

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-531603

(P2005-531603A)

(43) 公表日 平成17年10月20日(2005.10.20)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07H 17/08</b>	C07H 17/08	4C057
<b>A61K 31/7048</b>	A61K 31/7048	4C086
<b>A61P 31/04</b>	A61P 31/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 130 頁)

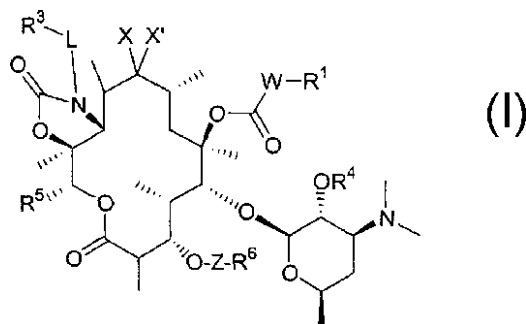
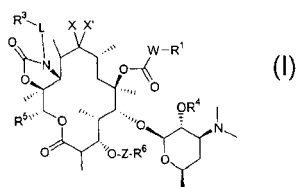
(21) 出願番号	特願2004-509701 (P2004-509701)	(71) 出願人	390033008 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム ローゼ・フェンノートシャツプ JANSSEN PHARMACEUTI CA NAAMLOZE VENNOOT SCHAP ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト ウレンホウトセベーク30
(86) (22) 出願日	平成15年5月28日 (2003.5.28)	(74) 代理人	100060782 弁理士 小田島 平吉
(85) 翻訳文提出日	平成17年1月17日 (2005.1.17)	(72) 発明者	ヘニンガー, トツド・シー アメリカ合衆国ニュージャージー州088 29ハイブリッジ・チャーチストリート4 2
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/016617		
(87) 国際公開番号	W02003/102010		
(87) 国際公開日	平成15年12月11日 (2003.12.11)		
(31) 優先権主張番号	60/384, 483		
(32) 優先日	平成14年5月31日 (2002.5.31)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3-デスクラジノシル-6-O-カルバモイルおよび6-O-カルボノイルマクロライド抗菌剤

(57) 【要約】

【化1】



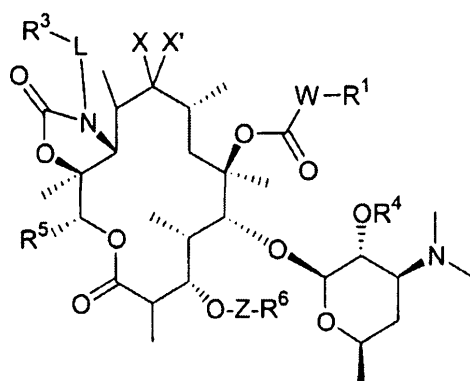
式(I) [式中、R<sup>1</sup>、W、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、X、X' およびZは本明細書に記述したとおりであり、そしてここでの置換基は記述中に指示した意味を有する]の3-デスクラジノシル-6-O-カルバモイルおよび6-O-カルボノイルマクロライド抗菌剤。これらの化合物は抗菌剤として有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 1 :

## 【化 1】



式 1

10

20

30

40

50

[ 式中、

$R^1$  は水素、場合により置換されていてもよい  $C_1 - C_8$  - アルキル、場合により置換されていてもよい  $C_2 - C_8$  - アルケニルおよび場合により置換されていてもよい  $C_2 - C_8$  - アルキニルから選ばれ、ここで、置換基は独立してハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、オキソ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、 $CN$ 、ニトロ、 $-COOR_a$ 、 $-OCOR_a$ 、 $-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-OCONR_aR_b$ 、 $-NHCOR_a$ 、 $-NHCOOR_a$  および  $-NHCONR_aR_b$  から選ばれ、ここで、 $R_a$  および  $R_b$  は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アラルキル、ヘテロアラルキルおよびヘテロシクロアルキルから選ばれ

；  
 $R^2$  は水素、アルコキシ、場合により置換されていてもよい  $C_1 - C_8$  - アルキル、場合により置換されていてもよい  $C_2 - C_8$  - アルケニルおよび場合により置換されていてもよい  $C_2 - C_8$  - アルキニルから選ばれ、ここで、置換基は独立してハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、オキソ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、 $CN$ 、ニトロ、 $-COOR_a$ 、 $-OCOR_a$ 、 $-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-OCONR_aR_b$ 、 $-NHCOR_a$ 、 $-NHCOOR_a$  および  $-NHCONR_aR_b$  から選ばれ、ここで、 $R_a$  および  $R_b$  は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アラルキル、ヘテロアラルキルおよびヘテロシクロアルキルから選ばれ；

$R^3$  は水素、場合により置換されていてもよいアルキル、場合により置換されていてもよいアルケニル、場合により置換されていてもよいアルキニル、シクロアルキル、場合により置換されていてもよいアリールおよび場合により置換されていてもよいヘテロアリールから選ばれ；

$R^4$  は水素またはヒドロキシ保護基であり；

$R^5$  は水素、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_{10}$  - アルケニル、 $C_2 - C_{10}$  - アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アリール ( $C_1 - C_{10}$ ) アルキル、アリール ( $C_2 - C_{10}$ ) アルケニル、アリール ( $C_2 - C_{10}$ ) アルキニル、ヘテロシクロ ( $C_1 - C_{10}$ ) アルキル、ヘテロシクロ ( $C_2 - C_{10}$ ) アルケニルおよびヘテロシクロ ( $C_2 - C_{10}$ ) アルキニル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、各アルキルもしくはアルコキシ基に 1 ~ 6 個の炭素原子を含有するアルコキシアルキル、および各アルキルもしくはチオアルキル基に 1 ~ 6 個の炭素原子を含有する

アルキルチオアルキルから選ばれ；

Lは不在またはC(O)であり；

WはNHまたはOであり；

XおよびX'は、それらが結合されている炭素原子と一緒にあって、C=O、C=NR<sub>c</sub>もしくはC=NOR<sub>c</sub>を形成し、ここで、R<sub>c</sub>は独立して水素、アルキル、アルケニルおよびアルキニルから選ばれ；そして

ZはC(O)、C(O)-O、C(O)-NR<sup>2</sup>およびSO<sub>2</sub>から選ばれ；そして

R<sup>6</sup>は場合により置換されていてもよいアリール、場合により置換されていてもよいヘテロアリール、場合により置換されていてもよいヘテロシクリル、場合により置換されていてもよいシクロアルキル、場合により置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、場合により置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-アルケニルおよび場合により置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-アルキニルから選ばれ、ここで、置換基はハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、オキソ、アルコキシミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、CN、ニトロ、-COOR<sub>a</sub>、-OCOR<sub>a</sub>、-OR<sub>a</sub>、-SR<sub>a</sub>、-SOR<sub>a</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-OCONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NHCOR<sub>a</sub>、-NHCOOR<sub>a</sub>および-NHCONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>から選ばれ、ここで、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アラルキル、ヘテロアラルキルおよびヘテロシクロアルキルから選ばれるか、あるいは一緒になったNR<sup>2</sup>R<sup>6</sup>が少なくとも1個のN原子を有するヘテロシクリルを形成する]

の化合物、またはその光学異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ化合物もしくはラセミ混合物、またはその製薬学的に許容しうる塩、エステルもしくはプロドラッグ。

【請求項2】

Lが不在であり、そしてR<sup>3</sup>が水素である、請求項1の化合物。

【請求項3】

R<sup>4</sup>が水素であり、そしてR<sup>5</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルである、請求項1の化合物。

【請求項4】

R<sup>1</sup>が置換C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-アルケニルである、請求項1の化合物。

【請求項5】

C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-アルケニルがアリールにより置換されている、請求項4の化合物。

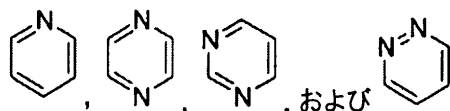
【請求項6】

アリールがヘテロアリールにより置換されている、請求項5の化合物。

【請求項7】

ヘテロアリールが

【化2】



から選ばれる、請求項6の化合物。

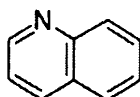
【請求項8】

C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-アルケニルがヘテロアリールにより置換されている、請求項4の化合物。

【請求項9】

ヘテロアリールが

【化3】



10

20

30

40

50

である、請求項 8 の化合物。

【請求項 10】

Z が C ( O ) もしくは C ( O ) - N R <sup>2</sup> であり、R <sup>2</sup> および R <sup>6</sup> が独立して、ヘテロアリアルールにより場合により置換されていてもよい C <sub>1</sub> - C <sub>8</sub> - アルキルである、請求項 1 の化合物。

【請求項 11】

ヘテロアリアルールが

【化 4】



10

である、請求項 8 の化合物。

【請求項 12】

C <sub>2</sub> - C <sub>8</sub> - アルケニルがプロペニルである、請求項 4 の化合物。

【請求項 13】

C <sub>2</sub> - C <sub>8</sub> - アルケニルがアルケニルにより置換されている、請求項 4 の化合物。

【請求項 14】

請求項 1 の化合物および製薬学的に許容しうるキャリアーを含んでなる製薬学的組成物。

20

【請求項 15】

請求項 1 において定義されるような式 1 の化合物の治療学的に有効な量を被験体に投与することを含む、細菌感染によって惹起されるか、またはそれが一因となる症状を有する被験体を処置する方法。

【請求項 16】

請求項 1 において定義されるような式 1 の化合物の予防的に有効な量を被験体に投与することを含む、細菌感染によって惹起されるか、またはそれが一因となる症状の罹患から被験体を予防する方法。

【請求項 17】

症状が市中肺炎、上下気道感染症、皮膚および軟組織感染症、髄膜炎、院内肺感染症ならびに骨および関節感染症から選ばれる、請求項 15 もしくは 16 の方法。

30

【請求項 18】

細菌が S . アウレウス ( S . aureus )、S . エピデルミジス ( S . epidermidis )、S . ニューモニエ ( S . pneumoniae )、エンテロコッカス種 ( Enterococcus spp . )、モラキセラ・カタラルリス ( Moraxella catarrhalis ) および H . インフルエンゼ ( H . influenzae ) から選ばれる、請求項 15 もしくは 16 の方法。

