立腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は腎細胞癌である。いくつかの実施形態では、癌は神経膠芽腫である。いくつかの実施形態では、癌は胃癌である。いくつかの実施形態では、癌は食道扁平上皮癌である。いくつかの実施形態では、癌は肺癌である。いくつかの実施形態では、肺癌は非小細胞肺癌または小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、癌は膵臓癌である。いくつかの実施形態では、癌は乳癌である。

【0181】

いくつかの実施形態では、癌は、口腔と咽頭の癌である。いくつかの実施形態では、癌は、舌、口、咽頭、または他の口腔の癌である。いくつかの実施形態では、癌は、消化器系の癌である。いくつかの実施形態では、癌は、食道癌、胃癌、小腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、肛門管癌、肛門直腸癌、肝臓癌、肝内胆管癌、胆嚢癌、胆道癌、膵臓癌、または他の消化器官の癌である。いくつかの実施形態では、癌は、呼吸器系の癌である。いくつかの実施形態では、癌は、喉頭癌、肺癌、気管支癌、または他の呼吸器官の癌である。いくつかの実施形態では、癌は皮膚癌である。いくつかの実施形態では、癌は、皮膚の黒色腫、または他の非上皮性皮膚の癌である。

【0182】

いくつかの実施形態では、癌は、子宮体部、子宮頸部、子宮体部、卵巣、外陰、膣、他の女性性器、前立腺、精巣、陰茎、および他の男性性器から選択される生殖系の癌である。いくつかの実施形態では、癌は、膀胱、腎臓、腎盂、尿管、および他の泌尿器から選択される泌尿系の癌である。いくつかの実施形態では、癌は、甲状腺、他の内分泌腺から選択される内分泌系の癌である。いくつかの実施形態では、癌は血液の癌である。いくつかの実施形態では、癌は、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、骨髄腫、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、または他の白血病である。

【0183】

いくつかの実施形態では、IAPタンパク質の活性を抑制することで、過剰増殖性障害が処置される。いくつかの実施形態では、過剰増殖性障害は癌または自己免疫疾患である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は、溶血性貧血、自己免疫性肝炎、ベルギー病あるいはIgA腎症、セリアック病、慢性疲労症候群、クローン病、皮膚筋炎、結合組織炎、移植片対宿主疾患、グレーブス病、橋本甲状腺炎、特発性の血小板減少症紫斑病、扁平苔癬、多発性硬化症、重症筋無力症、乾癬、リウマチ熱、リウマチ性関節炎、強皮症、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎、または白斑である。いくつかの実施形態では、癌は、肉腫、癌腫、芽細胞腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、癌は、皮膚癌、肺癌、乳癌、前立腺癌、大腸癌、子宮頸癌、子宮癌、膵臓癌、肝臓癌、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、癌は急性骨髄性白血病（AML）である。いくつかの実施形態では、癌は腎細胞癌である。いくつかの実施形態では、癌は卵巣癌で

ある。いくつかの実施形態では、癌は前立腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は腎細胞癌である。いくつかの実施形態では、癌は神経膠芽腫である。いくつかの実施形態では、癌は胃癌である。いくつかの実施形態では、癌は食道扁平上皮癌である。いくつかの実施形態では、癌は肺癌である。いくつかの実施形態では、肺癌は非小細胞肺癌あるいは小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、癌は膵臓癌である。いくつかの実施形態では、癌は乳癌である。

【0184】

ある実施形態では、必要とする個体の癌を治療する方法が本明細書で開示され、上記方法は、治療上有効な量の本明細書で開示される化合物を上記個体に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、癌は、肉腫、癌腫、芽細胞腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、癌は、皮膚癌、肺癌、乳癌、前立腺癌、大腸癌、子宮頸癌、子宮癌、膵臓癌、肝臓癌、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、癌は急性骨髄性白血病（AML）である。いくつかの実施形態では、癌は腎細胞癌である。いくつかの実施形態では、癌は卵巣癌である。いくつかの実施形態では、癌は前立腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は腎細胞癌である。いくつかの実施形態では、癌は神経膠芽腫である。いくつかの実施形態では、癌は胃癌である。いくつかの実施形態では、癌は食道扁平上皮癌である。いくつかの実施形態では、癌は肺癌である。いくつかの実施形態では、肺癌は非小細胞肺癌または小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、癌は膵臓癌である。いくつかの実施形態では、癌は乳癌である。

【0185】

ある実施形態では、必要とする個体における望まれない血管新生に関連する疾病を処置する方法が本明細書で開示され、上記方法は、治療上有効な量の本明細書で開示される化合物を上記個体に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、望まれない血管新生に関連する疾病は、黄斑変性、慢性関節リウマチ、乾癬、糖尿病性網膜症、末熟児網膜症、角膜移植後拒絶反応、血管新生緑内障、後水晶体線維増殖症、皮膚潮紅、Osler-Webber症候群、心筋の血管新生、プラーク血管形成、毛細管拡張症、血友病性関節症（hemophilic joints）、血管線維腫、傷顆粒、腸管癒着、アテローム性動脈硬化、強皮症、または肥厚性癬瘡である。いくつかの実施形態では、望まれない血管新生に関連する疾病は癌である。いくつかの実施形態では、癌は、肉腫、癌腫、芽細胞腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、癌は、皮膚癌、肺癌、乳癌、前立腺癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、子宮癌、膵臓癌、肝臓癌、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、癌は急性骨髄性白血病（AML）である。いくつかの実施形態では、癌は腎細胞癌である。いくつかの実施形態では、癌は卵巣癌である。いくつかの実施形態では、癌は前立腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は腎細胞癌である。いくつかの実施形態では、癌は神経膠芽腫である。いくつかの実施形態では、癌は胃癌である。いくつかの実施形態では、癌は食道扁平上皮癌である。いくつかの実施形態では、癌は肺癌である。いくつかの実施形態では、肺癌は非小細胞肺癌または小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、癌は膵臓癌である。いくつかの実施形態では、癌は乳癌である。

【0186】

いくつかの実施形態は、哺乳動物中のヒト免疫不全ウイルス（HIV）の潜伏状態を再活性化させる方法に関し、ここで、上記方法は、治療上有効な量の本明細書に記載される化合物、あるいは薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、ラセミ体、または立体異性体を個体に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、HIVの潜伏は、T細胞の活性化なしに再活性化される。

【0187】

化学例

以下の例は、開示された実施形態を例証するように意図されるが、開示された実施形態

10

20

30

40

50

を限定するようには意図されない。すべての溶媒は、市販の供給元から購入したまま使用するか、または、水分反応性反応の場合の使用に先立って4 Åモレキュラーシーブで乾燥させて使用した。マイクロ波照射下で行なわれた反応を、CEM 10 mL 反応槽または ChemGlass 厚肉圧力容器 (100 mL、38 mm x 190 mm) のいずれかを使用して、CEM Discover マイクロ波反応器で実施した。反応進行を、逆相 HPLC および／または薄層クロマトグラフィー (TLC) によってモニタリングした。高分解能質量分析を、ESI-TOFMS、EI-MS (参照: perfluorokerosene) および APCE-MS を使用して実施した。シリカゲル 60 F254 であらかじめコーティングされたプレート (0.25 mm) を使用して、TLC を実施した。フラッシュクロマトグラフィーを、シリカゲル (32 ~ 63 μm の粒子径) または酸化アルミニウム (活性化、塩基性、~150 メッシュサイズ) を使用して実施した。すべての製品は、検出目的のために、UV ランプ、および／またはヨウ素、および／または CAM あるいは塩基性 KMnO₄ を使用して、TLC 分析 (特に明記しない限り、単一スポット) によって均質になるまで精製した。NMR スペクトルを、周囲温度で 400 MHz と 500 MHz の分光計で記録した。¹H と ¹³C の NMR 化学シフトは、内部標準として残留溶媒を使用して、δ として報告される; CDCl₃: 7.26、77.16 ppm; CD₃OD: 3.31、49.00 ppm; DMSO-d₆: 2.50、39.52 ppm、CD₃CN: 1.94 (1H)、1.32 (13C) ppm。略語は次のものを使用した: アラニン (Ala)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、N-メチルモルホリン (NMM)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド (EDC)、パラジウム炭素 (Pd-C)、ジクロロメタン (DCM)、ジエチルエーテル (Et₂O)、酢酸エチル (EtOAc)、2,2,2-トリフルオロエタノール (TFE)、メタノール (MeOH)、ホモセリン (Hser)、テトラヒドロフラン (THF)、トリフルオロ酢酸 (TFA)、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL)。

【0188】

【化41】



【0189】

boc 保護化合物を、ジオキサン中の HCl (4 M、40.0 当量) で処理し、室温で 2 時間攪拌した。完了後、すべての揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、フリット漏斗上でジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させた。

【0190】

【化42】



【0191】

N₂ 雰囲気下で、N-エチル-N-(プロパン-2-イル)プロパン-2-アミン (5.00 当量) および COMU (登録商標) (2.50 当量) を、乾燥 THF (287 当量) に溶解したカルボン酸 (2.10 当量) の溶液に添加し、室温で攪拌した。45 分後、ジアミン二塩酸塩 (1.00 当量) を添加し、攪拌を 20 ~ 23 時間継続した。完了後、

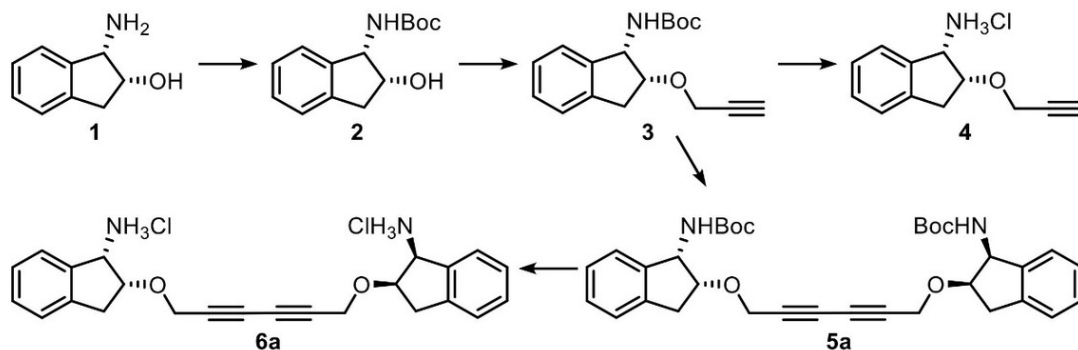
酢酸エチル（30 mL）を添加し、NaOH溶液（1 M、2 × 10 mL）、HCl溶液（1 M、2 × 10 mL）、水（10 mL）、およびブライン（10 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、fc（ヘキサン／酢酸エチル）によって精製することで、17a-mを得た。

【0192】

以下に記載される（ジ）アミン6aの調製のための合成スキーム

【0193】

【化43】



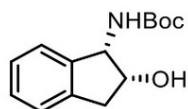
10

【0194】

実施例1. tert-ブチル〔(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルカルバメート（2）の調製

【0195】

【化44】



20

【0196】

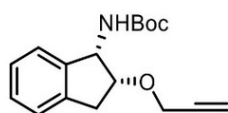
化合物2を、確立されている文献の手順に従って調製した；Abdur-Rashid, K. ; Guo, R. ; Chen, X. ; Jia, W. Application: WO 2008148202 A1を参照のこと。

【0197】

実施例2. tert-ブチル〔(1S, 2R)-2-(プロプ-2-イン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕カルバメート（3）の調製

【0198】

【化45】



30

40

【0199】

N₂雰囲気下では、アルコール2（2.50 g、10.0 mmol、1.00当量）を、乾燥DMF（20.0 mL）に溶解し、溶液を0℃に冷却した。トルエン（80%、1.34 mL、12.0 mmol、1.20当量）中のプロパルギルブロマイドを添加した。結果として生じる溶液を、粉末KOH（1.15 g、420.6 mmol、2.05当量）で少しずつ処理し、攪拌を0℃で継続した。1.5時間後、水（40 mL）を添加し、結果として生じる混合物を酢酸エチル（4 × 40 mL）で抽出した。組み合わせた有機

50

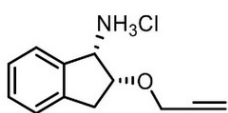
層を水（ $2 \times 40 \text{ mL}$ ）およびブライン（ 20 mL ）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、真空中で濃縮した。残渣を *fc*（ヘキサン／酢酸エチル）によって精製した。無色の固形物、収率 2.29 g （ 79% ）。 ^1H NMR（ 400 MHz ， CDCl_3 ）： δ （ ppm ）= 1.51 （*s*， 9H ， $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ）， 2.43 （*t*， 1H ）， 3.02 （*dd*， 1H ）， 3.09 （*dd*， 1H ）， 4.22 （*dd*， 2H ）， 4.48 （*dq*， 1H ）， 5.03 – 5.27 （*m*， 2H ）， 7.19 – 7.25 （*m*， 3H ）， 7.30 – 7.35 （*m*， 1H ）。LC–MS： $m/z = 287.90$ 。

【0200】

実施例3．（ 1S ， 2R ）–2–（プロプ–2–イン–1–イルオキシ）–2，3–ジヒドロ–1H–インデン–1–アンモニウムクロリド（4）の調製

【0201】

【化46】



【0202】

カルバメート3（ 100 mg 、 0.348 mmol 、 1.00 当量）を、ジオキサン中の HCl （ 4M 、 2.61 mL 、 10.4 mmol 、 30.0 当量）で、室温で処理した。2時間後、すべての揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をフリット漏斗上に移し、 Et_2O で洗浄した。残りの生成物を減圧下で乾燥させた。無色の固形物、収率 71 mg （ 91% ）。 ^1H NMR（ 400 MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ （ ppm ）= 3.07 – 3.20 （*m*， 2H ）， 3.55 （*t*， 1H ）， 4.29 – 4.39 （*m*， 2H ）， 4.51 （*q*， 1H ）， 4.71 （*s*， 1H ）， 7.25 – 7.36 （*m*， 3H ）， 7.60 （*d*， 1H ）， 8.61 （*s*， 3H ）。LC–MS： $m/z = 188.05$ （*calcd*， 188.11 for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}^+ [\text{M}+\text{H}^+]$ ）。

【0203】

実施例4．tert–ブチルN–[（ 1S ， 2R ）–2–[（6–{[（ 1S ， 2R ）–1–{[（tert–ブトキシ）カルボニル]アミノ}–2，3–ジヒドロ–1H–インデン–2–イル]オキシ}ヘキサ–2，4–ジイン–1–イル]オキシ]–2，3–ジヒドロ–1H–インデン–1–イル]カルバメート（5a）の調製

【0204】

【化47】



【0205】

酢酸銅（II）水和物（ 216 mg 、 1.08 mmol 、 1.15 当量）を、アセトニトリル（ 8.5 mL ）中のアルキン4（ 270 mg 、 0.940 mmol 、 1.00 当量）およびピリジン（ $450 \mu\text{L}$ 、 5.58 mmol 、 5.94 当量）の溶液に添加した。結果として生じる混合物を、 80°C にあらかじめ加熱された油浴に入れた。1時間後、反応混合物を室温に冷まし、真空中で濃縮した。 NH_4OH 水溶液（ 3% 、 10 mL ）を残渣に添加し、酢酸エチル（ $3 \times 10 \text{ mL}$ ）で抽出した。組み合わせた有機層を水（ 10 mL ）およびブライン（ 10 mL ）で洗浄した。ブライン層を酢酸エチル（ $2 \times 10 \text{ mL}$ ）で抽出し、組み合わせた有機層を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、真空中で濃縮した。残渣を *fc*（シクロヘキサン／酢酸エチル）によって精製した。無色の固形物、収率 166 mg （ 62% ）。 $R_f = 0.55$ （ヘキサン／酢酸エチル $8:2$ ）。 ^1H NMR（ 400 MHz ， CDCl_3 ）： δ （ ppm ）= 1.51 （*s*， 9H ， $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ）， 2.43 （*t*， 1H ）， 3.02 （*dd*， 1H ）， 3.09 （*dd*， 1H ）， 4.22 （*dd*， 2H ）， 4.48 （*dq*， 1H ）， 5.03 – 5.27 （*m*， 2H ）， 7.19 – 7.25 （*m*， 3H ）， 7.30 – 7.35 （*m*， 1H ）。

, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.51 (s, 18H), 2.98–3.11 (m, 4H), 4.30 (s, 4H), 4.45 (q, 2H), 4.99–5.25 (m, 4H), 7.22 (dd, 6H), 7.30–7.34 (m, 2H). LC-MS: m/z = 573.25 (calcd. 573.30 for $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_6^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]), 595.25 (calcd. 595.28 for $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{NaO}_6^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]).

【0206】

実施例5. (1S, 2R)-2-[(6-{[(1S, 2R)-1-アンモニオ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}ヘキサ-2,4-ジイン-1-イル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アンモニウムジクロリド (6a) の調製

10

【0207】

【化48】



【0208】

化合物6aを、基本手順に従って調製した。無色の化合物、収率99mg (95%) ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ (ppm) = 3.08–3.19 (m, 4H), 4.47–4.58 (m, 6H), 4.72 (t, 2H), 7.23–7.39 (m, 6H), 7.60 (d, 2H), 8.66 (s, 6H). LC-MS: m/z = 373.00 (calcd. 373.19 for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]), 187.05 (calcd. 187.10 for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2^{2+}$ [$\text{M}+2\text{H}^+$]).

20

【0209】

二量体18aおよび単量体16の調製のための合成スキーム

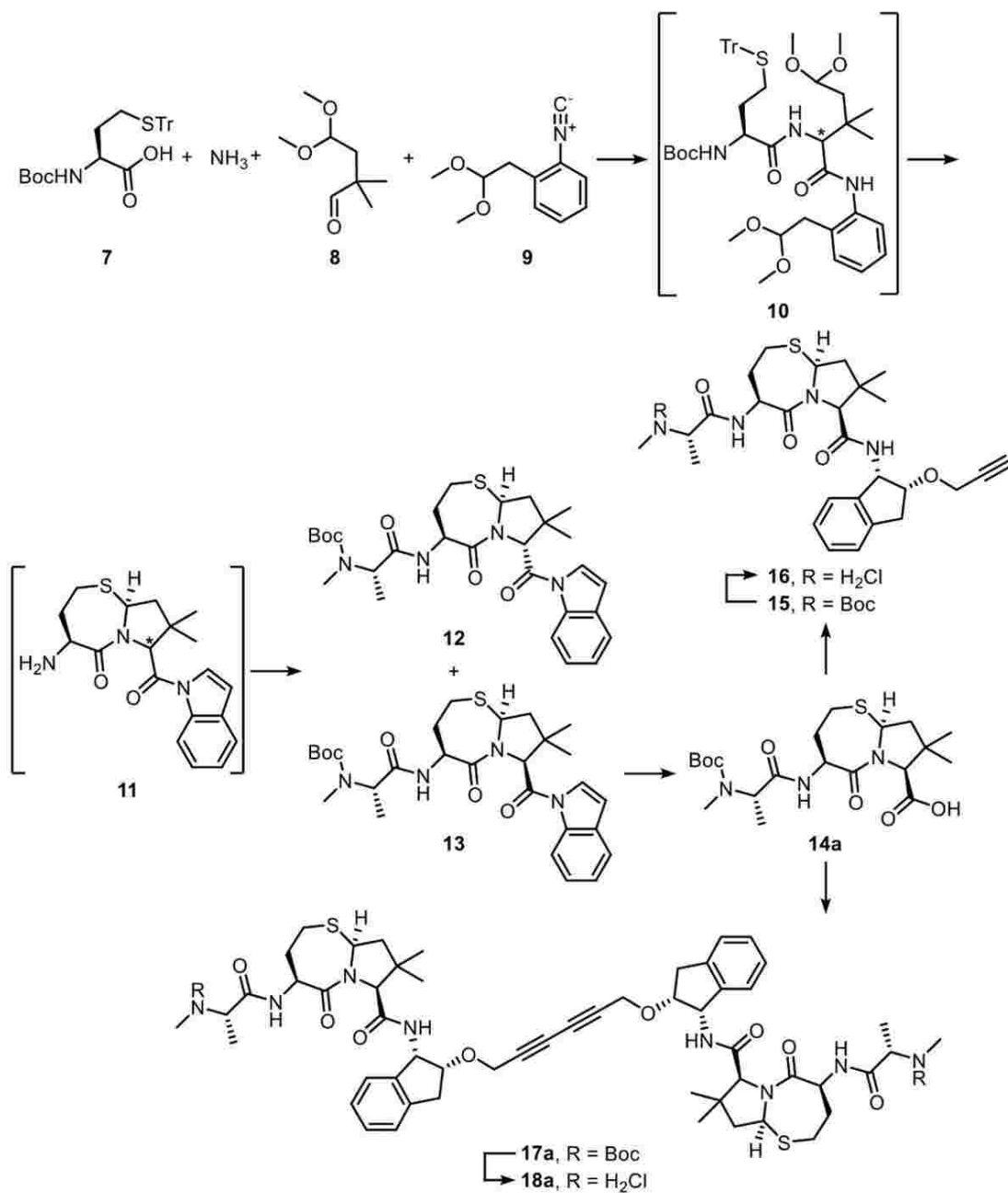
【0210】

30

40

50

【化 4 9】

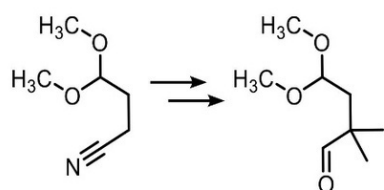


【 0 2 1 1】

実施例 6 . 4 , 4 - ジメトキシ - 2 , 2 - ジメチルブタナール (8) の調製

【 0 2 1 2】

【化 5 0】



【 0 2 1 3】

化合物 8 を確立されている文献の手順に従って調製した ; V a m o s , M . ; W e l s

10

20

30

40

50

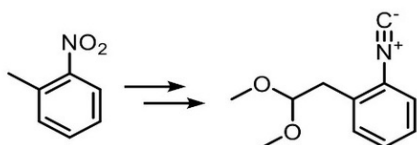
h, K. ; Finlay, D. ; Lee, P. S. ; Mace, P. D. ; Snipas, S. J. ; Gonzalez, M. L. ; Ganji, S. R. ; Ardecky, R. J. ; Riedl, Stefan J. ; Salvesen, G. S. ; Vuori, K. ; Reed, J. C. ; Cosford, N. D. P. ACS Chem. Biol. 2013, 8, 725-732を参照のこと。

【0214】

実施例7. 1-(2, 2-ジメトキシエチル)-2-イソシアノベンゼン(9)の調製

【0215】

【化51】



10

【0216】

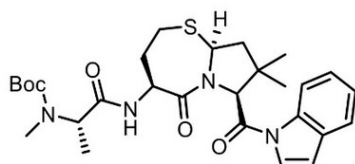
イソシアン化物9を確立されている文献の手順に従って調製した；Gillely, Cynthia B. ; Buller, M. J. ; Kobayashi, Y. Org. Lett. 2007, 9 (18), 3631-3634を参照のこと。

【0217】

実施例8. tert-ブチル[(2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-(1H-インドール-1-カルボニル)-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]アミノ}-1-オキソプロパン-2-イル](メチル)カルバメート(13)の調製

【0218】

【化52】



30

【0219】

2, 2, 2-トリフルオロエタノール(2.1 mL)中のN-(tert-ブトキシカルボニル)-S-トリチル-L-ホモシステイン(1.34 g、2.80 mmol、1.00当量)、4, 4-ジメトキシ-2, 2-ジメチルブタナール8(471 mg、2.94 mmol、1.05当量)、1-(2, 2-ジメトキシエチル)-2-イソシアノベンゼン9(616 mg、3.22 mmol、1.15当量)、およびMeOH中のNH₃(7 M、800 μL、5.60 mmol、2.00当量)の混合物をマイクロ波照射下にて80℃で攪拌した。20分後、すべての揮発性物質を減圧下で除去した。

40

【0220】

残渣を、40℃でジオキサン中のHCl(4 M、7.00 mL、28.0 mmol、10.0当量)で2.5時間処理した。すべての揮発性物質を除去した後、残渣を酢酸エチル(150 mL)に溶解し、NaOH(1 M、30 mL)、水(30 mL)、およびブライン(30 mL)で洗浄した。有機溶媒を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で除去した。

【0221】

アミン、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-アラニン(683 mg、3.36 mmol、1.20当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(623 mg、3.64 mmol、1.30当量)、およびN-メチルモルホリン(926 μL、8.40 mmol、3.00当量)を、乾燥THF(10 mL)に溶解し、0℃に

50

冷却した。EDC・HCl (698mg、3.64mmol、1.30当量)を添加した。0℃で30分間攪拌した後、攪拌を室温で16時間継続した。すべての揮発性物質を真空中で除去し、残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解した。有機層を、NaOH溶液(1M、50mL)、HCl溶液(1M、50mL)、水(50mL)、およびブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をfc(シクロヘキサン/酢酸エチルによって精製した。

【0222】

異性体1：黄色固形物、収率214mg(14%)。R_f=0.47(ヘキサン/酢酸エチル5:5)。

【0223】

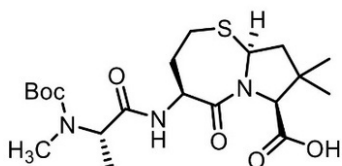
異性体2：黄色固形物、収率254mg(17%)。R_f=0.20(ヘキサン/酢酸エチル5:5)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ(ppm)=1.02(s, 3H), 1.24–1.26(m, 3H), 1.33(d, 3H), 1.43(s, 9H), 1.96(q, 1H), 2.25–2.33(m, 3H), 2.75(s, 3H), 2.90(ddd, 1H), 3.30(ddd, 1H), 4.61(dd, 1H), 4.71(s, broad, 1H), 5.09(s, 1H), 5.26(t, 1H), 6.70(d, 1H), 7.27–7.37(m, 3H), 7.55–7.59(m, 2H), 8.57(d, 1H)。LC-MS: m/z=565.26(calcd. 565.25 for C₂₈H₃₈N₄NaO₅S⁺[M+Na⁺])。

【0224】

実施例9。(4S, 7S, 9aS)–4–({(2S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]プロパノイル}アミノ)–8, 8–ジメチル–5–オキソオクタヒドロピロロ[2, 1–b][1, 3]チアゼピン–7–カルボン酸(14a)の調製

【0225】

【化53】



【0226】

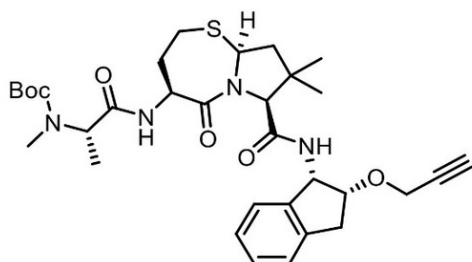
インドールアミド13(130mg、0.240mmol、1.00当量)をメタノール(3.0mL)に溶解し、NaOH水溶液(1M、1.20mL、1.20mmol、5.00当量)を添加した。結果として生じる混合物を32℃で5時間攪拌した後、メタノールを真空中で除去した。NaOH溶液(1M、30mL)およびブライン(10mL)を添加し、酢酸エチル(3×10mL)で洗浄した。水層を、HCl溶液(3M)でpH≤2に酸性化し、CH₂Cl₂(2×20mL、1×10mL)で抽出した。組み合わせたCH₂Cl₂層を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をfc(1%のHCOOHを含むシクロヘキサン/酢酸エチル)によって精製した。無色の固形物、収率56mg(53%)。R_f=0.52(ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸3:7:0.2、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ(ppm)=1.17(d, 3H), 1.21(d, 3H), 1.35(d, 3H), 1.46(d, 9H), 1.93(q, 1H), 2.02(dd, 1H), 2.21–2.35(m, 2H), 2.77–2.91(m, 4H), 3.25(ddd, 1H), 4.23(d, 1H), 4.60(q, 1H), 5.19(t, 1H), 7.38(s, 1H)。CHCH₃およびCOOHはスペクトル中で見られない。LC-MS: m/z=444.10(calcd. 444.22 for C₂₀H₃₄N₃O₆S⁺[M+H⁺])。

【0227】

実施例 10: tert-ブチル [(2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-8, 8-ジメチル-5-オキソ-7-{[(1S, 2R)-2-(プロプ-2-イン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル}オクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]アミノ}-1-オキソプロパン-2-イル] (メチル)カルバメート (15) の調製

【0228】

【化54】



10

【0229】

N₂ 雰囲気下で、N-エチル-N-(プロパン-2-イル)プロパン-2-アミン (80 μL、0.460 mmol、3.00 当量) および COMU (登録商標) (85 mg、0.199 mmol、1.30 当量) を、0℃で乾燥 THF (1.5 mL) 中のカルボン酸 14 (68 mg、0.153 mmol、1.00 当量) の溶液に添加した。反応混合物を 0℃で 30 分間攪拌した後、アミン塩酸塩 4 (41 mg、0.184 mmol、1.20 当量) を添加し、攪拌を室温で 16 時間継続した。その後、すべての揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル (30 mL) に溶解し、NaOH 溶液 (1M、2×10 mL)、HCl 溶液 (1M、2×10 mL)、水 (2×10 mL)、およびブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を f c (ヘキサン/酢酸エチル) によって精製した。無色の固形物、収率 67 mg (71%)。R_f = 0.41 (ヘキサン/酢酸エチル 7:3、硫酸セリウム (IV) 染色)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.83 (dd, 1H), 1.98–2.10 (m, 1H), 2.24–2.32 (m, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.79 (s, 4H), 3.09 (dd, 2H), 3.30 (ddd, 1H), 4.07–4.13 (m, 1H), 4.14–4.19 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.48 (q, 1H), 4.54 (dd, 1H), 5.16 (dd, 1H), 5.54 (dd, 1H), 7.19–7.23 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.35–7.43 (m, 2H)。CHCH₃ はスペクトル中で見られない。LC-MS: m/z = 613.40 (calcd. 613.79 for C₃₂H₄₅N₄O₆S⁺ [M+H⁺])。

20

30

【0230】

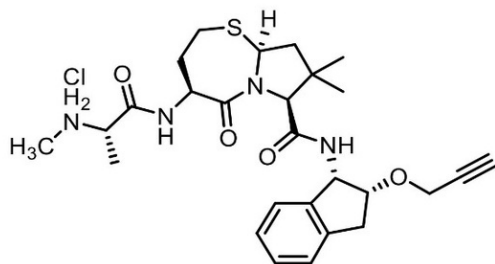
実施例 11. (2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-8, 8-ジメチル-5-オキソ-7-{[(1S, 2R)-2-(プロプ-2-イン-1-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル}オクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]アミノ}-N-メチル-1-オキソプロパン-2-アンモニウムクロリド (16) の調製

40

【0231】

50

【化 5 5】



【0 2 3 2】

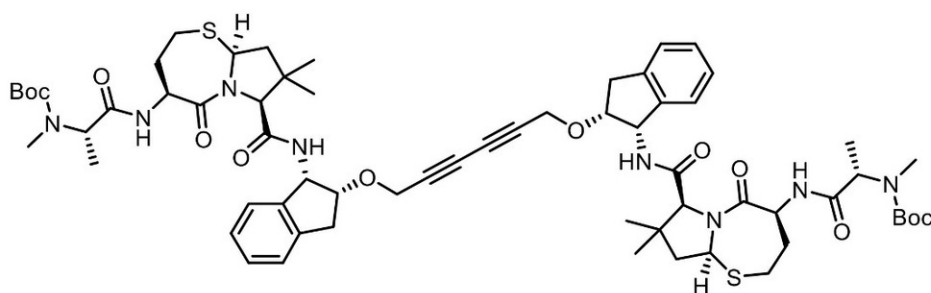
カルバメート15 (67mg、0.109mmol、1.00当量)を、ジオキサン中のHCl (4M、820 μ L、3.28mmol、30.0当量)で室温にて処理した。2時間後、すべての揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をフリット漏斗上に移し、Et₂O (3 $\times$ 1.5mL)で洗浄した。残りの生成物を減圧下で乾燥させた。無色の固形物、収率51mg (85%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ (ppm) = 1.12–1.19 (m, 6H), 1.55 (d, 3H), 1.81 (dd, 1H), 2.07–2.20 (m, 1H), 2.21–2.30 (m, 1H), 2.34 (dd, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.87–2.96 (m, 2H), 3.09 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H), 3.28–3.37 (m, 1H), 3.94 (q, 1H), 4.16 (dd, 1H), 4.21–4.28 (m, 2H), 4.52 (td, 1H), 4.75 (dd, 1H), 5.40–5.52 (m, 2H), 7.17–7.26 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 8.00 (d, 1H). NH₂⁺およびH₃CNCHC(O)NHはスペクトル中で見られない。LC-MS : m/z = 513.65 (calcd . 513.25 for C₂₇H₃₇N₄O₄S⁺ [M+H⁺]) .

【0 2 3 3】

実施例12. tert-ブチル [(2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-({(1S, 2R)-2-[(6-{[(1S, 2R)-1-({[(4S, 7S, 9aS) 4-アミノ-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ [2, 1-b] [1, 3] チアゼピン-7-イル] カルボニル} アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] オキシ) ヘキサ-2, 4-ジイン-1-イル] オキソ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] カルバモイル-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ [2, 1-b] [1, 3] チアゼピン-4-イル] アミノ}-1-オキソプロパン-2-イル] (メチル) カルバメート (17a) の調製

【0 2 3 4】

【化 5 6】



【0 2 3 5】

化合物を基本手順Bに従って調製した。無色の固形物、収率68mg (69%)。R_f = 0.59 (酢酸エチル/メタノール10:0.5、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ (ppm) = 1.15 (m, 12

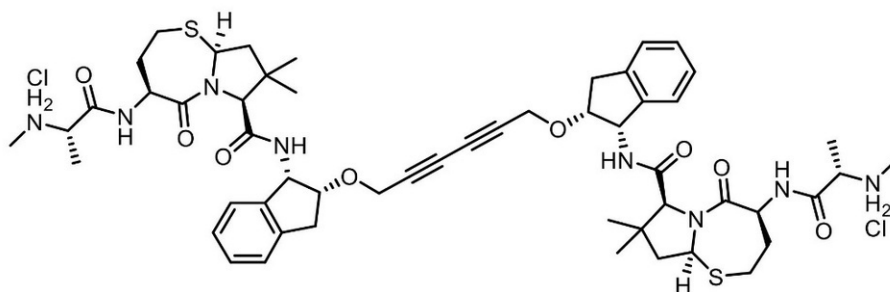
H), 1.36 (d, 6H), 1.46 (s, 18H), 1.81 (dd, 2H), 1.97 (q, 2H), 2.20–2.28 (m, 2H), 2.31 (dd, 2H), 2.76–2.91 (m, 8H), 3.03–3.16 (m, 4H), 3.22–3.34 (m, 2H), 4.21–4.35 (m, 6H), 4.43 (q, 2H), 4.53 (s, broad, 2H), 4.63 (d, 2H), 5.45 (dt, 4H), 7.15–7.25 (m, 6H), 7.31 (d, 2H), 7.85–8.02 (m, 2H). LC-MS: $m/z = 1223.70$ (calcd. 1223.59 for $C_{64}H_{87}N_8O_{12}S_2^+ [M+H^+]$).

【0236】

実施例13. (2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-({(1S, 2R)-2-[(6-{[(1S, 2R)-1-({[(4S, 7S, 9aS)-8, 8-ジメチル-4-{[(2S)-2-(メチルアンモニオ)プロパノイル]アミノ}-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-イル]カルボニル}アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキソ}ヘキサ-2, 4-ジイン-1-イル]オキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル)-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]アミノ}-N-メチル-1-オキソプロパン-2-アンモニウムジクロリド (18a) の調製

【0237】

【化57】



【0238】

化合物を基本手順Aに従って調製した。無色の固形物、収率53mg (88%)。 $R_f = 0.53$ (酢酸エチル/メタノール/ NEt_3 8:2:0.2、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 1.15 (s, 12H), 1.55 (d, 6H), 1.81 (dd, 2H), 2.04 (q, 2H), 2.21–2.38 (m, 4H), 2.68 (s, 6H), 2.91 (d, 2H), 3.05–3.17 (m, 4H), 3.30 (dt, 2H), 3.95 (q, 2H), 4.22–4.39 (m, 6H), 4.46 (q, 2H), 4.75 (d, 2H), 5.46 (t, 4H), 7.16–7.26 (m, 6H), 7.32 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 8.73 (d, 2H). NH_2^+ はスペクトル中で見られない。 ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 16.4, 24.2, 28.9, 31.9, 32.4, 33.5, 37.2, 40.8, 47.3, 54.4, 56.8, 58.0, 58.3, 61.8, 71.1, 73.6, 76.9, 81.0, 125.5, 126.2, 128.1, 129.4, 141.0, 142.2, 169.3, 172.2, 172.5. LC-MS: $m/z = 1223.70$ (calcd. 1223.59 for $C_{64}H_{87}N_8O_{12}S_2^+ [M+H^+]$).