【請求項 19】

細菌がグラム陽性球菌である、請求項 15 もしくは 16 の方法。

【請求項 20】

グラム陽性球菌が抗生物質耐性である、請求項 15 の方法。

40

【請求項 21】

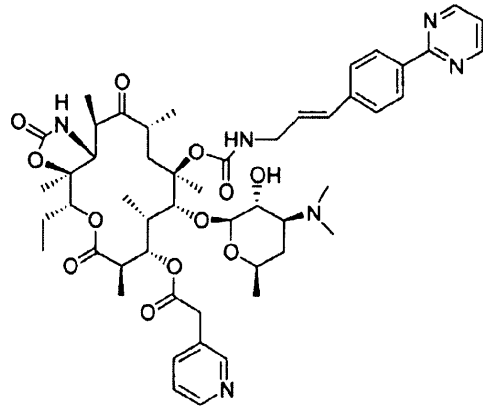
グラム陽性球菌がエリスロマイシン耐性である、請求項 20 の方法。

【請求項 22】

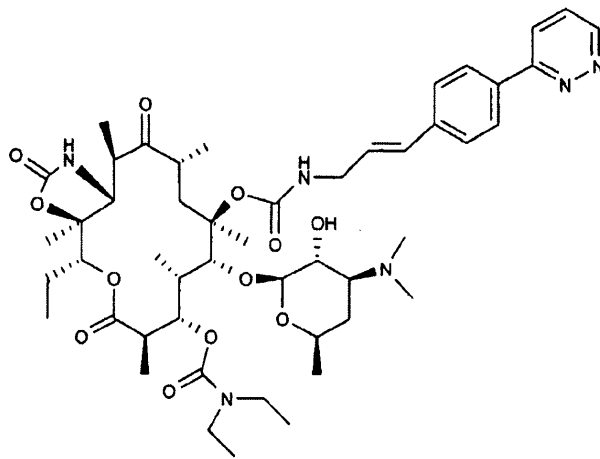
細菌がグラム陽性もしくはグラム陰性呼吸病原菌である、請求項 15 の方法。

【請求項 23】

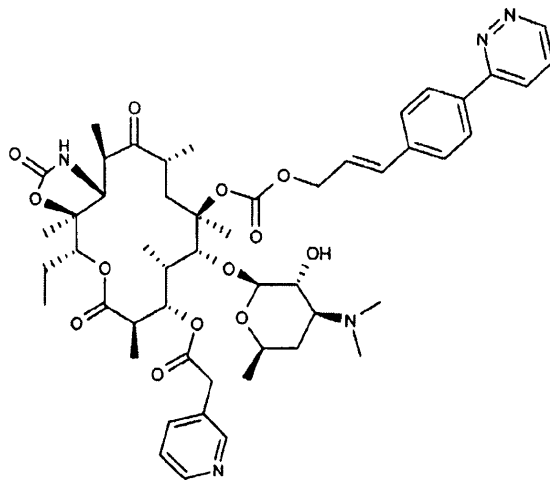
【化 5】



10



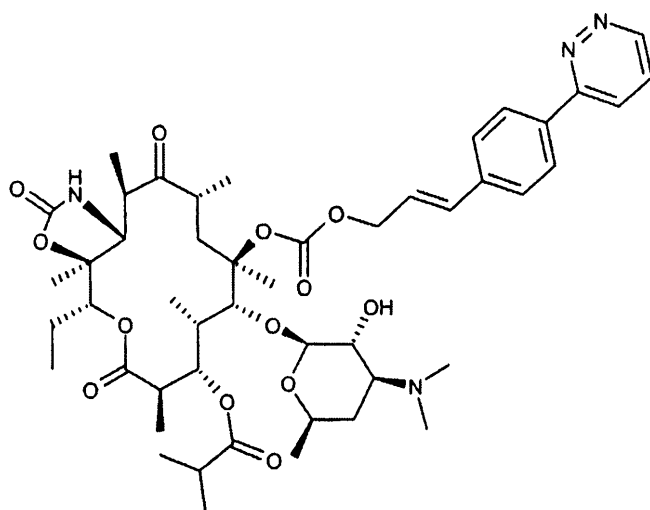
20



30

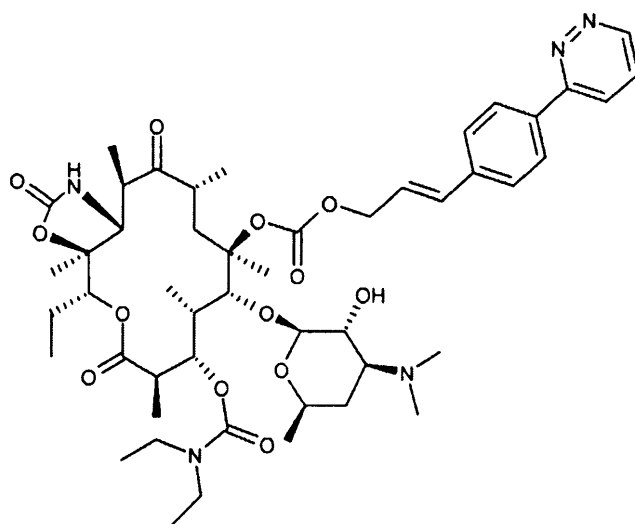
40

## 【化6】



10

, および



20

30

からなる群から選ばれる化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗菌活性を有するマクロライド化合物、本化合物を含有する製薬学的組成物および本化合物による細菌感染症の処理方法の分野に関する。

40

【背景技術】

【0002】

エリスロマイシンは、グラム陽性およびグラム陰性細菌によって惹起される細菌感染症を処理および予防するために広く使用される周知の抗菌剤である。しかしながら、酸性環境下でのそれらの低い安定性のために、それらは、しばしば、乏しく不安定な経口吸収のような副作用を有する。他の抗菌剤と同様に、エリスロマイシンに対する耐性または不十分な感受性を有する細菌菌株が、時間の経過とともに発達しており、そして市中肺炎、上下気道感染症、皮膚および軟組織感染症、髄膜炎、院内肺感染症ならびに骨および関節感染症のような病気にかかっている患者において同定されている。特に問題になる病原菌は、メチシリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス (Staphylococcus a

50

ureus) (MRSA)、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) およびペニシリンとマクロライド耐性のスタフィロコッカス・ニューモニエ (*Staphylococcus pneumoniae*) を含む。したがって、改良された抗菌活性を有し、そして/または種々の標的微生物、特にエリスロマイシン耐性株に対する予期せぬ選択性を有する新しいエリスロマイシン誘導化合物を同定するために継続的な努力が求められる。

【0003】

次の引用文献は、抗菌活性を有するとして開示された種々のエリスロマイシン誘導体に関する：

Braïnらの特許文献1および特許文献2は、「特にグラム陽性細菌に対するだけでなく、また若干のグラム陰性細菌に対する抗細菌性を有する」と述べられた抗細菌活性のある6-カルバメートエリスロマイシン誘導体を開示している。

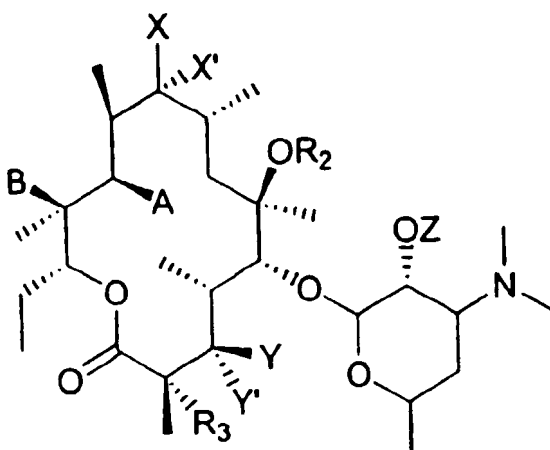
10

【0004】

すべてAgouridasらの特許文献3、特許文献4および特許文献5は、式

【0005】

【化1】



20

【0006】

[式中、置換基はそれぞれの引用文献において記述されているとおりである]の化合物のようなエリスロマイシン化合物を開示しており、これらはすべて抗生物質として有用であると記述されている。

30

【0007】

Orらの特許文献6および特許文献7 (Orら) は、エリスロマイシンAおよび6-O-メチルエリスロマイシンAに較べて増強された酸安定性ならびにグラム陰性細菌およびマクロライド耐性グラム陽性細菌に対する増進された活性を有すると記述されている6-O-置換ケトライドを開示している。

【0008】

Asakaraの特許文献8は、「感受性細菌のみならず耐性細菌に対しても強い抗菌活性を有する」と記述されているエリスロマイシンA誘導体を開示している。

40

【0009】

特許文献9 (Asakara) は、「通常のエリスロマイシン感受性細菌のみならずエリスロマイシン耐性細菌に対しても強力な抗菌活性」を有すると記述されているエリスロマイシンA誘導体を開示している。

【0010】

特許文献10 (Orら) は、細菌感染症を処置するための3-デスクラジノース6-O-置換エリスロマイシン誘導体を開示している。

【0011】

特許文献11および特許文献12 (両者ともAsakara) は、「エリスロマイシン感

50

受性細菌のみならずまたエリスロマイシン耐性細菌に対して強い抗菌活性」を有すると記述されているエリスロマイシンA誘導体を開示している。

## 【0012】

特許文献13 (Randolphら)は、黄体形成ホルモン放出ホルモンのアンタゴニストとして3'-N-デスメチル-3'-N-置換-6-O-メチル-11,12-環状カルバメートエリスロライドA誘導体を開示している。

## 【0013】

特許文献14 (Phanら)は、哺乳類における感染症の処置および予防のために有用である6-O-カルバメートケトライド化合物を開示している。

## 【0014】

特許文献15 (Kanekoら)は、哺乳類における細菌もしくは原虫感染の処置のために有用なエリスロマイシンAおよびケトライド誘導体を開示している。

## 【0015】

特許文献16 (Chenら)は、哺乳類における細菌もしくは原虫感染の処置のために有用な3-O-アシルマクロライド抗生物質誘導体を開示している。

## 【0016】

特許文献17 (Asakaraら)は、「3位に導入されたアシル基、11と12位において縮合された環状カルバメート構造、ならびに窒素原子の1つがアルキル基をとおして11位の窒素原子に結合している11位の置換基における5員複素環を特徴とする」と記述されているエリスロマイシン誘導体を開示している。

## 【0017】

特許文献18 (Asakaraら)は、「3位に導入されたアシル基、11と12位において縮合された環状カルバメート構造、ならびに窒素原子の1つがC2-C6アルキル基をとおしてカルバメート窒素原子に結合している5員の窒素複素環および5-もしくは6員環からなる縮合環を特徴とする」と記述されているエリスロマイシン誘導体を開示している。

## 【0018】

特許文献19 (Katoら)は、抗微生物剤としてのエリスロマイシンA誘導体を開示している。

## 【0019】

Asakaraらは、抗菌活性を示すと記述されている3-O-アシル-5-O-デソサミニルエリスロノライド-11,12-カルバメートを開示している(非特許文献1)。

【特許文献1】欧州特許第216,169号

【特許文献2】米国特許第4,826,820号

【特許文献3】米国特許第5,444,051号

【特許文献4】米国特許第5,561,118号

【特許文献5】米国特許第5,770,579号

【特許文献6】米国特許第5,866,549号

【特許文献7】WO98/09978

【特許文献8】米国特許第6,169,168号

【特許文献9】WO98/23628

【特許文献10】WO99/11651

【特許文献11】WO99/21869

【特許文献12】WO99/21870

【特許文献13】WO00/12522

【特許文献14】WO00/75156

【特許文献15】欧州特許第1146051号

【特許文献16】WO02/12260

【特許文献17】WO01/10878

【特許文献18】WO01/10880

10

20

30

40

50

【特許文献19】WO02/26753

【非特許文献1】Structure - Activity Studies Leading to Potent Acylides: 3 - O - Acyl - 5 - O - desosaminylerythronolide - 11, 12 - carbamates. In: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, California (1999): 2159

【発明の開示】

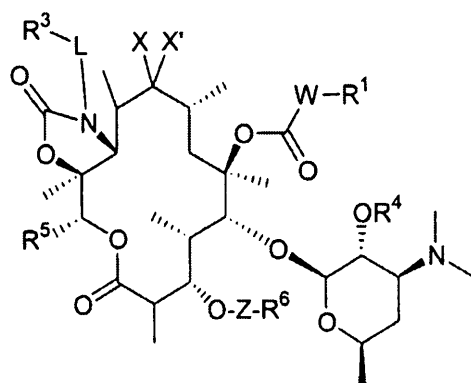
【0020】

本発明は、式1:

10

【0021】

【化2】



20

式1

【0022】

[式中、

R<sup>1</sup> は、水素、場合により置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、場合により置換されていてもよいC<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> - アルケニルおよび場合により置換されていてもよいC<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> - アルキニルから選ばれ、この場合、置換基は、独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、オキソ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、CN、ニトロ、-COOR<sub>a</sub>、-OCOR<sub>a</sub>、-OR<sub>a</sub>、-SR<sub>a</sub>、-SOR<sub>a</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-OCONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NHCOR<sub>a</sub>、-NHCOOR<sub>a</sub> および -NHCONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> から選ばれ、ここで、R<sub>a</sub> および R<sub>b</sub> は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アラルキル、ヘテロアラルキルおよびヘテロシクロアルキルから選ばれ;

30

R<sup>2</sup> は、水素、アルコキシ、場合により置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、場合により置換されていてもよいC<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> - アルケニルおよび場合により置換されていてもよいC<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> - アルキニルから選ばれ、この場合、置換基は、独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、オキソ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、CN、ニトロ、-COOR<sub>a</sub>、-OCOR<sub>a</sub>、-OR<sub>a</sub>、-SR<sub>a</sub>、-SOR<sub>a</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-OCONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NHCOR<sub>a</sub>、-NHCOOR<sub>a</sub> および -NHCONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> から選ばれ、ここで、R<sub>a</sub> および R<sub>b</sub> は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アラルキル、ヘテロアラルキルおよびヘテロシクロアルキルから選ばれ;

40

R<sup>3</sup> は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル、場合により置換されていてもよいアルケニル、場合により置換されていてもよいアルキニル、シクロアルキル、場合により置換されていてもよいアリールおよび場合により置換されていてもよいヘテロアリー

50

ルから選ばれ；

$R^4$  は、水素またはヒドロキシ保護基であり；

$R^5$  は、水素、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_{10}$  - アルケニル、 $C_2 - C_{10}$  - アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アリール ( $C_1 - C_{10}$ ) アルキル、アリール ( $C_2 - C_{10}$ ) アルケニル、アリール ( $C_2 - C_{10}$ ) アルキニル、ヘテロシクロ ( $C_1 - C_{10}$ ) アルキル、ヘテロシクロ ( $C_2 - C_{10}$ ) アルケニルおよびヘテロシクロ ( $C_2 - C_{10}$ ) アルキニル、 $C_3 - C_6$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、各アルキルもしくはアルコキシ基に 1 ~ 6 個の炭素原子を含有するアルコキシアルキル、および各アルキルもしくはチオアルキル基に 1 ~ 6 個の炭素原子を含有するアルキルチオアルキルから選ばれ；

L は不在または C ( O ) であり；

W は NH または O であり；

X および X' は、それらが結合されている炭素原子と一緒にあって、 $C = O$ 、 $C = NR_c$ 、もしくは  $C = NOR_c$  を形成し、この場合、 $R_c$  は、独立して、水素、アルキル、アルケニルおよびアルキニルから選ばれ；そして

Z は、C ( O )、C ( O ) - O、C ( O ) -  $NR^2$  および  $SO_2$  から選ばれ；そして

$R^6$  は、場合により置換されていてもよいアリール、場合により置換されていてもよいヘテロアリール、場合により置換されていてもよいヘテロシクリル、場合により置換されていてもよいシクロアルキル、場合により置換されていてもよい  $C_1 - C_8$  - アルキル、場合により置換されていてもよい  $C_2 - C_8$  - アルケニルおよび場合により置換されていてもよい  $C_2 - C_8$  - アルキニルから選ばれ、この場合、置換基は、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、オキソ、アルコキシイミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、CN、ニトロ、 $-COOR_a$ 、 $-OCOR_a$ 、 $-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-OCONR_aR_b$ 、 $-NHCOR_a$ 、 $-NHCOOR_a$  および  $-NHCONR_aR_b$  から選ばれ、ここで、 $R_a$  および  $R_b$  は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アラルキル、ヘテロアラルキルおよびヘテロシクロアルキルから選ばれるか、あるいは一緒になった  $NR^2R^6$  は少なくとも 1 個の N 原子を有するヘテロシクリルを形成する]

の化合物、またはその光学異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ化合物もしくはラセミ混合物、またはその製薬学的に許容しうる塩、エステルもしくはプロドラッグを提供する。

#### 【0023】

前式の化合物は、ヒトおよび動物のような被験体における細菌感染症の処置のための抗菌剤として有用である。

#### 【0024】

また本発明は、式 1 の化合物の治療学的に有効な量を該被験体に投与することを含む、細菌感染によって惹起されるか、またはそれが一因となる症状を有する被験体を処置する方法に対向する。

#### 【0025】

さらに本発明は、式 1 の化合物の予防的に有効な量を被験体に投与することを含む、細菌感染によって惹起されるか、またはそれが一因となる症状の罹患から被験体を予防する方法に対向する。

#### 【0026】

他の目的および利点は、これに続く明細書を再考することにより当業者には明らかになるであろう。

#### [ 発明の詳細な記述 ]

先の記述に関して、ある種の定義は以下のとおり適合する。

#### 【0027】

別に記されない限り、この開示を通して使用される標準的命名の下では、指定される側

10

20

30

40

50

鎖の末端部分が最初に記述され、そして結合点に向かって隣接する官能基が続いて記述される。

【0028】

別に特定しなければ、用語「アルキル」、「アルケニル」および「アルキニル」は、単独でも置換基の一部として使用されても、1～8個の炭素原子、またはこの範囲内のいずれかの数をもつ直鎖および分枝鎖を含む。用語「アルキル」は直鎖もしくは分枝鎖炭化水素を指す。「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合をもつ直鎖もしくは分枝鎖炭化水素を指す。「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合をもつ直鎖もしくは分枝鎖炭化水素を指す。例えば、アルキル基は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、3-(2-メチル)ブチル、2-ペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、2-ヘキシルおよび2-メチルペンチルを含む。「アルコキシ」基は、前記直鎖もしくは分枝鎖アルキル基から形成される酸素エーテルである。「シクロアルキル」基は、3～8個の環炭素、好ましくは5～7個の環炭素を含有する。アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル基およびアルコキシ基は、限定されるものではないが、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、オキソ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、CN、ニトロ、-OCOR<sub>a</sub>、-OR<sub>a</sub>、-SR<sub>a</sub>、-SOR<sub>a</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、-COOR<sub>a</sub>、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-OCONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NHCOR<sub>a</sub>、-NHCOOR<sub>a</sub>および-NHCONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>を含む、基の1種以上のメンバーにより独立して置換されてもよく、この場合、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アラルキル、ヘテロアラルキルおよびヘテロシクロアルキルから選ばれる。

本明細書で使用される用語「アシル」は、単独でも置換基の一部として使用されても、ヒドロキシル基の除去によって有機酸から誘導される2～6個の炭素原子(分枝鎖もしくは直鎖)をもつ有機基を意味する。本明細書で使用される用語「Ac」は、単独でも置換基の一部として使用されても、アセチルを意味する。

【0029】

用語「ハロ」もしくは「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを意味する。(モノ-、ジ-、トリ-およびペル-)ハロ-アルキルは、その場所の水素原子の、ハロゲンによる独立の交換によって置換されているアルキル基である。

【0030】

単独でも置換基の一部として使用されても、「アリール」もしくは「Ar」は、限定されるものではないが、フェニル、1-もしくは2-ナフチルなどを含む、炭素環式芳香族基である。炭素環式芳香族基は、ハロゲン、OH、CN、メルカプト、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル-アミノ、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル)アミノ、(モノ-、ジ-、トリ-およびペル-)ハロ-アルキル、ホルミル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル-CO-O-、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル-CO-NH-もしくはカルボキサミドにより、その場所の水素原子1～3個の独立の交換によって置換されてもよい。代表的なアリール基は、例えば、フェニル、ナフチル、ビフェニル、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、ベンジル、ベンゾイルオキシフェニル、カルボエトキシフェニル、アセチルフェニル、エトキシフェニル、フェノキシフェニル、ヒドロキシフェニル、カルボキシフェニル、トリフルオロメチルフェニル、メトキシエチルフェニル、アセトアミドフェニル、トリル、キシリル、ジメチルカルバミルフェニルなどを含む。「Ph」もしくは「PH」はフェニルを指す。

【0031】

単独でも置換基の一部として使用されても、「ヘテロアリール」は、1個の環原子がS、OおよびNから選ばれる5～10個の環原子をもつ環式の完全に不飽和な基を指し；0～2個の環原子はS、OおよびNから独立して選ばれるさらなるヘテロ原子であり；そし

て残りの環原子は炭素である。この基は、環原子のいずれを介して分子の残りの部分に結合されていてもよい。代表的なヘテロアリアル基は、例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロイル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チエニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、イソチアゾリル、N - オキソ - ピリジニル、1, 1 - ジオキソチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル - N - オキシド、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾジアジニル、ベンゾフラザニル、インダゾリル、インドリジニル、ベンゾフリル、シノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル（例えばフロ[2, 3 - c]ピリジニル、フロ[3, 2 - b]ピリジニルもしくはフロ[2, 3 - b]ピリジニル）、イミダゾピリジニル（例えばイミダゾ[4, 5 - b]ピリジニルもしくはイミダゾ[4, 5 - c]ピリジニル）、ナフチリジニル、フタラジニル、プリニル、ピリドピリジニル、キナゾリニル、チエノフリル、チエノピリジニルおよびチエノチエニルを含む。ヘテロアリアル基は、ハロゲン、OH, CN, メルカプト、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル - アミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル)アミノ、(モノ -、ジ -、トリ - およびペル - )ハロ - アルキル、ホルミル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル - CO - O -、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル - CO - NH - もしくはカルボキサミドにより、その場所の水素原子1 ~ 3個の独立の交換によって置換されていてもよい。ヘテロアリアルはモノ - オキソにより置換されて、例えば4 - オキソ - 1H - キノリンを生成できる。