【0239】

ジアミン6b-hの調製のための合成スキーム

【0240】

10

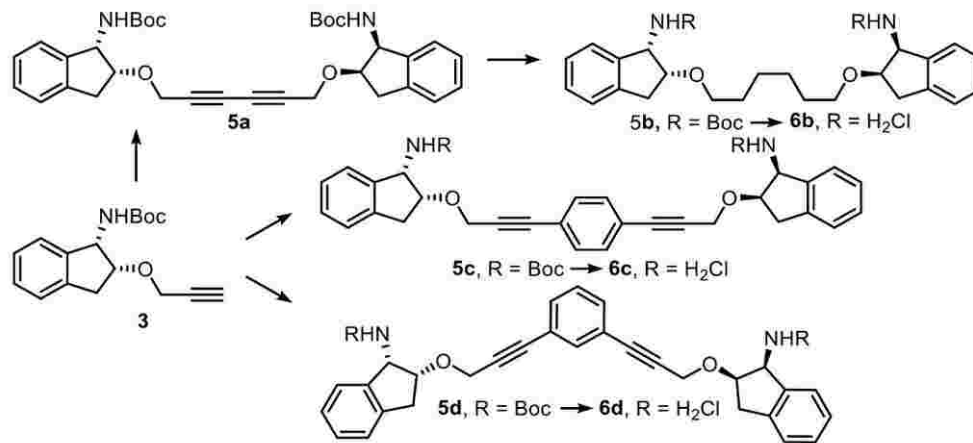
20

30

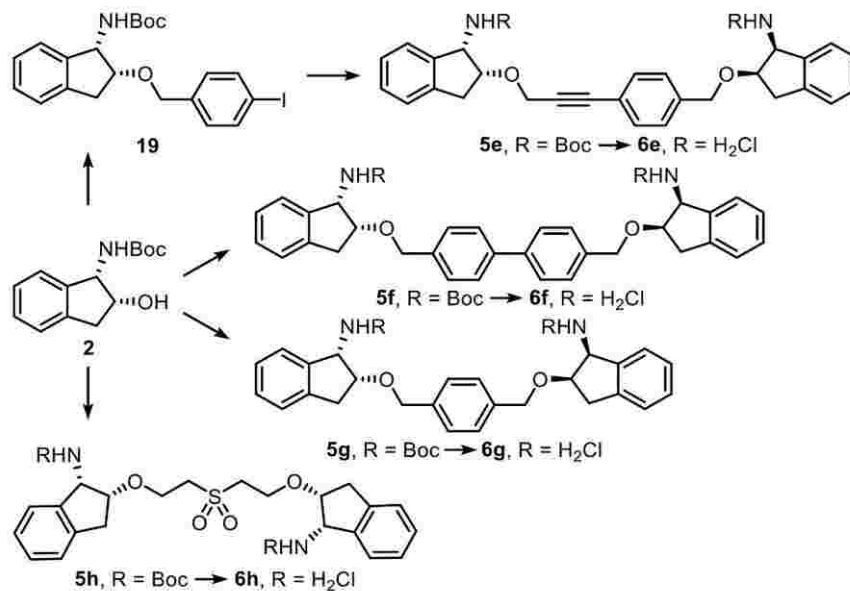
40

50

【化 5 8】



10



20

【0241】

実施例 14. *tert*-ブチル N-[(1*S*, 2*R*)-2-[(6-{[(1*S*, 2*R*)-1-{[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-2-イル]オキシ}ヘキシル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル]カルバメート (5b) の調製

【0242】

【化 5 9】



40

【0243】

Pd/C (10%, 18mg, 0.05当量)を、メタノール (3mL) および THF (1mL) 中のアルキン 5a (200mg, 0.349mmol, 1.00当量) の溶液に添加した。結果として生じる混合物を H₂ 雰囲気 (バルーン) 下で 16 時間攪拌した。CH₂Cl₂ を用いた Celite (登録商標) 濾過の後、溶媒を真空中で除去し、結果として生じる残渣を fc (ヘキサン/酢酸エチル) によって精製した。無色の固形物、収

50

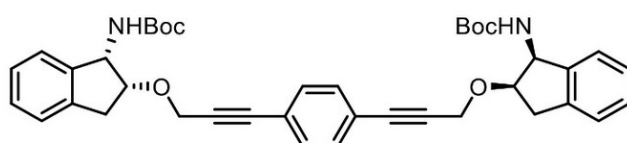
率182mg (90%)。R_f=0.38 (ヘキサン/酢酸エチル8.5:1.5)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.31 (q, 4H), 1.46–1.55 (m, 22H), 2.91–3.04 (m, 4H), 3.37–3.45 (m, 2H), 3.46–3.56 (m, 2H), 4.15–4.24 (m, 2H), 5.10–5.19 (m, 2H), 5.22–5.32 (m, 2H), 7.16–7.24 (m, 6H), 7.33 (q, 2H)。LC-MS: m/z = 581.25 (calcd. 581.36 for C₃₄H₄₉N₂O₆⁺ [M+H⁺])。

【0244】

実施例15. tert-ブチルN-[(1S, 2R)-2-({3-[4-(3-{[(1S, 2R)-1-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}プロプ-1-イン-1-イル)フェニル]プロプ-2-イン-1-イル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート(5c)の調製

【0245】

【化60】



【0246】

N₂雰囲気下で、1,4-ジヨードベンゼン(120mg、0.364mmol、1.00当量)を、NEt₃(3.0mL、21.8mmol、60.0当量)に溶解したアルキン3(418mg、1.45mmol、4.00当量)の溶液に添加した。Pd(PPh₃)₄(21mg、0.05当量)およびCuI(3mg、0.05当量)を添加し、結果として生じる混合物を80℃で4時間攪拌した。完了後、水(10mL)を混合物に添加し、CH₂Cl₂(3×10mL)で抽出した。組み合わせた有機層を水(10mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣をf_c(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製した。無色の固形物、収率188mg(80%)。R_f=0.37 (ヘキサン/酢酸エチル8:2)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.50 (s, 18H), 3.05 (dd, 2H), 3.14 (dd, 2H), 4.45 (s, 4H), 4.54 (td, 2H), 5.18–5.32 (m, 4H), 7.21–7.25 (m, 6H), 7.32–7.37 (m, 2H), 7.39 (s, 4H)。LC-MS: m/z = 671.30 (calcd. 671.31 for C₄₀H₄₄N₂NaO₆⁺ [M+Na⁺])。

【0247】

実施例16. tert-ブチルN-[(1S, 2R)-2-({3-[3-(3-{[(1S, 2R)-1-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}プロプ-1-イン-1-イル)フェニル]プロプ-2-イン-1-イル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート(5d)の調製

【0248】

10

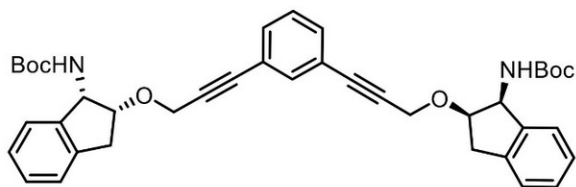
20

30

40

50

【化61】



【0249】

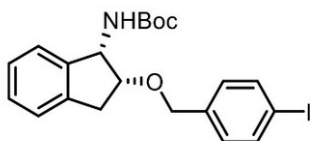
N_2 雰囲気下で、1, 3-ジヨードベンゼン (110 mg、0.333 mmol、1.00 当量) を、 NEt_3 (1.9 mL、13.3 mmol、40.0 当量) に溶解したアルキン 3 (383 mg、1.33 mmol、4.00 当量) の溶液に添加した。 $Pd(PPh_3)_4$ (19 mg、0.05 当量) および CuI (3 mg、0.05 当量) を添加し、結果として生じる混合物を $80^\circ C$ で 4 時間撹拌した。完了後、水 (15 mL) を混合物に添加し、 CH_2Cl_2 (3×15 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (15 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を fc (ヘキサン/酢酸エチル) によって精製した。無色の固形物、収率 178 mg (82%)。 $R_f = 0.40$ (ヘキサン/酢酸エチル 8:2)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.49 (s, 18H), 3.05 (dd, 2H), 3.13 (dd, 2H), 4.44 (s, 4H), 4.54 (td, 2H), 5.18–5.34 (m, 4H), 7.23 (d, 6H), 7.28 (d, 1H), 7.34 (dt, 2H), 7.40 (dd, 2H), 7.52 (t, 1H)。 LC-MS: $m/z = 671.20$ (calcd. 671.31 for $C_{40}H_{44}N_2NaO_6 + [M+Na^+]$)。

【0250】

実施例 17. tert-ブチル {(1S, 2R)-2-[(4-ヨードベンジル)オキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル} カルバメート (19) の調製

【0251】

【化62】



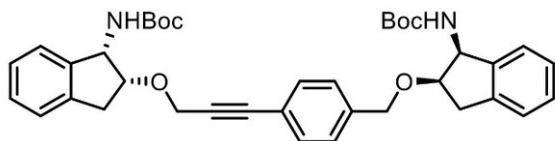
【0252】

N_2 雰囲気下で、1-(ブロモメチル)-4-ヨードベンゼン (357 mg、1.20 mmol、1.20 当量) を、乾燥 DMF (2.0 mL) に溶解したアルコール 2 (250 mg、1.00 mmol、1.00 当量) の溶液に添加した。結果として生じる混合物を、粉末 KOH (115 mg、2.06 mmol、2.05 当量) で処理し、室温で 1.5 時間撹拌した。完了後、水 (15 mL) を混合物に添加し、酢酸エチル (3×15 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (15 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を fc (ヘキサン/酢酸エチル) によって精製した。無色の固形物、収率 148 mg (32%)。 $R_f = 0.66$ (ヘキサン/酢酸エチル 8.5:1.5)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.50 (s, 9H), 3.00 (dd, 1H), 3.06 (dd, 1H), 4.34 (dp, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.21 (p, 3H), 7.34 (q, 1H), 7.62–7.67 (m, 2H)。 LC-MS: $m/z = 487.90$ (calcd. 488.07 for $C_{21}H_{24}INNaO_3 + [M+Na^+]$)。

【0253】

実施例18. *tert*-ブチルN-[(1*S*, 2*R*)-2-({3-[4-({[(1*S*, 2*R*)-1-{[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-2-イル]オキシ}メチル)フェニル]プロプ-2-イン-1-イル}オキシ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル]カルバメート(5e)の調製【0254】

【化63】



10

【0255】

N_2 雰囲気下で、アルキン3(158mg、0.550mmol、2.00当量)を、 NEt_3 (1.5mL、11.0mmol、40.0当量)に溶解したヨードベンゼン19(128mg、0.275mmol、1.00当量)の溶液に添加した。 $Pd(PPh_3)_4$ (9mg、0.03当量)およびCuI(1mg、0.03当量)を添加し、結果として生じる混合物を70℃で4時間攪拌した。完了後、水(10mL)を混合物に添加し、 CH_2Cl_2 (3×10mL)で抽出した。組み合わせた有機層を水(10mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣をf.c(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製した。無色の固形物、収率130mg(76%)。 $R_f=0.51$ (ヘキサン/酢酸エチル8:2)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)=1.48–1.51(m, 18H), 2.95–3.10(m, 3H), 3.14(dd, 1H), 4.32–4.37(m, 1H), 4.44(s, 2H), 4.53(dt, 1H), 4.57(d, 1H), 4.61(d, 1H), 5.22(tt, 4H), 7.19–7.26(m, 8H), 7.31–7.37(m, 2H), 7.38–7.43(m, 2H). LC-MS: $m/z=647.25$ (calcd. 647.31 for $C_{38}H_{44}N_2NaO_6^+$ [M+Na⁺]).

20

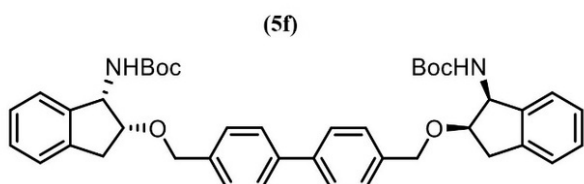
【0256】

実施例19. *tert*-ブチルN-[(1*S*, 2*R*)-2-{[4'-({[(1*S*, 2*R*)-1-{[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-2-イル]オキシ}メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル]カルバメートの調製【0257】

30

【0257】

【化64】



40

【0258】

N_2 雰囲気下で、1-(ブロモメチル)-4-(4-(ブロモメチル)フェニル)ベンゼン(93mg、0.273mmol、1.00当量)を、乾燥DMF(1.0mL)に溶解したアルコール2(150mg、0.602mmol、2.20当量)の溶液に0℃で添加した。結果として生じる混合物を、粉末KOH(49mg、0.875mmol、3.20当量)で処理し、0℃で1時間攪拌し、その後、室温で3時間攪拌した。完了後、水(30mL)を混合物に添加し、酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。組み合わ

50

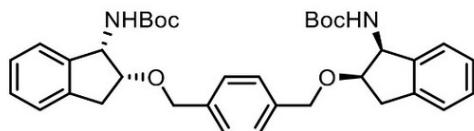
せた有機層を水（ $2 \times 10 \text{ mL}$ ）、ブライン（ 10 mL ）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を f_c （ヘキサン／ CH_2Cl_2 、 CH_2Cl_2 ／ MeOH ）によって精製した。無色の固形物、粗製収率 131 mg （ 71% ）。 $R_f = 0.43$ （ヘキサン／酢酸エチル $8:2$ ）。

【0259】

実施例20. *tert*-ブチル N -[($1S, 2R$)-2-{[4-{([($1S, 2R$)-1-{[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-2-イル]オキシ}メチル)フェニル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル]カルバメート (5g) の調製

【0260】

【化65】



【0261】

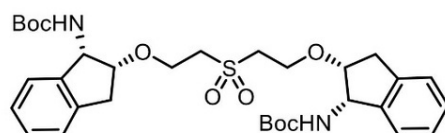
N_2 雰囲気下で、1,4-ビス(ブロモメチル)ベンゼン (81 mg 、 0.310 mmol 、 1.00 当量) を、乾燥 DMF (1.1 mL) に溶解したアルコール2 (170 mg 、 0.682 mmol 、 2.20 当量) の溶液に 0°C で添加した。結果として生じる混合物を、粉末 KOH (55 mg 、 0.992 mmol 、 3.20 当量) で処理し、 0°C で2時間攪拌した。完了後、水 (10 mL) を混合物に添加し、酢酸エチル ($4 \times 10 \text{ mL}$) で抽出した。組み合わせた有機層を水 ($2 \times 10 \text{ mL}$)、ブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を f_c （ヘキサン／酢酸エチル）によって精製した。無色の固形物、収率 84 mg （ 45% ）。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3): δ (ppm) = 1.50 (s, 18H), 2.99 (dd, 2H), 3.07 (dd, 2H), 4.34 (q, 2H), 4.55 (d, 2H), 4.60 (d, 2H), 5.16 – 5.23 (m, 2H), 7.17 – 7.23 (m, 6H), 7.27 (s, 4H), 7.32 – 7.36 (m, 2H). CHNH はスペクトル中で見られない。LC-MS: $m/z = 623.20$ (calcd. 623.31 for $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{NaO}_6^+$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]) .

【0262】

実施例21. *tert*-ブチル N -[($1S, 2R$)-2-[2-(2-{[($1S, 2R$)-1-{[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-2-イル]オキシ}エタンスルホニル)エトキシ]-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル]カルバメート (5h) の調製

【0263】

【化66】



【0264】

N_2 雰囲気下で、トリフェニルホスフィン (9 mg 、 0.10 当量) を、乾燥 CH_2Cl_2 (0.70 mL) に溶解したアルコール2 (250 mg 、 1.00 mmol 、 3.00 当量) の溶液に添加した。ジビニルスルホン ($33 \mu\text{L}$ 、 0.334 mmol 、 1.00 当量) を添加し、結果として生じる混合物を室温で24時間攪拌した。完了後、揮発性物質を真空中で除去し、結果として生じる残渣を f_c （ヘキサン／酢酸エチル）によって精

10

20

30

40

50

製した。無色の固形物、収率 150 mg (73%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.46 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.90 (dd, 2H), 2.95–3.21 (m, 6H), 3.72–3.81 (m, 2H), 3.90–3.98 (m, 2H), 4.18–4.24 (m, 2H), 5.17 (dd, 2H), 5.40 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.17 (dt, 6H)。LC-MS: m/z = 617.20 (calcd. 617.29 for $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}^+ [\text{M}+\text{H}^+]$)。

【0265】

実施例 22. (1S, 2R)-2-[(6-{[(1S, 2R)-1-アンモニオ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}ヘキシル)オキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アンモニウムジクロリド (6b) の調製

10

【0266】

【化67】



【0267】

20

化合物を基本手順 A に従って調製した。無色の固形物、収率 107 mg (91%)。LC-MS: m/z = 381.00 (calcd. 381.25 for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}^+]$)。

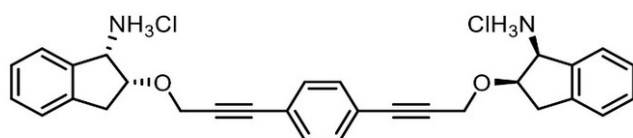
【0268】

実施例 23. (1S, 2R)-2-({3-[4-(3-{[(1S, 2R)-1-アンモニオ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}プロプ-1-イン-1-イル)フェニル]プロプ-2-イン-1-イル}オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アンモニウムジクロリド (6c) の調製

【0269】

【化68】

30



【0270】

化合物を基本手順 A に従って調製した。無色の固形物、収率 122 mg (91%)。LC-MS: m/z = 449.10 (calcd. 449.22 for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}^+]$)。

40

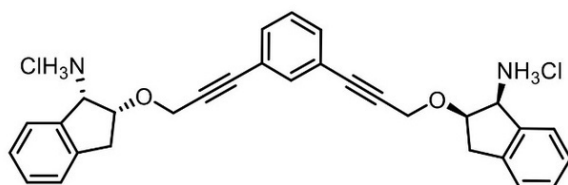
【0271】

実施例 24. (1S, 2R)-2-({3-[3-(3-{[(1S, 2R)-1-アンモニオ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}プロプ-1-イン-1-イル)フェニル]プロプ-2-イン-1-イル}オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アンモニウムジクロリド (6d) の調製

【0272】

50

【化 6 9】



【0 2 7 3】

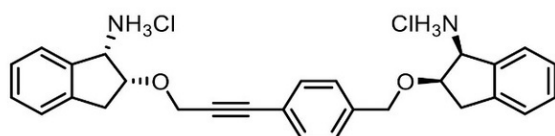
化合物を基本手順Aに従って調製した。無色の固形物、収率104mg(81%)。LC-MS: $m/z = 449.00$ (calcd. 449.22 for $C_{30}H_{29}N_2O_2^+ [M+H^+]$)。 10

【0 2 7 4】

実施例25. (1S, 2R)-2-({3-[4-({[(1S, 2R)-1-アンモニオ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] オキシ} メチル) フェニル] プロパ-2-イン-1-イル} オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アンモニウムジクロリド (6e) の調製

【0 2 7 5】

【化 7 0】



【0 2 7 6】

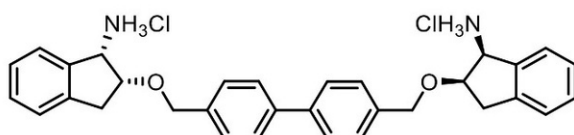
化合物を基本手順Aに従って調製した。無色の固形物、収率136mg(93%)。LC-MS: $m/z = 425.05$ (calcd. 425.22 for $C_{28}H_{29}N_2O_2^+ [M+H^+]$)。 20

【0 2 7 7】

実施例26. (1S, 2R)-2-({4-[4-({[(1S, 2R)-1-アンモニオ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] オキシ} メチル) フェニル] ベンジル} オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アンモニウムジクロリド (6f) の調製

【0 2 7 8】

【化 7 1】



【0 2 7 9】

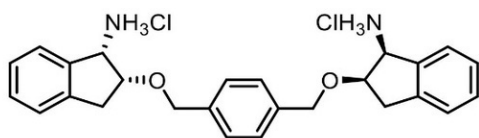
化合物を基本手順Aに従って調製した。無色の固形物、収率93mg(87%)。LC-MS: $m/z = 477.20$ (calcd. 477.25 for $C_{32}H_{33}N_2O_2^+ [M+H^+]$)。 30

【0 2 8 0】

実施例27. (1S, 2R)-2-{{4-({[(1S, 2R)-1-アンモニオ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] オキシ} メチル) ベンジル} オキシ}-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アンモニウムジクロリド (6g) の調製 40

【0281】

【化72】



【0282】

化合物を基本手順Aに従って調製した。無色の固形物、収率51mg (81%)。LC-MS: $m/z = 401.00$ (calcd. 401.22 for $C_{26}H_{29}N_2O_2 + [M+H^+]$)。

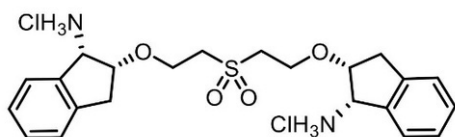
10

【0283】

実施例28. (1S, 2R)-2-{{2-[[2-{{(1S, 2R)-1-amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl}oxy}ethyl)sulfonyl]ethyl}oxy-1H-inden-1-yl}ammonium chloride (6h) の調製

【0284】

【化73】



20

【0285】

化合物を基本手順Aに従って調製した。無色の固形物、収率104mg (87%)。LC-MS: $m/z = 417.35$ (calcd. 417.18 for $C_{22}H_{29}N_2O_4S + [M+H^+]$)。

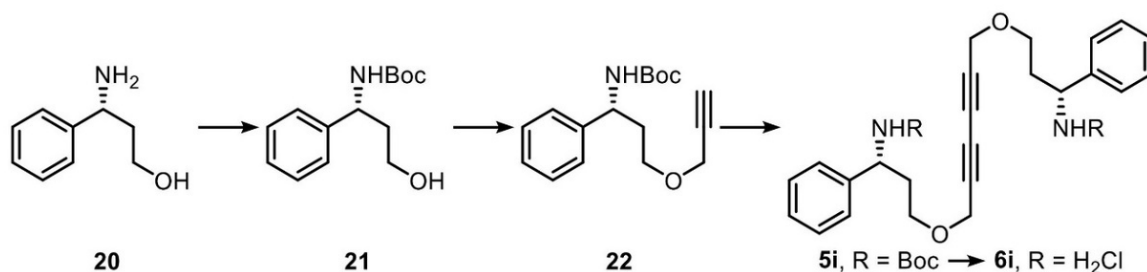
【0286】

ジアミン6iの調製のための合成スキーム

30

【0287】

【化74】



40

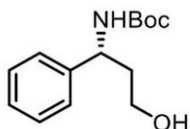
【0288】

実施例29. tert-ブチル[(1R)-3-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル]カルバメート(21)の調製

【0289】

50

【化 7 5】



【0 2 9 0】

化合物 21 を、確立されている文献の手順に従って調製した；Barnes, D. ; Bebernitz, G. R. ; Cohen, S. L. ; Damon, R. E. ; Day, R. F. ; Jain, M. ; Karki, R. G. ; Kirman, L. C. ; Patel, T. J. ; Raymer, B. K. ; Schuster, H. F. ; Zhang, W. Application: WO 2011067306 A1 を参照のこと。

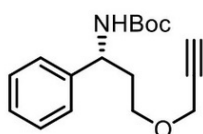
10

【0 2 9 1】

実施例 30. tert-ブチル [(1R)-1-フェニル-3-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ) プロピル] カルバメート (22) の調製

【0 2 9 2】

【化 7 6】



20

【0 2 9 3】

N₂ 雰囲気下で、トルエン中のプロパルギルブロマイド (80%、106 μL、0.955 mmol、1.20 当量) を、乾燥 DMF (1.6 mL) に溶解したアルコール 21 (200 mg、0.796 mmol、1.00 当量) の溶液に 0℃ で添加した。溶液を粉末 KOH (92 mg、1.63 mmol、2.05 当量) で処理し、0℃ で 1.5 時間撹拌した。完了後、水 (10 mL) を混合物に添加し、酢酸エチル (4 × 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (2 × 10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、fc (ヘキサン／酢酸エチル) によって精製した。無色の固形物、収率 147 mg (64%)。R_f = 0.56 (hexanes/ethyl acetate 8:2)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.41 (s, 9H), 2.04 (dq, 2H), 2.38–2.41 (m, 1H), 3.49 (q, 2H), 4.11 (s, 1H), 4.11–4.16 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 7.19–7.37 (m, 5H)。LC-MS: m/z = 289.90 (calcd. 290.18 for C₁₇H₂₄NO₃⁺ [M+H⁺])。

30

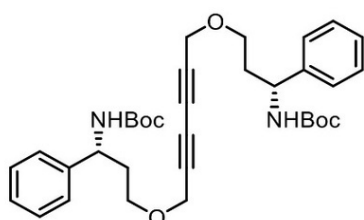
【0 2 9 4】

実施例 31. tert-ブチル N-[(1R)-3-({6-[(3R)-3-{ [(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ} -3-フェニルプロポキシ] ヘキサ-2,4-ジイン-1-イル} オキシ) -1-フェニルプロピル] カルバメート (5i) の調製

40

【0 2 9 5】

【化 7 7】



50

【0296】

酢酸銅 (II) (96 mg、0.530 mmol、1.15 当量) を、アセトニトリル (4.1 mL) 中のアルキン 22 (133 mg、0.461 mmol、1.00 当量) およびピリジン (220 μ L、2.74 mmol、5.94 当量) の溶液に添加した。結果として生じる溶液を、80 °C にあらかじめ加熱された油浴に入れ、1 時間攪拌した。完了後、すべての揮発性物質を減圧下で除去し、NH₄OH 水溶液 (3%、10 mL) を残渣に添加し、酢酸エチル (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を f c (ヘキサン/酢酸エチル) によって精製した。無色の固形物、収率 112 mg (42%)。R_f = 0.33 (ヘキサン/酢酸エチル 8:2)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.40 (s, 18H), 1.91–2.13 (m, 4H), 3.38–3.56 (m, 4H), 4.09–4.26 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.31 (td, 10H). LC-MS: m/z = 577.20 (calcd. 577.33 for C₃₄H₄₅N₂O₆ + [M+H⁺]).

10

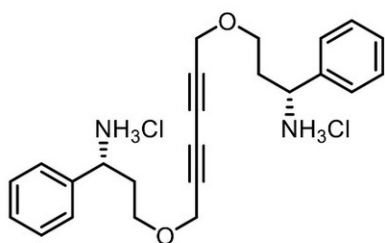
【0297】

実施例 32. (1R)-3-[(6-{[(3R)-3-アンモニオ-3-フェニルプロピル]オキシ}ヘキサ-2,4-ジイン-1-イル)オキシ]-1-フェニルプロパン-1-アンモニウムジクロリド (6i) の調製

【0298】

20

【化78】



【0299】

30

化合物を基本手順 A に従って調製した。無色の固形物、収率 68 mg (90%)。LC-MS: m/z = 377.35 (calcd. 377.22 for C₂₄H₂₉N₂O₂ + [M+H⁺]).

【0300】

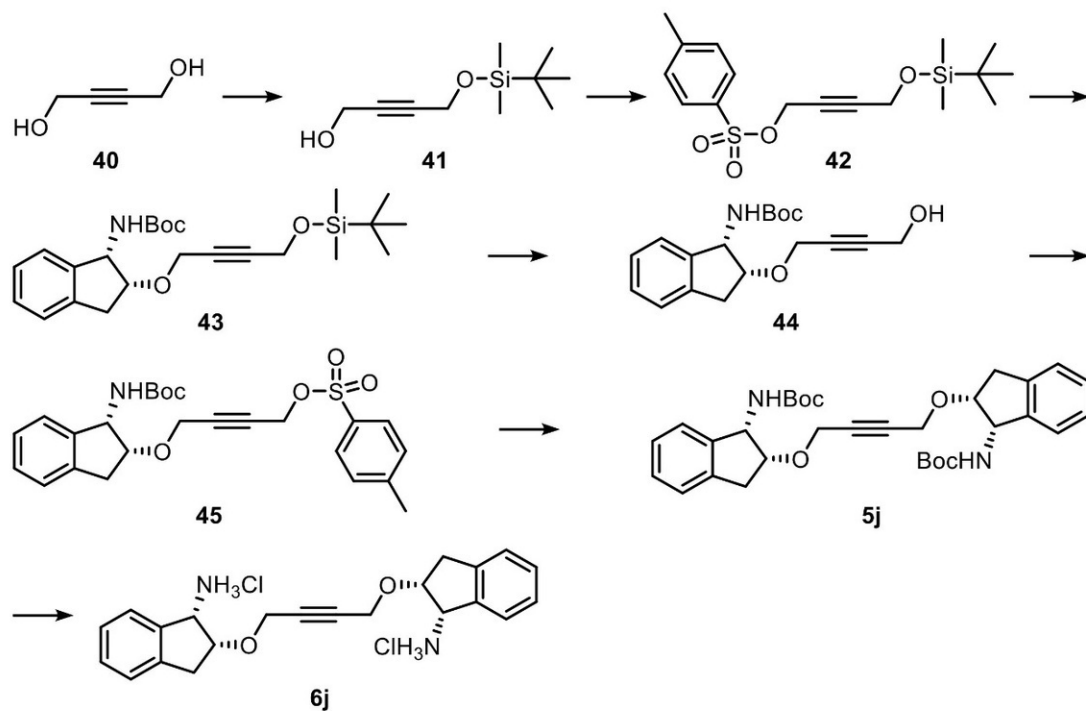
ジアミン 6j の調製のための合成スキーム

【0301】

40

50

【化 7 9】



10

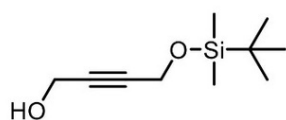
20

【0302】

実施例 33：4-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ブト-2-イン-1-オール(41)の調製

【0303】

【化 8 0】



30

【0304】

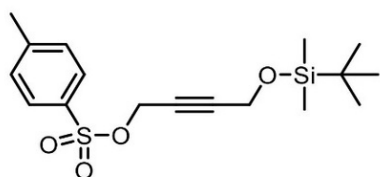
化合物 41 を、確立されている文献の手順に従って調製した；Zbieg, J. R. ; McInturff, E. L. ; Leung, J. C. ; Krische, M. J. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133 (4), 1141-1144を参照のこと。

【0305】

実施例 34：4-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ブト-2-イン-1-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート(42)の調製

【0306】

【化 8 1】



40

【0307】

化合物 42 を、確立されている文献の手順に従って調製した；Kopper, A. ; B

50

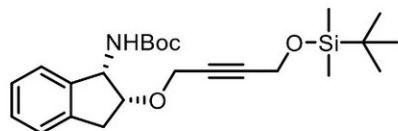
reit, B. Angew. Chem. 2015, 54 (23), 6913–6917を参照のこと。

【0308】

実施例35: tert-ブチル [(1S, 2R) - 2 - ({ 4 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ブト-2-イン-1-イル } オキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] カルバメート (43) の調製

【0309】

【化82】



10

【0310】

N₂雰囲気下で、アルコール2 (70 mg、0.281 mmol、1.00当量) を乾燥DMF (567 μL) に溶解し、溶液を0℃に冷却した。トシレート42 (110 mg、0.309 mmol、1.10当量) を添加した。結果として生じる溶液を、粉末KOH (32 mg、0.576 mmol、2.05当量) で処理し、攪拌を0℃で継続した。2時間後、水 (10 mL) を添加し、結果として生じる混合物を酢酸エチル (4 × 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (2 × 10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をfc (ヘキサン/酢酸エチル) によって精製した。黄色の樹脂、収率61 mg (50%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.11 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 2.99 (d, 1H), 3.07 (d, 1H), 4.22–4.26 (m, 2H), 4.35 (dd, 2H), 4.42–4.48 (m, 1H), 5.15–5.30 (m, 2H), 7.20 (s, 3H), 7.29–7.36 (m, 1H). LC-MS: m/z = 454.20 (calcd. 454.24 for C₂₄H₃₇NNaO₄Si⁺ [M+Na⁺]).

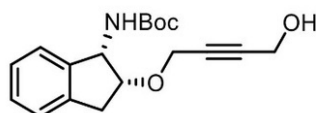
20

【0311】

実施例36: tert-ブチル [(1S, 2R) - 2 - [(4-ヒドロキシブト-2-イン-1-イル) オキシ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] カルバメート (44) の調製

【0312】

【化83】



40

【0313】

化合物43 (60 mg、0.139 mmol、1.00当量) をTHF (153 μL) に溶解し、THF中のTBAF (1.00 M、153 μL、0.153 mmol、1.10当量) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した後、飽和NH₄Cl溶液 (10 mL) を添加し、結果として生じる混合物を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をfc (ヘキサン/酢酸エチル、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色) によって精製した。黄色の樹脂、収率32 mg (73%)。R_f = 0.36 (ヘキサン/酢酸エチル7:3)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.

50

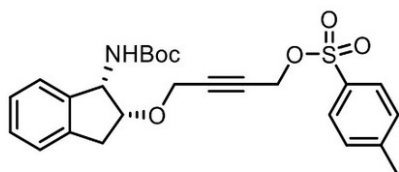
5.0 (s, 9H), 3.02 (d, 2H), 4.18–4.30 (m, 4H), 4.45 (q, 1H), 5.16–5.23 (m, 1H), 5.28 (d, 1H), 7.17–7.25 (m, 3H), 7.28–7.36 (m, 1H). OHはスペクトル中で見られない。LC-MS: $m/z = 339.95$ (calcd. 340.15 for $C_{18}H_{23}NNaO_4^+$ [$M+Na^+$]) .

【0314】

実施例37: tert-ブチル [(1S, 2R)–2–({4–[(4-メチルベンゼンスルホニル)オキシ]ブト–2–イン–1–イル}オキシ)–2, 3–ジヒドロ–1H–インデン–1–イル]カルバメート(45)の調製

【0315】

【化84】



【0316】

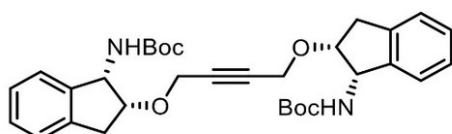
アルコール44 (85mg、0.267mmol、1.00当量)をジエチルエーテル(415μL)に溶解し、混合物を0℃に冷却した。トシルクロリド(71mg、0.373mmol、1.40当量)および粉末KOH(80mg、1.43mmol、5.35当量)を添加した。室温で1時間攪拌した後、水(10mL)を添加し、結果として生じる混合物をCH₂Cl₂(3×10mL)で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をfc(ヘキサン/酢酸エチル、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)によって精製した。赤色の樹脂、収率84mg(67%)。R_f=0.33(ヘキサン/酢酸エチル8:2)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ(ppm)=1.50(s, 9H), 2.43(s, 3H), 2.91–3.04(m, 2H), 4.12(s, 2H), 4.30(t, 1H), 4.73(s, 2H), 5.15(s, 2H), 7.16–7.24(m, 3H), 7.28–7.36(m, 3H), 7.74–7.85(m, 2H). LC-MS: $m/z = 494.05$ (calcd. 494.16 for $C_{25}H_{29}NNaO_6S^+$ [$M+Na^+$]) .

【0317】

実施例38: tert-ブチル [(1S, 2R)–2–[(4–{[(1S, 2R)–1–{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}–2, 3–ジヒドロ–1H–インデン–2–イル]オキシ]ブト–2–イン–1–イル)オキシ]–2, 3–ジヒドロ–1H–インデン–1–イル]カルバメート(5j)の調製

【0318】

【化85】



【0319】

N₂雰囲気下で、アルコール2(42mg、0.170mmol、1.20当量)を乾燥DMF(560μL)に溶解し、溶液を0℃に冷却した。トシレート45(67mg、0.142mmol、1.00当量)を添加した。結果として生じる溶液を、粉末KOH(16mg、0.291mmol、2.05当量)で処理し、攪拌を0℃で継続した。2

10

20

30

40

50

時間後、水（10 mL）を添加し、結果として生じる混合物を酢酸エチル（4 × 10 mL）で抽出した。組み合わせた有機層を水（10 mL）およびブライン（10 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、真空中で濃縮した。残渣を f c（ヘキサン／酢酸エチル）によって精製した。白色固形物、収率 41 mg（53%）。R_f = 0.42（ヘキサン／酢酸エチル 9：1、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ（ppm）= 1.50（s, 18H），3.01（dd, 2H），3.08（dd, 2H），4.27（s, 4H），4.44（q, 2H），5.04–5.28（m, 4H），7.18–7.24（m, 6H），7.30–7.35（m, 2H）。LC-MS：m/z = 549.25（calcd. 549.30 for C₃₂H₄₁N₂O₆⁺ [M+H⁺]）。

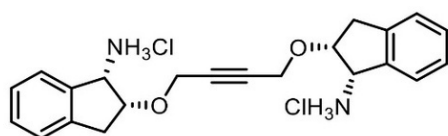
10

【0320】

実施例 39：1S, 2R) – 2 – [(4 – {[(1S, 2R) – 1 – (クロロアミノ) – 2, 3 – ジヒドロ – 1H – インデン – 2 – イル] オキシ} ブト – 2 – イン – 1 – イル) オキシ] – 2, 3 – ジヒドロ – 1H – インデン – 1 – アンモニウムジクロリド (6j) の調製

【0321】

【化86】



20

【0322】

化合物を基本手順 A に従って調製した。白色固形物、収率 27 mg（86%）。LC-MS：m/z = 349.25（calcd. 349.19 for C₂₂H₂₅N₂O₂⁺ [M+H⁺]）。

【0323】

カルボン酸 14 の高立体選択的な調製のための合成スキーム

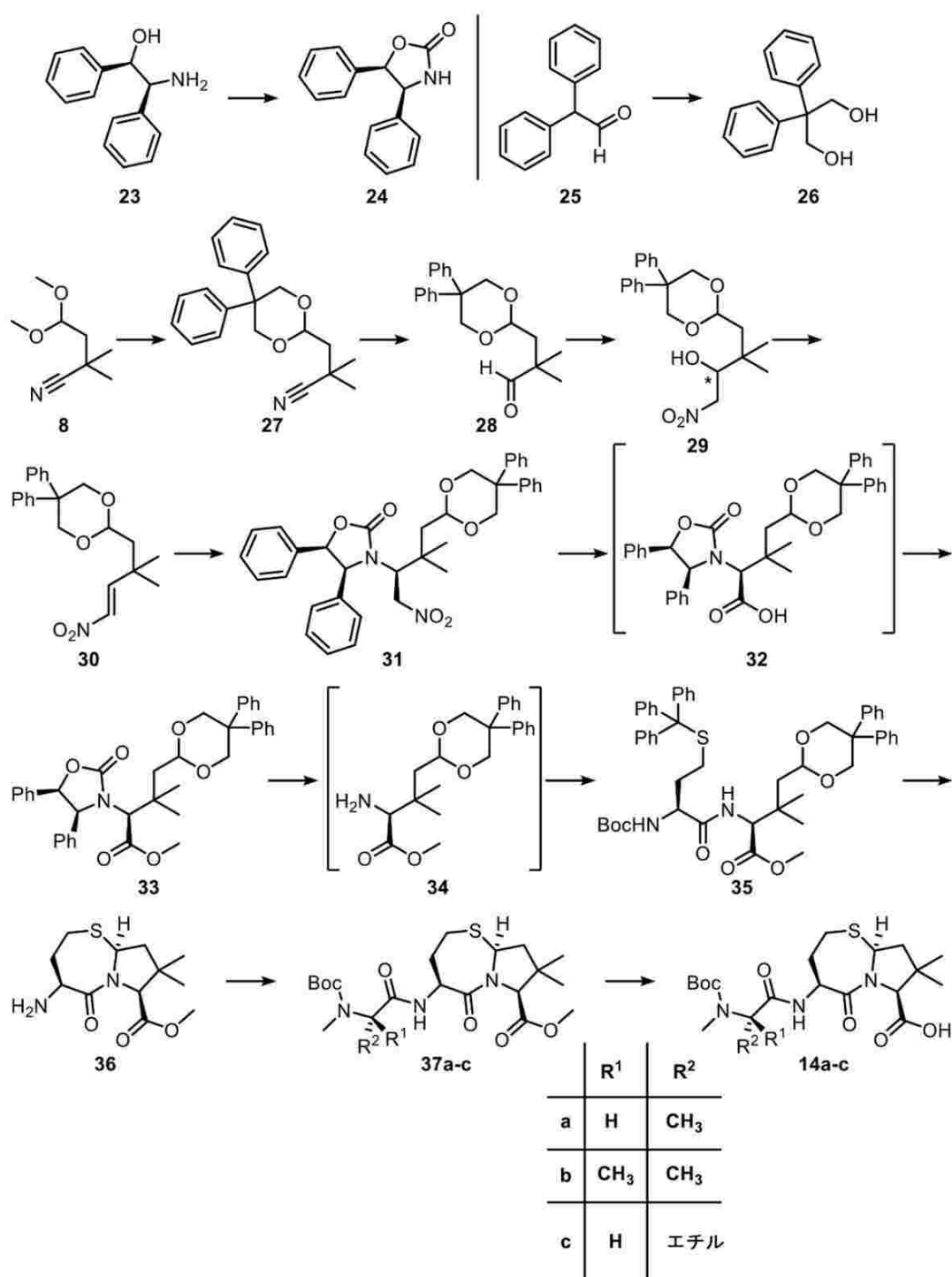
【0324】

30

40

50

【化 8 7】

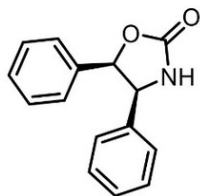


【 0 3 2 5】

実施例 40：(4S, 5R) - 4, 5 - ジフェニル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン
(24) の調製

【 0 3 2 6】

【化 8 8】



【0327】

化合物 24 を、確立されている文献の手順に従って調製した；Akiba T. ; Tamura O. ; Terashima S. (4R, 5S) -4, 5-Diphenyl-3-vinyl-2-oxazolidinone, Org. Synth. 1998, 75, 45 を参照のこと。

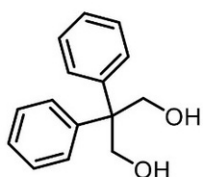
10

【0328】

実施例 41：2, 2-ジフェニルプロパン-1, 3-ジオール (26) の調製

【0329】

【化 8 9】



20

【0330】

化合物 26 を、確立されている文献の手順に従って調製した；Sato T. ; Onuma T. ; Nakamura I. ; Terada M. Platinum-Catalyzed Cycloisomerization of 1,4-Enynes via 1,2-Alkenyl Rearrangement, Org. Lett. 2011, 13, 4992-4995 を参照のこと。

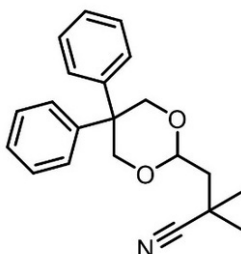
【0331】

30

実施例 42：3-(5,5-ジフェニル-1,3-ジオキサン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパニトリル (27) の調製

【0332】

【化 9 0】



40

【0333】

CH₂Cl₂ (80 mL) 中のジメチルアセタール 8 (9.08 g、57.8 mmol、1.05 当量) およびジオール 26 (12.5 g、55.0 mmol、1.00 当量) の混合物に、0℃でカンファー-10-スルホン酸 (1.28 g、5.50 mmol、0.10 当量) を少しずつ添加した。結果として生じる混合物を 60℃で 18 時間攪拌した。その後、飽和 NaHCO₃ 溶液を添加し (20 mL)、CH₂Cl₂ (3×50 mL) で抽出した。有機層を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (N

50

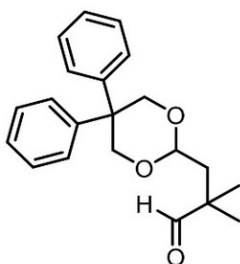
a₂SO₄)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、f c (石油エーテル／酢酸エチル) によって精製した。無色の油、収率 13.3 g (76%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.37 (s, 6H), 1.87 (d, 2H), 4.17–4.27 (m, 2H), 4.68–4.79 (m, 2H), 4.93 (t, 1H), 7.00–7.08 (m, 2H), 7.18–7.35 (m, 6H), 7.41–7.48 (m, 2H). LC-MS: m/z = 322.20 (calcd. 322.18 for C₂₁H₂₄NO₂⁺ [M+H⁺]).

【0334】

実施例 43: 3-(5,5-ジフェニル-1,3-ジオキサン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパナール (28) の調製

【0335】

【化91】



【0336】

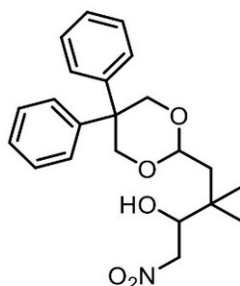
N₂ 雰囲気下で、ヘキサン中の DIBAL-H (1M、123 mL、124 mmol、3.00 当量) を、乾燥 CH₂Cl₂ (200 mL) 中の ニトリル 27 (13.2 g、41.2 mmol、1.00 当量) の溶液に -78℃ で滴下した。混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。その後、飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液 (20 mL) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。Celite (登録商標) パッドに通して濾過した後、濾液を真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、f c (石油エーテル／酢酸エチル) によって精製した。白色固形物、収率 8.01 g (60%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) = 0.86–1.03 (m, 6H), 1.75 (d, 2H), 4.10 (d, 2H), 4.69–4.82 (m, 3H), 7.08–7.13 (m, 2H), 7.14–7.22 (m, 2H), 7.24–7.33 (m, 4H), 7.38–7.45 (m, 2H), 9.31 (s, 1H). LC-MS: m/z = 325.20 (calcd. 325.18 for C₂₁H₂₅O₃⁺ [M+H⁺]).

【0337】

実施例 44: 4-(5,5-ジフェニル-1,3-ジオキサン-2-イル)-3,3-ジメチル-1-ニトロブタン-2-オール (29) の調製

【0338】

【化92】



【0339】

ニトロメタン (30 mL、560 mmol、22.7 当量) 中のアルデヒド 28 (8.

0.1 g、24.7 mmol、1.00 当量) の溶液に、NEt₃ (10 mL、71.7 mmol、2.90 当量) を 0℃ でゆっくりと添加した。混合物を室温で 2 日間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。結果として生じる残渣を、fc (石油エーテル/酢酸エチル) によって精製した。白色固形物、収率 9.04 g (95%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.93 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.54 (dd, 1H), 1.86 (dd, 1H), 3.41 (d, 1H), 4.14–4.28 (m, 3H), 4.32–4.47 (m, 2H), 4.75 (dddd, 2H), 4.86 (dd, 1H), 6.99–7.06 (m, 2H), 7.19–7.35 (m, 6H), 7.38–7.44 (m, 2H). LC-MS: m/z = 386.20 (calcd. 386.20 for C₂₂H₂₈NO₅⁺ [M+H⁺]).

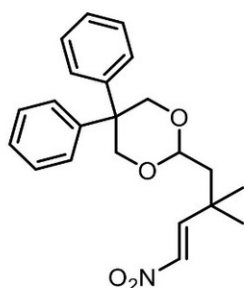
10

【0340】

実施例 45: 2-[(3E)-2,2-ジメチル-4-ニトロブト-3-エン-1-イル]-5,5-ジフェニル-1,3-ジオキサン(30)の調製

【0341】

【化93】



20

【0342】

CH₂Cl₂ (100 mL) 中のニトロアルドール 29 (9.02 g、23.4 mmol、1.00 当量) の溶液に、メタンスルホニルクロリド (4.5 mL、58.4 mmol、2.50 当量) を添加した。混合物を 0℃ に冷却し、NEt₃ (14.2 mL、105 mmol、4.50 当量) を滴下した。結果として生じる混合物を室温で 2 時間撹拌した。その後、水 (40 mL) を添加し、CH₂Cl₂ (3×50 mL) で抽出した。有機層を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、fc (石油エーテル/酢酸エチル) によって精製した。白色固形物、収率 6.75 g (75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.16 (s, 6H), 1.81 (d, 2H), 4.10–4.16 (m, 3H), 4.60–4.73 (m, 3H), 6.84 (d, 1H), 6.97–7.05 (m, 2H), 7.20–7.23 (m, 1H), 7.27–7.36 (m, 4H), 7.38–7.45 (m, 2H). LC-MS: m/z = 368.20 (calcd. 368.19 for C₂₂H₂₆NO₄⁺ [M+H⁺]).

30

【0343】

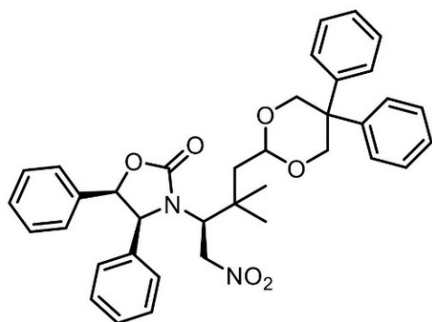
実施例 46. (4S, 5R)-3-[(2S)-4-(5,5-ジフェニル-1,3-ジオキサ-2-イル)-3,3-ジメチル-1-ニトロブタン-2-イル]-4,5-ジフェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オン(31)の調製

40

【0344】

50

【化 9 4】



10

【0345】

N_2 雰囲気下で、 $KOtBu$ (3.05 g、27.2 mmol、1.60 当量) を、THF (240 mL) 中の、オキサゾリドン 24 (6.51 g、27.2 mmol、1.60 当量) および 18-クラウン-6 (7.18 g、27.2 mmol、1.60 当量) の懸濁液に $0^\circ C$ で少しずつ添加した。混合物を $0^\circ C$ で 1 時間攪拌した。その後、混合物を $-78^\circ C$ に冷却し、THF (50 mL) 中のニトロアルケン 30 (6.24 g、17.0 mmol、1.00 当量) を滴下した。結果として生じる混合物を $-78^\circ C$ で 30 分間攪拌してから、飽和 NH_4Cl 溶液 (50 mL) を添加した。反応混合物を室温まで温めた後、水層を酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、 fc (CH_2Cl_2 / 酢酸エチル) によって精製した。白色固形物、収率 7.22 g (70%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.00 (s, 3H,), 1.14 (s, 3H), 1.64 (dd, 1H), 2.08 (dd, 1H), 3.97 (d, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.63 (dd, 1H), 4.73 (dd, 1H), 4.76–4.85 (m, 2H,), 4.92 (d, 1H), 5.23 (dd, 1H), 5.81 (d, 1H), 6.39 (d, 2H), 6.86–6.92 (m, 2H), 6.94–7.00 (m, 2H), 7.01–7.11 (m, 6H), 7.21–7.33 (m, 4H), 7.37–7.43 (m, 2H), 7.54–7.59 (m, 2H)。LC-MS: m/z = 607.25 (calcd. 607.28 for $C_{37}H_{39}N_2O_6^+ [M+H^+]$)。

20

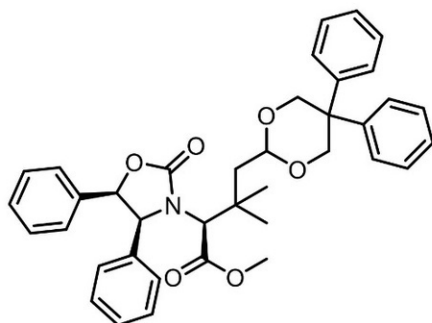
30

【0346】

実施例 47. (2S)-4-(5,5-ジフェニル-1,3-ジオキサン-2-イル)-3,3-ジメチル-2-((4S,5R)-2-オキソ-4,5-ジフェニル-1,3-オキサゾリジン-3-イル)ブタノエート (33) の調製

【0347】

【化 9 5】



40

【0348】

N_2 雰囲気下で、亜硝酸ナトリウム (5.00 g、72.5 mmol、3.00 当量)

50

および乾燥酢酸（13.8 mL、242 mmol、10.0 当量）を、乾燥 DMSO（60 mL）に懸濁されたニトロ誘導体 31（14.6 g、24.2 mmol、1.00 当量）の溶液に添加した。結果として生じる混合物を 35℃で 7 時間攪拌した。完了後、クエン酸溶液（5%、200 mL）を添加し、酢酸エチル（3×200 mL）で抽出した。組み合わせた有機層を水（200 mL）およびブライン（150 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、真空中で濃縮した。

【0349】

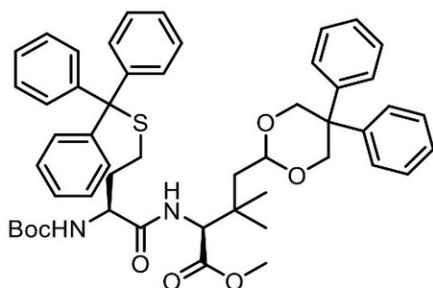
粗製カルボン酸 32 を乾燥 DMF（28 mL）に溶解し、0℃に冷却した。K₂CO₃（3.68 g、26.6 mmol、1.10 当量）を添加し、10 分間攪拌した。CH₃I（3.02 mL、48.3 mmol、2.00 当量）を添加した後、攪拌を 0℃で 30 分間継続した。その後、溶液を室温で 12 時間攪拌し、その時点でさらなる K₂CO₃（3.68 g、26.6 mmol、1.10 当量）および CH₃I（3.02 mL、48.3 mmol、2.00 当量）を添加した。さらに 7 時間攪拌した後、水（200 mL）を添加し、CH₂Cl₂（3×200 mL）で抽出した。組み合わせた有機層を水（200 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を f c（ヘキサン／酢酸エチル）によって精製した。無色の固形物、収率 13.3 g（89%）。R_f = 0.38（ヘキサン／酢酸エチル 8：2）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ（ppm）= 1.21（s, 3H），1.22（s, 3H），1.72（dd, 1H），1.94（dd, 1H），3.63（s, 3H），3.96（d, 1H），4.00（s, 1H），4.30（d, 1H），4.57（dd, 1H），4.72（dd, 1H），4.78（dd, 1H），5.08（d, 1H），5.83（d, 1H），6.91–7.09（m, 11H），7.20–7.31（m, 5H），7.37（t, 2H），7.52（dt, 2H）。LC-MS：m/z = 606.15（calcd. 606.29 for C₃₈H₄₀NO₆⁺ [M+H⁺])。 10 20

【0350】

実施例 48．メチル（2S）-2-（{（2S）-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-（トリチルスルファニル）ブタノイル}アミノ）-4-（5,5-ジフェニル-1,3-ジオキサン-2-イル）-3,3-ジメチルブタノエート（35）の調製

【0351】

【化 96】



【0352】

Pd/C（10%、マトリックス活性炭担体、Sigma Aldrich、439 mg、0.25 当量）を、メタノール（20 mL）中のカルバメート 33（1.00 g、1.65 mmol、1.00 当量）の溶液に添加した。H₂ 雰囲気下で、結果として生じる混合物を 45℃で 4 時間攪拌した。メタノールを用いた Celite（登録商標）濾過後、すべての揮発性物質を真空中で除去した。

【0353】

N₂ 雰囲気下で、アミン 34、カルボン酸 7（788 mg、1.65 mmol、1.00 当量）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（303 mg、1.98 mmol、 50

1.20当量)、およびN-メチルモルホリン(546 μ L、4.95 mmol、3.00当量)を、乾燥THF(5.9 mL)に溶解し、0℃に冷却した。EDC・HCl(380 mg、1.98 mmol、1.20当量)を添加し、結果として生じる混合物を、0℃で30分間攪拌し、その後、室温で14時間攪拌した。完了後、水(30 mL)を添加し、酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。組み合わせた有機層を、飽和NaHCO₃溶液(30 mL)、クエン酸溶液(5%、30 mL)、水(30 mL)、およびブライン(30 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣をfc(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製した。無色の固形物、収率994 mg(71%)。R_f=0.36(ヘキサン/酢酸エチル8:2)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.97 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.40 (s, 10H), 1.59 (dd, 1H), 1.69 (dd, 1H), 1.72–1.83 (m, 1H), 2.16–2.32 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.89–3.99 (m, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.69 (d, 2H), 4.78 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.19 (dd, 5H), 7.27 (q, 10H), 7.39 (d, 6H), 7.43 (d, 2H). LC-MS: m/z = 865.40 (calcd. 865.39 for C₅₁H₅₈N₂NaO₇S⁺ [M+Na⁺]).

10

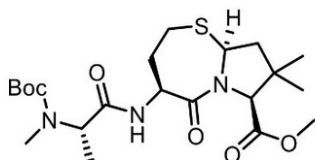
【0354】

実施例49. メチル(4S, 7S, 9aS)–4–({(2S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]プロパノイル}アミノ)–8, 8–ジメチル–5–オキソオクタヒドロピロロ[2, 1–b][1, 3]チアゼピン–7–カルボキシレート(37a)の調製

20

【0355】

【化97】



30

【0356】

化合物35(1.21 g、1.43 mmol、1.00当量)を、ジオキサン中のHCl(4M、7.2 mL、28.7 mmol、20.0当量)で処理し、40℃で2時間攪拌した。完了後、すべての揮発性物質を減圧下で除去した。

【0357】

N₂雰囲気下で、結果として生じるアミン36、N-(tert-ブトキシカルボニル)–N-メチル–L-アラニン(349 mg、1.72 mmol、1.20当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(263 mg、1.72 mmol、1.20当量)、および4-メチルモルホリン(473 μ L、3.00当量)を、乾燥DMF(6.7 mL)に溶解し、0℃に冷却した。EDC・HCl(329 mg、1.72 mmol、1.20当量)を添加し、結果として生じる混合物を0℃で30分間攪拌し、その後、室温で17時間攪拌した。完了後、水(30 mL)を添加し、酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。組み合わせた有機層を、NaOH溶液(1M、30 mL)、クエン酸溶液(5%、30 mL)、水(30 mL)、およびブライン(30 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣をfc(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製した。無色の固形物、収率506 mg(77%)。R_f=0.22(ヘキサン/酢酸エチル6:4、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.09 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.84–1.95 (m, 1H), 2

40

50

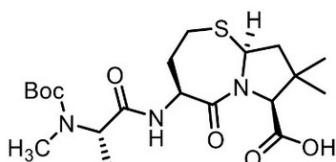
. 00 (dd, 1H,), 2.22–2.31 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.84 (ddd, 1H), 3.24 (ddd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.24 (s, 1H), 4.53 (dd, 1H), 4.70 (s, 1H, broad), 5.15 (t, 1H), 7.30 (s, 1H). LC-MS: $m/z = 458.10$ (calcd . 458.23 for $C_{21}H_{36}N_3O_6S^+ [M+H^+]$).

【0358】

実施例50: (4S, 7S, 9aS)–4–({(2S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]プロパノイル}アミノ)–8, 8-ジメチル–5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン–7-カルボン酸(14a)の調製

【0359】

【化98】



【0360】

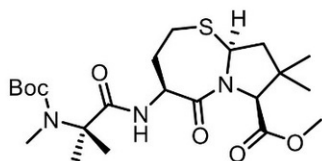
水酸化リチウム溶液(1M、2.21mL、2.21mmol、2.00当量)を、THF(2.2mL)に溶解したメチルエステル37a(506mg、1.11mmol、1.00当量)の溶液に室温で添加した。結果として生じるエマルジョンを40℃で15時間撹拌した。完了後、Et₂O(10mL)を添加し、NaOH溶液1Mおよびブライン(7:1、3×8mL)の混合物で洗浄した。組み合わせた水層を酢酸エチル(10mL)で抽出し、酢酸エチル層を、NaOH溶液1Mおよびブライン(7:1、2×8mL)の混合物で洗浄した。組み合わせた水層を濃塩酸でpH1に酸性化した後、水層を、CH₂Cl₂(3×10mL)および酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、fc(ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸0.2%)によって精製した。無色の固形物、収率337mg(69%)。R_f=0.60(ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸3:7:0.1、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。

【0361】

実施例51: メチル(4S, 7S, 9aS)–4–({2–[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]–2-メチルプロパノイル}アミノ)–8, 8-ジメチル–5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン–7-カルボキシレート(37b)の調製

【0362】

【化99】



【0363】

化合物35(250mg、0.297mmol、1.00当量)を、ジオキサン中のHCl(4M、1.5mL、5.93mmol、20.0当量)で処理し、40℃で2時間撹拌した。完了後、すべての揮発性物質を減圧下で除去した。

【0364】

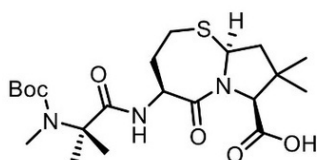
N_2 雰囲気下で、結果として生じるアミン 36、*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*N*, 2-ジメチルアラニン (77 mg、0.356 mmol、1.20 当量) を、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (54 mg、0.356 mmol、1.20 当量)、および 4-メチルモルホリン (98 μ L、0.890 mmol、3.00 当量) を、乾燥 DMF (1.4 mL) に溶解し、0°C に冷却した。EDC·HCl (68 mg、0.356 mmol、1.20 当量) を添加し、結果として生じる混合物を、0°C で 30 分間攪拌し、室温で 16 時間攪拌した。完了後、水 (10 mL) を添加し、酢酸エチル (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 mL)、クエン酸溶液 (5%、10 mL)、水 (10 mL)、およびブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を *fc* (ヘキサン/酢酸エチル) によって精製した。無色の固形物、収率 57 mg (41%)。R_f = 0.42 (ヘキサン/酢酸エチル 6:4、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.09–1.13 (m, 6H, CHC(CH₃)₂), 1.36–1.42 (m, 15H), 1.79–1.91 (m, 1H), 2.03 (dd, 1H), 2.27 (dd, 1H), 2.34–2.42 (m, 1H), 2.83 (ddd, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.28 (ddd, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.23 (s, 1H), 4.52 (ddd, 1H), 5.18 (t, 1H), 7.13 (d, 1H). LC-MS: *m/z* = 472.05 (calcd. 472.25 for C₂₂H₃₈N₃O₆S⁺ [M+H⁺]).

【0365】

実施例 52: (4*S*, 7*S*, 9*aS*)-4-({2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]-2-メチルプロパノイル}アミノ)-8,8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ [2,1-*b*] [1,3] チアゼピン-7-カルボン酸 (14*b*) の調製

【0366】

【化100】



【0367】

水酸化リチウム溶液 (1M、375 μ L、0.375 mmol、2.00 当量) を、THF (375 μ L) に溶解したメチルエステル 37*b* (88 mg、0.187 mmol、1.00 当量) の溶液に室温で添加した。結果として生じるエマルジョンを 40°C で 17 時間攪拌した。完了後、Et₂O (10 mL) を添加し、NaOH 溶液 1M およびブライン (7:1、3 $\times$ 8 mL) の混合物で洗浄した。組み合わせた水層を酢酸エチル (10 mL) で抽出し、酢酸エチル層を、NaOH 溶液 1M およびブライン (7:1、2 $\times$ 8 mL) の混合物で洗浄した。組み合わせた水層を濃塩酸で pH 1 に酸性化した後、水層を、CH₂Cl₂ (3 $\times$ 10 mL) および酢酸エチル (2 $\times$ 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、*fc* (ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸 0.2%) によって精製した。無色の固形物、収率 41 mg (48%)。R_f = 0.42 (ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸 6:4:0.1、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.14 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.35–1.41 (m, 15H), 1.84 (q, 1H), 2.00 (dd, 1H), 2.27 (dd, 1H), 2.32–2.40 (m, 1H), 2.77–2.84 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.27 (t, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.59 (dd, 1H), 5.22 (t, 1H), 7.18 (d, 1H). COOH はスペクトル中で見られない。LC-MS

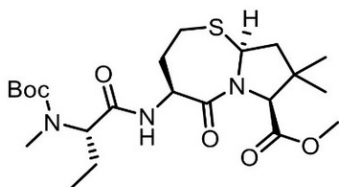
: $m/z = 458.10$ (calcd. 458.23 for $C_{21}H_{36}N_3O_6S^+ [M+H^+]$).

【0368】

実施例53: メチル(4*S*, 7*S*, 9*aS*)-4-[(2*S*)-2-{[(*tert*-ブトキシ)カルボニル](メチル)アミノ}ブタンアミド]-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-*b*][1, 3]チアゼピン-7-カルボキシレート(37*c*)

【0369】

【化101】



10

【0370】

化合物35(406mg、0.481mmol、1.10当量)を、ジオキサン中のHCl(4M、2.4mL、9.62mmol、20.0当量)で処理し、40℃で2時間撹拌した。完了後、すべての揮発性物質を減圧下で除去した。

20

【0371】

N₂雰囲気下で、結果として生じるアミン36、(2*S*)-2-{[(*tert*-ブトキシ)カルボニル](メチル)アミノ}ブタン酸(95mg、0.437mmol、1.00当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(80mg、0.524mmol、1.20当量)、および4-メチルモルホリン(144μL、3.00当量)を、乾燥DMF(2.0mL)に溶解し、0℃に冷却した。EDC·HCl(101mg、0.524mmol、1.20当量)を添加し、結果として生じる混合物を、0℃で30分間撹拌し、その後、室温で20時間撹拌した。完了後、水(10mL)を添加し、酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。組み合わせた有機層を、飽和NaHCO₃溶液(2×10mL)、クエン酸溶液(5%、2×10mL)、水(10mL)、およびブライン(10mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を*fc*(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製した。無色の樹脂、定量的収率。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 0.89(t, 3H), 1.09–1.16(m, 6H), 1.47(s, 9H), 1.66(s, 1H), 1.86–2.04(m, 3H), 2.27(dd, 2H), 2.76(s, 3H), 2.84(d, 1H), 3.21–3.30(m, 1H), 3.77(s, 3H), 4.26(s, 1H), 4.55(dd, 1H), 5.16(d, 1H), 7.34(d, 1H). CHCH₃はスペクトル中で見られない。LC-MS: $m/z = 472.15$ (calcd. 472.25 for $C_{22}H_{38}N_3O_6S^+ [M+H^+]$).

30

【0372】

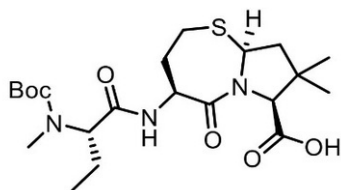
実施例54: (4*S*, 7*S*, 9*aS*)-4-[(2*S*)-2-{[(*tert*-ブトキシ)カルボニル](メチル)アミノ}ブタンアミド]-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-*b*][1, 3]チアゼピン-7-カルボン酸(14*c*)

40

【0373】

50

【化102】



【0374】

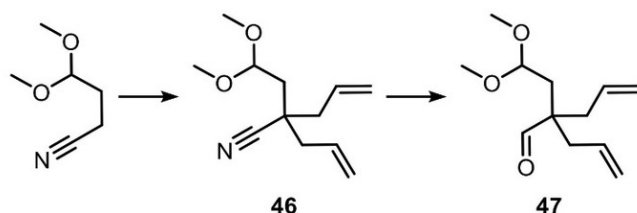
水酸化リチウム溶液（1M、848 μ L、0.848 mmol、2.00当量）を、THF（848 μ L）に溶解したメチルエステル37c（200mg、0.424 mmol、1.00当量）の溶液に室温で添加した。結果として生じるエマルジョンを40℃で39時間攪拌した。16時間および22時間後に、水酸化リチウム一水和物（18mg、0.424 mmol、1.00当量）をそれぞれ添加した。完了後、Et₂O（12mL）を添加し、NaOH溶液1Mとブライン（10：2、3×12mL）の混合物で洗浄した。組み合わせた水層をEt₂O（12mL）で抽出し、Et₂O層を、NaOH溶液1Mとブライン（10：2、2×12mL）の混合物で洗浄した。組み合わせた水層を濃塩酸でpH1に酸性化した後、水層を、CH₂Cl₂（3×10mL）および酢酸エチル（2×10mL）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、fc（ヘキサン／酢酸エチル／ギ酸0.2%）によって精製した。無色の樹脂、収率134mg（69%）。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）： δ （ppm）=0.88（t, 3H），1.17（s, 3H），1.20（s, 3H），1.47（s, 9H），1.66（s, 1H），1.87–2.03（m, 3H），2.21–2.32（m, 2H），2.77（s, 3H），2.79–2.87（m, 1H），3.24（t, 1H），4.25（s, 1H），4.49–4.67（m, 2H），5.21（t, 1H），7.38（d, 1H）。COOHはスペクトル中で見られない。LC-MS：m/z=458.20（calcd. 458.23 for C₂₁H₃₆N₃O₆S⁺ [M+H⁺]）。

【0375】

アルデヒド47の調製のための合成スキーム

【0376】

【化103】

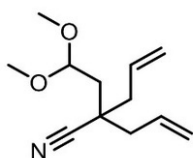


【0377】

実施例55：2-（2,2-ジメトキシエチル）-2-（プロプ-2-エン-1-イル）
ペント-4-エンニトリル（46）

【0378】

【化104】



【0379】

N_2 雰囲気下で、THF／ヘプタン／エチルベンゼン中のLDA（2M、34.1mL、68.1mmol、2.20当量）を、4,4-ジメトキシブタンニトリルの溶液に−78℃で滴下した。30分後、臭化アリル（6.70mL、77.4mmol、2.50当量）を、−78℃でゆっくりと添加した。−78℃で1時間攪拌した後、攪拌を室温で16時間継続した。混合物を、 NH_4Cl （300mL）の飽和溶液に慎重に注ぎ、 CH_2Cl_2 （3×200mL）で抽出した。有機層を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、真空中で濃縮した。残渣をfc（ヘキサン／酢酸エチル）によって精製した。無色の液体、収率3.41mg（53%）。 $R_f=0.65$ （ヘキサン／酢酸エチル8：2、 $KMnO_4$ 染色）。 ^1H NMR（400MHz, $CDCl_3$ ）： δ （ppm）=1.85（d, 2H），2.36–2.42（m, 4H），3.37（s, 6H），4.63（t, 1H），5.20（dq, 2H），5.25（ddt, 2H），5.78–5.90（m, 2H, $-CH=CH_2$ ）。LC-MS： $m/z=210.10$ （calcd. 210.15 for $C_{12}H_{20}NO_2^+ [M+H^+]$ ）。

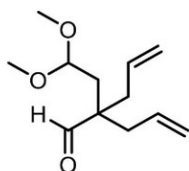
10

【0380】

実施例56：2-（2,2-ジメトキシエチル）-2-（プロプ-2-エン-1-イル）
ペント-4-エンール（47）

【0381】

【化105】



20

【0382】

N_2 雰囲気下で、ヘキサン中のDIBAL-H（1M、6.21mL、6.21mmol、1.30当量）を、45分かけて乾燥 CH_2Cl_2 （1.00mL）中のニトリル46（1.00g、4.78mmol、1.00当量）の溶液に−78℃で滴下した。−78℃で2時間攪拌した後、攪拌を0℃で2時間継続した。その後、飽和 NH_4Cl 溶液（7.5mL）、飽和酒石酸ナトリウムカリウム溶液（11mL）、および Et_2O （35mL）を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。Celite（登録商標）パッドに通して濾過した後、有機溶媒を真空中で除去した。水相を CH_2Cl_2 （3×30mL）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（30mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、fc（シクロヘキサン／酢酸エチル）によって精製した。無色の液体、収率0.766g（76%）。 $R_f=0.65$ （ヘキサン／酢酸エチル8.5：1.5、 $KMnO_4$ 染色）。 ^1H NMR（400MHz, $CDCl_3$ ）： δ （ppm）=1.87（d, 2H），2.20（ddt, 2H），2.35（ddt, 2H），3.30（s, 6H），4.39（t, 1H），5.07–5.12（m, 2H），5.13（tq, 2H），5.70（dddd, 2H），9.42（s, 1H）。LC-MS： $m/z=181.00$ （calcd. 181.12 for $C_{11}H_{17}O_2^+ [M-H_3C-O^-]$ ）。