#### 【0032】

用語「複素環(heterocycle)」、「複素環式(heterocyclic)」および「ヘテロシクロ(heterocyclo)」は、例えば、少なくとも1個の炭素原子を含有する環において少なくとも1個のヘテロ原子を有する、4 ~ 7員の単環式、7 ~ 11員の二環式、または10 ~ 15員の三環式環系である、場合によっては置換されている、完全に飽和、部分的に飽和、または非 - 芳香族の環式基を指す。ヘテロ原子を含有する複素環式基の各環は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1, 2もしくは3個のヘテロ原子を有してもよく、この場合、窒素および硫黄ヘテロ原子はまた場合によっては酸化されていてもよい。窒素原子は場合によっては第4級化されてもよい。複素環式基は、いかなるヘテロ原子もしくは炭素原子に結合されていてもよい。

#### 【0033】

代表的な単環式複素環式基は、ピロリジニル；オキセタニル；ピラゾリニル；イミダゾリニル；イミダゾリジニル；オキサゾリニル；オキサゾリジニル；イソオキサゾリニル；チアゾリジニル；イソチアゾリジニル；テトラヒドロフリル；ピペリジニル；ピペラジニル；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；4 - ピペリドニル；テトラヒドロピラニル；テトラヒドロチオピラニル；テトラヒドロチオピラニルスルホン；モルホリニル；チオモルホリニル；チオモルホリニルスルホキシド；チオモルホリニルスルホン；1, 3 - ジオキソラン；ジオキサニル；チエタニル；チイラニル；2 - オキシアゼピニル；アゼピニルなどを含む。代表的な二環式複素環式基は、キヌクリジニル；テトラヒドロイソキノリニル；ジヒドロイソインドリル；ジヒドロキナゾリニル（例えば3, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キナゾリニル）；ジヒドロベンゾフリル；ジヒドロベンゾチエニル；ベンゾチオピラニル；ジヒドロベンゾチオピラニル；ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン；ベンゾピラニル；ジヒドロベンゾピラニル；インドリニル；クロモニル；クマリニル；イソクロマニル；イソインドリニル；ピペロニル；テトラヒドロキノリニルなどを含む。

#### 【0034】

置換アリアル、置換ヘテロアリアルおよび置換複素環は、また第2の置換アリアル、第2の置換ヘテロアリアルもしくは第2の置換複素環により置換されて、例えば4 - ピラゾル - 1 - イル - フェニルもしくは4 - ピリジン - 2 - イル - フェニルを生成してもよい。

## 【0035】

炭素原子の指示した数（例えば、C<sub>1-8</sub>）は、独立して、アルキルもしくはシクロアルキル部分における炭素原子数、またはアルキルがその接頭語根（prefix root）と思われる比較的大きい置換基のアルキル部分を指すであろう。

## 【0036】

別に特定しない限り、分子中の特定の場所におけるいかなる置換または変更の定義も、その分子における他の場所でのその定義とは独立していることを意図する。本発明の化合物における置換基および置換パターンは、化学的に安定であり、そして当該技術分野において既知の技術ならびに本明細書に記述される方法によって容易に合成できる化合物を提供するために、当業者によって選択することができる。

10

## 【0037】

用語「ヒドロキシ保護基」は、そのような目的のための当該技術分野において既知の基を指す。通常使用される保護基は、例えば、T. H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991)において開示されており、これは引用によって本明細書に組み入れられている。具体的なヒドロキシル保護基は、限定されるものではないが、テトラヒドロピラニル；ベンジル；メチルチオメチル；エチルチオメチル；ピバロイル；フェニルスルホニル；トリフェニルメチル；三置換シリル、例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリブチルシリル、トリ-イソプロピルシリル、t-ブチルジメチルシリル、トリ-t-ブチルシリル、メチルジフェニルシリル、エチルジフェニルシリルおよびt-ブチルジフェニルシリル；アシルおよびアロイル、例えばアセチル、ピバロイルベンゾイル、4-メトキシベンゾイルおよび4-ニトロベンゾイルおよび脂肪族アシルアリアルを含む。

20

## 【0038】

本発明による化合物が少なくとも1つの立体形成（stereogenic）中心を有している場合、それらはそれに応じて鏡像異性体として存在することができる。化合物が2つ以上の立体形成中心を保持している場合、それらはそれに応じてジアステレオマーとして存在することができる。さらにまた、化合物の結晶型のあるものは多形として存在してもよく、そしてそれ自体本発明に包含されることを意図する。さらに、若干の化合物は水と溶媒和物（すなわち水和物）または通常の有機溶媒と溶媒和物を形成してもよく、そしてそのような溶媒和物は本発明の範囲内に包含されることをまた意図する。

30

## 【0039】

本発明の化合物のあるものは、トランスおよびシス異性体を有してもよい。さらに、本発明による化合物の製造のための方法が、立体異性体の混合物を生じる場合、これらの異性体は、慣用技術、例えば調製用クロマトグラフィーによって分離することができる。化合物は、単一の立体異性体として、または若干の可能な立体異性体の混合物のようなラセミ型において調製されてもよい。非ラセミ型は合成または分割いずれによっても得ることができる。化合物は、例えば、標準技術、例えば塩形成によるジアステレオマー対の形成によってそれらの構成成分鏡像異性体に分割することができる。また、化合物は、キラル補助剤への共有結合に続く、クロマトグラフィー分離および/または結晶学的分離、そしてキラル補助剤の除去によって分割されてもよい。あるいはまた、化合物はキラルクロマトグラフィーを用いて分割されてもよい。

40

## 【0040】

語句「製薬学的に許容しうる塩」は、遊離塩基の所望の薬理学的活性を保有し、そして生物学的にも、またその他の点でも望ましい、遊離塩基の1種以上の塩を指す。これらの塩は、無機または有機酸から誘導することができる。無機酸の例は、塩酸、硝酸、臭化水素酸、硫酸もしくはリン酸である。有機酸の例は、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸。リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メチルスルホン酸、サリチル酸などである。さらにまた、適当な

50

塩は、無機または有機塩基、例えば KOH, NaOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, Al(OH)<sub>3</sub>, ピペリジン、モルホリン、エチルアミン、トリエチルアミンなどの塩である。

【0041】

種々の量の水を含有する化合物の水和型、例えば水和、半水和およびセスキ水和型は本発明の範囲内に包含される。また本発明は、その範囲内に本発明の化合物のプロドラッグを含む。一般に、そのようなプロドラッグは、イン・ビボにおいて要求される化合物に容易に変換される化合物の機能性誘導体である。かくして、本発明の処置方法では、用語「投与する」は、具体的に開示される化合物または具体的には開示されないが患者への投与後にイン・ビボで特定の化合物に変換する化合物による、既述の種々の障害の処置を包含する。適当なプロドラッグ誘導体の選択および製造のための慣例的操作は、例えば、"Design of Prodrug", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985において記述されている。

10

【0042】

用語「被験体」は、限定するものではないが、すべての動物または人為的に改変された動物を含む。特定の実施態様としては、被験体はヒトである。

【0043】

用語「薬物耐性の」もしくは「薬物耐性」は、その日常の有効濃度において現時点で利用できる抗微生物剤、例えば抗生物質の存在下で生き残る微生物の特性を指す。

【0044】

本発明において記述される化合物は、それらの新規な構造に基づく抗細菌活性を保持し、そしてヒトおよび動物における細菌感染症の処置のための抗菌剤として有用である。特に、本発明の化合物は、グラム陽性およびグラム陰性の呼吸病原菌に対して活性を有する。次に示す化合物は本発明の代表的化合物である：

20

3 - ピリジン酢酸、(3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - 4 - エチルテトラデカヒドロ - 3a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル - 2, 6, 14 - トリオキソ - 11 - [ [ [ [ (2E) - 3 - [ 4 - (2 - ピリミジニル) フェニル ] - 2 - プロベニル ] アミノ ] カルボニル ] オキシ ] - 10 - [ [ 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル ] オキシ ] - 2H - オキサシクロテトラデシノ [ 4, 3 - d ] オキサゾル - 8 - イルエステル；

30

プロパン酸、2 - メチル - , (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - 4 - エチルテトラデカヒドロ - 3a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル - 2, 6, 14 - トリオキソ - 11 - [ [ [ [ (2E) - 3 - [ 4 - (2 - ピリミジニル) フェニル ] - 2 - プロベニル ] アミノ ] カルボニル ] オキシ ] - 10 - [ [ 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル ] オキシ ] - 2H - オキサシクロテトラデシノ [ 4, 3 - d ] オキサゾル - 8 - イルエステル；

2 - ピリジン酢酸、(3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - 4 - エチルテトラデカヒドロ - 3a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル - 2, 6, 14 - トリオキソ - 11 - [ [ [ [ (2E, 4E) - 5 - (3 - ピリジニル) - 2, 4 - ペンタジエニル ] アミノ ] カルボニル ] オキシ ] - 10 - [ [ 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル ] オキシ ] - 2H - オキサシクロテトラデシノ [ 4, 3 - d ] オキサゾル - 8 - イルエステル；

40

プロパン酸、2 - メチル - , (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - 4 - エチルテトラデカヒドロ - 3a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル - 2, 6, 14 - トリオキソ - 11 - [ [ [ [ (2E) - 3 - (3 - キノリニル) - 2 - プロベニル ] アミノ ] カルボニル ] オキシ ] - 10 - [ [ 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル ] オキシ ] - 2H - オキサシクロテトラデシノ [ 4, 3 - d ] オキサゾル - 8 - イルエステル；

50

炭酸、(3a S, 4 R, 7 R, 8 S, 9 S, 10 R, 11 R, 13 R, 15 R, 15 a R) - 8 - [ [ (ジエチルアミノ)カルボニル]オキシ] - 4 - エチルテトラデカヒドロ - 3 a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル - 2, 6, 14 - トリオキソ - 10 - [ [ 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル]オキシ] - 2 H - オキサシクロテトラデシノ [ 4, 3 - d ] オキサゾル - 11 - イル ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 3 - ピリダジニル ) フェニル ] - 2 - プロベニル ] エステル ;

プロパン酸、2 - メチル - , ( 3 a S, 4 R, 7 R, 8 S, 9 S, 10 R, 11 R, 13 R, 15 R, 15 a R ) - 4 - エチルテトラデカヒドロ - 3 a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル - 2, 6, 14 - トリオキソ - 11 - [ [ [ [ ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 3 - ピリダジニル ) フェニル ] - 2 - プロベニル ] オキシ ] カルボニル ] オキシ ] - 10 - [ [ 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル]オキシ] - 2 H - オキサシクロテトラデシノ [ 4, 3 - d ] オキサゾル - 8 - イルエステル ;

2 - ピリジン酢酸、( 3 a S, 4 R, 7 R, 8 S, 9 S, 10 R, 11 R, 13 R, 15 R, 15 a R ) - 4 - エチルテトラデカヒドロ - 3 a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル - 2, 6, 14 - トリオキソ - 11 - [ [ [ [ ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロベニル ] オキシ ] カルボニル ] オキシ ] - 10 - [ [ 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル]オキシ] - 2 H - オキサシクロテトラデシノ [ 4, 3 - d ] オキサゾル - 8 - イルエステル ;