30

40

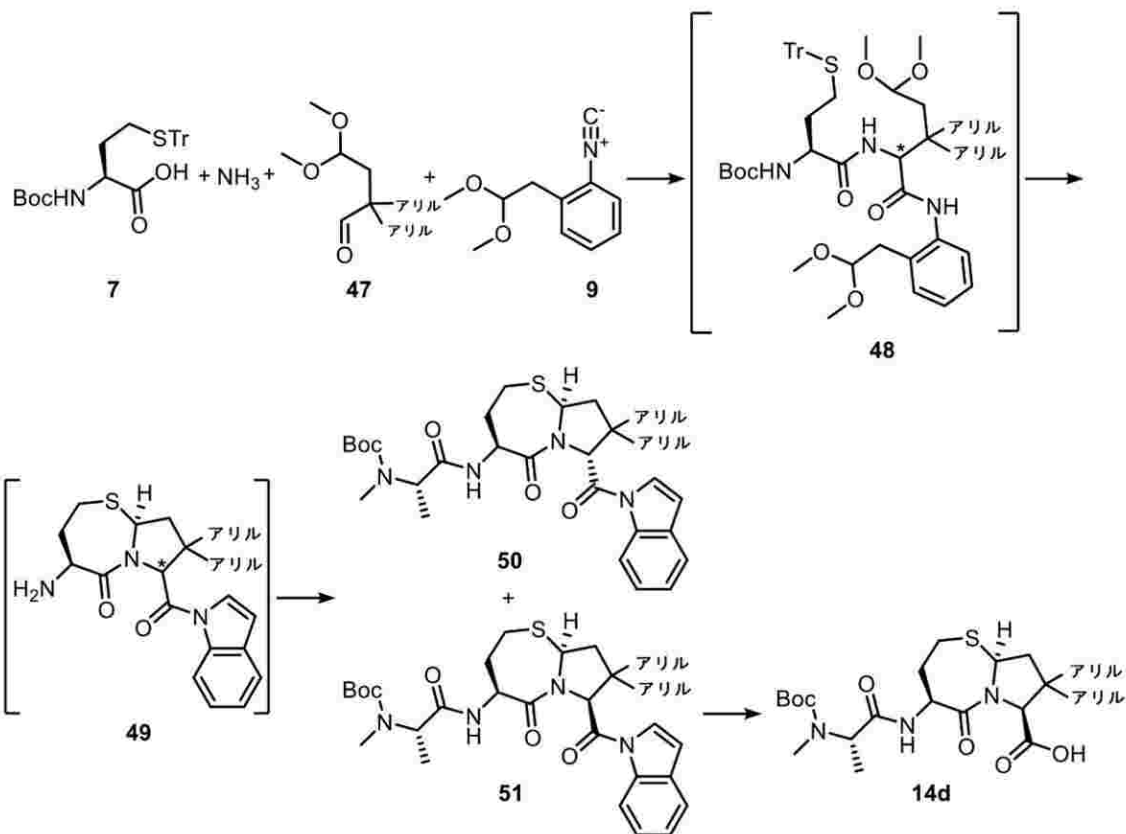
【0383】

カルボン酸14dの調製のための合成スキーム

【0384】

50

【化 106】

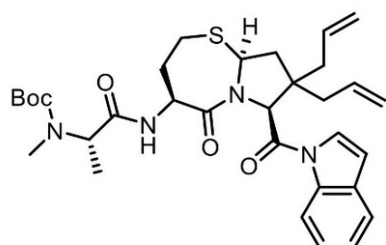


【0385】

実施例 57: *tert*-ブチル N-[(1*S*)-1-{[(4*S*, 7*S*, 9*aS*)-7-(1*H*-インドール-1-カルボニル)-5-オキソ-8, 8-ビス(プロパ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロピロロ[2, 1-*b*][1, 3]チアゼピン-4-イル]カルバモイル}エチル]-N-メチルカルバメート (51)

【0386】

【化 107】



【0387】

2, 2, 2-トリフルオロエタノール (3.4 mL) 中の N-(*tert*-ブトキシカルボニル)-S-トリチル-L-ホモシステイン (2.00 g、4.19 mmol、1.00 当量)、アルデヒド 47 (888 mg、4.19 mmol、1.00 当量)、1-(2, 2-ジメトキシエチル)-2-イソシアノベンゼン 9 (800 mg、4.19 mmol、1.00 当量)、および MeOH 中の NH₃ (7 M、1.20 mL、8.37 mmol、2.00 当量) の混合物を、80℃でマイクロ波照射下にて攪拌した。30 分後、すべての揮発性物質を減圧下で除去した。

【0388】

残渣を、40℃で 2 時間、ジオキサン中の HCl (4 M、10.5 mL、41.8 mmol、10 当量) と反応させた。

10

20

30

40

50

ol、10.0当量)で処理した。その後、すべての揮発性物質を減圧下で除去した。

【0389】

アミン49、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-アラニン(1.02g、5.02mmol、1.20当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(931mg、5.44mmol、1.30当量)、およびN-メチルモルホリン(1.38mL、12.6mmol、3.00当量)を、乾燥THF(20mL)に溶解し、0℃に冷却した。EDC・HCl(1.04g、5.44mmol、1.30当量)を添加した。0℃で30分間攪拌した後、攪拌を室温で16時間継続した。すべての揮発性物質を真空中で除去し、残渣を酢酸エチル(150mL)に溶解した。有機層を、NaOH溶液(1M、50mL)、HCl溶液(1M、50mL)、水(50mL)、およびブライン(25mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をfc(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製した。

【0390】

異性体1：黄色がかった固形物、収率617mg(25%)。R_f=0.63(ヘキサン/酢酸エチル6:4)。

【0391】

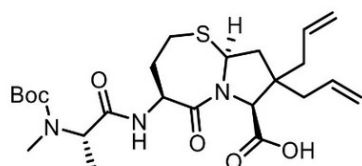
異性体2：茶色固形物、収率868mg(35%)。R_f=0.49(ヘキサン/酢酸エチル6:4)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ(ppm)=1.33(d, 3H), 1.42(s, 9H), 1.91-2.01(m, 2H), 2.08-2.21(m, 2H), 2.24-2.36(m, 3H), 2.43(dd, 1H), 2.70-2.92(m, 4H), 3.29(ddd, 1H), 4.61(ddd, 1H), 4.92(dd, 1H), 4.98(dd, 1H), 5.18-5.25(m, 2H), 5.31-5.36(m, 2H), 5.53-5.65(m, 1H), 5.82-5.95(m, 1H), 6.68(d, 1H), 7.27-7.36(m, 3H), 7.56(d, 1H), 7.62(d, 1H), 8.57(d, 1H)。CHCH₃はスペクトル中で見られない。LC-MS:m/z=595.20(calcd. 595.25 for C₃₂H₄₃N₄O₅S⁺[M+H⁺])。

【0392】

実施例58:(4S, 7S, 9aS)-4-[(2S)-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル](メチル)アミノ}プロパンアミド]-5-オキソー-8, 8-ビス(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-カルボン酸(14d)

【0393】

【化108】



【0394】

インドールアミド51(250mg、0.420mmol、1.00当量)をメタノール(5.0mL)に溶解し、NaOH水溶液(1M、1.26mL、1.26mmol、3.00当量)を添加した。結果として生じる混合物を、30℃で3時間攪拌した後、メタノールを真空中で除去した。Et₂O(10mL)を添加し、NaOH溶液(1M、3×15mL)で洗浄した。組み合わせたNaOH層をEt₂O(2×10mL)で抽出した後、水層を濃塩酸でpH1に酸性化し、CH₂Cl₂(2×10mL、1×20mL)およびEtOAc(1×20mL)で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をfc(0.2%のHCOOHを含むヘキサン/酢酸

エチル)によって精製した。無色固形物、収率 81 mg (39%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.35 (d, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.92 (q, 1H), 2.01 (dd, 1H), 2.15 (dd, 3H), 2.23–2.31 (m, 1H), 2.37 (dd, 2H), 2.75–2.87 (m, 4H), 3.18–3.31 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.58 (dd, 1H), 5.05–5.22 (m, 5H), 5.67–5.86 (m, 2H), 7.37 (s, 1H)。LC-MS: m/z = 496.20 (calcd. 496.25 for C₂₄H₃₈N₃O₆S⁺ [M+H⁺])。

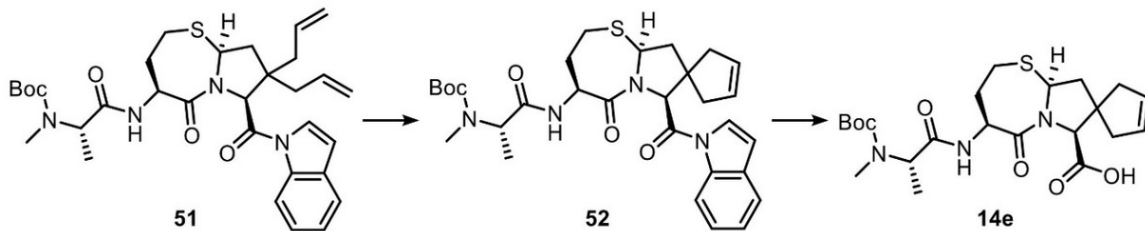
【0395】

カルボン酸 14e の調製のための合成スキーム

10

【0396】

【化109】



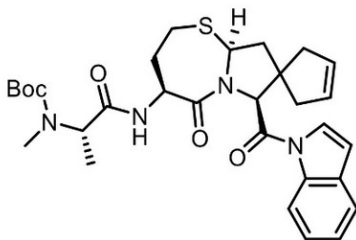
20

【0397】

実施例 59: tert-ブチル N-[(1S)-1-{[(4'S, 7'S, 9'aS)-7'-(1H-インドール-1-カルボニル)-5'-オキソ-3', 4', 5', 7', 9', 9'a-ヘキサヒドロ-2'H-スピロ[シクロペンタン-1, 8'-ピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン]-3-エン-4'-イル]カルバモイル}エチル]-N-メチルカルバメート (52)

【0398】

【化110】



30

【0399】

N₂ 雰囲気下で、Grubbs Catalyst (登録商標) 1st Generation (71 mg、0.086 mmol、0.125 当量) を乾燥 1, 2-ジクロロエタン中のインドール 51 (5.78 mL) の溶液に添加し、結果として生じる混合物を還流で 4 日間攪拌した。4 時間、8 時間、23 時間、27 時間、39 時間、51 時間、63 時間、75 時間、および 87 時間後、Grubbs Catalyst (登録商標) 1st Generation (71 mg、0.086 mmol、0.125 当量) をそれぞれ添加した。すべての揮発性物質を真空中で除去し、結果として生じる残渣を fc (ヘキサン/酢酸エチル) によって精製した。

40

【0400】

異性体 1: 茶色固形物、収率 37 mg (10%)。R_f = 0.33 (ヘキサン/酢酸エチル 6:4)。

【0401】

50

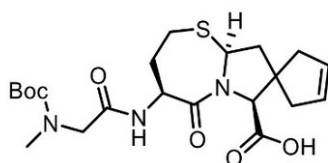
異性体 2：茶色固形物、収率 86 mg (22%)。R_f = 0.21 (ヘキサン／酢酸エチル 6：4)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.34 (d, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.68 (s, 2H), 1.95 (q, 1H), 2.18–2.29 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.50–2.63 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.85–2.93 (m, 1H), 3.30 (dd, 1H), 4.61 (d, 1H), 5.20–5.26 (m, 2H), 5.60–5.65 (m, 1H), 5.69–5.75 (m, 1H), 6.66 (t, 1H), 7.32 (ddtd, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.56 (d, 1H)。LC-MS : m/z = 567.25 (calcd. 567.26 for C₃₀H₃₉N₄O₅S⁺ [M+H⁺])。 10

【0402】

実施例 60：(4'S, 7'S, 9'aS) - 4' - (2 - {[(tert-ブトキシ)カルボニル] (メチル)アミノ} アセトアミド) - 5' - オキソ - 3', 4', 5', 7', 9', 9'a - ヘキサヒドロ - 2'H - スピロ [シクロペンタン - 1, 8' - ピロロ [2, 1-b] [1, 3] チアゼピン] - 3 - エン - 7' - カルボン酸 (14e)

【0403】

【化111】



20

【0404】

インドールアミド 52 (86 mg、0.152 mmol、1.00 当量) をメタノール (1.84 mL) に溶解し、NaOH 水溶液 (1M、456 μL、0.456 mmol、3.00 当量) を添加した。結果として生じる混合物を 40℃ で 2 日間攪拌した後、メタノールを真空中で除去した。Et₂O (10 mL) を添加し、NaOH 溶液 (1M、3 × 10 mL) で洗浄した。組み合わせた NaOH 層を Et₂O (2 × 10 mL) で抽出した後、水層を濃塩酸で pH 1 に酸性化し、CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) および EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を fc (0.2% の HCOOH を含むヘキサン／酢酸エチル) によって精製した。無色の固形物、収率 48 mg (68%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.34 (d, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.93 (t, 1H), 2.15 (ddd, 1H), 2.22–2.36 (m, 4H), 2.46 (ddd, 1H), 2.73 (d, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.25 (t, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.63 (t, 1H), 5.18 (td, 1H), 5.60–5.66 (m, 1H), 5.68–5.74 (m, 1H), 7.40 (s, 1H)。 30

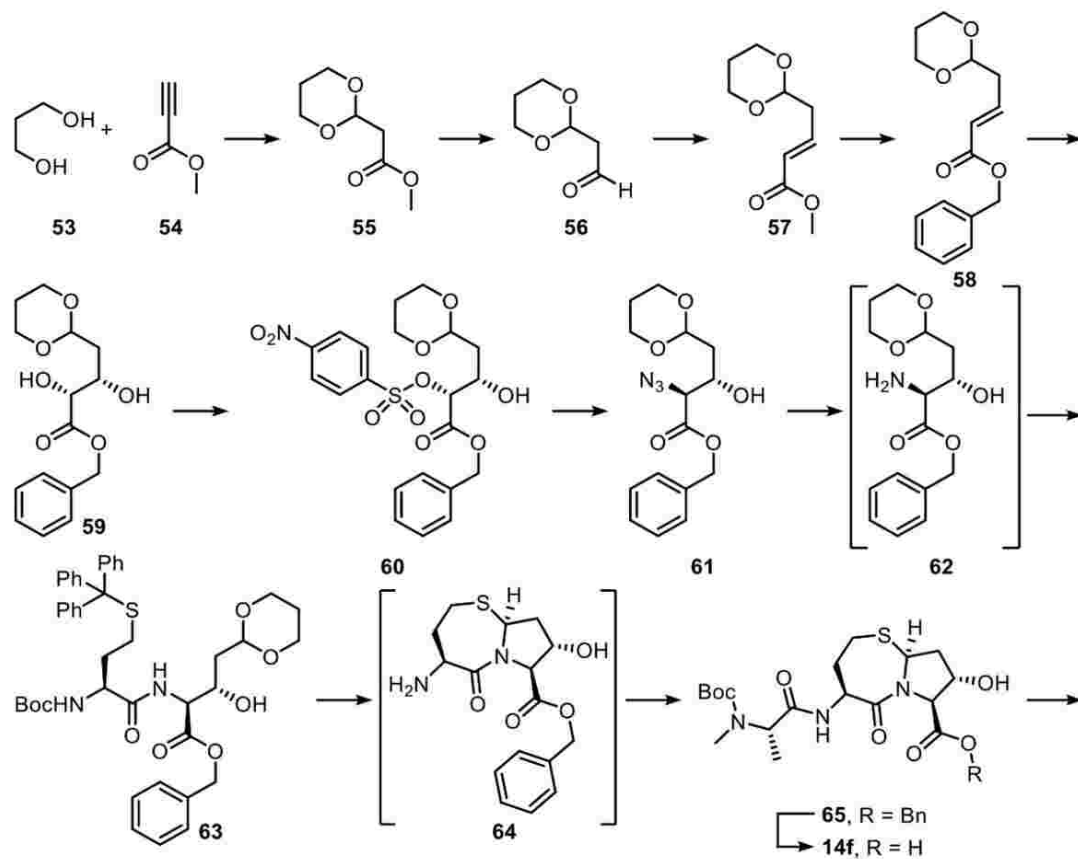
【0405】

カルボン酸 14f の調製のための合成スキーム

【0406】

40

【化 1 1 2】



10

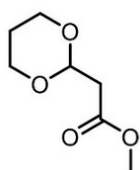
20

【 0 4 0 7】

実施例 6 1 : メチル 2 - (1 , 3 - ジオキサン - 2 - イル) アセテート (5 5)

【 0 4 0 8】

【化 1 1 3】



30

【 0 4 0 9】

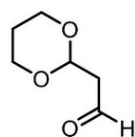
化合物 5 5 を、確立されている文献の手順に従って調製した ; G o b b i , L . ; J a e s c h k e , G . ; R o d r i g u e z S . , R o s a M . ; S t e w a r d , L .
A p p l i c a t i o n : W O 2 0 1 0 0 3 1 7 3 5 A 1 を参照のこと。

【 0 4 1 0】

実施例 6 1 : 2 - (1 , 3 - ジオキサン - 2 - イル) アセトアルデヒド (5 6)

【 0 4 1 1】

【化 1 1 4】



40

【 0 4 1 2】

50

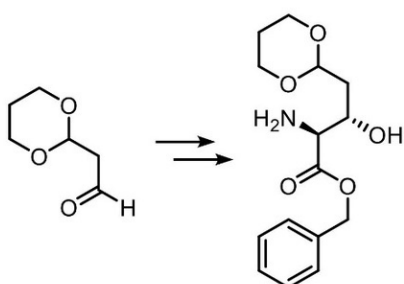
N₂雰囲気下で、ヘキサン中のDIBAL-H（1M、5.91mL、5.91mmol、1.10当量）を、30分かけて乾燥CH₂Cl₂（11.2mL）中のエステル55（860mg、4.78mmol、5.37当量）の溶液に−78℃で滴下した。−78℃で1.5時間攪拌した後、飽和酒石酸ナトリウムカリウム溶液（12.5mL）を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。2つの層を分離し、水相をCH₂Cl₂（3×20mL）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（20mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣をf c（ヘキサン／酢酸エチル）によって精製した。無色の液体、収率356mg（50%）。分析データは文献に対応する。

【0413】

実施例62：ベンジル（2S, 3S）-2-アミノ-4-（1,3-ジオキサン-2-イル）-3-ヒドロキシブタノエート（62）

【0414】

【化115】



【0415】

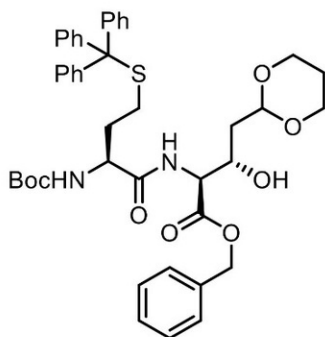
化合物62を、確立されている文献の手順に従って調製した；Boger, D. L. ; Schule G. J. Org. Chem. 1998, 63, 6421-6424を参照のこと。

【0416】

実施例63：ベンジル（2S, 3S）-2-〔（2S）-2-〔〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕アミノ〕-4-〔（トリフェニルメチル）スルファニル〕ブタンアミド〕-4-（1,3-ジオキサン-2-イル）-3-ヒドロキシブタノエート（63）

【0417】

【化116】



【0418】

PPh₃（270mg、1.03mmol、2.00当量）を、THF（1.80mL）および水（93μL）に溶解したアジド61（166mg、0.515mmol、1.00当量）に添加した。結果として生じる混合物を50℃で16時間攪拌した後、すべての揮発性物質を真空中で除去した。

【0419】

N₂雰囲気下で、アミン62、カルボン酸7（246mg、0.515mmol、1.

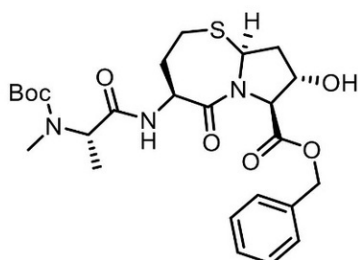
0.0当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(95mg、0.618mmol、1.20当量)、およびN-メチルモルホリン(170μL、1.55mmol、3.00当量)を、乾燥THF(1.84mL)に溶解し、0℃に冷却した。EDC・HCl(119mg、0.618mmol、1.20当量)を添加し、結果として生じる混合物を0℃で30分間攪拌し、その後、室温で16時間攪拌した。完了後、酢酸エチル(30mL)を添加し、飽和NaHCO₃溶液(2×10mL)、クエン酸溶液(5%、2×10mL)、水(10mL)、およびブライン(10mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、fc(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製した。無色の固形物、収率235mg(60%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 1.40(s, 9H), 1.69–1.88(m, 4H), 1.98–2.11(m, 2H), 2.16–2.32(m, 2H), 3.67–3.78(m, 2H), 3.98(s, 1H), 4.03–4.10(m, 2H), 4.18–4.24(m, 1H), 4.51–4.58(m, 1H), 4.66–4.75(m, 2H), 5.14(d, 1H), 5.19(d, 1H), 6.86(d, 1H), 7.16–7.22(m, 3H), 7.23–7.30(m, 7H), 7.31–7.35(m, 4H), 7.37–7.41(m, 6H). LC-MS: m/z = 777.30(calcd. 777.32 for C₄₃H₅₀N₂NaO₈S⁺ [M+Na⁺]).

【0420】

実施例64: ベンジル(4S, 7S, 8S, 9aS)–4–[(2S)–2–{[(tert-ブトキシ)カルボニル](メチル)アミノ}プロパンアミド]–8–ヒドロキシ–5–オキソ–オクタヒドロピロロ[2,1-b][1,3]チアゼピン–7–カルボキシレート(65)

【0421】

【化117】



【0422】

1,4-ジオキサン(1.47mL)に溶解した化合物63(222mg、0.294mmol、1.00当量)を、ジオキサン中のHCl(4M、1.47mL、5.88mmol、20.0当量)で処理し、40℃で2時間攪拌した。完了後、すべての揮発性物質を減圧下で除去した。

【0423】

N₂雰囲気下で、結果として生じるアミン64、N-(tert-ブトキシカルボニル)–N-メチル–L-アラニン(60mg、0.294mmol、1.00当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(54mg、0.353mmol、1.20当量)、および4-メチルモルホリン(97μL、0.882mmol、3.00当量)を、乾燥DMF(1.37mL)に溶解し、0℃に冷却した。EDC・HCl(68mg、0.353mmol、1.20当量)を添加し、結果として生じる混合物を、0℃で30分間攪拌し、その後、室温で15時間攪拌した。完了後、水(30mL)を添加し、酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。組み合わせた有機層を、飽和NaHCO₃溶液(2×10mL)、クエン酸溶液(5%、2×10mL)、水(10mL)、およびブライン(10mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、fc(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製した。黄色の樹脂、収率67mg(4

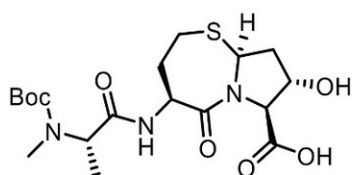
3%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.32 (d, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.84–1.91 (m, 1H), 2.05–2.14 (m, 1H), 2.19–2.28 (m, 1H), 2.48–2.57 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.79–2.85 (m, 1H), 3.21–3.39 (m, 2H), 4.51–4.59 (m, 2H), 4.68 (s, 1H), 5.14–5.23 (m, 2H), 5.30–5.35 (m, 1H), 7.29–7.38 (m, 6H). LC-MS: m/z = 522.25 (calcd. 522.23 for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]).

【0424】

実施例65: (4S, 7S, 8S, 9aS) - 4 - [(2S) - 2 - {[(tert-ブトキシ)カルボニル] (メチル)アミノ}プロパンアミド] - 8 - ヒドロキシ - 5 - オキソオクタヒドロピロロ [2, 1-b] [1, 3]チアゼピン - 7 - カルボン酸 (14f)

【0425】

【化118】



【0426】

水酸化リチウム溶液 (1M、255 μL 、0.255 mmol、2.00当量) を、THF (255 μL) に溶解したエステル65 (67 mg、0.127 mmol、1.00当量) の溶液に室温で添加した。結果として生じるエマルジョンを40°Cで15時間攪拌した。完了後、 Et_2O (10 mL) を添加し、NaOH溶液1Mとブラインの混合物 (8:2、3 $\times$ 10 mL) で洗浄した。組み合わせた水層を Et_2O (10 mL) で抽出し、 Et_2O 層を、NaOH溶液1Mとブラインの混合物 (8:2、2 $\times$ 10 mL) で洗浄した。組み合わせた水層を濃塩酸でpH1に酸性化した後、水層を、 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 10 mL) および酢酸エチル (2 $\times$ 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、fc (ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸0.2%) によって精製した。黄色の樹脂、収率32 mg (59%)。

【0427】

二量体18b-kの調製のための合成スキーム

【0428】

10

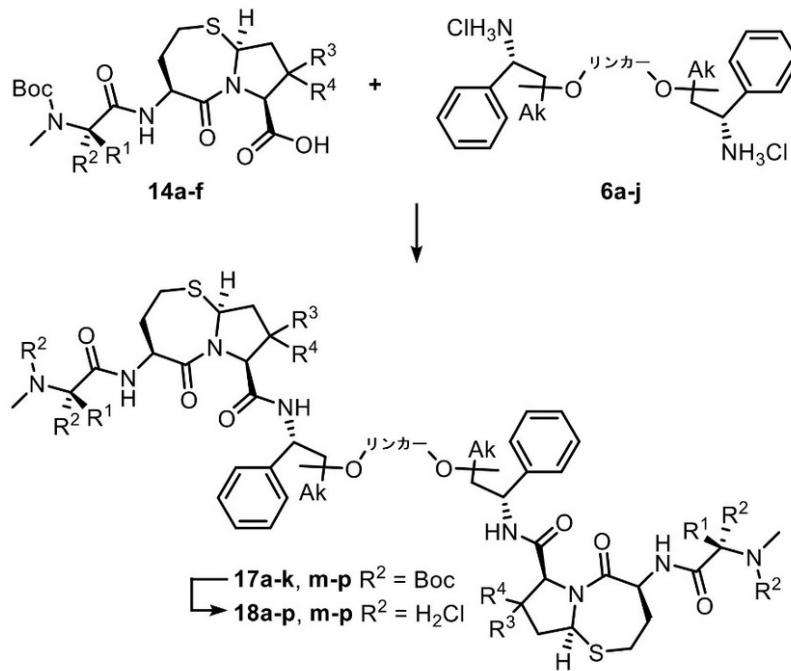
20

30

40

50

【化 1 1 9】

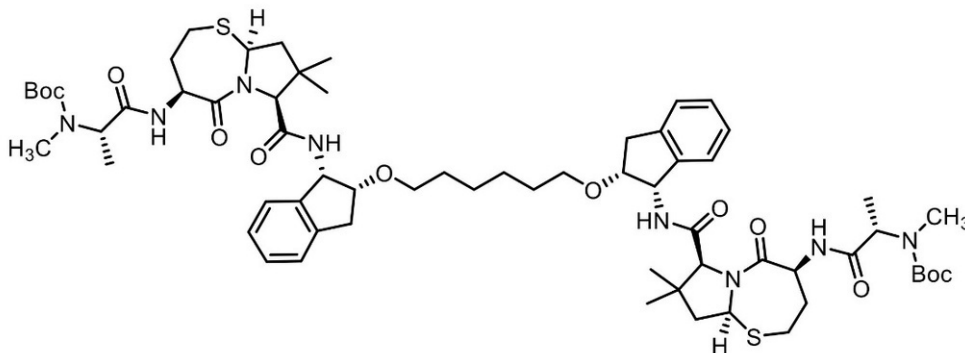


【0 4 2 9】

実施例 66: tert-ブチル [(2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-{[(1S, 2R)-2-{(6-{[(1S, 2R)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-4-アミノ-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-イル]カルボニル}アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}ヘキシル)オキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル)-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]アミノ}-1-オキソプロパン-2-イル] (メチル)カルバメート (17b) の調製

【0 4 3 0】

【化 1 2 0】



【0 4 3 1】

化合物を基本手順 B に従って調製した。白色固形物、収率 49 mg (62%)。R_f = 0.64 (酢酸エチル/メタノール 10:0.5、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) = 1.14 (s, 12H), 1.31 (d, 4H), 1.36 (d, 6H), 1.47 (s, 18H), 1.49–1.56 (m, 4H), 1.80 (dd, 2H), 1.89–2.00 (m, 2H), 2.19–2.27 (m, 2H), 2.30 (dd, 2H), 2.81–2.86 (m,

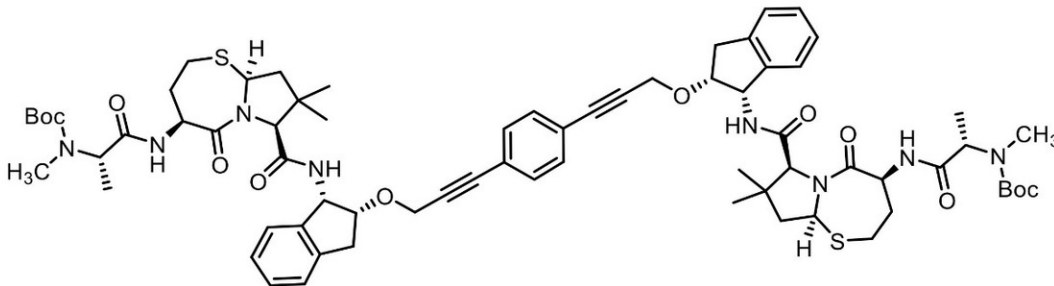
8 H), 3.05 (d, 4 H), 3.27 (d, 2 H), 3.40–3.52 (m, 4 H), 4.22 (q, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 4.64 (d, 4 H), 5.38–5.48 (m, 4 H), 7.15–7.25 (m, 6 H), 7.30–7.35 (m, 2 H), 7.92 (d, 2 H). C(O)NHはスペクトル中で見られない。LC-MS: $m/z = 1231.65$ (calcd. 1231.65 for $C_{64}H_{95}N_8O_{12}S_2^+ [M+H^+]$).

【0432】

実施例67: tert-ブチル [(2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-{[(1S, 2R)-2-({3-[4-(3-{[(1S, 2R)-1-({[(4S, 7S, 9aS)-4-アミノ-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ [2, 1-b] [1, 3] チアゼピン-7-イル] カルボニル} アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] オキシ} プロプ-1-イン-1-イル) フェニル] プロプ-2-イン-1-イル} オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] カルバモイル}-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ [2, 1-b] [1, 3] チアゼピン-4-イル] アミノ}-1-オキソプロパン-2-イル] (メチル) カルバメート (17c) の調製

【0433】

【化121】



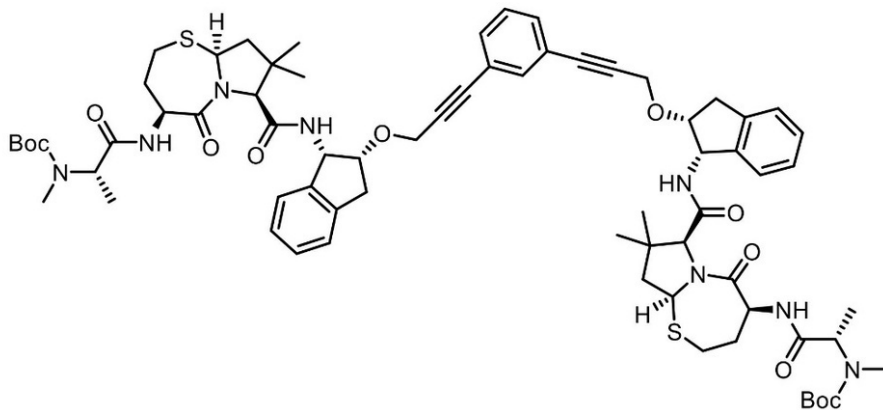
【0434】

化合物を基本手順Bに従って調製した。白色固形物、収率57mg (66%)。 $R_f = 0.56$ (酢酸エチル/メタノール10:0.5、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 1.16 (d, 12 H), 1.33 (d, 6 H), 1.46 (s, 18 H), 1.81 (dd, 2 H), 1.98–2.10 (m, 2 H), 2.23 (dd, 2 H), 2.32 (dd, 2 H), 2.78–2.89 (m, 8 H), 3.11 (dd, 2 H), 3.20 (dd, 2 H), 3.26–3.31 (m, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 4.40 (d, 2 H), 4.47 (d, 2 H), 4.56 (q, 2 H), 4.65 (dd, 2 H), 5.42–5.52 (m, 4 H), 7.22 (ddt, 6 H), 7.33 (d, 2 H), 7.43 (s, 4 H), 7.86 (d, 2 H), 8.07 (d, 2 H,)。CHCH₃はスペクトル中で見られない。LC-MS: $m/z = 1299.45$ (calcd. 1299.62 for $C_{70}H_{91}N_8O_{12}S_2^+ [M+H^+]$).