3 - ピリジン酢酸、( 3 a S, 4 R, 7 R, 8 S, 9 S, 10 R, 11 R, 13 R, 15 R, 15 a R ) - 4 - エチルテトラデカヒドロ - 3 a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル - 2, 6, 14 - トリオキソ - 11 - [ [ [ [ ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 3 - ピリダジニル ) フェニル ] - 2 - プロベニル ] オキシ ] カルボニル ] オキシ ] - 10 - [ [ 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル]オキシ] - 2 H - オキサシクロテトラデシノ [ 4, 3 - d ] オキサゾル - 8 - イルエステル。

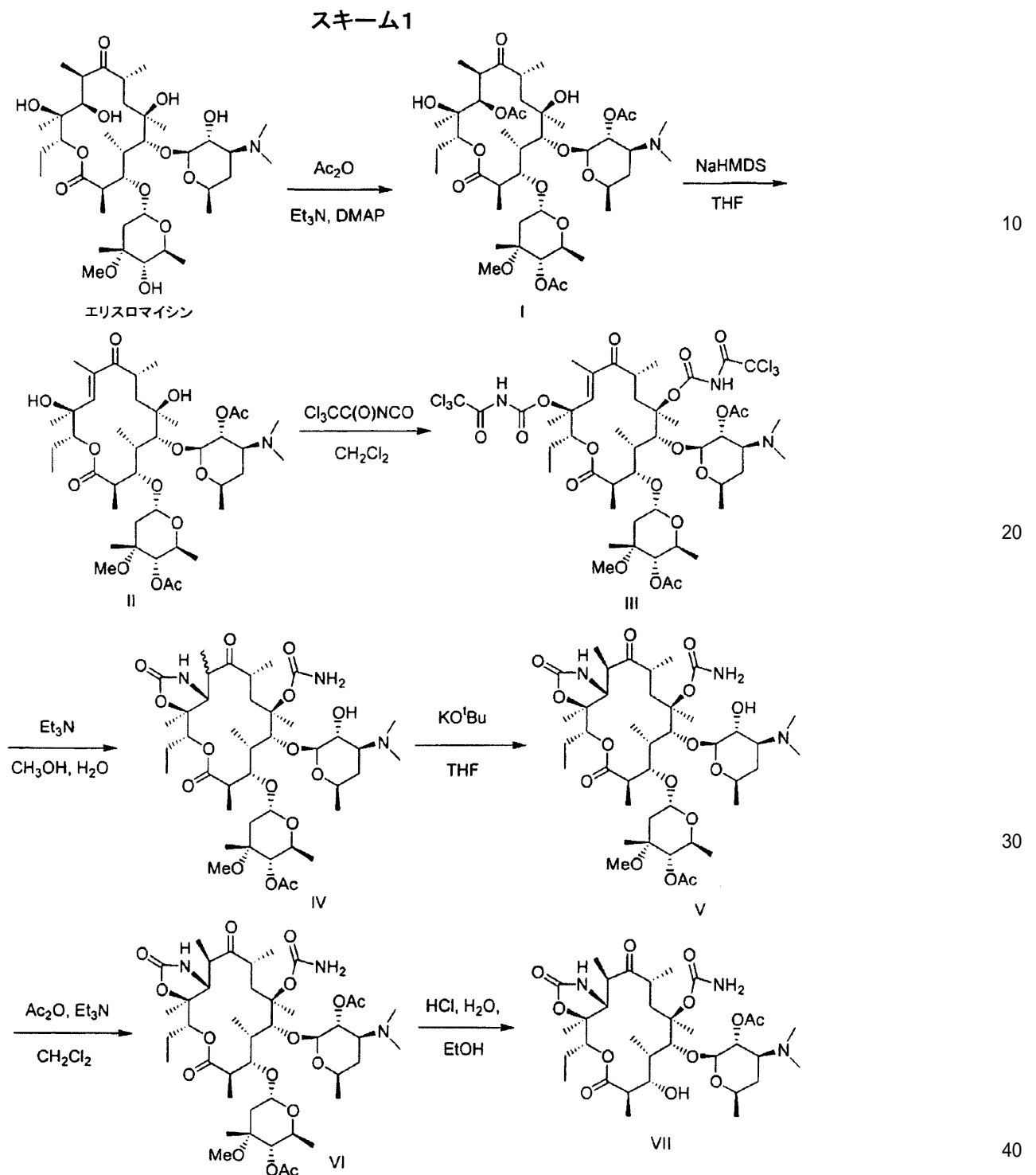
#### 【 0 0 4 5 】

また本発明は、本化合物を製造する方法を提供する。式 I の化合物は、容易に得られる出発材料、例えば当該技術分野において周知のエリスロマイシンおよびエリスロマイシン誘導体から製造されてもよい。本発明の化合物を製造する代表的操作が、スキーム 1 ~ 11 において略記される :

スキーム 1 は、本発明の化合物に対する 2' , 4" - ジアセチル - 6 - カルバモイル - 11 , 12 - ジデオキシ - 11 , 12 - イミノカルボニルオキシエリスロマイシン A ( V I ) および 2' - アセチル - 6 - カルバモイル - 11 , 12 - ジデオキシ - 3 - O - デスクラジノシル - 11 , 12 - イミノカルボニルオキシエリスロマイシン A ( V I I ) 前駆物質の合成方法を具体的に説明している。

#### 【 0 0 4 6 】

## 【化3】



## 【0047】

エリスロマイシン A は、適当な溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルムもしくは THF 中、第 3 級アミン塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくはピリジン、およびアシル化触媒、例えば DMAP の存在下で温度範囲 -20 ~ 37 で 2 ~ 48 時間無水酢酸と処理されて、2', 4'', 11-トリアセチルエリスロマイシン A (I) を生成する。10, 11-アンヒドロ誘導体 (II) は、不活性溶媒、例えば THF、ジオキサン、DME もしくは DMF 中で温度範囲 -78 ~ 80 で 1 ~ 24 時

間、塩基によるIの処理によって容易に得ることができる。脱離反応を実施するための適当な塩基は、限定されるものではないが、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、LDA、リチウムテトラメチルピペリジド、DBUおよびテトラメチルグアニジンを含む。Hauske, J. R. and Kostek, G., J. Org. Chem. 1982, 47, 1595において記述されるように、エチレンカーボネートによる11, 12-環状カーボネート誘導体へのエリスロマイシンAの転化、続くテトラメチルグアニジンによる脱離を含む、2', 4"-ジアセチル-10, 11-アンヒドロエリスロマイシンAの合成のための代替方法が利用できることは当業者には明らかである。次いで、2'および4"-ヒドロキシル基の選択的保護が、第3級アミン塩基の存在下無水酢酸によって容易に達成できる。同様に、代替保護基戦略が用いられてもよい。例えば、エリスロマイシンAは、前記と類似の条件下で無水安息香酸、無水プロピオン酸もしくは無水ギ酸酢酸(formic acetic anhydride)により処理されて2', 4", 11-トリアセチル化エリスロマイシンA誘導体を得て、続いて脱離によって対応する10, 11-アンヒドロ化合物を生成してもよい。

10

## 【0048】

適当に保護された10, 11-アンヒドロ誘導体を得られた時点で、両第3級ヒドロキシル基の誘導体化は、不活性溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルムもしくはTHF中で温度範囲-20 ~ 37で1~24時間トリクロロアセチルイソシアネートによる処理によって実施されて、ジ-(N-トリクロロアセチル)カルバメート誘導体(III)を生成できる。N-トリクロロアセチルカルバメート官能基は、水性溶媒混合液、例えばメタノール/水中で1-24時間、温度範囲20 ~ 80において、適当な塩基、例えばトリエチルアミンによる処理によって対応する第1級カルバメートに加水分解できる。代替塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムが、この転化を実施するために同様に使用されてもよい。反応条件下で、12位において形成された第1級カルバメートは、 $\alpha$ -不飽和ケトンの求電子性11位への自然のMichael付加反応を受け、そして2'-アセトキシ基が対応するヒドロキシルに加水分解されて、環状カルバメート誘導体(IV)を生成する。化合物IVは、一般に、C10位におけるメチルエピマーの混合物として単離され、これが、適当な溶媒、例えばTHF、ジオキサン、DME、DMFもしくはt-ブタノール中で温度範囲-78 ~ 80で1~24時間、平衡化塩基、例えばカリウムt-ブトキシド、テトラメチルグアニジンもしくはDBUによる処理によって容易に所望のC10- $\alpha$ -メチルエピマー(V)に転化することができる。VIを生成するための2'-ヒドロキシル基の再保護は、適当な溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルムもしくはTHF中第3級アミン塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくはピリジン、および場合によってはアシル化触媒、例えばDMApの存在下で、温度範囲-20 ~ 37で2~48時間、無水酢酸による処理によって実施することができる。また、糖ヒドロキシルの直交(orthogonal)保護戦略が、代替試薬、例えば無水安息香酸、クロロギ酸ベンジル、ヘキサメチルジシラザンもしくは塩化トリアルキルシリルによるVの処理によって使用できることは理解される。最後に、クラジノース糖の選択的除去が、アルコールおよび水の存在下、酸、例えば塩酸、硫酸、クロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸とVIの反応によって達成できてVIIを生成する。反応時間は、典型的には、温度範囲-10 ~ 37において0.5-24時間である。

20

30

40

## 【0049】

スキーム2は、式VIII, 1cおよび1dの化合物の合成を記述しており、ここで、RCHOはアルデヒド(Rは、限定されるものではないが、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アラキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニルおよびヘテロシクロアルキルを含む群の一員であってもよい)である。式VIIIの化合物は、還元剤および酸の存在下で適当に置換されたアルデヒドによるVIIの第1級カルバ

50

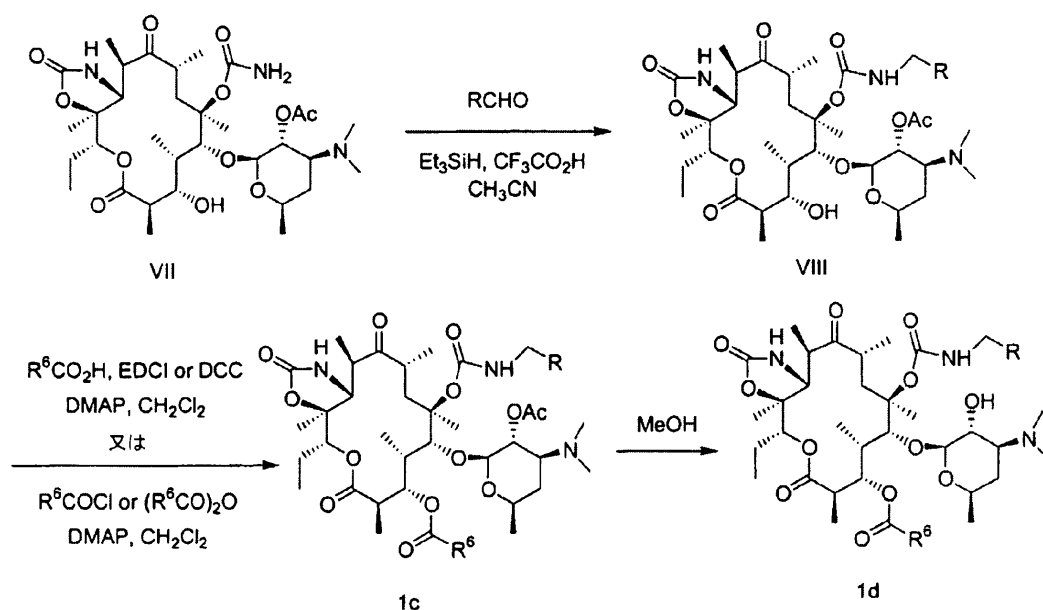
メートの選択的アルキル化によって得ることができる。あるいはまた、対応するアセタールが、適当に置換されたアルデヒドの代わりに使用されてもよい。この変換を実施する好適な試薬は、 $-20 \sim 100$  における適当な溶媒、例えばアセトニトリル、塩化メチレンもしくはトルエン中トリエチルシランおよびトリフルオロ酢酸である。典型的には、反応は、アルデヒドもしくはアセタールの反応性に依りて2 - 96時間実施される。VIIの3 - ヒドロキシ基のエステル化は、不活性溶媒、例えば塩化メチレンもしくはTHF中、触媒量のジメチルアミノピリジン(DMAP)の存在下で、カルボン酸およびカルボジイミド、例えばDCCもしくはEDCIを用いて実施されて化合物1cを生成する。典型的には、この反応は温度範囲0 ~ 室温において2時間 ~ 10日間実施される。エステル化の代替法は、不活性溶媒、例えば塩化メチレンもしくはTHF中、トリエチルアミンおよび触媒量のDMAPとともに無水カルボン酸もしくはカルボン酸クロリドを使用することを含む。典型的には、反応時間は温度範囲0 ~ 室温において2時間 ~ 10日間である。化合物1cの2' - アセチル基の除去は、室温において16 ~ 72時間、メタノールによるエステル交換反応によって容易に実施されて化合物1dを生成する。

10

【0050】

【化4】

## スキーム2



20

30

【0051】

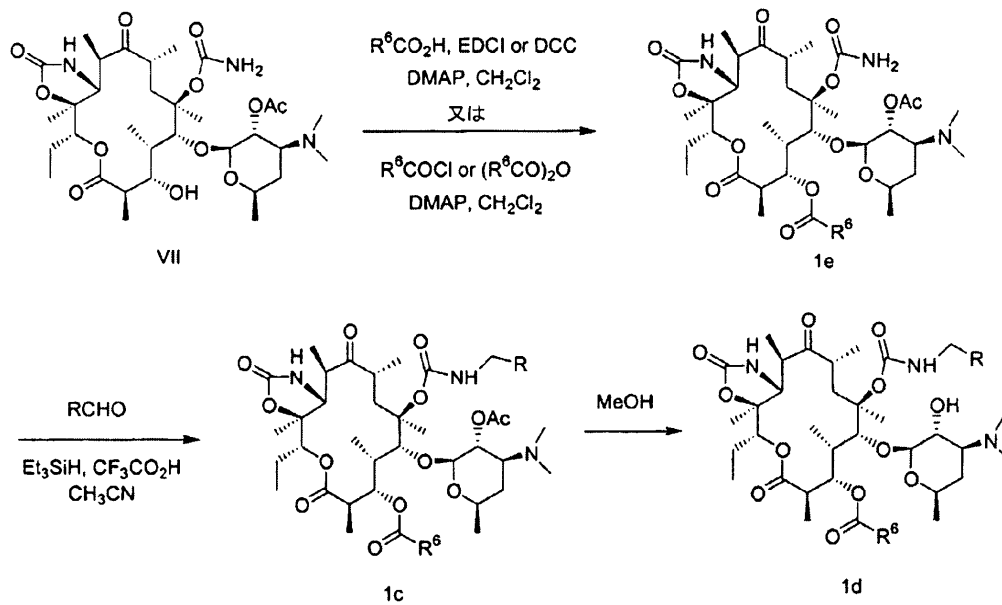
スキーム3は、合成配列における段階の順序を変えることによる化合物1dの製造の代替経路を具体的に説明している。化合物VIIの3 - ヒドロキシ基のエステル化が前記のように実施されて化合物1eを生成する。次いで、化合物1eの第1級カルバメートが選択的アルキル化されて化合物1cを生成し、続いてこれが前記方法を用いて化合物1dに転化される。

40

【0052】

【化5】

## スキーム3



10

20

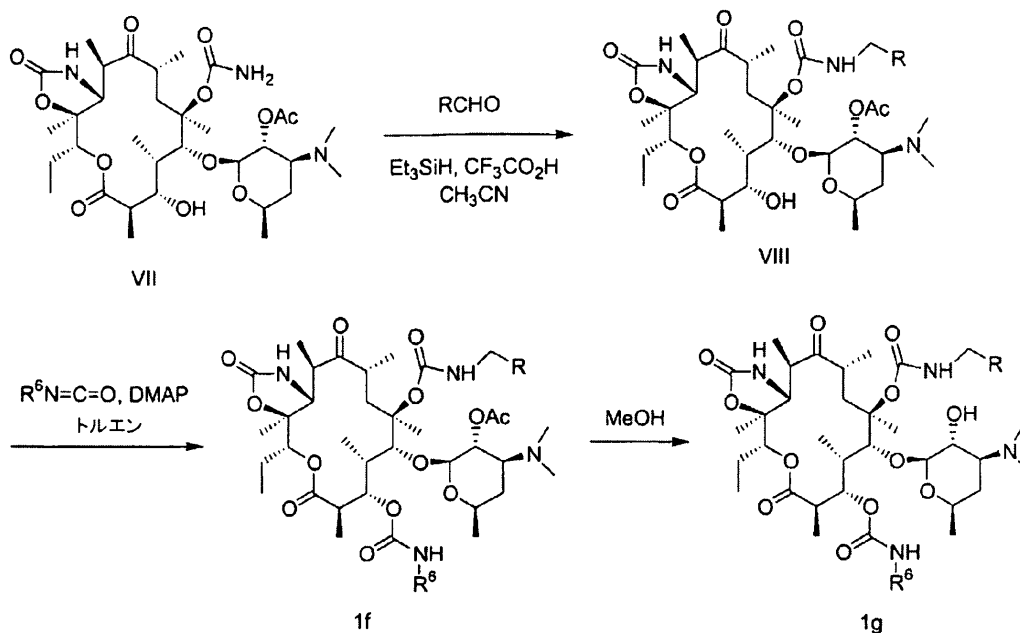
【0053】

スキーム4は、式1fおよび1gの3,6-ジカルバモイル化合物の製造を記述している。適当な溶媒、例えば塩化メチレンもしくはトルエン中、ジメチルアミノピリジン(DMAP)の存在下、イソシアネートによる化合物VIIの反応は、VIIのヒドロキシル基を対応する第2級カルバモート1fへ転化する。典型的には、この反応は温度範囲0~110において2~72時間実施される。前記のようにメタノールによる化合物1fの2'-アセチル基の除去は化合物1gを生成する。

【0054】

【化6】

## スキーム4



30

40

50

## 【0055】

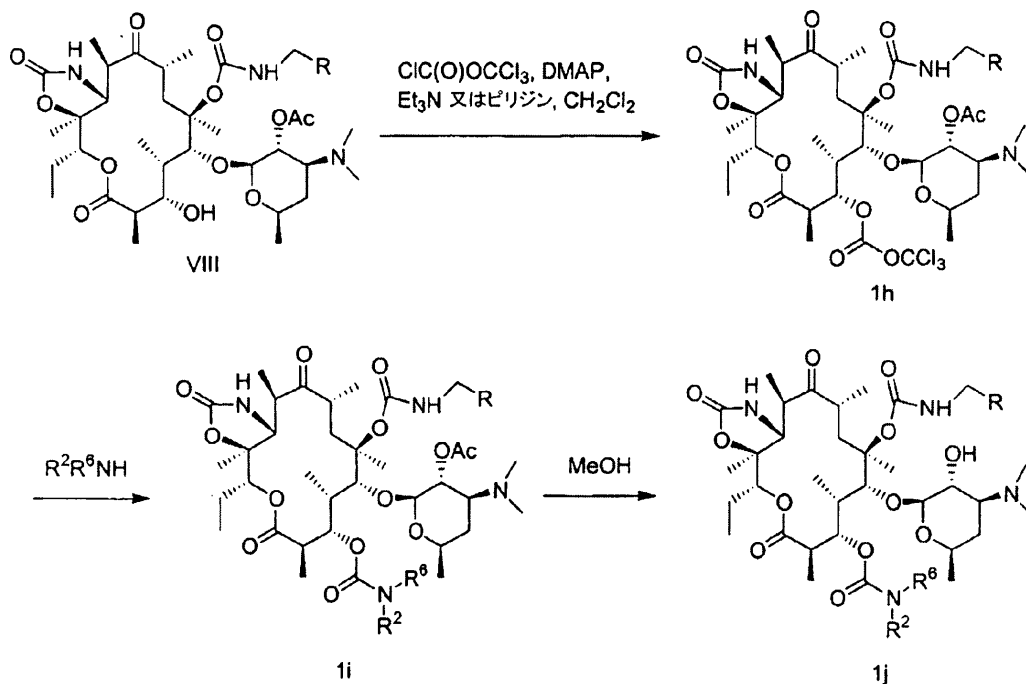
スキーム5は、式1fおよび1jの化合物におけるように、3位に第3級カルバメート  
を有する類似体を含む本発明の3,6-ジカルバモイル化合物へのその他の経路を具体的  
に説明している。化合物VIIは、不活性溶媒、例えば塩化メチレン中、塩基、例えば  
トリエチルアミンもしくはピリジン、およびジメチルアミノピリジン(DMAP)の存在  
下でジホスゲン(ClC(O)OCCl<sub>3</sub>)によって、温度範囲0~室温で2~72時  
間処理されて3-カーボネート化合物1hを生成する。適当な溶媒、例えば塩化メチレン  
もしくはTHF中、塩基、例えばトリエチルアミンもしくはピリジン、およびジメチルア  
ミノピリジン(DMAP)の存在下、温度範囲0~60で2~48時間、第1級も  
しくは第2級アミンと化合物1hの反応は、3-カルバメート化合物1iをもたらし、2'-  
アセチル基の除去はメタノールによるエステル交換反応によって実施されて化合物1j  
を生成する。