【0435】

実施例68: tert-ブチル [(2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-{[(1S, 2R)-2-({3-[3-(3-{[(1S, 2R)-1-({[(4S, 7S, 9aS)-4-アミノ-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ [2, 1-b] [1, 3] チアゼピン-7-イル] カルボニル} アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] オキシ} プロプ-1-イン-1-イル) フェニル] プロプ-2-イン-1-イル} オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] カルバモイル}-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ [2, 1-b] [1, 3] チアゼピン-4-イル] アミノ}-1-オキソプロパン-2-イル] (メチル) カルバメート

(17d) の調製
 【0436】
 【化122】



10

【0437】

化合物を基本手順Bに従って調製した。白色固形物、収率57mg(68%)。R_f=0.54(酢酸エチル/メタノール10:0.5、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ(ppm)=1.14(s, 6H), 1.16(s, 6H), 1.33(d, 6H), 1.45(s, 18H), 1.81(dd, 2H), 1.98–2.10(m, 2H), 2.19–2.26(m, 2H), 2.31(dd, 2H), 2.77–2.88(m, 8H), 3.12(dd, 2H), 3.19(dd, 2H), 3.26–3.30(m, 2H), 4.29(s, 2H), 4.39(d, 2H), 4.46(d, 2H), 4.53–4.58(m, 2H), 4.64(dd, 2H), 5.41–5.52(m, 4H), 7.22(dt, 6H), 7.31–7.37(m, 3H), 7.44(d, 2H), 7.51(s, 1H), 7.86(d, 2H), 8.07(d, 2H)。CHCH₃はスペクトル中で見られない。LC-MS: m/z=1299.60(calcd. 1299.62 for C₇₀H₉₁N₈O₁₂S₂⁺[M+H⁺])。

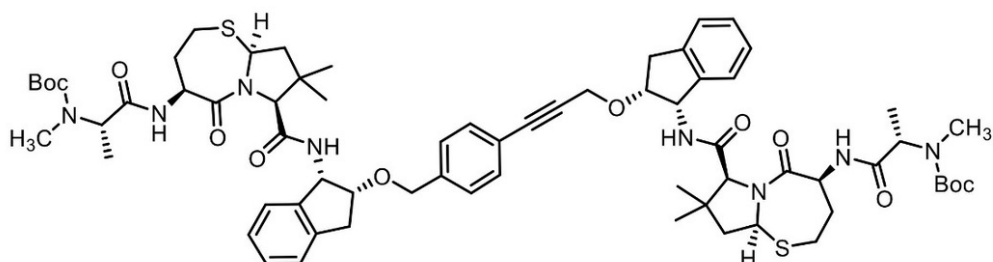
20

【0438】

実施例69: tert-ブチル[(2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-{[(1S, 2R)-2-{[4-(3-{[(1S, 2R)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-4-アミノ-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-イル]カルボニル}アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}プロプ-1-イン-1-イル)ベンジル]オキシ}-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル}-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]アミノ}-1-オキソプロパン-2-イル](メチル)カルバメート(17e)の調製

【0439】

【化123】



40

50

【0440】

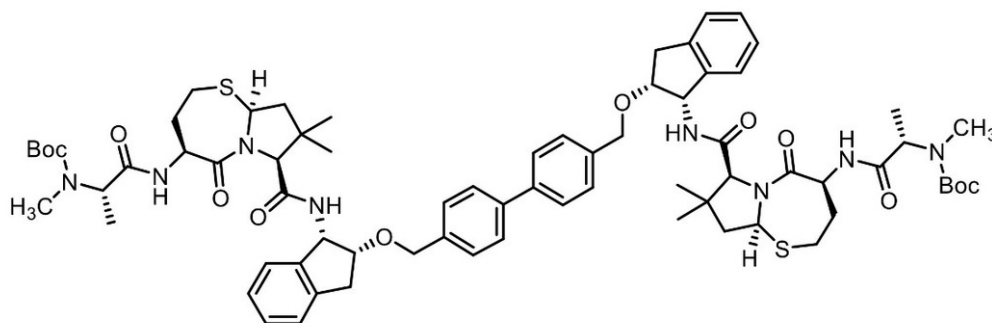
化合物を基本手順Bに従って調製した。白色固形物、収率53mg (65%)。R_f=0.43 (酢酸エチル/メタノール10:0.5、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ (ppm) = 1.09–1.17 (m, 12H, C(CH₃)₂), 1.28–1.35 (m, 6H), 1.42–1.48 (m, 18H), 1.58–1.68 (m, 1H), 1.72–1.85 (m, 2H), 1.94–2.11 (m, 2H), 2.18–2.26 (m, 1H), 2.31 (dt, 2H), 2.48–2.57 (m, 1H), 2.76–2.86 (m, 8H), 3.04–3.23 (m, 5H), 4.24–4.30 (m, 2H), 4.34–4.47 (m, 3H), 4.52–4.67 (m, 5H), 5.38–5.51 (m, 4H), 7.19–7.34 (m, 10H), 7.39 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.06 (d, 1H)。CHCH₃はスペクトル中に見られない。LC-MS: m/z = 1275.55 (calcd. 1275.62 for C₆₈H₉₁N₈O₁₂S₂⁺ [M+H⁺])。 10

【0441】

実施例70: tert-ブチル [(2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-{[(1S, 2R)-2-(4-{4-({[(1S, 2R)-1-({[(4S, 7S, 9aS)-4-アミノ-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-イル]カルボニル}アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}メチル)フェニル]ベンジル}オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル}-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]アミノ}-1-オキソプロパン-2-イル] (メチル)カルバメート (17f) の調製 20

【0442】

【化124】



【0443】

化合物を基本手順Bに従って調製した。白色固形物、収率42mg (49%)。R_f=0.63 (酢酸エチル/メタノール10:0.5、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ (ppm) = 1.13 (s, 12H), 1.30 (d, 6H), 1.43 (s, 18H), 1.58–1.70 (m, 2H), 1.76 (dd, 2H), 1.93–2.00 (m, 2H), 2.30 (dd, 2H), 2.46–2.54 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 3.07 (dd, 2H), 3.14–3.23 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 4.36–4.41 (m, 2H), 4.46–4.67 (m, 8H), 5.41 (t, 2H), 5.48 (dd, 2H), 7.18–7.27 (m, 6H), 7.33 (d, 2H), 7.37 (d, 4H), 7.56 (d, 4H), 7.74 (d, 2H), 8.03 (d, 2H)。LC-MS: m/z = 1327.85 (calcd. 1327.65 for C₇₂H₉₅N₈O₁₂S₂⁺ [M+H⁺])。 40

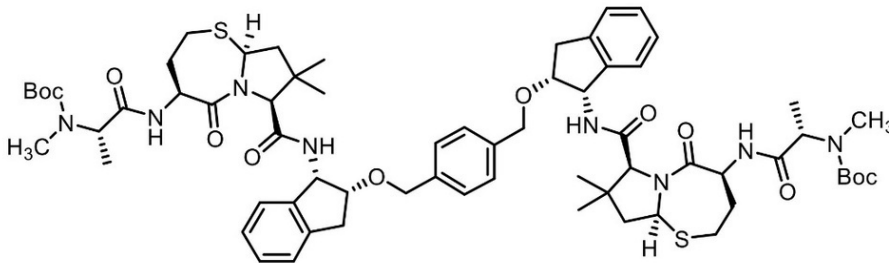
【0444】

実施例71: tert-ブチル [(2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-{[(1S, 2R)-2-(4-{4-({[(1S, 2R)-1-({[(4S, 7S, 9aS)-4-アミノ-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-イル]カルボニル}アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}メチル)フェニル]ベンジル}オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル}-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]アミノ}-1-オキソプロパン-2-イル] (メチル)カルバメート (17f) の調製 50

(1S, 2R) - 2 - { [4 - ({ [(1S, 2R) - 1 - ({ [(4S, 7S, 9aS) - 4 - アミノ - 8, 8 - ジメチル - 5 - オキソオクタヒドロピロロ [2, 1 - b] [1, 3] チアゼピン - 7 - イル] カルボニル } アミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 2 - イル] オキシ } メチル) ベンジル] オキシ } - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] カルバモイル } - 8, 8 - ジメチル - 5 - オキソオクタヒドロピロロ [2, 1 - b] [1, 3] チアゼピン - 4 - イル] アミノ } - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] (メチル) カルバメート (17 g) の調製

【0445】

【化125】



【0446】

化合物を基本手順Bに従って調製した。白色固形物、収率39mg (49%)。R_f = 0.63 (酢酸エチル/メタノール10:0.5、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ (ppm) = 1.13 (s, 12H), 1.35 (d, 6H), 1.45 (s, 18H), 1.61–1.84 (m, 4H), 1.98–2.04 (m, 2H), 2.26–2.34 (m, 2H), 2.45–2.56 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 3.04 (dd, 2H), 3.15 (dd, 4H), 4.27 (s, 2H), 4.31–4.37 (m, 2H), 4.58 (s, 6H), 5.37–5.50 (m, 4H), 7.17–7.35 (m, 12H), 7.81 (d, 2H), 8.01 (d, 2H,)。CHCH₃はスペクトル中で見られない。LC-MS : m/z = 1251.65 (calcd. 1251.62 for C₆₆H₉₁N₈O₁₂S₂⁺ [M+H⁺])。

【0447】

実施例72. tert-ブチル [(2S) - 1 - { [(4S, 7S, 9aS) - 7 - { [(1S, 2R) - 2 - { 2 - [(2 - { [(1S, 2R) - 1 - ({ [(4S, 7S, 9aS) - 4 - アミノ - 8, 8 - ジメチル - 5 - オキソオクタヒドロピロロ [2, 1 - b] [1, 3] チアゼピン - 7 - イル] カルボニル } アミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 2 - イル] オキシ } エチル) スルホニル] エトキシ } - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] カルバモイル } - 8, 8 - ジメチル - 5 - オキソオクタヒドロピロロ [2, 1 - b] [1, 3] チアゼピン - 4 - イル] アミノ } - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] (メチル) カルバメート (17h) の調製

【0448】

10

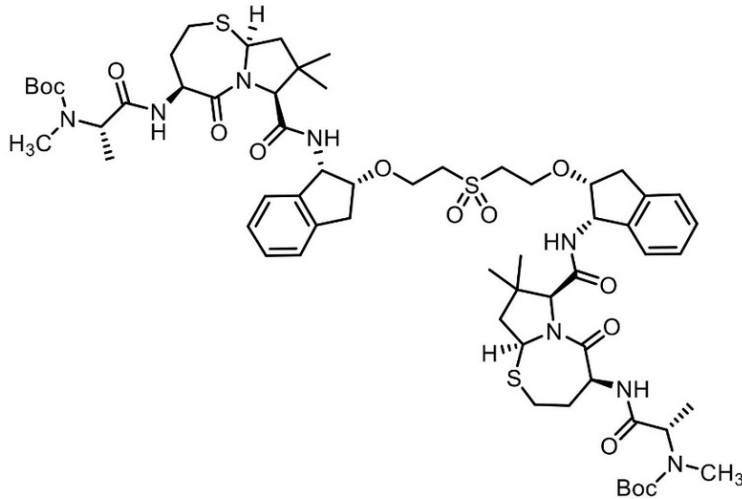
20

30

40

50

【化 1 2 6】



10

【0 4 4 9】

化合物を基本手順 B に従って調製した。白色固形物、収率 41 mg (50%)。R_f = 0.72 (酢酸エチル/メタノール 10:1、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ (ppm) = 1.16 (d, 12 H), 1.37 (d, 6 H), 1.46 (s, 18 H), 1.87 (dd, 2 H), 1.98 (dd, 2 H), 2.19–2.26 (m, 2 H), 2.30 (dd, 2 H), 2.81–2.92 (m, 8 H), 3.03 (d, 4 H), 3.14 (dt, 2 H), 3.24–3.30 (m, 4 H), 3.76–3.90 (m, 4 H), 4.05 (q, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 4.67 (dd, 4 H), 5.31 (dd, 2 H), 5.45 (t, 2 H), 7.04–7.22 (m, 6 H), 7.36 (d, 2 H), 7.90 (d, 1 H), 7.96 (d, 2 H)。LC-MS: m/z = 1267.60 (calcd. 1267.58 for C₆₂H₉₁N₈O₁₄S₃⁺ [M+H⁺])。

20

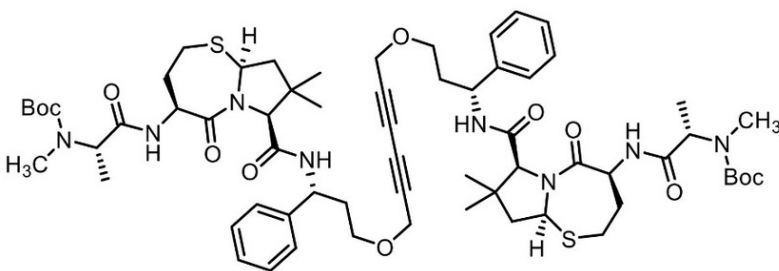
【0 4 5 0】

実施例 73. tert-ブチル [(2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-({(1R)-3-[(6-{[(3R)-3-({[(4S, 7S, 9aS)-4-アミノ-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-イル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]オキシ}ヘキサ-2, 4-ジイン-1-イル)オキシ]-1-フェニルプロピル}カルバモイル)-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]アミノ}-1-オキソプロパン-2-イル] (メチル)カルバメート (17i) の調製

30

【0 4 5 1】

【化 1 2 7】



40

【0 4 5 2】

化合物を基本手順 B に従って調製した。白色固形物、収率 48 mg (61%)。R_f = 0.58 (酢酸エチル/メタノール 10:0.5、モリブデン酸アンモニウムセリウム染

50

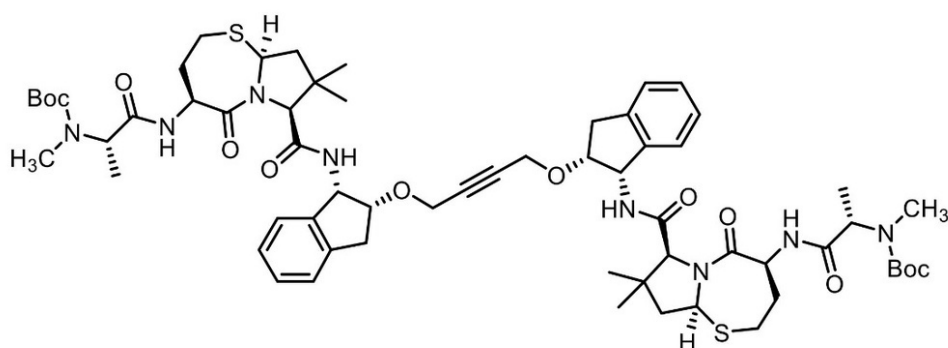
色)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 1.02 (s, 6H), 1.14 (s, 6H), 1.37 (d, 6H), 1.47 (s, 18H), 1.85–1.96 (m, 4H), 2.02–2.08 (m, 4H), 2.21–2.34 (m, 4H), 2.86 (s, 6H), 2.88–2.95 (m, 2H), 3.32–3.36 (m, 2H), 3.46–3.56 (m, 4H), 4.17–4.23 (m, 4H), 4.26 (d, 2H), 4.47–4.71 (m, 4H), 5.07 (q, 2H), 5.46 (t, 2H), 7.21–7.27 (m, 2H), 7.31–7.40 (m, 8H), 7.94 (d, 2H), 8.18 (d, 2H). LC-MS: m/z = 1227.65 (calcd. 1227.62 for $\text{C}_{64}\text{H}_{91}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{S}_2^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]).

【0453】

実施例74. tert-ブチル [(1S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-{[(1S, 2R)-2-[(4-{[(1S, 2R)-1-[(4S, 7S, 9aS)-4-[(2S)-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル] (メチル)アミノ}プロパンアミド]-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-アミド]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}ブト-2-イン-1-イル)オキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル]-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]アミノ}-1-オキソプロパン-2-イル] (メチル)カルバメート (17j) の調製

【0454】

【化128】



【0455】

化合物を基本手順Bに従って調製した。白色固形物、収率51mg (66%)。 R_f = 0.80 (酢酸エチル/メタノール10:0.5、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 1.15 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.39 (d, 6H), 1.48 (s, 18H), 1.81 (dd, 2H), 1.93–2.05 (m, 2H), 2.07–2.18 (m, 2H), 2.35 (dd, 2H), 2.66 (d, 2H), 2.86 (s, 6H), 3.11 (d, 6H), 4.15–4.32 (m, 6H), 4.43 (d, 2H), 4.55–4.70 (m, 4H), 5.38–5.47 (m, 2H), 5.55 (dd, 2H), 7.18–7.30 (m, 8H), 7.81–7.88 (m, 2H), 7.95 (d, 2H). LC-MS: m/z = 1199.60 (calcd. 1199.59 for $\text{C}_{62}\text{H}_{87}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{S}_2^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]).

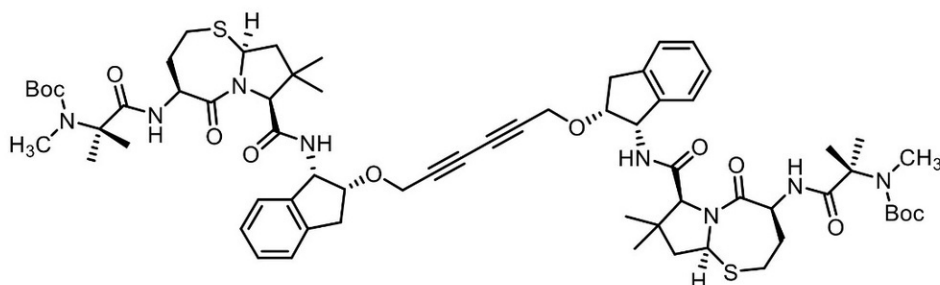
【0456】

実施例75. tert-ブチル (1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-({(1S, 2R)-2-[(6-{[(1S, 2R)-1-({[(4S, 7S, 9aS)-4-アミノ-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-イル]カルボニル}アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}ヘキサ-2, 4-ジイン-1-イル)オキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-イ

ンデン-1-イル}カルバモイル-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル}アミノ}-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート(17k)の調製

【0457】

【化129】



10

【0458】

化合物を基本手順Bに従って調製した。白色固形物、収率34mg(65%)。R_f=0.58(酢酸エチル/メタノール10:0.5、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ(ppm)=1.09-1.19(m, 12H), 1.40(d, 30H), 1.80(dd, 2H), 1.89-2.00(m, 2H), 2.22-2.29(m, 2H), 2.33(dd, 2H), 2.81-2.89(m, 2H), 2.94(s, 6H), 3.06-3.17(m, 4H), 3.35(s, 2H), 4.21-4.28(m, 4H), 4.33(d, 2H), 4.43(q, 2H), 4.59(dd, 2H), 5.42-5.50(m, 4H), 7.18-7.34(m, 8H), 7.56(d, 2H), 7.99(d, 2H)。LC-MS: m/z=1251.70(calcd. 1251.62 for C₆₆H₉₁N₈O₁₂S₂+ [M+H⁺])。

20

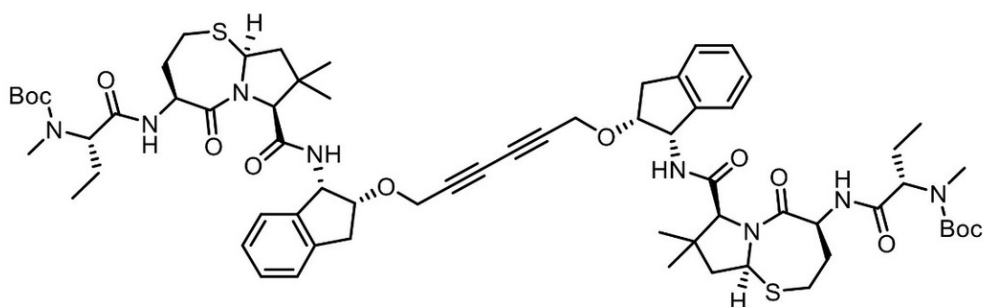
【0459】

実施例76: tert-ブチルN-[(1S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-{[(1S, 2R)-2-[(6-{[(1S, 2R)-1-[(4S, 7S, 9aS)-4-[(2S)-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル}(メチル)アミノ}ブタンアミド]-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-アミド]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル}オキシ}ヘキサ-2, 4-ジイン-1-イル}オキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}カルバモイル}-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル}カルバモイル}プロピル]-N-メチルカルバメート(17m)の調製

30

【0460】

【化130】



40

【0461】

化合物を基本手順Bに従って調製した。変更点: 酢酸エチル(30mL)を反応混合物

50

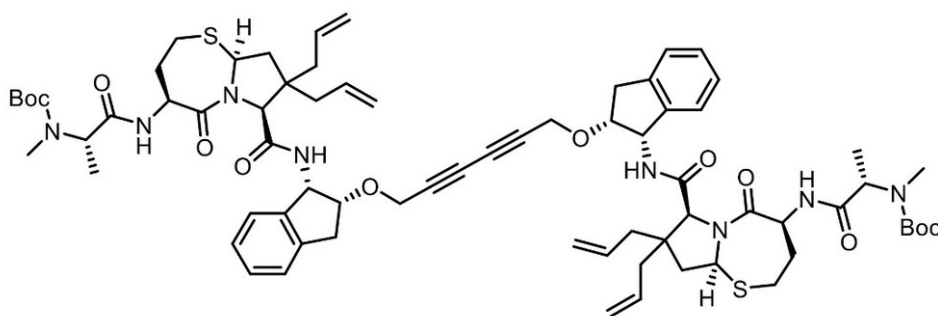
に添加し、飽和 NaHCO_3 溶液 ($3 \times 10 \text{ mL}$)、クエン酸溶液 (5%、 $2 \times 10 \text{ mL}$)、水 (10 mL)、およびブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。白色固形物、収率 117 mg (75%)。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3): δ (ppm) = 0.89 (t, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.48 (s, 18H), 1.67 (s, 2H), 1.79–1.93 (m, 6H), 2.23–2.34 (m, 4H), 2.75–2.83 (m, 8H), 3.10 (d, 4H), 3.21–3.32 (m, 2H), 4.14–4.28 (m, 6H), 4.47 (q, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.16 (t, 2H), 5.52 (dd, 2H), 7.18–7.34 (m, 8H), 7.42 (s, 2H)。Boc NCH および C(=O)NH はスペクトル中で見られない。LC-MS: $m/z = 1251.65$ (calcd. 1251.62 for $\text{C}_{66}\text{H}_{91}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{S}_2^+ [\text{M}+\text{H}^+]$)。 10

【0462】

実施例 78: tert-ブチル N-[(1S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-{[(1S, 2R)-2-[(6-{[(1S, 2R)-1-[(4S, 7S, 9aS)-4-[(2S)-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル] (メチル)アミノ}プロパンアミド]-5-オキソ-8, 8-ビス(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-アミド]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}ヘキサ-2, 4-ジイン-1-イル)オキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル]-5-オキソ-8, 8-ビス(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]カルバモイル}エチル]-N-メチルカルバメート (17n) の調製 20

【0463】

【化131】



【0464】

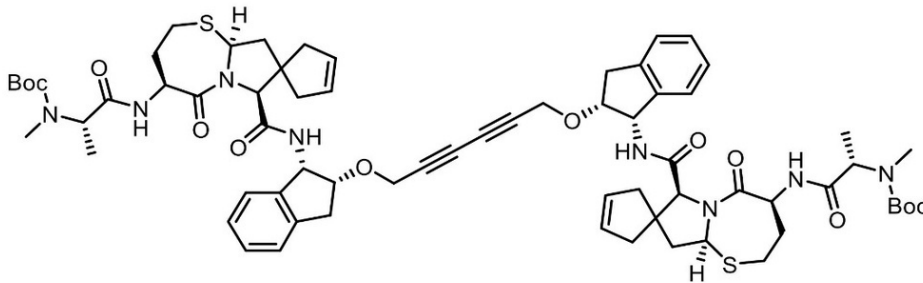
化合物を基本手順 B に従って調製した。無色の固形物、収率 60 mg (63%)。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3): δ (ppm) = 1.35 (d, 6H), 1.48 (s, 18H), 1.79–1.94 (m, 6H), 2.00–2.10 (m, 6H), 2.31 (d, 2H), 2.39 (dd, 2H), 2.43–2.50 (m, 2H), 2.76–2.83 (m, 8H), 3.10 (d, 4H), 3.21–3.31 (m, 2H), 4.16 (d, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.48 (d, 6H), 5.02–5.19 (m, 11H), 5.47–5.54 (m, 2H), 5.68–5.88 (m, 4H), 7.17–7.25 (m, 6H), 7.34 (t, 6H)。LC-MS: $m/z = 1327.60$ (calcd. 1327.65 for $\text{C}_{72}\text{H}_{95}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{S}_2^+ [\text{M}+\text{H}^+]$)。 40

【0465】

実施例 79: tert-ブチル N-[(1S)-1-{[(4'S, 7'S, 9'aS)-7'-{[(1S, 2R)-2-[(6-{[(1S, 2R)-1-{[(4'S, 7'S, 9'aS)-4'-[(2S)-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル] (メチル)アミ 50

ノ} プロパンアミド] - 5'-オキソ-3', 4', 5', 7', 9', 9'a-ヘキサヒドロ-2'-H-スピロ [シクロペンタン-1, 8'-ピロロ [2, 1-b] [1, 3] チアゼピン] - 3-エン-7'-イル] アミド} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] オキシ} ヘキサ-2, 4-ジイン-1-イル) オキシ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] カルバモイル} - 5'-オキソ-3', 4', 5', 7', 9', 9'a-ヘキサヒドロ-2'-H-スピロ [シクロペンタン-1, 8'-ピロロ [2, 1-b] [1, 3] チアゼピン] - 3-エン-4'-イル] カルバモイル} エチル] -N-メチルカルバメート (17 o) の調製
 【0466】
 【化132】

10



20

【0467】

化合物を基本手順Bに従って調製した。変更点：酢酸エチル (30 mL) を反応混合物に添加し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (2×10 mL)、クエン酸溶液 (5%、2×10 mL)、水 (10 mL)、およびブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。無色の固形物、収率 37 mg (60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.35 (d, 6H), 1.47 (s, 18H), 1.85 (t, 4H), 2.09 (d, 2H), 2.23 (d, 8H), 2.51 (dd, 2H), 2.77-2.85 (m, 8H), 2.95 (d, 2H), 3.10 (d, 4H), 3.31 (dd, 2H), 4.21 (d, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.45-4.50 (m, 4H), 4.54 (t, 2H), 5.14 (d, 2H), 5.53 (dd, 2H), 5.59-5.64 (m, 2H), 5.76 (d, 2H), 7.17-7.25 (m, 6H), 7.30 (t, 6H). LC-MS: m/z = 1271.70 (calcd. 1271.59 for C₆₈H₈₇N₈O₁₂S₂⁺ [M+H⁺]).

30

【0468】

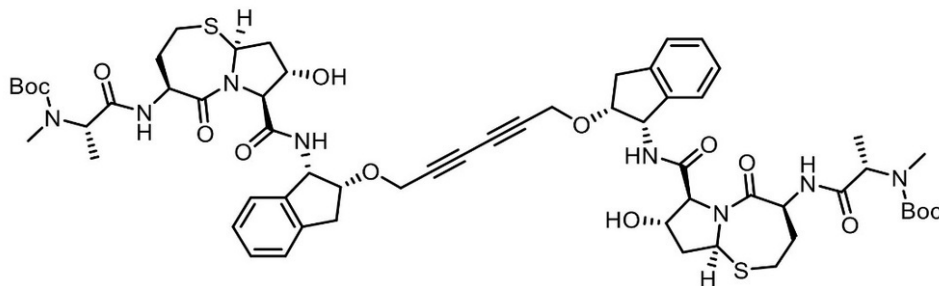
実施例 80: tert-ブチル N-[(1S)-1-{[(4S, 7S, 8S, 9aS)-7-{[(1S, 2R)-2-[(6-{[(1S, 2R)-1-[(4S, 7S, 8S, 9aS)-4-[(2S)-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル] (メチル) アミノ} プロパンアミド] - 8-ヒドロキシ-5-オキソ-オクタヒドロピロロ [2, 1-b] [1, 3] チアゼピン-7-アミド] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] オキシ} ヘキサ-2, 4-ジイン-1-イル) オキシ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] カルバモイル} - 8-ヒドロキシ-5-オキソ-オクタヒドロピロロ [2, 1-b] [1, 3] チアゼピン-4-イル] カルバモイル} エチル] -N-メチルカルバメート (17 p) の調製

40

【0469】

50

【化 1 3 3】



10

【0 4 7 0】

化合物を基本手順Bに従って調製した。変更点：THFとDMFの4：1の混合物で反応を実施した。さらに、水（10mL）を反応混合物に添加し、EtOAc（3×10mL）で抽出した。組み合わせた有機層を、飽和NaHCO₃溶液（2×10mL）、クエン酸溶液（5%、2×10mL）、水（10mL）、およびブライン（10mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、真空中で濃縮した。無色の固形物、収率31mg（69%）。¹H NMR（400MHz, CD₃OD）：δ（ppm）=1.36（d, 6H），1.45（s, 18H），1.93（q, 2H），2.11（ddd, 2H），2.26（dd, 2H），2.55（dd, 2H），2.84（s, 6H），3.05–3.16（m, 4H），3.21–3.31（m, 2H），4.27–4.36（m, 4H），4.39–4.46（m, 2H），4.56（d, 2H），4.64–4.71（m, 4H），5.40–5.52（m, 4H），7.17–7.29（m, 9H），7.88（d, 2H）。LC-MS：m/z=1199.60（calcd. 1199.52 for C₆₀H₇₉N₈O₁₄S₂⁺ [M+H⁺]）。

20

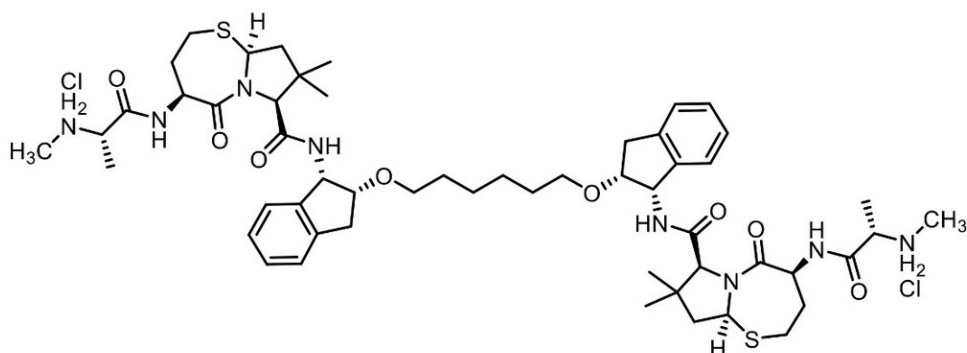
【0 4 7 1】

実施例81. (2S)-1-{{[(4S, 7S, 9aS)-7-({(1S, 2R)-2-[(6-{{[(1S, 2R)-1-({[(4S, 7S, 9aS)-8, 8-ジメチル-4-{{[(2S)-2-(メチルアンモニオ)プロパノイル}アミノ}-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-イル]カルボニル}アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}ヘキシル)オキシ}-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル)-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]アミノ}-N-メチル-1-オキソプロパン-2-アンモニウムジクロリド (18b) の調製

30

【0 4 7 2】

【化 1 3 4】



40

【0 4 7 3】

化合物18bを基本手順Aに従って調製した。白色固形物、収率34mg（82%）。¹H NMR（400MHz, CD₃OD）：δ（ppm）=1.14（s, 12H），1

50

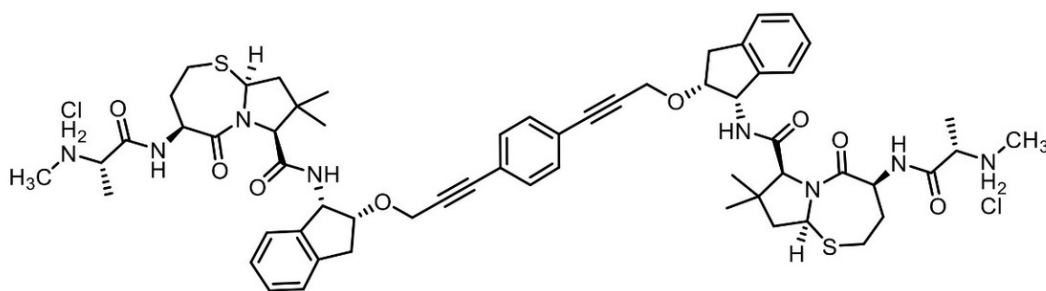
. 31 (d, 4H), 1.36 (d, 6H), 1.47 (s, 18H), 1.49–1.56 (m, 4H), 1.80 (dd, 2H), 1.89–2.00 (m, 2H), 2.19–2.27 (m, 2H), 2.30 (dd, 2H), 2.81–2.86 (m, 8H), 3.05 (d, 4H), 3.27 (d, 2H), 3.40–3.52 (m, 4H), 4.22 (q, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.64 (d, 4H), 5.38–5.48 (m, 4H), 7.15–7.25 (m, 6H), 7.30–7.35 (m, 2H), 7.92 (d, 2H). C(O)NHはスペクトル中で見られない。¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ (ppm) = 14.5, 24.1, 27.0, 28.7, 28.8, 30.9, 31.2, 32.4, 33.9, 37.5, 40.9, 47.1, 54.2, 56.9, 61.9, 70.7, 73.4, 81.6–81.7, 125.5, 126.1, 127.9, 129.2, 141.3, 142.7, 172.0, 172.8, 173.2. CHCH₃およびC=Oカルバメートはスペクトル中で見られない。LC-MS: m/z = 1231.65 (calcd. 1231.65 for C₆₄H₉₅N₈O₁₂S₂⁺ [M+H⁺]).

【0474】

実施例82. (2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-{[(1S, 2R)-2-(3-{4-(3-{[(1S, 2R)-1-({[(4S, 7S, 9aS)-8, 8-ジメチル-4-{[(2S)-2-(メチルアンモニオ)プロパノイル]アミノ}-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-イル]カルボニル}アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}プロプ-1-イン-1-イル]フェニル]プロプ-2-イン-1-イル]オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル}-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]アミノ}-N-メチル-1-オキソプロパン-2-アンモニウムジクロリド (18c) の調製

【0475】

【化135】



【0476】

化合物18cを基本手順Aに従って調製した。白色固形物、収率40mg (81%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) = 1.16 (s, 12H), 1.53 (d, 6H), 1.82 (dd, 2H), 2.11 (q, 2H), 2.25 (d, 2H), 2.33 (dd, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.90 (q, 2H), 3.12 (dd, 2H), 3.16–3.23 (m, 2H), 3.25–3.30 (m, 2H), 3.89 (q, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 4.49 (d, 2H), 4.54–4.60 (m, 2H), 4.75 (d, 2H), 5.48 (q, 4H), 7.17–7.36 (m, 8H), 7.43 (s, 4H), 8.07 (d, 2H), 8.71 (d, 2H). NH₂⁺はスペクトル中で見られない。¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ (ppm) = 16.4, 24.2, 28.9, 31.8, 32.4, 33.5, 37.3, 40.8, 47.3, 54.4, 56.9, 58.2, 58.3, 61.7, 73.6, 80.7, 86.6, 88.4, 124.1, 125.5, 126.1, 128.0, 129.4, 132.8, 141.1, 142.3, 16

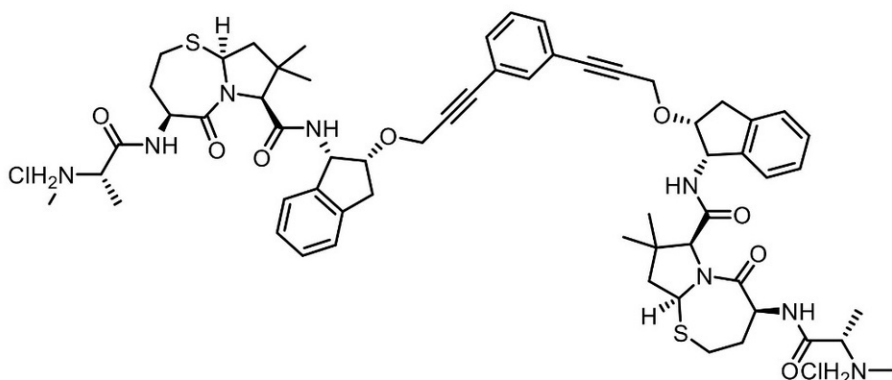
9.3, 172.2, 172.4. LC-MS: $m/z = 1099.50$ (calcd. 1099.51 for $C_{60}H_{75}N_8O_8S_2^+ [M+H^+]$).

【0477】

実施例83. (2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-{[(1S, 2R)-2-(3-{3-(3-{[(1S, 2R)-1-({[(4S, 7S, 9aS)-8, 8-ジメチル-4-{[(2S)-2-(メチルアンモニオ)プロパノイル]アミノ}-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-イル]カルボニル}アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}プロプ-1-イン-1-イル]フェニル]プロプ-2-イン-1-イル]オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル}-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]アミノ}-N-メチル-1-オキソプロパン-2-アンモニウムジクロリド (18d) の調製

【0478】

【化136】



【0479】

化合物18dを基本手順Aに従って調製した。白色固形物、収率41mg (86%)。
 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 1.12-1.18 (m, 12H), 1.53 (d, 6H), 1.82 (dd, 2H), 2.10 (q, 2H), 2.21-2.36 (m, 4H), 2.65 (s, 6H), 2.90 (d, 2H), 3.13 (dd, 2H), 3.20 (dd, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.88 (q, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 4.49 (d, 2H), 4.58 (q, 2H), 4.74 (dt, 2H), 5.42-5.52 (m, 4H), 7.17-7.27 (m, 6H), 7.31-7.38 (m, 3H), 7.44 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.70 (d, 2H). NH_2^+ はスペクトル中で見られない。
 ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 16.4, 24.2, 28.9, 31.9, 32.4, 33.5, 37.3, 40.8, 47.3, 54.4, 56.8, 58.2, 58.3, 61.8, 73.5, 80.7, 86.2, 87.3, 124.4, 125.5, 126.2, 128.0, 129.4, 130.0, 132.8, 135.5, 141.1, 142.3, 169.2, 172.2, 172.4. LC-MS: $m/z = 1099.50$ (calcd. 1099.51 for $C_{60}H_{75}N_8O_8S_2^+ [M+H^+]$).

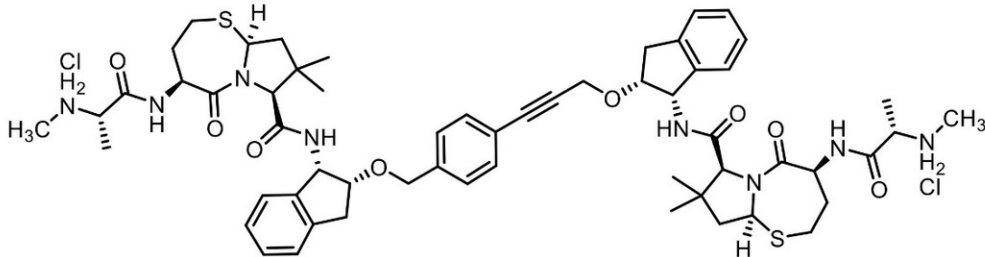
【0480】

実施例84. (2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-{[(1S, 2R)-2-(3-{4-({[(1S, 2R)-1-({[(4S, 7S, 9aS)-8, 8-ジメチル-4-{[(2S)-2-(メチルアンモニオ)プロパノイル]アミノ}-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-イル]カルボニル}アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}メチル]フェニル]プロプ-2-イン-1-イル]オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イ

ル] カルバモイル} - 8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ [2, 1-b] [1, 3] チアゼピン-4-イル] アミノ} - N-メチル-1-オキソプロパン-2-アンモニウムジクロリド (18e) の調製

【0481】

【化137】



10

【0482】

化合物 18e を基本手順 A に従って調製した。白色固形物、収率 36 mg (89%)。
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 1.09–1.17 (m, 12H), 1.49–1.57 (m, 6H), 1.72–1.87 (m, 3H), 2.00–2.08 (m, 1H), 2.08–2.17 (m, 1H), 2.20–2.38 (m, 3H), 2.56 (dd, 1H), 2.60–2.67 (m, 6H), 2.83–2.94 (m, 1H), 3.02–3.29 (m, 6H), 3.86–3.96 (m, 2H), 4.22–4.29 (m, 2H), 4.30–4.41 (m, 2H), 4.47 (d, 1H), 4.53–4.59 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.68 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 5.40–5.51 (m, 4H), 7.17–7.27 (m, 6H), 7.28–7.35 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.07 (d, 1H). C(O)NH および NH_2^+ はスペクトル中で見られない。
 ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 15.1–15.2, 22.7–22.9, 27.6, 30.5–30.7, 31.0–31.1, 32.0–32.2, 35.9–36.0, 39.5–39.6, 45.8–46.0, 53.0–53.2, 55.4–55.6, 56.9, 57.0–57.1, 60.4–60.5, 70.3, 72.2, 79.2, 79.9, 85.1, 85.8, 121.7, 124.1–124.2, 124.8, 126.7–126.8, 127.5, 128.0–128.1, 131.4, 139.2, 139.8–139.8, 141.0, 141.2, 167.9, 168.0, 170.7, 170.8, 171.1. LC-MS: m/z = 1075.60 (calcd. 1075.51 for $\text{C}_{58}\text{H}_{75}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2^+ [\text{M}+\text{H}^+]$).