10

## 【0056】

## 【化7】

スキーム5



20

30

## 【0057】

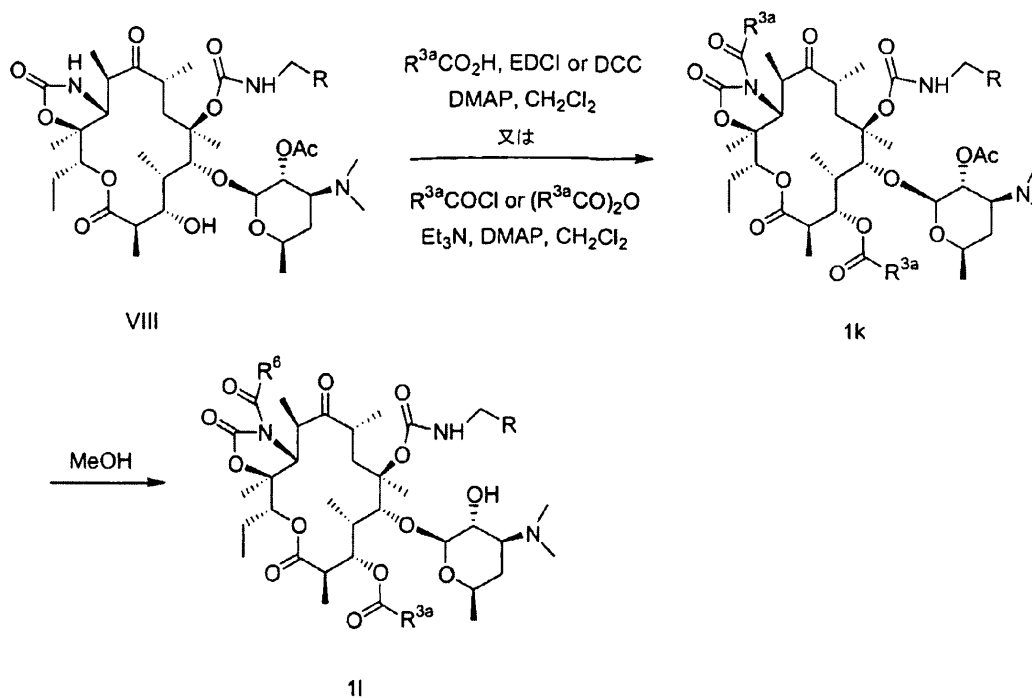
スキーム6は、式1kおよび1lの11-N-アシル-6-カルバモイル化合物の合成  
を記述している。特に反応性のアシル化剤が使用される場合には、VIIの11-カル  
バメートは、過剰の試薬の存在下でアシル化できて11-N,3-ジアシル生成物1kを  
生成し、これが前記条件下での2'-アセチル基の除去後に化合物1lを生成する。

40

## 【0058】

【化 8】

## スキーム6



10

20

【0059】

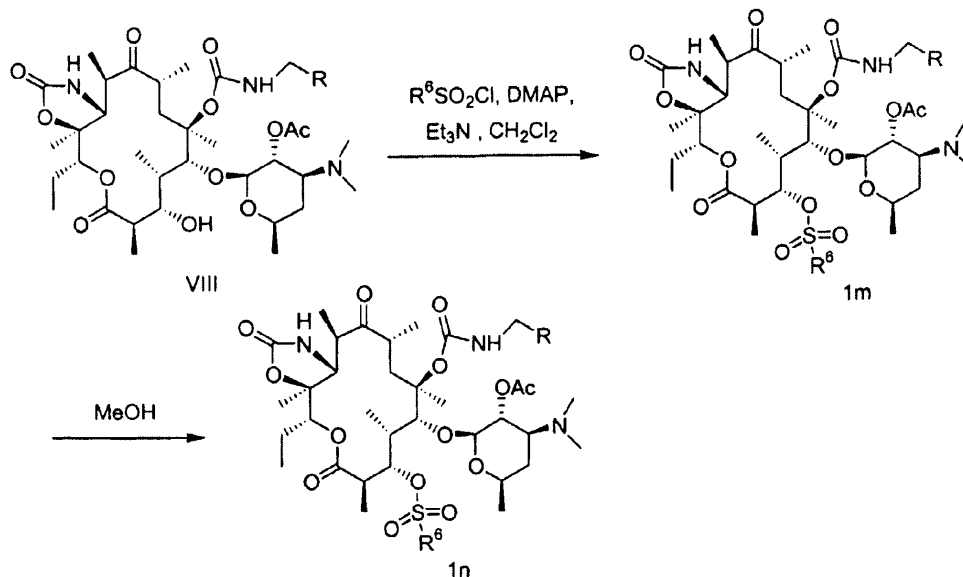
エステルもしくはカルバメート以外の官能基は3位に導入することができる。スキーム7は、不活性溶媒、例えば塩化メチレンもしくはTHF中、アミン塩基、例えばトリエチルアミン、およびアシル化剤、例えばDMAPの存在下で、適当に置換された塩化スルホンと化合物VIIの反応による、式1mおよび1nの3-スルホネート化合物の合成を具体的に記述している。典型的には、この反応は、温度範囲0～室温で2～48時間、実施される。

30

【0060】

【化 9】

## スキーム7



10

20

【0061】

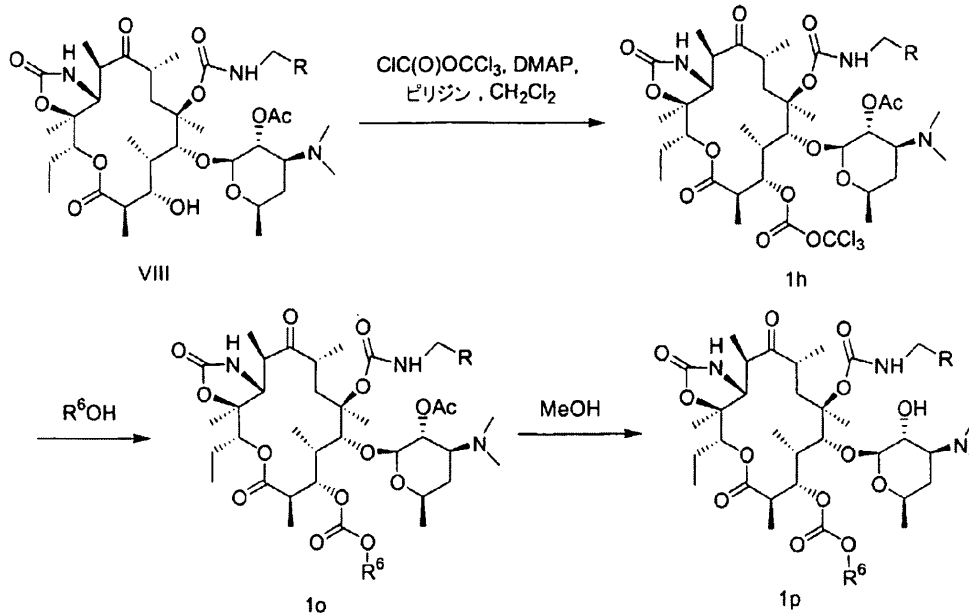
スキーム 8 は、式 1 o および 1 p の 3 - カルボネート化合物の合成を記述している。化合物 V I I I は、不活性溶媒、例えば塩化メチレン中、塩基、例えばトリエチルアミンもしくはピリジン、およびジメチルアミノピリジン ( D M A P ) の存在下でジホスゲン (  $\text{C l C ( O ) O C C l}_3$  ) によって、温度範囲 0 ~ 室温で 2 ~ 7 2 時間処理されて 3 - カルボネート化合物 1 h を生成する。不活性溶媒、例えば塩化メチレンもしくは T H F 中、塩基、例えばトリエチルアミンもしくはピリジン、およびジメチルアミノピリジン ( D M A P ) の存在下、温度範囲 0 ~ 室温で 2 ~ 7 2 時間、適当に置換されたアルコールと化合物 1 h の反応は、化合物 1 o をもたらす。2' - アセチル基の除去はメタノールによるエステル交換反応 ( 前記のように ) によって実施されて化合物 1 p を生じる。

30

【0062】

【化10】

## スキーム8



10

20

【0063】

スキーム9は、式IX、X、1sおよび1tの化合物の合成を記述している。化合物（IX）は、酸の存在下、2-ホルミル、4,4-ジメトキシプタンニトリルとVIIの反応によって得ることができる。この変換を実施するための好適な酸は、-20 ~ 100において適当な溶媒、例えばアセトニトリル、塩化メチレンもしくはトルエン中トリフルオロ酢酸である。典型的には、反応は2-96時間実施される。式Xの化合物は、適当な溶媒、例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはTHF中で、温度範囲-20 ~ 120で0.5 ~ 72時間、適当な塩基、例えばDBU、DBN、tert-ブチルテトラメチルグアニジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムもしくはアルキルリチウムの存在下、適当に置換されたアルコールとIXの反応によって製造することができる。また予め生成したアルカリもしくはアルカリ土類金属アルコキシドは、式Xの化合物の製造のために適当な試薬である。式1sの化合物は、適当な溶媒、例えば塩化メチレンもしくはTHF中、触媒量のDMAPの存在下で、カルボン酸およびカルボジイミド、例えばDCCもしくはEDCIとXの3-ヒドロキシ基との反応によって、1cおよび1eと同様な方式で製造される。典型的には、この反応は温度範囲0 ~ 室温において2時間 ~ 10日間実施される。エステル化の代替法は、不活性溶媒、例えば塩化メチレンもしくはTHF中、トリエチルアミンおよび触媒量のDMAPとともに無水カルボン酸もしくはカルボン酸クロリドを使用することを含む。典型的には、反応時間は温度範囲0 ~ 室温において2時間 ~ 10日間である。化合物1sの2'-アセチル基の除去は、室温において16 ~ 72時間、メタノールによるエステル交換反応によって容易に実施されて化合物1tを生成する。