20

30

【0483】

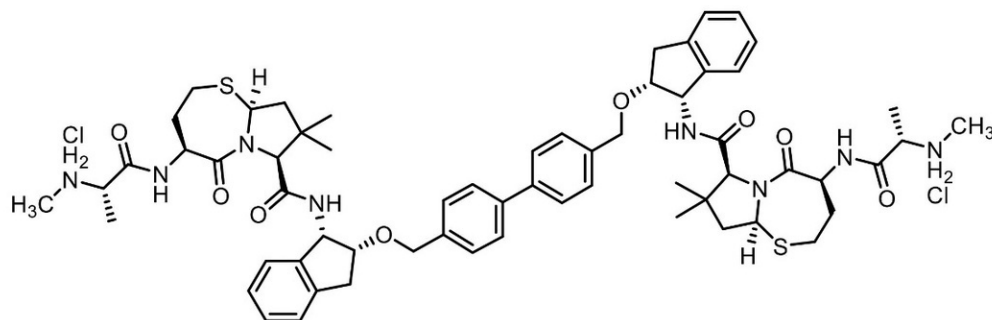
実施例 85. (2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-{[(1S, 2R)-2-({4-[4-({[(1S, 2R)-1-({[(4S, 7S, 9aS)-8, 8-ジメチル-4-{{[(2S)-2-(メチルアンモニオ)プロパノイル]アミノ}-5-オキソオクタヒドロピロロ [2, 1-b] [1, 3] チアゼピン-7-イル]カルボニル}アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}メチル)フェニル]ベンジル]オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル}-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ [2, 1-b] [1, 3] チアゼピン-4-イル]アミノ}-N-メチル-1-オキソプロパン-2-アンモニウムジクロリド (18f) の調製

40

【0484】

50

【化 1 3 8】



10

【0 4 8 5】

化合物 18 f を基本手順 A に従って調製した。白色固形物、収率 34 mg (89%)。
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) = 1.05–1.16 (m, 12 H), 1.53 (d, 6 H), 1.74–1.88 (m, 4 H), 2.05 (d, 2 H), 2.27–2.37 (m, 2 H), 2.62 (d, 8 H), 3.08 (dd, 2 H), 3.14–3.24 (m, 4 H), 3.88 (q, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 4.35–4.42 (m, 2 H), 4.60–4.73 (m, 6 H), 5.39–5.51 (m, 4 H), 7.18–7.28 (m, 6 H), 7.34 (d, 2 H), 7.40 (d, 4 H), 7.59 (d, 4 H), 8.05 (d, 2 H), 8.63 (d, 2 H). NH_2^+ はスペクトル中で見られない。 ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) = 16.4, 24.1, 28.9, 31.8, 32.3, 33.3, 37.3, 40.9, 47.2, 54.4, 56.8, 58.3, 61.7, 71.8, 73.5, 80.9, 125.5, 126.2, 127.8, 128.0, 129.4, 129.5, 138.9, 141.2–141.3, 142.6, 169.2, 172.1, 172.5. LC-MS : m/z = 1127.60 (calcd. 1127.55 for $\text{C}_{62}\text{H}_{79}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2^+ [\text{M}+\text{H}^+]$).

20

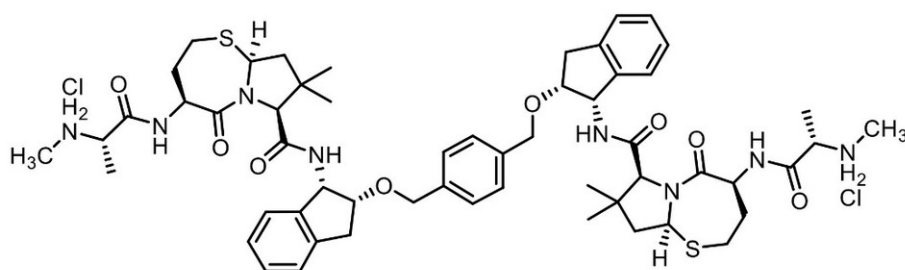
【0 4 8 6】

実施例 86. (2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-{[(1S, 2R)-2-{[4-({(1S, 2R)-1-({[(4S, 7S, 9aS)-8, 8-ジメチル-4-{[(2S)-2-(メチルアンモニオ)プロパノイル]アミノ}-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-イル]カルボニル}アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}メチル)ベンジル]オキシ}-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル}-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]アミノ}-N-メチル-1-オキソプロパン-2-アンモニウムジクロリド (18 g) の調製

30

【0 4 8 7】

【化 1 3 9】



40

【0 4 8 8】

化合物 18 g を基本手順 A に従って調製した。白色固形物、収率 25 mg (71%)。
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) = 1.10 (d, 12 H), 1

50

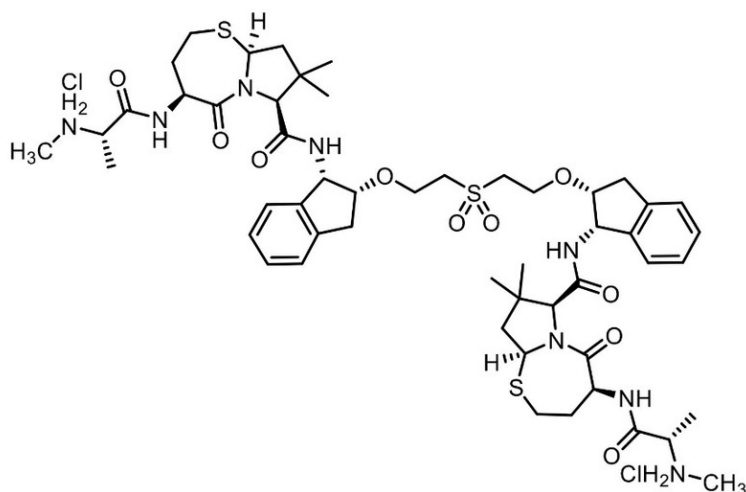
. 55 (d, 6H), 1.62–1.83 (m, 4H), 2.00 (d, 2H), 2.29 (dd, 2H), 2.56 (d, 2H), 2.62–2.73 (m, 6H), 3.00–3.25 (m, 6H), 4.02 (q, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.29–4.41 (m, 2H), 4.53 (s, 4H), 4.74 (d, 2H), 5.33–5.52 (m, 4H), 7.14–7.37 (m, 12H), 7.96 (d, 2H), 8.65 (d, 2H). NH_2^+ はスペクトル中で見られない。 ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 16.9, 24.0, 28.9, 32.0, 32.4, 33.6, 37.3, 41.0, 47.0, 54.5, 56.6, 58.3, 61.8, 72.1, 73.8, 80.8, 125.7, 126.2, 128.1, 129.3, 129.6, 139.1, 141.1, 142.5, 169.3, 172.0, 172.9. LC-MS: m/z = 1051.60 (calcd. 1051.51 for $\text{C}_{56}\text{H}_{75}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]).

【0489】

実施例 87. (2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-{[(1S, 2R)-2-{2-[(2-{[(1S, 2R)-1-({[(4S, 7S, 9aS)-8, 8-ジメチル-4-{[(2S)-2-(メチルアンモニオ)プロパノイル]アミノ}-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-イル]カルボニル]アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}エチル]スルホニル]エトキシ}-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル}-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]アミノ}-N-メチル-1-オキソプロパン-2-アンモニウムジクロリド (18 h) の調製

【0490】

【化140】



【0491】

化合物 18 h を基本手順 A に従って調製した。白色固形物、収率 28 mg (76%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 1.10–1.23 (m, 12H), 1.55 (d, 6H), 1.83–1.94 (m, 2H), 2.03 (q, 2H), 2.23–2.37 (m, 4H), 2.68 (s, 6H), 2.92 (d, 2H), 2.97–3.07 (m, 4H), 3.14–3.30 (m, 6H), 3.84 (s, 4H), 3.95 (q, 2H), 4.02–4.09 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.75 (d, 2H), 5.28–5.38 (m, 2H), 5.46 (t, 2H), 7.02–7.23 (m, 6H), 7.35 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.68 (d, 2H). NH_2^+ はスペクトル中で見られない。 ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 16.4, 24.0, 28.8, 31.9, 32.2,

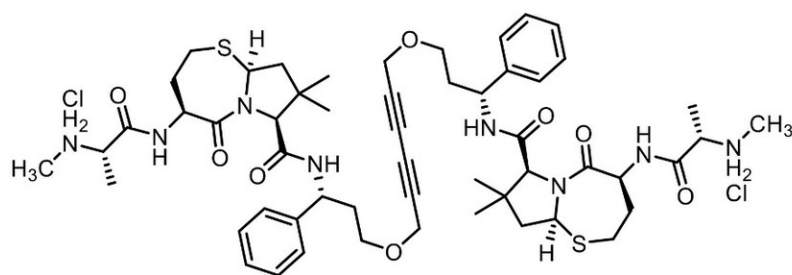
33.6, 37.3, 40.9, 47.4, 54.5, 55.7, 57.2, 58.4, 61.8, 64.0, 73.5, 82.3, 125.7, 126.2, 128.1, 129.3, 141.1, 142.4, 169.2, 172.3, 172.4. LC-MS: $m/z = 1067.55$ (calcd. 1067.48 for $C_{52}H_{75}N_8O_{10}S_3^+ [M+H^+]$).

【0492】

実施例88. (2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-({(1R)-3-[6-{[(3R)-3-({(4S, 7S, 9aS)-8, 8-ジメチル-4-{[(2S)-2-(メチルアンモニオ)プロパノイル]アミノ}-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-イル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]オキシ}ヘキサ-2, 4-ジイン-1-イル)オキシ]-1-フェニルプロピル]カルバモイル)-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]アミノ}-N-メチル-1-オキソプロパン-2-アンモニウムジクロリド (18i) の調製

【0493】

【化141】



【0494】

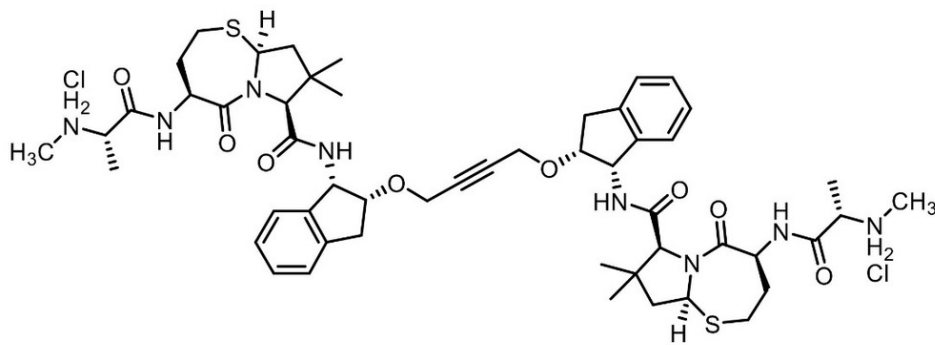
化合物18iを基本手順Aに従って調製した。白色固形物、収率27mg (61%)。
 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 1.03 (s, 6H), 1.15 (s, 6H), 1.55 (d, 6H), 1.87-1.95 (m, 2H), 1.99 (d, 2H), 2.03-2.09 (m, 4H), 2.23-2.37 (m, 4H), 2.67 (s, 6H), 2.95 (d, 2H), 3.32-3.36 (m, 2H), 3.44-3.54 (m, 4H), 3.92 (q, 2H), 4.17-4.29 (m, 6H), 4.72-4.79 (m, 2H), 5.07 (q, 2H), 5.47 (t, 2H), 7.18-7.47 (m, 10H), 8.20 (d, 2H), 8.73 (d, 2H). NH_2^+ はスペクトル中で見られない。
 ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 16.3, 23.9, 28.8, 31.8, 32.3, 33.6, 37.6, 40.9, 47.2, 52.2, 54.4, 58.3, 59.4, 61.8, 68.0, 70.9, 73.5, 76.8, 127.7, 128.3, 129.6, 143.4, 169.3, 171.6, 172.3. LC-MS: $m/z = 1027.55$ (calcd. 1027.51 for $C_{54}H_{75}N_8O_8S_2^+ [M+H^+]$).

【0495】

実施例89: (1R)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-({(1S, 2R)-2-[(6-{[(1S, 2R)-1-[(4S, 7S, 9aS)-4-[(1R)-1-ホルムアミド-1-メチルプロパン-2-イリウム]-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-アミド]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}ヘキサ-2, 4-ジイン-1-イル)オキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル)-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]カルバモイル}-1-メチルプロパン-2-イリウムジクロリド (18j) の調製

【0496】

【化142】



10

【0497】

化合物18jを基本手順Aに従って調製した。白色固形物、収率33mg(72%)。
 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 1.08–1.19 (m, 12H), 1.45–1.60 (m, 6H), 1.77 (t, 2H), 2.15 (d, 4H), 2.38 (dd, 2H), 2.65–2.87 (m, 8H), 3.02–3.15 (m, 4H), 3.17–3.27 (m, 2H), 4.06 (d, 2H), 4.19 (d, 6H), 4.42 (dd, 2H), 4.76–4.83 (m, 2H), 5.34–5.57 (m, 4H), 7.08–7.35 (m, 8H), 7.93 (t, 2H), 8.66 (d, 2H). NH_2^+ はスペクトル中で見られない。 ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 16.8, 24.1, 29.0, 31.9, 32.4, 33.9, 37.6, 40.9, 47.1, 54.4, 56.6, 58.1, 58.2, 61.9, 74.1, 80.9, 83.7, 125.5, 126.2, 128.1, 129.5, 141.1, 142.2, 169.2, 172.0, 173.0. LC-MS: m/z = 999.50 (calcd. 999.48 for $\text{C}_{52}\text{H}_{71}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2^+ [\text{M} + \text{H}^+]$).

20

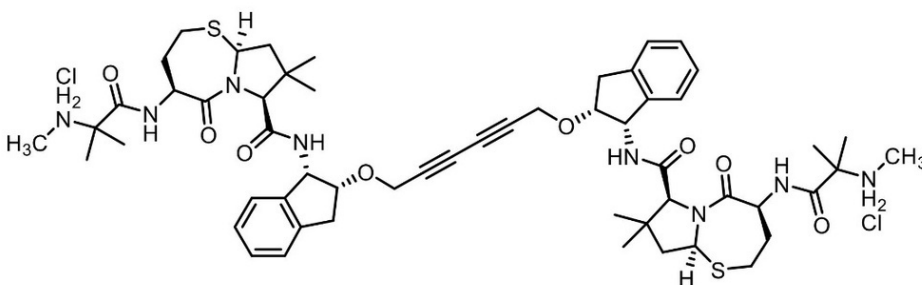
【0498】

実施例90. 1- { [(4S, 7S, 9aS) - 7- ({ (1S, 2R) - 2- [(6- { [(1S, 2R) - 1- ({ [(4S, 7S, 9aS) - 8, 8-ジメチル-4- { [2-メチル-2- (メチルアンモニオ) プロパノイル] アミノ } - 5-オキソオクタヒドロピロロ [2, 1-b] [1, 3] チアゼピン-7-イル] カルボニル } アミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] オキシ } ヘキサ-2, 4-ジイン-1-イル) オキシ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル } カルバモイル) - 8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ [2, 1-b] [1, 3] チアゼピン-4-イル] アミノ } - N, 2-ジメチル-1-オキソプロパン-2-アンモニウムジクロリド (18k) の調製

30

【0499】

【化143】



40

【0500】

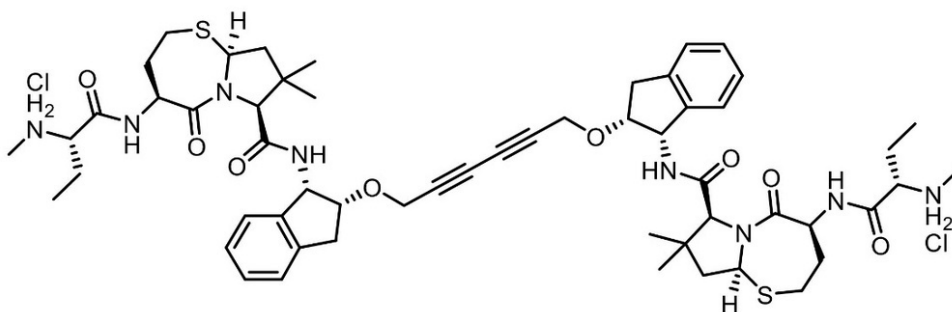
50

化合物 18 k を基本手順 A に従って調製した。白色固形物、収率 23 mg (75%)。
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) = 1.12–1.20 (m, 12 H), 1.58–1.68 (m, 12 H), 1.77–1.86 (m, 2 H), 2.09 (q, 2 H), 2.26 (d, 2 H), 2.32 (dd, 2 H), 2.62 (s, 6 H), 2.91 (d, 2 H), 3.06–3.17 (m, 4 H), 3.25 (d, 2 H), 4.20–4.32 (m, 4 H), 4.37 (d, 2 H), 4.42–4.50 (m, 2 H), 4.73 (d, 2 H), 5.47 (dd, 4 H), 7.16–7.38 (m, 8 H), 8.02 (d, 2 H). C(O)NH および NH_2^+ はスペクトル中で見られない。
 ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) = 20.4, 20.9, 22.9, 27.1, 27.5, 31.1, 31.6, 35.8, 39.5, 45.9, 53.5, 55.5, 56.7, 60.5, 61.8, 69.7, 72.2, 75.6, 79.7, 124.2, 124.8, 126.8, 128.1, 139.7, 140.85, 170.3, 170.8, 171.4. LC-MS : m/z = 1051.60 (calcd. 1051.51 for $\text{C}_{56}\text{H}_{75}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2^+ [\text{M}+\text{H}^+]$).
 【0501】

実施例 91 : [(1S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-{[(1S, 2R)-2-[(6-{[(1S, 2R)-1-[(4S, 7S, 9aS)-8, 8-ジメチル-4-[(2S)-2-(メチルアザニウムイル)ブタンアミド]-5-オキソ-オクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-アミド]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}ヘキサ-2, 4-ジイン-1-イル]オキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル}-8, 8-ジメチル-5-オキソ-オクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]カルバモイル}プロピル](メチル)アザニウムジクロリド (18m)

【0502】

【化144】



【0503】

化合物 18 m を基本手順 A に従って調製した。白色固形物、収率 83 mg (92%)。
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) = 1.07 (t, 6 H), 1.17 (s, 12 H), 1.82 (dd, 2 H), 1.96 (tt, 4 H), 2.09 (q, 2 H), 2.26–2.39 (m, 4 H), 2.68 (s, 6 H), 2.92 (d, 2 H), 3.06–3.17 (m, 4 H), 3.25–3.31 (m, 2 H), 3.87 (t, 2 H), 4.22–4.31 (m, 4 H), 4.38 (d, 2 H), 4.47 (d, 2 H), 4.79 (d, 2 H), 5.43–5.51 (m, 4 H), 7.18–7.27 (m, 6 H), 7.33 (d, 2 H), 8.01 (d, 2 H). NH_2^+ および C(O)NH はスペクトル中で見られない。
 ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) = 9.2, 24.2, 24.9, 28.9, 32.3–32.5, 33.5, 37.2, 40.8, 47.4, 54.5, 56.7, 58.1, 61.7, 63.7, 71.1, 73.5, 76.9, 81.0, 125.5, 126.1, 128.1, 129.4, 141.0, 142.2, 168.0, 172.1, 172.3. LC-MS : m/z = 1051.50 (calcd. 1051.51 for $\text{C}_{56}\text{H}_{75}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2^+$)

[M+H⁺)] .

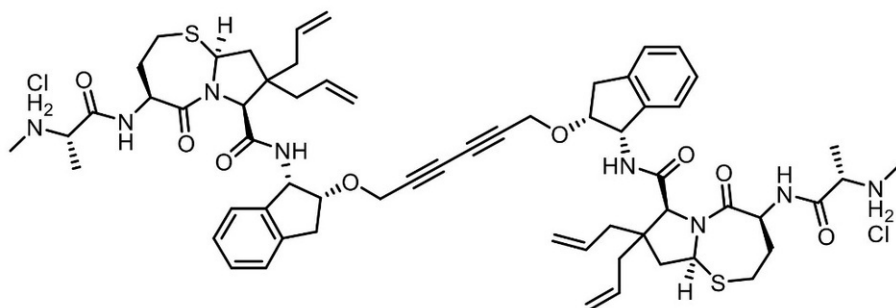
【0504】

実施例92：(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-7-{[(1S,2R)-2-
-[(6-{[(1S,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-4-[(2S)-2-
(メチルアミノ)プロパンアミド]-5-オキソ-8,8-ビス(プロプ-2-エン-1-
-イル)-オクタヒドロピロロ[2,1-b][1,3]チアゼピン-7-アミド]-2,
3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}ヘキサ-2,4-ジイン-1-イル)
オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル}-5-オ
キソ-8,8-ビス(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロピロロ[2,1-b
][1,3]チアゼピン-4-イル]カルバモイル}-2-(メチルアザニウムイル)エ
タニドジクロリド(18n)

10

【0505】

【化145】



20

【0506】

化合物18nを基本手順Aに従って調製した。無色の固形物、収率45mg(83%)
。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ(ppm)=1.59(d, 6H), 1.
83(dd, 2H), 2.00-2.14(m, 4H), 2.19(d, 4H), 2.
31(d, 2H), 2.45(dd, 4H), 2.70(s, 6H), 2.93(d, 2
H), 3.16(d, 4H), 3.98(q, 2H), 4.28(d, 2H), 4.39
(d, 2H), 4.50(s, 4H), 4.75(d, 2H), 5.13(dt, 8H)
, 5.47(d, 4H), 5.81-5.96(m, 4H), 7.19-7.31(m,
6H), 7.35(d, 2H), 8.05(d, 2H). LC-MS: m/z=1127
.55(calcd. 1127.55 for C₆₂H₇₉N₈O₈S₂⁺[M+H⁺]) .

30

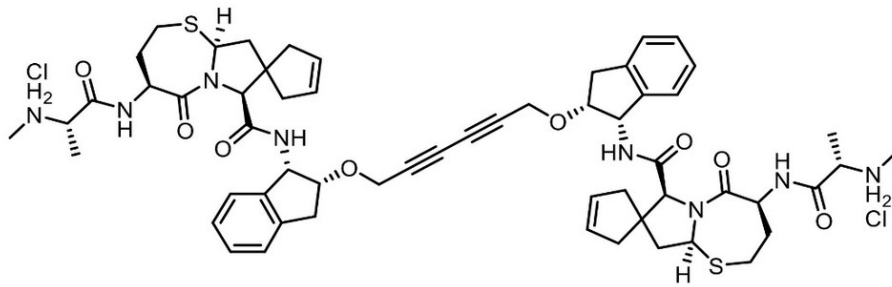
【0507】

実施例93：[(1S)-1-{[(4'S,7'S,9'aS)-7'-{[(1S,2R)
-2-[(6-{[(1S,2R)-1-{[(4'S,7'S,9'aS)-4'-[(2S)
(メチルアザニウムイル)プロパンアミド]-5'-オキソ-3',4',5',7',
,9',9'a-ヘキサヒドロ-2'H-スピロ[シクロペンタン-1,8'-ピロロ[2,1-
-b][1,3]チアゼピン]-3-エン-7'-イル]アミド}-2,3-ジヒドロ-1
H-インデン-2-イル]オキシ}ヘキサ-2,4-ジイン-1-イル)オキシ]-2,
3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル}-5'-オキソ-3',4',5',
,7',9',9'a-ヘキサヒドロ-2'H-スピロ[シクロペンタン-1,8'-ピロロ[
2,1-b][1,3]チアゼピン]-3-エン-4'-イル]カルバモイル}エチル](
メチル)アザニウムジクロリド(18o)

40

【0508】

【化 1 4 6】



10

【0 5 0 9】

化合物 18o を基本手順 A に従って調製した。無色の固形物、収率 26 mg (78%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ (ppm) = 1.54 (d, 6H), 2.02 (t, 4H), 2.24 (dd, 6H), 2.42 (d, 2H), 2.52 (dd, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.82–2.94 (m, 4H), 3.09 (q, 4H), 3.95 (q, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.36 (d, 2H), 4.46 (d, 4H), 4.74 (d, 2H), 5.45 (t, 4H), 5.65 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 7.16–7.27 (m, 6H), 7.30 (d, 2H), 8.07 (d, 1H)。LC-MS: m/z = 1071.50 (calcd. 1071.48 for C₅₈H₇₁N₈O₈S₂⁺ [M+H⁺])。

20

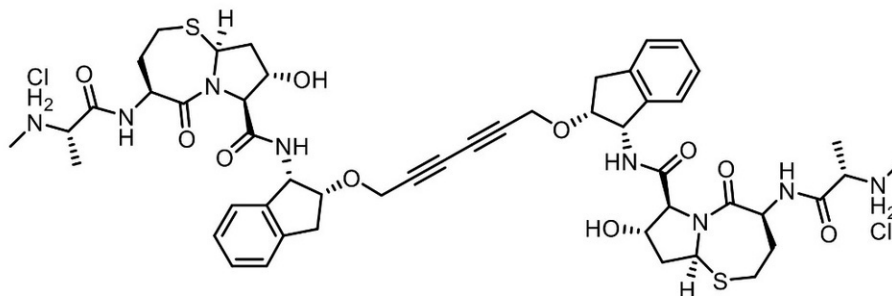
【0 5 1 0】

実施例 94: [(1S)-1-{[(4S, 7S, 8S, 9aS)-7-{[(1S, 2R)-2-[(6-{[(1S, 2R)-1-[(4S, 7S, 8S, 9aS)-8-ヒドロキシ-4-[(2S)-2-(メチルアザニウムイル)プロパンアミド]-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-アミド]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}ヘキサ-2, 4-ジイン-1-イル]オキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル}-8-ヒドロキシ-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]カルバモイル}エチル](メチル)アザニウムジクロリド (18p)

30

【0 5 1 1】

【化 1 4 7】



40

【0 5 1 2】

化合物 18p を基本手順 A に従って調製した。無色の固形物、収率 24 mg (87%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ (ppm) = 1.54 (d, 6H), 1.96–2.06 (m, 2H), 2.13 (ddd, 2H), 2.29 (d, 2H), 2.56 (dd, 2H), 2.67 (d, 6H), 2.93 (d, 2H), 3.06–3.13 (m, 4H), 3.32–3.35 (m, 2H), 3.90–4.00 (m, 2H), 4.35 (d, 4H), 4.42–4.48 (m, 2H), 4.56 (d, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.79 (d, 2H), 5.44 (d, 2H), 5.50 (t, 2

50

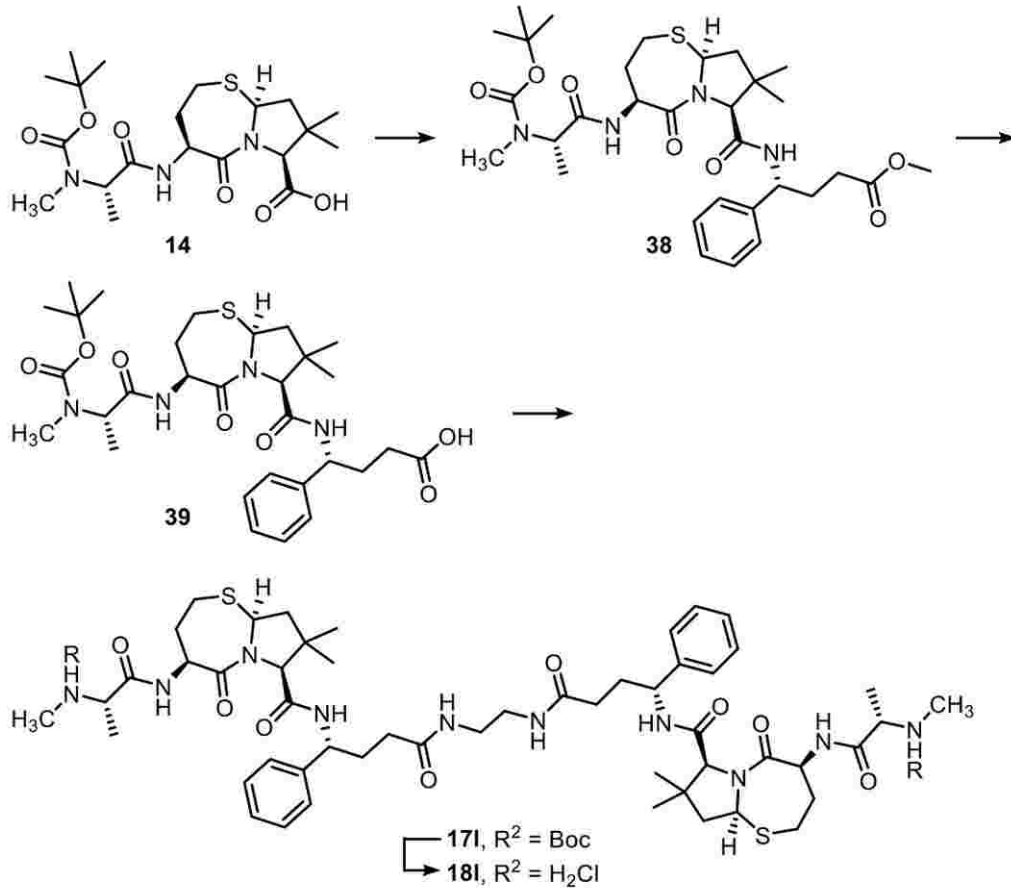
H), 7.16–7.27 (m, 8H), 7.30 (d, 2H). $-\text{NH}_2^+$, C(O)NH、およびOHはスペクトル中で見られない。 ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 15.1, 30.7, 31.2, 32.6, 36.0, 40.9, 53.0, 55.7, 57.0, 60.6, 69.6, 70.6, 71.3, 75.7, 80.1, 124.1, 124.8, 126.7, 128.0, 139.7, 140.7, 168.0, 169.8, 171.6. LC-MS: m/z = 999.45 (calcd. 999.41 for $\text{C}_{50}\text{H}_{63}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]).

【0513】

二量体18 lの調製のための合成スキーム

【0514】

【化148】



【0515】

実施例95：メチル(4R)-4-{[(4S, 7S, 9aS)-4-[(2S)-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル](メチル)アミノ}プロパンアミド]-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-イル]ホルムアミド}-4-フェニルブタノエート(38)の調製

【0516】

10

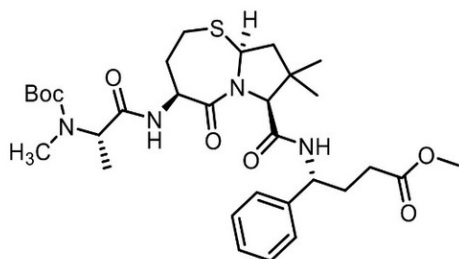
20

30

40

50

【化149】



【0517】

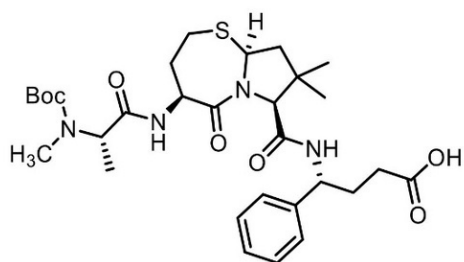
N_2 雰囲気下で、*N*-エチル-*N*-(プロパン-2-イル)プロパン-2-アミン (153 μ L、0.879 mmol、3.00 当量) および COMU (登録商標) (157 mg、0.366 mmol、1.25 当量) を、乾燥 THF (2.4 mL) に溶解したカルボン酸 14 (130 mg、0.293 mmol、1.00 当量) の溶液に添加し、室温で撹拌した。45 分後、(1*R*)-4-メトキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-1-アンモニウムクロリド (80 mg、0.352 mmol、1.20 当量) を添加し、撹拌を 22 時間継続した。完了後、酢酸エチル (30 mL) を添加し、NaOH 溶液 (1 M、2 $\times$ 10 mL)、HCl 溶液 (1 M、2 $\times$ 10 mL)、水 (10 mL)、およびブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、*fc* (ヘキサン/酢酸エチル) によって精製した。無色の固形物、収率 123 mg (68%)。R_f = 0.30 (ヘキサン/酢酸エチル 3 : 7、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ (ppm) = 1.00 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.13 (s, 3H), 1.37 (d, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.82–1.98 (m, 2H), 2.02–2.15 (m, 2H), 2.20–2.33 (m, 2H), 2.37 (td, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.91 (dddd, 1H), 3.31–3.35 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.20 (s, 1H), 4.61–4.67 (m, 1H), 4.89–4.95 (m, 1H), 5.46 (d, 1H), 7.22–7.28 (m, 1H), 7.31–7.39 (m, 4H), 8.15 (d, 1H,)。CHCH₃ および C(O)NH はスペクトル中で見られない。LC-MS : m/z = 619.30 (calcd. 619.32 for C₃₁H₄₇N₄O₇S⁺ [M+H⁺])。

【0518】

実施例 96. (4*R*)-4-{[(4*S*, 7*S*, 9*aS*)-4-[(2*S*)-2-{[(*tert*-ブトキシ)カルボニル](メチル)アミノ}プロパンアミド]-8, 8-ジメチル-5-オキソ-オクタヒドロピロロ[2, 1-*b*][1, 3]チアゼピン-7-イル]ホルムアミド}-4-フェニルブタン酸 (39) の調製

【0519】

【化150】



【0520】

水酸化リチウム溶液 (1 M、250 μ L、0.250 mmol、2.00 当量) を、THF (250 μ L) に溶解したメチルエステル 38 (77 mg、0.125 mmol、1

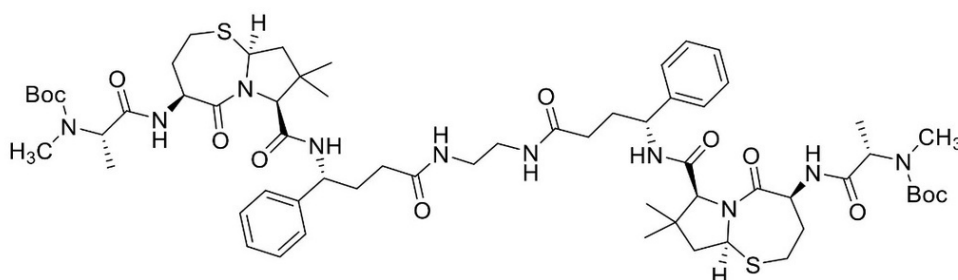
・ 00 当量) の溶液に室温で添加した。結果として生じるエマルジョンを 40℃で 16 時間攪拌した。完了後、酢酸エチル (30 mL) を添加し、HCl 溶液 (1 M、10 mL)、水 (10 mL)、およびブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、f c (ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸 0.2 %) によって精製した。無色の油、収率 53 mg (70%)。R_f = 0.56 (ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸 1:9:0.1、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) = 0.99 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.81–1.94 (m, 2H), 2.00–2.12 (m, 2H), 2.19–2.25 (m, 1H), 2.25–2.29 (m, 1H), 2.32 (td, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.85–2.92 (m, 1H), 3.29–3.34 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.89–4.93 (m, 1H), 5.44 (t, 1H), 7.20–7.26 (m, 1H), 7.28–7.38 (m, 4H), 8.14 (d, 1H)。CHCH₃、C(O)NH、および COOH はスペクトル中で見られない。LC-MS: m/z = 605.25 (calcd. 605.30 for C₃₀H₄₅N₄O₇S⁺ [M + H⁺])。 10

【0521】

実施例 97. tert-ブチル [(2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-({(1R)-4-[(2-{[(4R)-4-({[(4S, 7S, 9aS)-4-アミノ-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ [2, 1-b] [1, 3] チアゼピン-7-イル] カルボニル} アミノ)-4-フェニルブタノイル] アミノ} エチル) アミノ]-4-オキソ-1-フェニルブチル} カルバモイル)-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ [2, 1-b] [1, 3] チアゼピン-4-イル] アミノ}-1-オキソプロパン-2-イル] (メチル) カルバメート (17 l) の調製 20

【0522】

【化151】



【0523】

N₂ 雰囲気下で、エタン-1, 2-ジアミン (3 μL、0.0495 mmol、1.00 当量)、カルボン酸 39 (63 mg、0.104 mmol、2.10 当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (21 mg、0.139 mmol、2.80 当量)、および NEt₃ (21 μL、0.149 mmol、3.00 当量) を、乾燥 THF (0.8 mL) に溶解した。EDC*HCl (24 mg、0.124 mmol、2.50 当量) を添加し、23 時間攪拌した。完了後、酢酸エチル (30 mL) を残渣に添加し、NaOH 溶液 (1 M、2 × 10 mL)、HCl 溶液 (1 M、2 × 10 mL)、水 (10 mL)、およびブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、f c (ヘキサン/酢酸エチル) によって精製した。無色の固形物、収率 35 mg (57%)。R_f = 0.35 (酢酸エチル/メタノール 9:1、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) = 0.97 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.35 (d, 6H), 1.46 (s, 18H), 1.83 (dd, 2H), 1.88–1.98 (m, 2H), 2.01–2.28 (m, 10H), 2.33 (dd, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.90 50

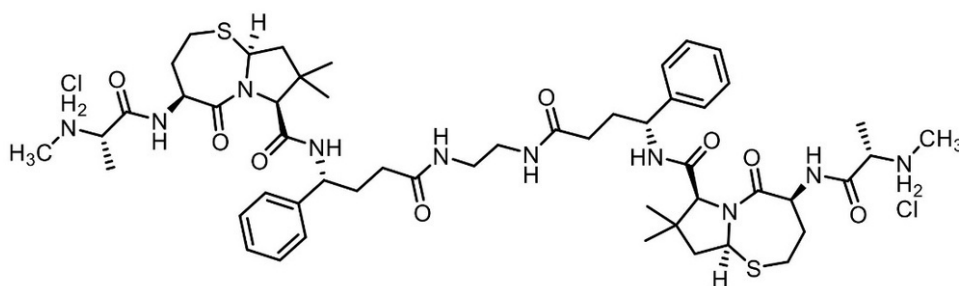
−2.97 (m, 2H), 3.20–3.31 (m, 4H), 3.34–3.39 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.44–4.73 (m, 4H), 4.82–4.86 (m, 2H), 5.51 (t, 2H), 7.22–7.28 (m, 2H), 7.30–7.37 (m, 8H), 8.05 (d, 2H). C(O)NHCH₂CH₂HN(O)CおよびC(O)NHはスペクトル中で見られない。LC-MS: m/z = 1233.70 (calcd. 1233.64 for C₆₂H₉₃N₁₀O₁₂S₂⁺ [M+H⁺]) .

【0524】

実施例98. (2S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-({(1R)-4-[(2-{[(4R)-4-({[(4S, 7S, 9aS)-8, 8-ジメチル-4-{[(2S)-2-(メチルアンモニオ)プロパノイル]アミノ}-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-7-イル]カルボニル}アミノ)-4-フェニルブタノイル]アミノ}エチル)アミノ]-4-オキソ-1-フェニルブチル]カルバモイル)-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン-4-イル]アミノ}-N-メチル-1-オキソプロパン-2-アンモニウムジクロリド (18 l) の調製

【0525】

【化152】



【0526】

化合物18 lを基本手順Aに従って調製した。白色固形物、収率29 mg (92%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) = 0.95 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.52 (s, 6H), 1.77–1.87 (m, 2H), 1.96–2.37 (m, 14H), 2.65 (s, 6H), 2.96 (d, 2H), 3.28–3.37 (m, 6H), 3.95 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.78 (d, 4H), 5.50 (s, 2H), 7.21–7.36 (m, 10H). NH₂⁺はスペクトル中で見られない。¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ (ppm) = 16.5, 23.9, 28.9, 32.2, 32.4, 33.4, 33.7, 34.0, 40.1, 40.8, 47.2, 54.3, 54.4, 58.3, 61.8, 73.7, 127.6, 128.5, 129.7, 143.3, 169.3, 171.6, 172.7. LC-MS: m/z = 1033.55 (calcd. 1033.54 for C₅₂H₇₇N₁₀O₈S₂⁺ [M+H⁺]) .

【0527】

二量体18 qの調製のための合成スキーム

【0528】

10

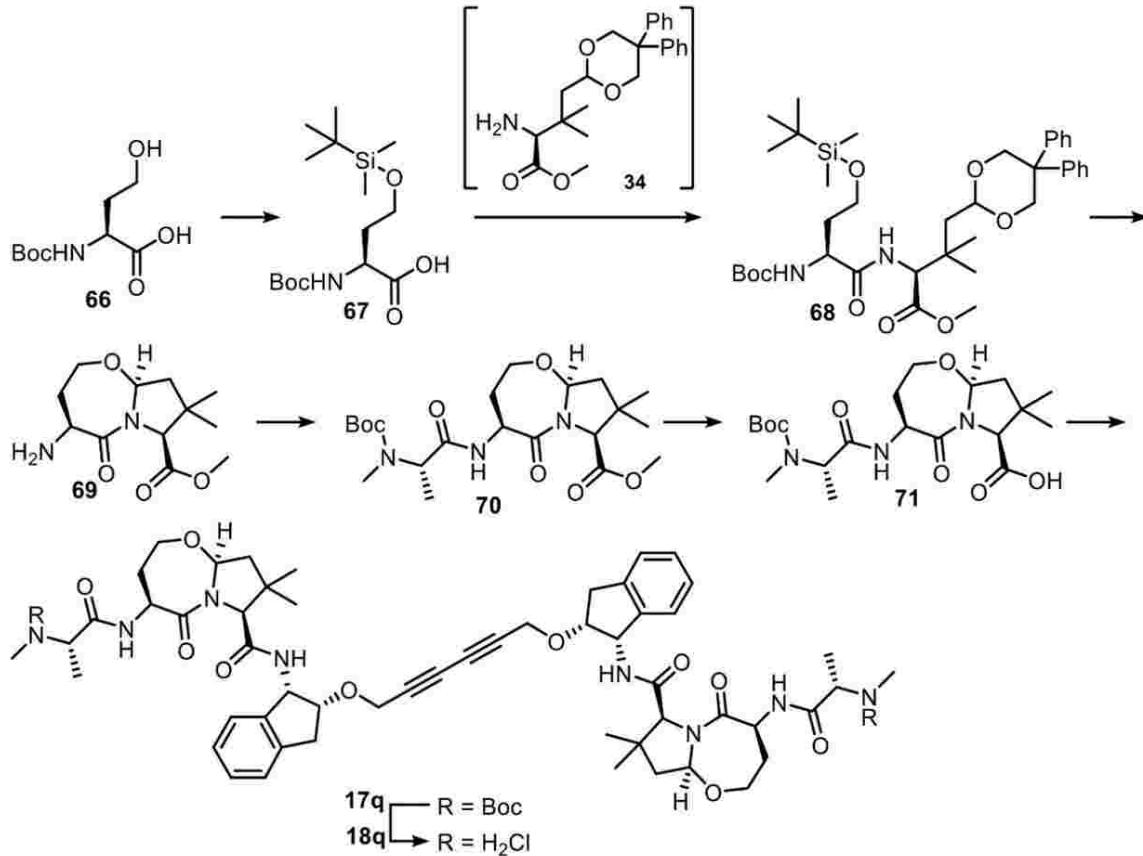
20

30

40

50

【化 1 5 3】

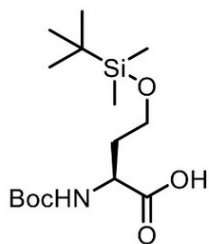


【0 5 2 9】

実施例 99：(2S)-2- {[(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ} -4- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ブタン酸 (67) の調製

【0 5 3 0】

【化 1 5 4】



【0 5 3 1】

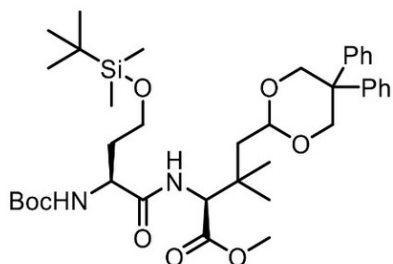
N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ホモセリン 66 (1.00 g、4.56 mmol、1.00 当量) を、乾燥 CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解し、tert-ブチル (クロロ) ジメチルシラン (1.72 g、11.4 mmol、2.50 当量) を添加した。溶液を 0℃ に冷却し、N-エチル-N-(プロパン-2-イル) プロパン-2-アミン (1.99 mL、11.4 mmol、2.50 当量) を添加し、攪拌を室温で 17 時間継続した。完了後、すべての揮発性物質を真空中で除去した。クエン酸溶液 (5%、20 mL) を残渣に添加し、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗製材料 67 (2.02 g) をさらに精製することなく使用した。LC-MS: m/z = 334.55 (calcd. 334.51 for C₁₅H₃₂NO₅Si⁺ [M+H⁺]) .

【0 5 3 2】

実施例 100：メチル (2S) - 2 - [(2S) - 2 - { [(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ } - 4 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ブタンアミド] - 4 - (5, 5-ジフェニル-1, 3-ジオキサン-2-イル) - 3, 3-ジメチルブタノエート (68) の調製

【0533】

【化155】



10

【0534】

N₂ 雰囲気下で、アミン34、粗製物カルボン酸67 (1.10 g、3.30 mmol、2.00 当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (506 mg、3.30 mmol、2.00 当量)、およびN-メチルモルホリン (1.09 mL、9.91 mmol、6.00 当量) を、乾燥 THF (5.89 mL) に溶解し、0℃に冷却した。EDC・HCl (633 mg、3.30 mmol、2.00 当量) を添加し、結果として生じる混合物を、0℃で30分間攪拌し、その後、室温で18時間攪拌した。完了後、酢酸エチル (30 mL) を添加し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (2×10 mL)、クエン酸溶液 (5%、2×10 mL)、水 (10 mL)、およびブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、f c (ヘキサン/酢酸エチル) によって精製した。無色の油、収率727 mg (63%)。R_f=0.25 (ヘキサン/酢酸エチル2:8、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.05 (d, 6H,), 0.90 (s, 9H), 1.01 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.63 (dd, 1H), 1.70 (dd, 1H), 1.95 (q, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.72 (t, 1H), 3.76-3.83 (m, 1H), 4.16-4.27 (m, 3H), 4.56 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.81 (t, 1H), 5.95 (dd, 1H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.24-7.32 (m, 4H), 7.42-7.47 (m, 2H). LC-MS: m/z = 699.40 (calcd. 699.40 for C₃₈H₅₉N₂O₈Si⁺ [M+H⁺]).

20

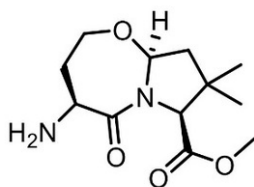
30

【0535】

実施例 101：メチル (4S, 7S, 9aS) - 4-アミノ-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ [2, 1-b] [1, 3] オキサゼピン-7-カルボキシレート (69) の調製

【0536】

【化156】



40

【0537】

50

化合物 68 (590 mg、0.844 mmol、1.00 当量) を、ジオキサン中の HCl (4 M、4.22 mL、16.8 mmol、20.0 当量) で処理し、40 °C で 2 時間撹拌した。完了後、すべての揮発性物質を減圧下で除去した。

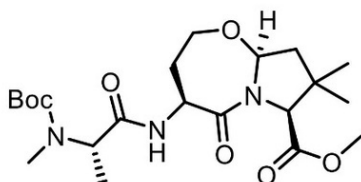
【0538】

実施例 102: メチル (4S, 7S, 9aS) - 4 - [(2S) - 2 - {[(tert-ブトキシ) カルボニル] (メチル) アミノ} プロパンアミド] - 8, 8-ジメチル-5-オキソ-オクタヒドロピロロ [2, 1-b] [1, 3] オキサゼピン-7-カルボキシレート (70) の調製

【0539】

【化157】

10



【0540】

N₂ 雰囲気下で、アミン 69、N - (tert-ブトキシカルボニル) - N - メチル - L - アラニン (349 mg、1.72 mmol、1.20 当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (206 mg、1.01 mmol、1.20 当量)、および 4-メチルモルホリン (279 μL、2.53 mmol、3.00 当量) を、乾燥 DMF (3.9 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。EDC · HCl (194 mg、1.01 mmol、1.20 当量) を添加し、結果として生じる混合物を、0 °C で 30 分間撹拌し、その後、室温で 18 時間撹拌した。完了後、水 (30 mL) を添加し、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、NaOH 溶液 (1 M、30 mL)、クエン酸溶液 (5%、30 mL)、水 (30 mL)、およびブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、fc (ヘキサン/酢酸エチル) によって精製した。無色の固形物 70、収率 254 mg (68%)。R_f = 0.36 (ヘキサン/酢酸エチル 4:6、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.05 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.31 (d, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.81–1.99 (m, 3H), 2.12 (dd, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.92 (t, 1H), 4.12–4.20 (m, 2H), 4.63–4.70 (m, 1H), 5.18–5.22 (m, 1H), 7.15 (s, 1H)。CHCH₃ はスペクトル中で見られない。LC-MS: m/z = 442.40 (calcd. 442.53 for C₂₁H₃₆N₃O₇⁺ [M+H⁺])。

20

30

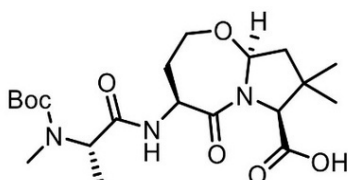
【0541】

実施例 103: (4S, 7S, 9aS) - 4 - [(2S) - 2 - {[(tert-ブトキシ) カルボニル] (メチル) アミノ} プロパンアミド] - 8, 8-ジメチル-5-オキソ-オクタヒドロピロロ [2, 1-b] [1, 3] オキサゼピン-7-カルボン酸 (71) の調製

40

【0542】

【化158】



50

【0543】

水酸化リチウム溶液（1 M、1.15 mL、1.15 mmol、2.00 当量）を、THF（1.15 mL）に溶解したメチルエステル 70（254 mg、0.574 mmol、1.00 当量）の溶液に室温で添加した。結果として生じるエマルジョンを 40 °C で 17 時間撹拌した。完了後、Et₂O（10 mL）を添加し、NaOH 溶液 1 M とブラインの混合物（8 : 1、3 × 9 mL）で洗浄した。組み合わせた水層を酢酸エチル（10 mL）で抽出し、酢酸エチル層を、NaOH 溶液 1 M とブラインの混合物（8 : 1、2 × 9 mL）で洗浄した。組み合わせた水層を濃塩酸で pH 1 に酸性化した後、水層を、CH₂Cl₂（3 × 15 mL）および酢酸エチル（2 × 15 mL）で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、f c（ヘキサン／酢酸エチル／ギ酸 0.2 %）によって精製した。無色の固形物、収率 186 mg（76 %）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ（ppm）= 1.09–1.19（m, 6H），1.35（d, 3H），1.46（s, 9H），1.83–2.03（m, 3H），2.15（dd, 1H），2.79（s, 3H），3.88–3.98（m, 1H），4.17（d, 2H），4.69–4.76（m, 1H），5.21–5.25（m, 1H），7.29（s, 1H）。CHCH₃ および COOH はスペクトル中で見られない。LC-MS：m/z = 442.50（calcd. 442.53 for C₂₁H₃₆N₃O₇⁺ [M+H⁺]）。

10

【0544】

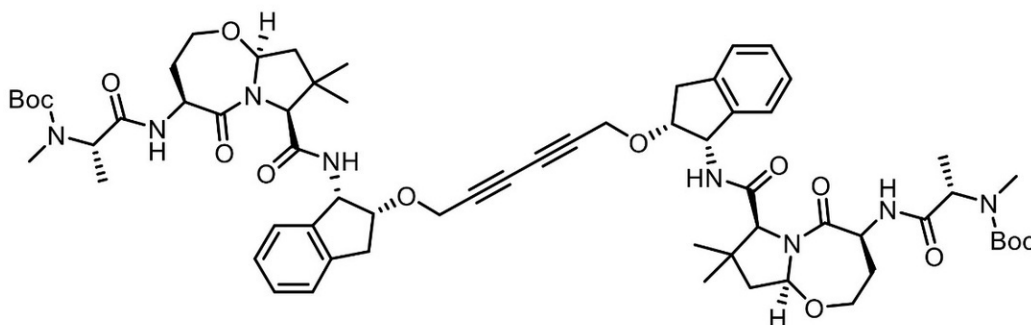
実施例 104：tert-ブチル N-[(1S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-{[(1S, 2R)-2-[(6-{[(1S, 2R)-1-[(4S, 7S, 9aS)-4-[(2S)-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]（メチル）アミノ}プロパンアミド]-8, 8-ジメチル-5-オキソ-オクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン-7-アミド]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}ヘキサ-2, 4-ジイン-1-イル]オキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル]-8, 8-ジメチル-5-オキソ-オクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン-4-イル]カルバモイル}エチル]-N-メチルカルバメート（17q）の調製

20

【0545】

【化159】

30



40

【0546】

化合物 17q を基本手順 B に従って調製した。無色の固形物、収率 51 mg（59 %）。R_f = 0.48（酢酸エチル／メタノール 10 : 0.5、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色）。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）：δ（ppm）= 1.12（s, 12H），1.38（d, 6H），1.44–1.50（m, 18H），1.83–1.93（m, 4H），1.98–2.08（m, 2H），2.18–2.28（m, 2H），2.85（s, 6H），3.04–3.13（m, 4H），3.97（t, 2H），4.10–4.16（m, 2H），4.19（s, 2H），4.27（d, 2H），4.35（d, 2H），4.41–4.48（m, 2H），4.64（s, 2H），4.82（d, 2H），5.42–5.52（m, 4H），7.17–7.26（m, 6H），7

50

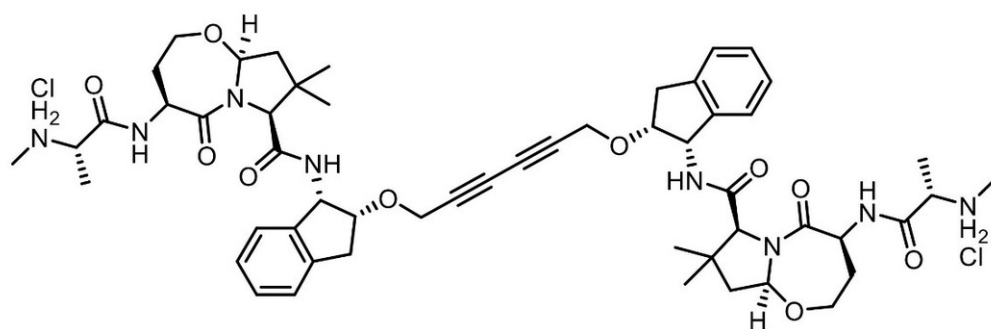
. 29-7.35 (m, 2H), 7.80-7.91 (m, 4H). LC-MS: $m/z = 1192.65$ (calcd. 1192.44 for $C_{64}H_{87}N_8O_{14}^+ [M+H^+]$).

【0547】

実施例105: [(1S)-1-{[(4S, 7S, 9aS)-7-{[(1S, 2R)-2-[(6-{[(1S, 2R)-1-[(4S, 7S, 9aS)-8, 8-ジメチル-4-[(2S)-2-(メチルアザニウムイル)プロパンアミド]-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン-7-アミド]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}ヘキサ-2, 4-ジイン-1-イル]オキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル}-8, 8-ジメチル-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン-4-イル]カルバモイル}エチル](メチル)アザニウムジクロリド(18q)の調製

【0548】

【化160】



【0549】

化合物18qを基本手順Aに従って調製した。無色の固形物、収率35mg(78%)。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 1.05-1.16 (m, 12H), 1.59 (d, 6H), 1.80-1.94 (m, 4H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.24 (dd, 2H), 2.69 (s, 6H), 3.10 (d, 4H), 3.93-4.03 (m, 4H), 4.13-4.22 (m, 4H), 4.29 (d, 2H), 4.40 (d, 2H), 4.48 (q, 2H), 4.91-4.97 (m, 2H), 5.41-5.55 (m, 4H), 7.17-7.27 (m, 6H), 7.33 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.70 (d, 2H). $-NH_2^+$ はスペクトル中に見られない。 ^{13}C NMR(101 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 16.5, 24.3, 29.4, 31.9, 33.0, 37.0, 40.3, 47.0, 54.0, 56.7, 58.0, 58.4, 71.1, 71.4, 71.9, 76.9, 80.9, 90.4, 125.5, 126.1, 128.1, 129.4, 140.9, 142.2, 169.6, 172.2, 172.4. LC-MS: $m/z = 992.50$ (calcd. 992.21 for $C_{54}H_{71}N_8O_{10}^+ [M+H^+]$).

【0550】

二量体18rの調製のための合成スキーム

【0551】

10

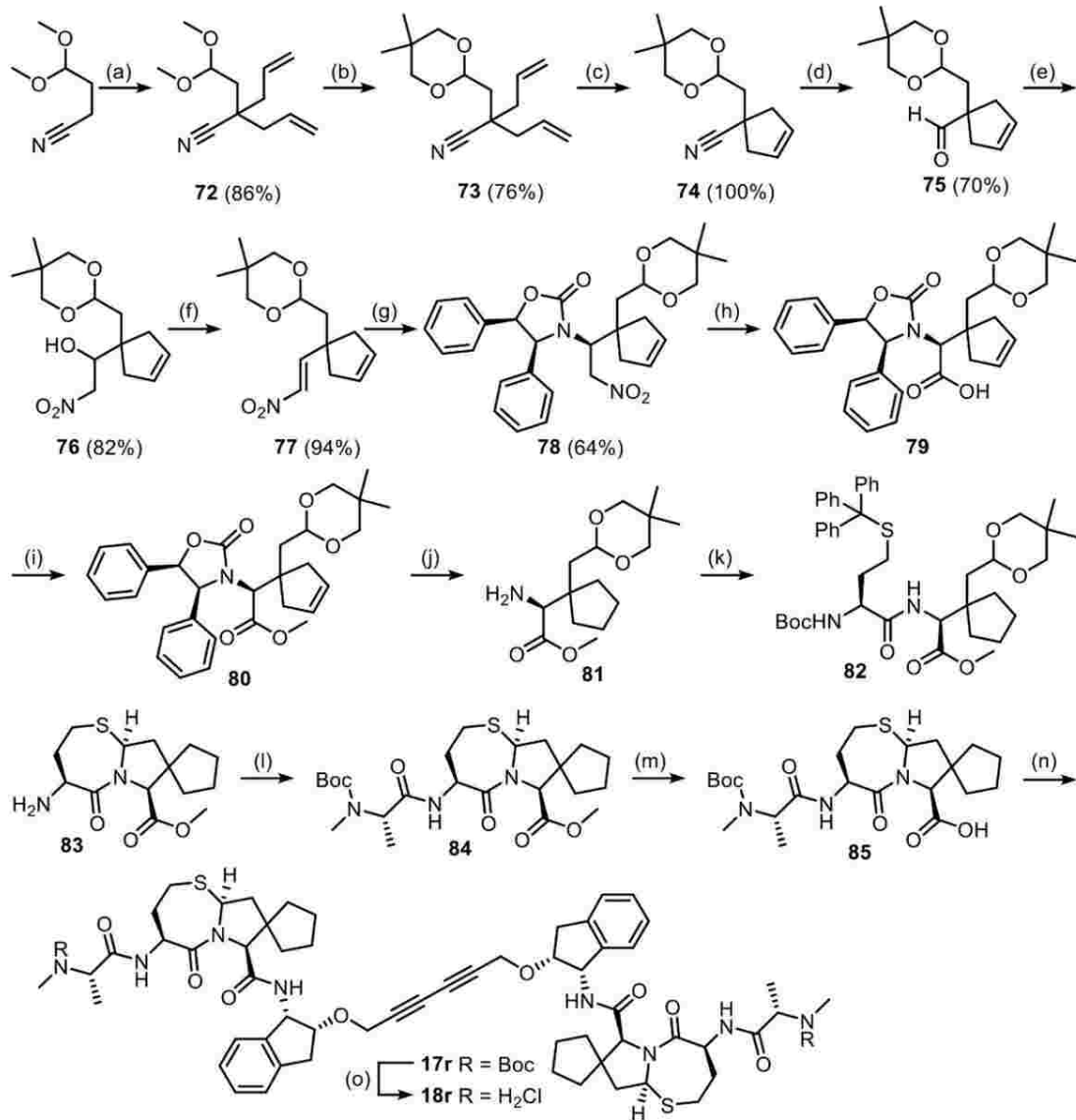
20

30

40

50

【化 1 6 1】

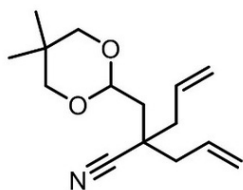


【 0 5 5 2】

実施例 1 0 7 : 2 - [(5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 2 - イル) メチル] - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) ペント - 4 - エンニトリル (7 3) の調製

【 0 5 5 3】

【化 1 6 2】



【 0 5 5 4】

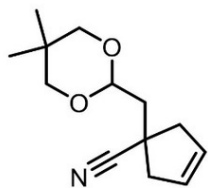
ジメチルアセタール 5 5 および適切な 2 , 2 - ジメチルプロパン - 1 , 3 - ジオールから、実施例 4 2 に従って化合物 7 3 を調製した。収率 (7 6 %) 。

【 0 5 5 5】

実施例 108：1-[(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)メチル]シクロペント-3-エン-1-カルボニトリル(74)の調製

【0556】

【化163】



10

【0557】

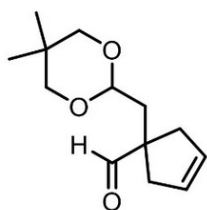
中間体73から、実施例59に従って化合物74を調製した。収率(100%)。

【0558】

実施例 109：1-[(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)メチル]シクロペント-3-エン-1-カルバルデヒド(75)の調製

【0559】

【化164】



20

【0560】

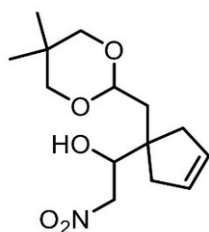
実施例43に従って、ニトリル74およびヘキサン中のDIBAL-Hから、化合物75を調製した。収率(70%)。

【0561】

実施例 110：1-{1-[(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)メチル]シクロペント-3-エン-1-イル}-2-ニトロエタン-1-オール(76)の調製

【0562】

【化165】



40

【0563】

実施例44に従って、アルデヒド75、ニトロメタン、およびNEt₃から化合物76を調製した。収率(82%)。

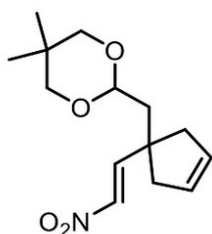
【0564】

実施例 111：5,5-ジメチル-2-({1-[(E)-2-ニトロエテニル]シクロペント-3-エン-1-イル}メチル)-1,3-ジオキサン(77)の調製

【0565】

50

【化 1 6 6】



【0 5 6 6】

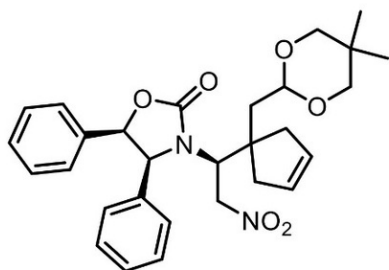
実施例 4 5 に従って、ニトロアルドール 7 6、ニトロメタン、および NEt_3 から化合物 7 7 を調製した。収率 (94%)。

【0 5 6 7】

実施例 1 1 2 : (4S, 5R) - 3 - [(1S) - 1 - {1 - [(5, 5 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 2 - イル) メチル] シクロペント - 3 - エン - 1 - イル} - 2 - ニトロエチル] - 4, 5 - ジフェニル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (7 8) の調製

【0 5 6 8】

【化 1 6 7】



【0 5 6 9】

実施例 4 6 に従って、ニトロアルケン 7 7 から化合物 7 8 を調製した。収率 (64%)
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 0.74 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.91 (dd, 1H), 2.03 (dd, 1H), 2.22 - 2.33 (m, 2H), 2.49 (d, 1H), 2.86 (d, 1H), 3.42 (d, 2H), 3.57 - 3.66 (m, 2H), 4.14 (dd, 1H), 4.45 - 4.54 (m, 2H), 5.16 (d, 1H), 5.54 (dd, 2H), 5.59 - 5.65 (m, 1H), 5.93 (d, 1H), 6.83 - 6.89 (m, 2H), 6.99 - 7.03 (m, 2H), 7.05 - 7.13 (m, 6H). LC-MS : m/z = 507.15 (calcd. 507.25 for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]).

【0 5 7 0】

実施例 1 1 3 : (S) - 2 - (1 - ((5, 5 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 2 - イル) メチル) シクロペント - 3 - エン - 1 - イル) - 2 - ((4S, 5R) - 2 - オキサ - 4, 5 - ジフェニルオキサゾリジン - 3 - イル) 酢酸 (7 9) の調製

【0 5 7 1】

10

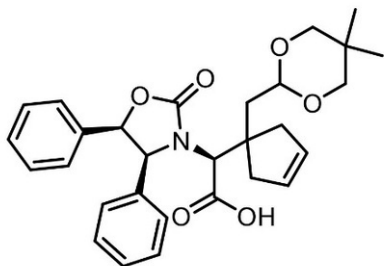
20

30

40

50

【化168】



10

【0572】

N₂雰囲気下で、亜硝酸ナトリウム（2.08 g、30.2 mmol、3.00当量）および乾燥酢酸（5.76 mL、101 mmol、10.0当量）を、乾燥DMSO（25 mL）に懸濁させたニトロ誘導体78（5.10 g、10.1 mmol、1.00当量）の溶液に添加した。結果として生じる混合物を35℃で6時間撹拌した。完了後、クエン酸溶液（5%、80 mL）を添加し、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。組み合わせた有機層を水（2×50 mL）およびブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、真空中で濃縮した。

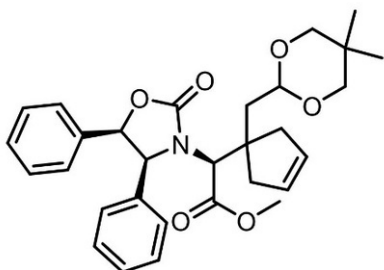
【0573】

実施例114：メチル（2S）-2- {1- [（5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル）メチル] シクロペント-3-エン-1-イル} -2- [（4S,5R）-2-オキソ-4,5-ジフェニル-1,3-オキサゾリジン-3-イル] アセテート（80）の調製

20

【0574】

【化169】



30

【0575】

粗製カルボン酸79を、乾燥DMF（20 mL）に溶解し、0℃に冷却した。K₂CO₃（1.53 g、11.1 mmol、1.10当量）を添加し、10分間撹拌した。CH₃I（1.26 mL、20.1 mmol、2.00当量）を添加した後、撹拌を0℃で30分間継続した。その後、溶液を室温で12時間撹拌した。水（50 mL）を添加し、CH₂Cl₂（3×50 mL）で抽出した。組み合わせた有機層を水（50 mL）およびブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、fc（ヘキサン／CH₂Cl₂）によって精製した。ベージュ色固形物80、収率2.18 g（43%）。R_f=0.72（ヘキサン／酢酸エチル7：3）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ（ppm）=0.68（s, 3H）, 1.13（s, 3H）, 1.61-1.68（m, 1H）, 1.81（dd, 1H）, 2.15（d, 1H）, 2.31（d, 1H）, 2.60（dp, 1H）, 2.71（dp, 1H）, 3.29（dd, 2H）, 3.48（ddd, 2H）, 3.76（s, 3H）, 4.39（dd, 1H）, 4.41（s, 1H）, 5.31（d, 1H）, 5.47-5.51（m, 1H）, 5.52-5.56（m, 1H）, 5.94（d, 1H）, 6.98-7.03（m, 3H）, 7.07（m, 7H）。LC-MS：m/z=506.15（ca

40

50

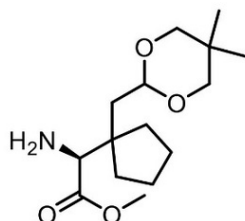
l c d . 5 0 6 . 2 5 f o r $C_{30}H_{36}NO_6^+ [M+H^+]$) .

【 0 5 7 6 】

実施例 1 1 5 : メチル (S) - 2 - アミノ - 2 - (1 - ((5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 2 - イル) メチル) シクロペンチル) アセテート (8 1) の調製

【 0 5 7 7 】

【 化 1 7 0 】



10

【 0 5 7 8 】

Pd/C (1 0 % 、マトリックス活性炭担体、Sigma Aldrich、5 2 6 m g 、 0 . 2 5 当量) を、メタノール (2 4 m L) 中のカルバメート 8 0 (1 . 0 0 g 、 1 . 9 7 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に添加した。H₂ 雰囲気下で、結果として生じる混合物を 4 5 ° C で 5 時間攪拌した。メタノールを用いた Celite (登録商標) 濾過後、すべての揮発性物質を真空中で除去した。

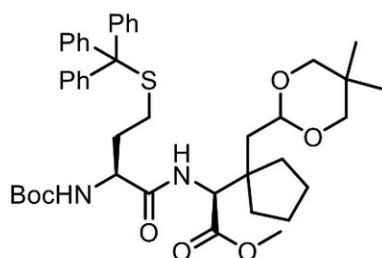
20

【 0 5 7 9 】

実施例 1 1 6 : メチル (2 S) - 2 - [(2 S) - 2 - { [(t e r t - ブトキシ) カルボニル] アミノ } - 4 - [(トリフェニルメチル) スルファニル] ブタンアミド] - 2 - { 1 - [(5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 2 - イル) メチル] シクロペンチル } アセテート (8 2) の調製

【 0 5 8 0 】

【 化 1 7 1 】



30

【 0 5 8 1 】

N₂ 雰囲気下で、アミン 8 1、カルボン酸 7 (9 4 5 m g 、 1 . 9 8 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (3 6 3 m g 、 2 . 3 7 m m o l 、 1 . 2 0 当量) 、 および N - メチルモルホリン (6 5 4 μ L 、 5 . 9 3 m m o l 、 3 . 0 0 当量) を、乾燥 THF (7 . 1 m L) / DMF (1 . 0 m L) の混合物に溶解し、0 ° C に冷却した。EDC · HCl (4 5 5 m g 、 2 . 3 7 m m o l 、 1 . 2 0 当量) を添加し、結果として生じる混合物を、0 ° C で 3 0 分間攪拌し、その後、室温で 1 4 時間攪拌した。完了後、NaOH 溶液 (1 M 、 3 0 m L) を残渣に添加し、酢酸エチル (3 × 3 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を、NaOH 溶液 (1 M 、 3 0 m L) 、クエン酸溶液 (5 % 、 3 0 m L) 、HCl 溶液 (1 M 、 3 0 m L) 、水 (3 0 m L) 、およびブライン (3 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) 、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、f c (ヘキサン / 酢酸エチル) によって精製した。無色の固形物、収率 1 . 0 7 g (7 3 %) 。 R_f = 0 . 6 6 (ヘキサン / 酢酸エチル 8 : 2) 。 ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) : δ (p p m) = 0 . 6 8 (s , 3 H) , 1 . 1 6 (s , 3 H) , 1 . 4 1 (s , 9 H) , 1 . 4 6 - 1 . 8 8 (m , 1 2 H) , 2 . 1 7 - 2 . 3 7 (m ,

40

50

2 H), 3.40 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.62–3.67 (m, 4H), 3.95–4.04 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.52 (dd, 1H), 4.73 (d, 1H), 7.18–7.23 (m, 3H), 7.25–7.30 (m, 6H), 7.37–7.42 (m, 7H). LC-MS: $m/z = 767.35$ (calcd. 767.37 for $C_{43}H_{56}N_2NaO_7S^+ [M + H^+]$).

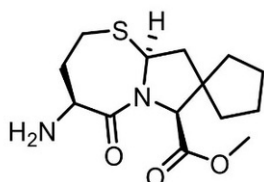
【0582】

実施例117：メチル(4'S, 7'S, 9a'S)–4'–アミノ–5'–オキソヘキサヒドロ–7'H–スピロ[シクロペンタン–1, 8'–ピロロ[2, 1–b][1, 3]チアゼピン]–7'–カルボキシレート(83)の調製

10

【0583】

【化172】



【0584】

20

化合物82(1.00g、1.34mmol、1.00当量)を、ジオキサン中のHCl(4M、6.7mL、26.9mmol、20.0当量)で処理し、40℃で2時間攪拌した。完了後、すべての揮発性物質を減圧下で除去した。

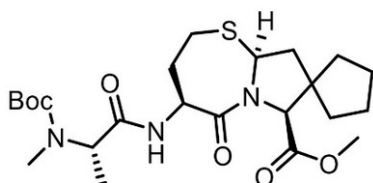
【0585】

実施例118：メチル(4'S, 7'S, 9'aS)–4'–[(2S)–2–{[(tert-ブトキシ)カルボニル](メチル)アミノ}プロパンアミド]–5'–オキソヘキサヒドロ–2'H–スピロ[シクロペンタン–1, 8'–ピロロ[2, 1–b][1, 3]チアゼピン]–7'–カルボキシレート(84)の調製

【0586】

【化173】

30



【0587】

N₂雰囲気下で、アミン83、N-(tert-ブトキシカルボニル)–N–メチル–L–アラニン(327mg、1.61mmol、1.20当量)、1–ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(247mg、1.61mmol、1.20当量)、および4–メチルモルホリン(444μL、4.00mmol、3.00当量)を、乾燥DMF(6.2mL)に溶解し、0℃に冷却した。EDC·HCl(308mg、1.61mmol、1.20当量)を添加し、結果として生じる混合物を、0℃で30分間攪拌し、その後、室温で14時間攪拌した。完了後、水(20mL)を添加し、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。組み合わせた有機層を、NaOH溶液(1M、20mL)、HCl溶液(1M、2×20mL)、水(20mL)、およびブライン(10mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、fc(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製した。無色の固形物84、定量的収率。R_f=0.51(ヘキサン/酢酸エチル5:5、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。¹H NMR(400

40

50

MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.33 (d, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.52–1.77 (m, 8H), 1.83–1.95 (m, 1H), 2.09–2.17 (m, 1H), 2.23–2.34 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.83 (ddd, 1H), 3.19–3.29 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.34 (s, 1H), 4.53 (dd, 1H), 5.10 (t, 1H), 7.30 (s, 1H). CHCH₃はスペクトル中で見られない。LC-MS : m/z = 484.20 (calcd. 484.25 for C₂₃H₃₈N₃O₆S⁺ [M+H⁺]) .

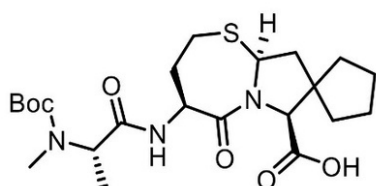
【0588】

実施例119 : (4'S, 7'S, 9'aS) - 4' - [(2S) - 2 - {[(tert-ブトキシ)カルボニル] (メチル)アミノ}プロパンアミド] - 5'-オキソヘキサヒドロ-2'H-スピロ[シクロペンタン-1, 8'-ピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン] - 7'-カルボン酸(85)の調製

10

【0589】

【化174】



20

【0590】

水酸化リチウム溶液(1M、2.68mL、2.68mmol、2.00当量)を、THF(2.7mL)に溶解したメチルエステル84(649mg、1.34mmol、1.00当量)の溶液に室温で添加した。結果として生じるエマルジョンを40℃で19時間攪拌した。完了後、Et₂O(15mL)を添加し、NaOH溶液1Mとブラインの混合物(8:1、3×9mL)で洗浄した。組み合わせた水層をEt₂O(15mL)で抽出し、Et₂O層を、NaOH溶液1Mとブラインの混合物(8:1、2×8mL)で洗浄した。組み合わせた水層を濃塩酸でpH1に酸性化した後、水層を、CH₂Cl₂(2×10mL)および酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、fc(ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸0.2%)によって精製した。無色の固形物85、収率428mg(68%)。R_f=0.45(ヘキサン/酢酸エチル/ギ酸4:6:0.1、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.34 (d, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.53–1.84 (m, 8H), 1.91 (q, 1H), 2.12 (dd, 1H), 2.22–2.34 (m, 2H), 2.77–2.84 (m, 4H), 3.24 (ddd, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.62 (dd, 1H), 5.15 (dd, 1H), 7.41 (s, 1H). COOHおよびCHCH₃はスペクトル中で見られない。LC-MS : m/z = 470.15 (calcd. 470.23 for C₂₂H₃₆N₃O₆S⁺ [M+H⁺]) .

30

40

【0591】

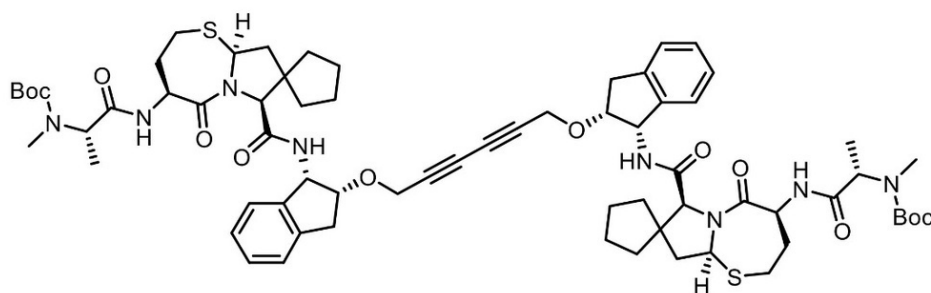
実施例120 : tert-ブチルN-[(1S)-1-{[(4'S, 7'S, 9'aS)-7'-{[(1S, 2R)-2-[(6-{[(1S, 2R)-1-{[(4'S, 7'S, 9'aS)-4'-[(2S)-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル] (メチル)アミノ}プロパンアミド]-5'-オキソヘキサヒドロ-2'H-スピロ[シクロペンタン-1, 8'-ピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン]-7'-イル]アミド]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}ヘキサ-2, 4-ジイン-1-イル]オキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル]-5'-オキソヘキサヒドロ-2'H-スピロ[シクロペンタン-1, 8'-ピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン]-4'-イル]カルバモイル}エチル]N-メチルカルバメート(

50

17r) の調製

【0592】

【化175】



10

【0593】

化合物17rを基本手順Bに従って調製した。変更点：酢酸エチル（30mL）を反応混合物に添加し、飽和NaHCO₃溶液（2×10mL）、クエン酸溶液（5%、2×10mL）、水（10mL）、およびブライン（10mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、真空中で濃縮した。白色固形物、収率23mg（22%）。R_f=0.82（酢酸エチル／メタノール10：0.5、モリブデン酸アンモニウムセリウム染色）。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）：δ（ppm）=1.34（d, 6H）, 1.45–1.49（m, 18H）, 1.49–1.92（m, 18H）, 1.98–2.02（m, 2H）, 2.24–2.39（m, 4H）, 2.74–2.83（m, 8H）, 3.03–3.14（m, 4H）, 3.29（d, 2H）, 4.18（d, 2H）, 4.26（d, 2H）, 4.35（s, 2H）, 4.49（dt, 4H）, 5.06–5.15（m, 2H）, 5.52（dd, 2H）, 7.18–7.42（m, 12H）。CHCH₃はスペクトル中で見られない。LC-MS：m/z=1275.65（calcd. 1275.62 for C₆₈H₉₁N₈O₁₂S₂⁺ [M+H⁺]）。

20

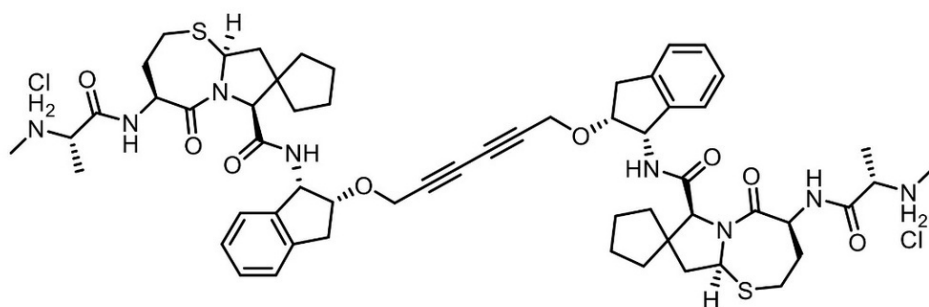
【0594】

実施例121：[(1S)-1-{[(4'S, 7'S, 9'aS)-7'-{[(1S, 2R)-2-[(6-{[(1S, 2R)-1-{[(4'S, 7'S, 9'aS)-4'-[(2S)-2-(メチルアザニウムイル)プロパンアミド]-5'-オキソヘキサヒドロ-2'H-スピロ[シクロペンタン-1, 8'-ピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン]-7'-イル]アミド}-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]オキシ}ヘキサ-2, 4-ジイン-1-イル]オキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバモイル}-5'-オキソヘキサヒドロ-2'H-スピロ[シクロペンタン-1, 8'-ピロロ[2, 1-b][1, 3]チアゼピン]-4'-イル]カルバモイル}エチル]（メチル）アザニウムジクロリド（18r）の調製

30

【0595】

【化176】



40

【0596】

化合物18rを基本手順Aに従って調製した。無色の固形物、収率13mg（61%）

50

。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) = 1.45–2.08 (m, 26 H), 2.27 (d, 2 H), 2.34–2.46 (m, 2 H), 2.68 (s, 6 H), 2.91 (d, 2 H), 3.03–3.17 (m, 4 H), 3.18–3.27 (m, 2 H), 3.94 (d, 2 H), 4.22–4.40 (m, 6 H), 4.46 (s, 2 H), 4.73 (d, 2 H), 5.35–5.52 (m, 4 H), 7.15–7.35 (m, 8 H), 8.02–8.09 (m, 2 H), 8.73 (s, 2 H). $-\text{NH}_2^+$ はスペクトル中で見られない。 ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) : δ (ppm) = 16.4, 24.6, 25.0, 31.8, 32.3, 33.9, 37.1, 40.3, 45.2, 52.3, 54.5, 56.8, 57.9, 58.3, 61.8, 71.0, 72.0, 76.9, 81.0, 125.4, 126.1, 128.1, 129.4, 141.0, 142.2, 169.3, 172.3. LC-MS : m/z = 1075.55 (calcd. 1075.51 for $\text{C}_{58}\text{H}_{75}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2^+ [\text{M}+\text{H}^+]$).
【0597】

実施例 A.

化合物 18a を 16 の様々な細胞株で試験した。6 日間の化合物処理では、1 つのウェル当たり 1700 の細胞を、384 ウェルプレート (Corning #781098) にプレATINGし、37℃/5% CO_2 で一晩インキュベートした。翌日、10 倍希釈液中の化合物を上記プレートに添加し、そのプレートを 6 日間インキュベートした。その後、20 μL の Cell Titer-Glo 試薬 (Promega、#G7570) を、インキュベータの外で各ウェルに添加し、Spark (登録商標) マルチモード・マイクロプレート・リーダ (Tecan) で発光についてプレートを読み取った。データを、GraphPad Prism8 において非線形回帰曲線にフィットさせて、化合物の IC_{50} を決定した。

【0598】

【表 2】

表 1. 二価 18a で 6 日間処理した癌細胞株のパネルについての細胞生存率の測定値

ヒト腫瘍タイプ	細胞株	18c	
		IC_{50} [μM] 6 d	最大濃度での細胞生存率[%]
小細胞肺癌	H69AR	D	I
	SHP-77	E	IV
	NCI-H510A	E	IV
	SW-1271	C	I
膵臓癌	BxPC3	D	III
	MiaPaCa2	D	I
	PANC1	E	IV
悪性黒色腫	MALME 3M	B	I
急性前骨髄球性白血病 (APL)	HL-60	B	I
	NB-4	A	I
急性骨髄性白血病 (AML)	MV411	C	I
	MOLM 13	B	I
トリプルネガティブ乳癌 (TNBC)	MDA-MB-231	C	I
	MDA-MB-468	C	I
	BT549	B	I
包皮線維芽細胞	HFF	E	IV

細胞 IC_{50} : A は $\leq 10\text{nM}$ であり; $10\text{nM} < \text{B} \leq 100\text{nM}$; $100\text{nM} < \text{C} \leq 1000\text{nM}$; $1000\text{nM} < \text{D} \leq 10\mu\text{M}$; $< 100\mu\text{M} = \text{E}$ 。

最大濃度での細胞生存率: $\text{I} < 10\%$, $10\% < \text{II} < 50\%$, $50\% < \text{III} < 100\%$; $\text{IV} < 100\%$ 。

【0599】

実施例 B.

1つのウェル当たり1700の細胞を384ウェルプレートにプレーティングし、37℃/5% CO₂でインキュベートした。翌日、10倍希釈液の化合物を上記プレートに添加し、そのプレートを48時間インキュベータに戻した。48時間後、プレートをベンチヘと取り出し、20LのCell Titer-Glo試薬を各ウェルに添加し、Spark（登録商標）マルチモード・マイクロプレート・リーダー（Tecan）で発光についてプレートを読み取った。データを、PRISMを使用して非線形回帰曲線にフィットさせて、化合物のIC₅₀を決定した。

【0600】

【表3】

表2. 本明細書に記載される化合物についてのアッセイデータを以下に示す。

化合物 #	SKOV-3 生存率	MOLM 13 生存率	NB-4 生存率
	48h IC ₅₀	6d IC ₅₀	72h IC ₅₀
18a	A	B	A
18b	A	C	A
18c	A	B	A
18d	A	C	A
18e	A	C	B
18f	A	C	A
18g	A	B	A
18h	B	E	A
18i	A	C	A
18j	B	D	A
18k	C	D	B
18l	C	E	B
18m	A	B	
18n	B	C	
18o	A	B	
18q	A	B	

細胞 IC₅₀: A は ≤10nM であり; 10nM < B ≤100nM; 100nM < C ≤1000nM; 1000nM < D ≤10uM; <100uM=E。

【0601】

実施例 C.

cIAP1、cIAP2、およびXIAPのML-IAPおよびBIR3ドメインへの化合物の結合を、蛍光偏光によって決定した。アッセイ緩衝液は、Z. Nikolovska-Coleska⁹によって記載されるようにpH7.5の100mMのKH₂PO₄、50μMのZnSO₄、1mMのTCEP（Tris（2-カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩、および50nMのSMAC-FITCプローブ（AbuRPF-K（5-Fam）-NH₂）であった。cIAP1およびXIAPは800nMで存在したが、cIAP2およびML-IAPは1.5μMで存在した。3倍希釈液中の化合物を、30μM～1.5nMの範囲でプレートに添加した。アッセイを、励起が485nmかつ発光が535nmの蛍光偏光モードのアナリスト（Analyst）において、384ウェルの黒色プレートリード（Greiner Bio-One #784076）で実施した。デー

タをGraphPad Prism8において非線形回帰曲線にフィットさせ、化合物のIC₅₀値を決定した。その後、Z. Nikolovska-Coleskaらによって公式化された式： $K_i = [I]_{50} / ([L]_{50} / K_d + [P]_0 / K_d + 1)$ を使用して、IC₅₀値からK_iを計算した。

【0602】

【表4】

表3. 蛍光偏光アッセイ

化合物 #	蛍光偏光			
	cIAP1 Ki [nM]	cIAP2 Ki [nM]	XIAP Ki [nM]	ML-IAP Ki [nM]
18a	I	II	I	II
18b	I	II	I	II
18c	I	II	I	II
18d	I			
18e	II	III	I	III
18f	II			
18g	I	II	I	II
18h	I			
18i	I	II	II	II
18j	I			
18k	II			
18l	I			
18m	I	II	I	II
18n	II			
18o	I	II	I	III
18q	II	II	I	II

蛍光偏光: I ≤ 50nM; 50 nM < II ≤ 100nM; 100nM < III ≤ 200nM; IV > 200nM

【0603】

実施例D.

患者AML試料を、Scripps MD Anderson、La Jolla、CAから収集した（IRB 13-6180の下で）。新鮮な血液試料を、Ficoll-Paque™ PLUS（17-1440-02、GE Healthcare）を用いて勾配密度遠心分離に供し、メーカーのプロトコルに従って末梢血単核細胞を精製した。

【0604】

Labcyte Echoアコースティック分注装置を使用して、1000倍に段階希釈したIAP阻害剤75nLを、384ウェル組織培養処理プレート（Greiner）上に3回繰り返してスポットした。患者由来のAML細胞を、mTeSR1+1倍の補充剤（Stemcell Technologies）およびペニシリン／ストレプトマイシン／L-グルタミン（Omega Scientific Inc.）およびファンギゾン（Hyclone）で維持した。25μLの細胞希釈液を、薬物を含む384ウェルプレートにプレーティングし、72時間インキュベートした。Gen5ソフトウェア（Biotek）を備えるSynergy 2プレートリーダーに、25μLのCellTiter Glo（Promega Corp.）を添加することによって、細胞生存率を評価した。Microsoft Excelにおいてビヒクルのみの対照（DMSO）に発光を正規化することによって%生存率を計算し、GraphPad Prism8を使用してプロットした。IC₅₀値を、対数（阻害剤）vs. 応答ー可変勾配（4つのパラメータ）式を使用して計算した。（図6）

【0605】

【表 5】

表 4. 6つの選択した化合物を用いて試験した、患者由来のAML試料における細胞生存率 IC₅₀

	AML-SH-065		AML-SH-074		AML-SH-075	
	IC ₅₀ [nM]	有効性[%]	IC ₅₀ [nM]	有効性[%]	IC ₅₀ [nM]	有効性[%]
18a	A	I	C	I	B	I
18c	B	I	C	I	D	I
18e	B	I	C	I	D	I
18g	B	I	C	I	B	I
18m	A	I	C	I	B	I
18q	B	I	C	I	B	I

細胞 IC₅₀: A は ≤10nM であり; 10nM<B≤100nM; 100nM<C≤1000nM; 1000nM<D≤10μM;
<100uM=E。

最大濃度での細胞生存率: I<10%, 10%<II<50%, 50%<III<100%。

【0606】

実施例 E.

いくつかの化合物（表 5）を、潜在的に感染した細胞株 Jurkat 2D10 における HIV 潜伏状態の再活性化におけるそれらの有効性に関して試験した。Jurkat 2D10 細胞を、化合物の様々な用量で、または以下の化合物：BV-6、SM-164、Birinapant、LCL-161、GDC-0152、AT-406 のうち 1 つを用いて 48 時間処理した。HIV 潜伏状態の再活性化を、フローサイトメトリーを使用して GFP 発現を分析することによって評価した。GFP 発現の誘導を、処理をしていない状態で検出されたベースライン GFP レベルと比較した。その結果を表 5 および図 1 に示す。化合物 18a は、より多くの既知の化合物と比べて、潜在的に感染した細胞株の活性化に高い効力を有する（図 1）。

【0607】

【表 6】

表 5. HIV Jurkat 2D10 細胞 GFP+アッセイ

化合物 #	Jurkat 2D10 GFP+
	EC ₅₀ [nM]
18a	A
18b	A
18c	A
18d	AA
18e	AA
18f	A
18g	A
18h	B
18i	B
18j	D
18k	E
18l	C
18m	A
18n	B
18o	A
18p	C
18q	C
18r	B

細胞 EC₅₀: AA は ≤ 1nM であり; 1nM < A ≤ 10nM; 10nM < B ≤ 100nM; 100nM < C ≤ 1000nM; 1000nM < D ≤ 10 μM; E は > 10 μM である。

【0608】

化合物 18a も、T 細胞活性化およびサイトカイン放出に対するその影響に関して試験した。末梢血単核細胞 (PBMC) を、3 人の健全なヒトドナーの軟膜 (San Diego Blood Bank) から、Ficoll 密度勾配遠心分離 (Histopaque, Sigma Aldrich) によって分離した。その後、磁気ビーズ (Miltenyi Biotec) を使用した負の選択によって、休止 CD4+ T 細胞を単離した。細胞を、化合物 18a、または 50 ng/ml のホルボールミリスレートアセテート (PMA) と 1 μM のイオノマイシン、またはビーズと細胞の比が 1:1 の Dynabeads Human T-Activator CD3/CD28 (ThermoFisher Scientific) で処理するか、あるいは未処理のままにした。CD4+ T 細胞上での初期および後期の活性化マーカー CD69 および CD25 の発現を、フィコエリトリンで標識された抗 CD69 抗体 (BioLegend; Cat# 310906) およびアロフィコシアニンで標識された抗 CD25 抗体 (BioLegend; Cat# 302610) を使用して、フローサイトメトリーによって評価した。PBMC の培養物または休止 CD4+ T 細胞におけるサイトカイン発現レベルを、LEGENDplex Human Inflammation Panel 13-plex (BioLegend) を使用して分析した。図 2 および図 3 に示されるように、化合物 18a を使用する処理には、休止 CD4+ T 細胞の活性化も、PBMC または休止 CD4+ T 細胞におけるサイトカイン放出も含まれなかった。

【0609】

図 4 は、化合物による cIAP1 分解および NFκB 経路活性化を示す。JLat 10.6 細胞を、様々な濃度の化合物 18a で 24 時間処理した。潜伏状態の再活性化を示す GFP 発現を、フローサイトメトリーによって測定した。cIAP1 分解および p100 切断を、抗体 AF8181 (R&D Systems) と #4882 (Cell Sig

nal ing Technology) を使用して、ウエスタンブロットによってそれぞれ評価した。示されるように、J L a t 10.6 細胞の化合物 18 a で処理した際の c I A P 1 分解および p 100 切断は、H I V 潜伏状態の再活性化と関連した。

【0610】

潜在的に感染した細胞株 J u r k a t 2 D 10 の相乗的な活性化について、他の L R A 試薬と組み合わせて化合物 18 も試験した。J u r k a t 2 D 10 細胞を、化合物 18 a と B E T 阻害剤 (J Q 1、I - B E T 151) または P K C アゴニスト (ブリオスタチン、インゲノール-3-アングラート) の組み合わせにより 48 時間処理した。H I V 潜伏状態の再活性化を、フローサイトメトリーを使用して G F P 発現を分析することによって評価した。相乗作用を B l i s s 独立性モデル (B l i s s I n d e p e n d e n c e m o d e l) を用いて評価し、このモデルでは、化合物 f 1 2 の組み合わせの観察された効果を、式 $E(f12) = f1 + f2 - (f1 * f2)$ を使用して、個々の化合物 f 1 および f 2 の観察された効果に基づいて計算される期待効果 $E(f12)$ と比較する。組み合わせた化合物の観察された効果 (f 1 2) と 2 つの化合物の予期された併用効果 $E(f12)$ との間の差は、B l i s s スコア (E O B) に関する超過として示される。0 より大きい E O B 値は、化合物間の相乗作用を示す。表 6 および図 5 に示されるように、化合物 18 a は、試験された L R A 化合物と相乗作用して、H I V 潜伏状態を再活性化させる。

【0611】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 6.

		化合物 18a [M]						
		1.00E-05	1.00E-06	1.00E-07	1.00E-08	1.00E-09	1.00E-10	
プロモドメインおよび余剰末端ドメイン(extra terminal domain)の阻害剤 (BETi)	JQ1 [M]	1.00E-05	A	A	A	B	B	A
		3.33E-06	A	A	B	B	B	B
		1.11E-06	B	B	B	C	B	A
		3.70E-07	C	C	C	C	B	A
		1.23E-07	E	E	E	E	C	A
		4.12E-08	G	G	G	E	C	A
		1.37E-08	F	E	F	C	B	A
		4.57E-09	C	C	C	B	A	A
		1.52E-09	C	B	B	B	A	A
		5.08E-10	B	B	B	A	A	A
	I-BET151 [M]	1.00E-05	B	C	C	C	B	A
		3.33E-06	C	C	E	C	A	A
		1.11E-06	F	G	F	E	B	A
		3.70E-07	C	E	C	B	A	A
		1.23E-07	B	C	B	B	A	A
		4.12E-08	B	B	B	A	A	A
		1.37E-08	B	B	B	A	A	A
		4.57E-09	B	B	B	A	A	A
		1.52E-09	B	B	B	A	A	A
		5.08E-10	B	B	B	A	A	A
プロテインキナーゼ C (PKC) アゴニスト	プリオスタチン[M]	5.00E-07	E	E	C	C	B	A
		1.67E-07	E	E	E	C	A	A
		5.56E-08	C	C	C	C	B	A
		1.85E-08	C	E	E	C	B	A
		6.17E-09	C	E	E	C	B	A
		2.06E-09	C	E	E	C	A	A
		6.86E-10	E	C	C	C	B	A
		2.29E-10	C	C	C	C	A	A
		7.62E-11	C	C	C	B	A	A
		2.54E-11	B	B	B	A	A	A
	インゲノール-3-アングラート[M]	2.00E-07	B	B	B	B	B	A
		6.67E-08	B	B	B	B	B	A
		2.22E-08	B	C	C	C	B	B
		7.41E-09	E	E	E	C	A	A
		2.47E-09	E	F	C	C	B	A
		8.23E-10	C	C	C	B	A	A
		2.74E-10	B	B	B	A	A	A
		9.14E-11	B	B	B	A	A	A
		3.05E-11	B	B	A	A	A	A
		1.02E-11	B	B	B	A	A	A

値は EOB を表す: A は <0 であり; 0≤B<0.1; 0.1≤C<0.2; 0.2≤D<0.3; 0.3≤E<0.4; 0.4≤F<0.5; ≥0.5=G

【0612】

実施例 F. マウスにおける化合物の薬物動態研究

すべての動物手順は、Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute Institutional Animal Care and Use Committeeによって承認され、Care and Use of Laboratory AnimalsのNIHガイドラインに従って実施された。成人の女性のC57BL/6Jを、JAX laboratoriesから購入し、12時間の明暗周期で、餌および水に自由にアクセスできる状態で収容した。化合物を、5%のDMSO、10%のTween-80、および85%のdH₂Oで製剤化し、1

0 mg / kg の用量でマウスの腹腔内に (i . p .) 注射した。スナップショット P K 分析の場合、注射の 1 時間後に血液試料を眼窩後部から採取し、時間的経過 P K 試験の場合、血液試料を、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、24 時間の時点で採取した。血液試料については、血漿を遠心分離によって分離した。血漿試料を、内部標準としてインドメタシンを含む 0.1 % のギ酸を含むアセトニトリル：水 4：1 で抽出した。試料を遠心分離し、上清をアセトニトリル：水で希釈し、A B S c i e x 6500 Q T R A P に接続された S h i m a d z u N e x e r a X2 H P L C で、L C - M S / M S によって分析した。

【0613】

【表 8】

表 7.

マウスにおける化合物 18m のインビボの薬物動態データ。化合物を、5 % の DMSO、10 % の Tween 80、および水で製剤化し、腹腔内注入によって投与した。

化合物	IP 投与量 [mg/kg] ^a	C _{max} [μM] ^a	T _{max} [h] ^a	AUC _{0-t} [μmol/L*h] ^a	t _{1/2} [h] ^a
18m	10	6.6	1.0	18.1	3.0

C_{max}: 血漿中で検出された化合物の最大濃度。T_{max}: C_{max} 到達時間。AUC: 曲線下面積。t_{1/2}: 終末相半減期。

【0614】

【表 9】

表 8.

選択した化合物の 1 時間でのプラズマ曝露の比較

Comp.	血漿中濃度[nM]
18a	3521
18g	2685
18e	6200
18c	1310
18b	714
18i	1237
18m	6587
18q	1867
18o	5183

【0615】

10 mg / kg の i . p . 注射の 1 時間後に、親化合物の血漿レベルを決定した。

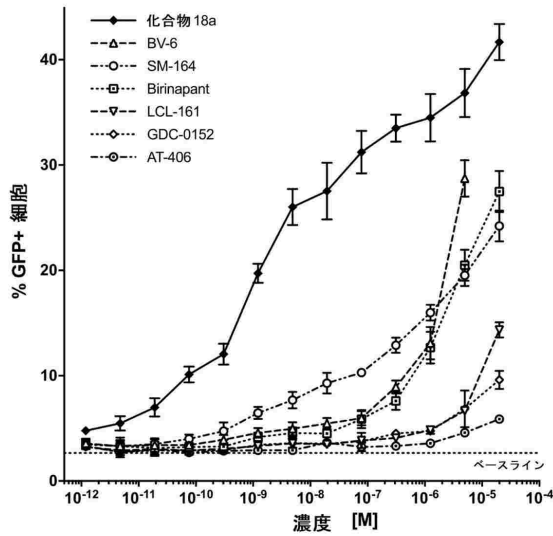
【0616】

本技術の好ましい実施形態が本明細書で示され、記載されてきたが、このような実施形態はほんの一例として提供されているに過ぎないことが当業者に明らかであろう。当業者であれば、多くの変更、変化、および置換が、本発明から逸脱することなく思いつくだる

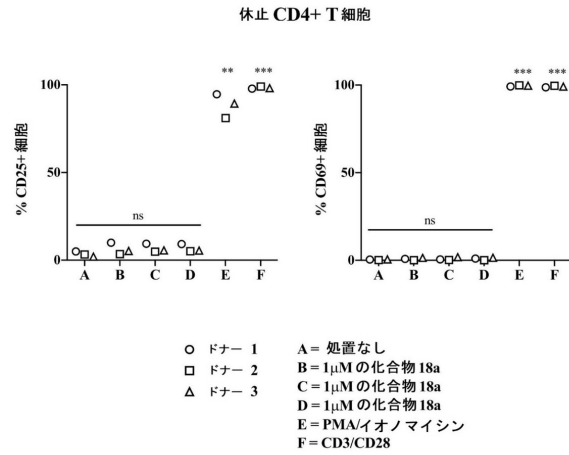
う。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代案が、本発明の実施において利用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲は本発明の範囲を定義するものであり、この特許請求の範囲およびその同等物の範囲内の方法ならびに構造は、それにより包含されることが意図されている。

【図面】

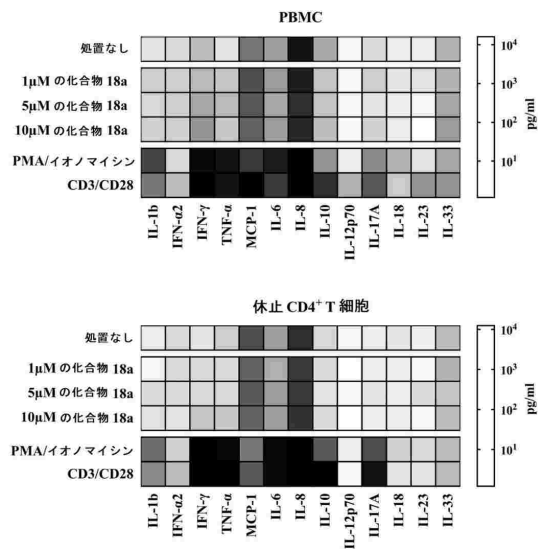
【図 1】



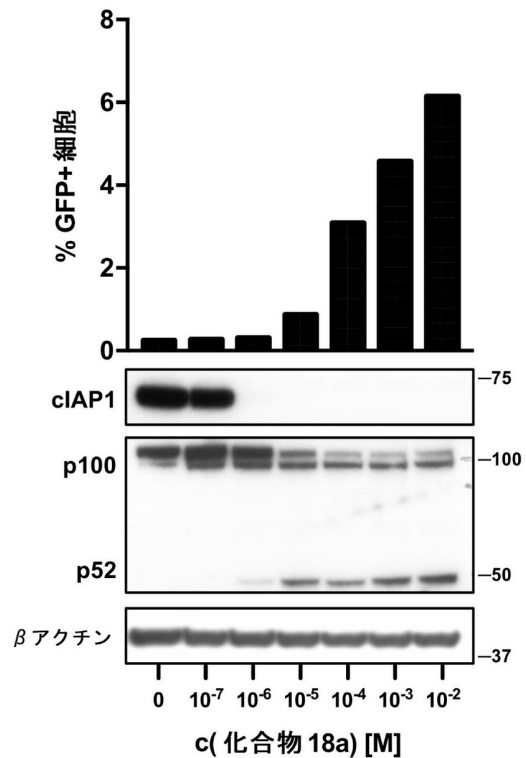
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

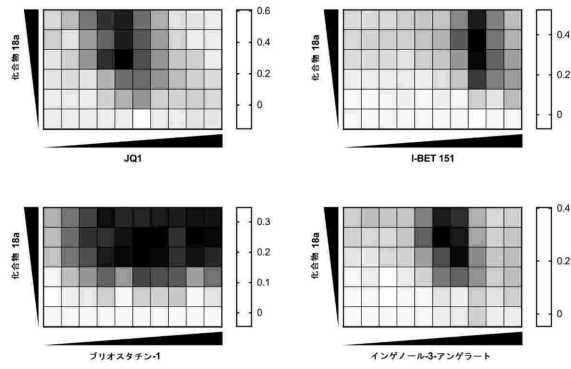
20

30

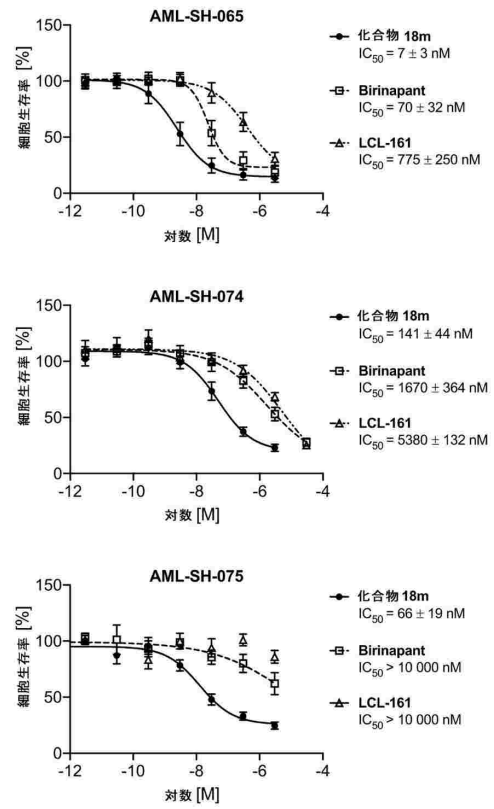
40

50

【図 5】



【図 6】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
		C 0 7 D	519/00	C S P

パインズ・ロード 1 0 9 0 1

(72)発明者

ハイマン, ドミニク

アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ ノース・トーリー・パインズ・ロード
1 0 9 0 1

(72)発明者

テリーテ, ピーター

アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ ノース・トーリー・パインズ・ロード
1 0 9 0 1

(72)発明者

チャンダー, スミト クマール

アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ ノース・トーリー・パインズ・ロード
1 0 9 0 1

(72)発明者

パシュ, ラーズ

アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ ノース・トーリー・パインズ・ロード
1 0 9 0 1

(72)発明者

バタ, ニコル

アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ ノース・トーリー・パインズ・ロード
1 0 9 0 1

審査官 坂口 岳志

(56)参考文献

特表 2 0 1 6 - 5 0 1 2 2 3 (J P, A)

特表 2 0 1 7 - 5 2 2 2 7 3 (J P, A)

特表 2 0 0 9 - 5 3 6 2 0 4 (J P, A)

特表 2 0 2 2 - 5 0 9 8 6 9 (J P, A)

特表 2 0 1 3 - 5 0 9 4 2 9 (J P, A)

特表 2 0 1 2 - 5 2 9 4 8 2 (J P, A)

Haiying Sun, Liu Liu, Jianfeng Lu, Longchuan Bai, Xiaoqin Li, Zaneta Nikolovska-Coleska, D
onna McEachern, Chao-Yie Yang, Su Qiu, Han Yi, Duxin Sun and Shaomeng Wang, Potent
Bivalent Smac Mimetics: Effect of the Linker on Binding to Inhibitor of Apoptosis Proteins (I
APs) and Anticancer Activity, Journal of Medicinal Chemistry, 米国, American Chemical

Society, 2011年04月04日, 54(9), 3306-3318

Jianfeng Lu, Longchuan Bai, Haiying Sun, Zaneta Nikolovska-Coleska, Donna McEachern, Su Qiu, Rebecca S. Miller, Han Yi, Sanjeev Shangary, Yi Sun, Jennifer L. Meagher, Jeanne A. Stuckey, and Shaomeng Wang, SM-164: A Novel, Bivalent Smac Mimetic That Induces Apoptosis and Tumor Regression by Concurrent Removal of the Blockade of cIAP-1/2 and XIAP, Cancer Research, 米国, American Association for Cancer Research, 2008年11月15日, 68(22), 9384-9393

MITCHELL VAMOS; ET AL, EXPEDIENT SYNTHESIS OF HIGHLY POTENT ANTAGONISTS OF INHIBITOR OF APOPTOSIS PROTEINS (IAPs) WITH UNIQ, ACS CHEMICAL BIOLOGY, 2013年04月19日, VOL:8, NR:4, PAGE(S):725-732, <https://doi.org/10.1021/cb3005512>

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

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