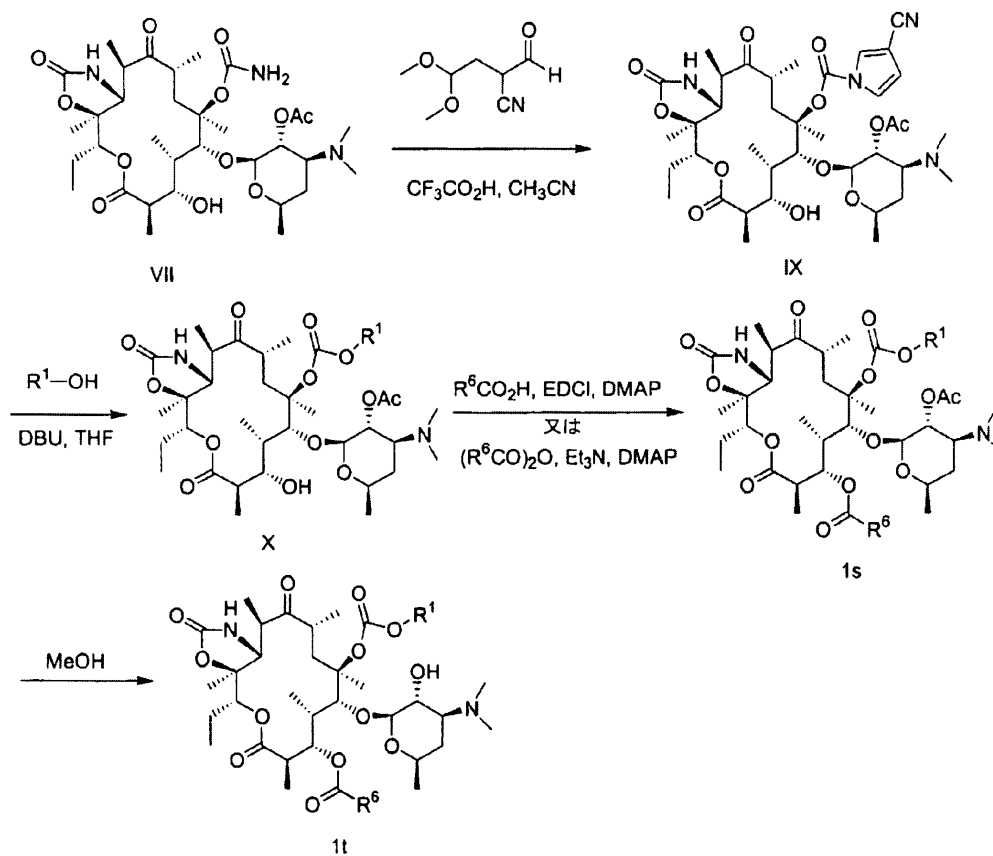
30

40

【0064】

【化 1 1】

## スキーム9



10

20

【 0 0 6 5 】

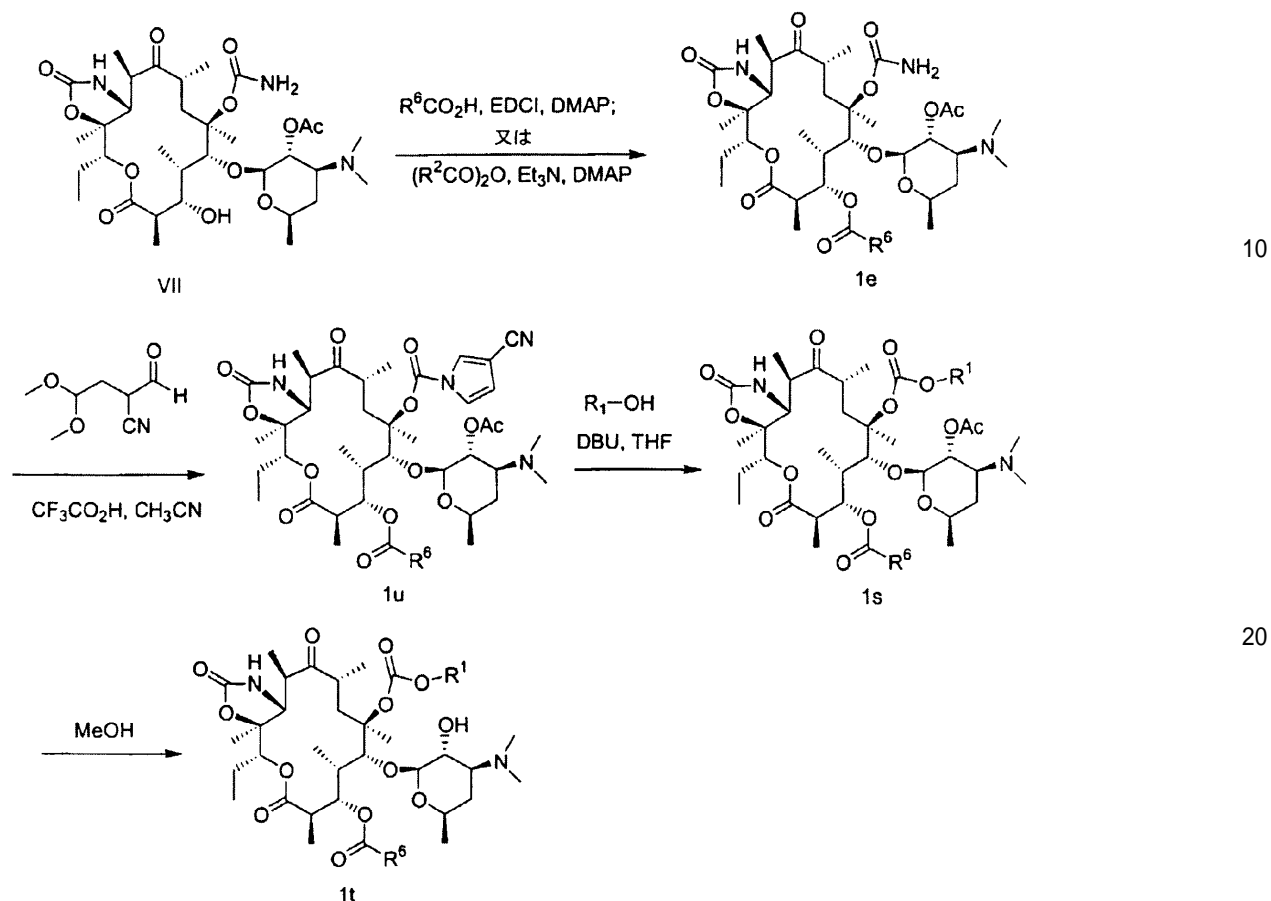
スキーム 10 は、合成配列における段階の順序を変更することによる、3 - アシル - 6 - カーボネート化合物を製造する代替法を具体的に説明している。

30

【 0 0 6 6 】

【化 1 2】

## スキーム 10



10

20

【0067】

スキーム 11 は、中間体 X をとおしての 3 - カルバモイル - 6 - カルボニル化合物 1 w および 1 x の合成を記述している。化合物 X は、不活性溶媒、例えば塩化メチレン中、塩基、例えばトリエチルアミンもしくはピリジン、およびジメチルアミノピリジン (DMAP) の存在下でジホスゲン (ClC(O)OCCl<sub>3</sub>) によって、温度範囲 0 ~ 室温で 2 ~ 72 時間処理されて 3 - カルボネート化合物 1 v を生成する。適当な溶媒、例えば塩化メチレンもしくは THF 中、塩基、例えばトリエチルアミンもしくはピリジン、およびジメチルアミノピリジン (DMAP) の存在下、温度範囲 0 ~ 60 で 2 ~ 48 時間、第 1 級もしくは第 2 級アミンと化合物 1 v の反応は、3 - カルバメート化合物 1 w をもたらず。2' - アセチル基の除去はメタノールによるエステル交換反応によって達成されて化合物 1 x を生成する。

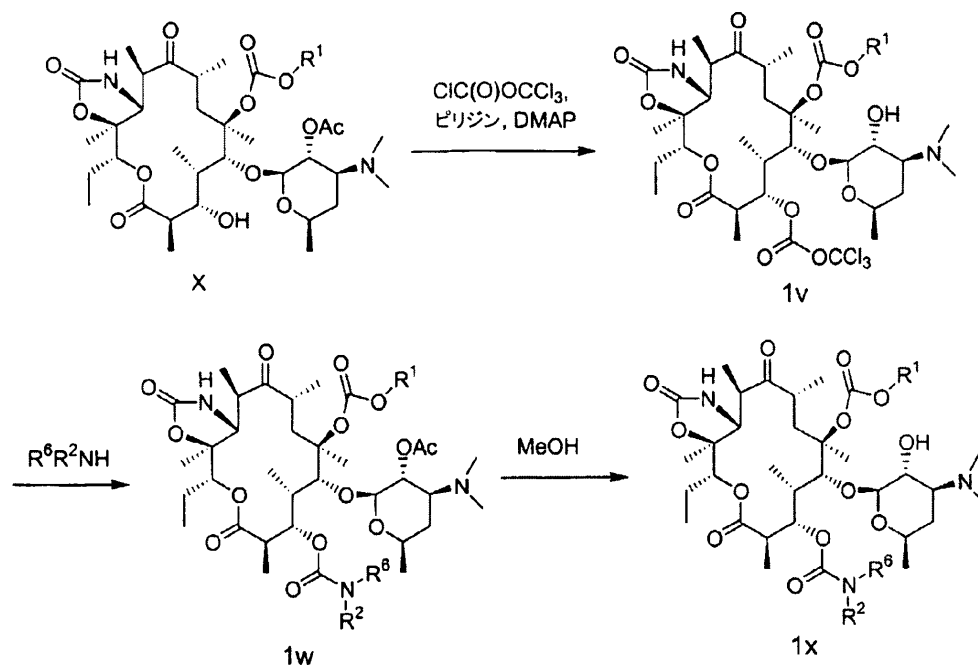
30

【0068】

40

## 【化 1 3】

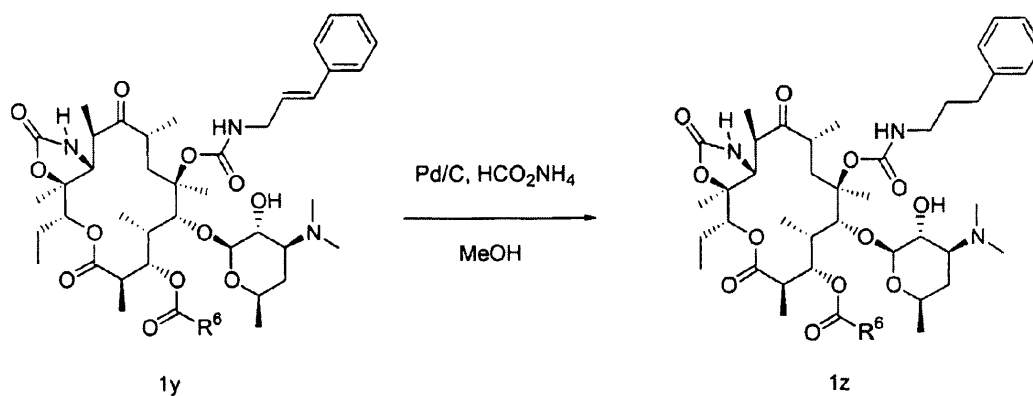
## スキーム 11



10

20

## スキーム 12



30

## 【0069】

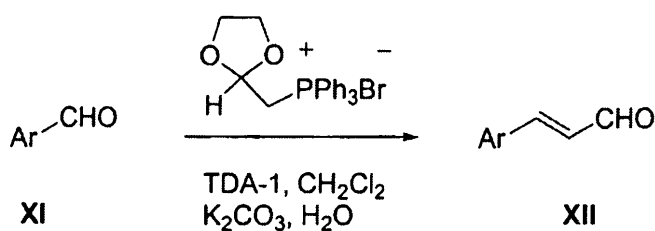
アルケニルもしくはアルキニル官能基 (function) を含有する化合物は対応する飽和化合物に転化できる。例えば、スキーム 12 に具体的に説明されるように、1y のような飽和 O-プロペニルカルバメート誘導体は、対応する置換 O-プロピルカルバメート (1z) に転化されてもよい。具体的には、この変換は、接触転移水素化反応を介して実施され、この場合、オレフィン、適切な溶媒、例えばメタノールもしくはエタノール中、適切な触媒、例えば炭素に担持されるパラジウムの存在下で、温度範囲 20 ~ 60 で 15 分 ~ 24 時間、ギ酸アンモニウムと反応する。また、二重結合の還元のための他の方法、例えば、貴金属触媒、例えばパラジウムもしくは白金の存在下の水素による処理が応用できる。類似の O-プロピニルカルバメートが、同様に、類似の条件下で対応する O-プロペニルカルバメートに還元されてもよいことは当業者には明らかである。

40

## 【0070】

【化14】

## スキーム 13



10

【0071】

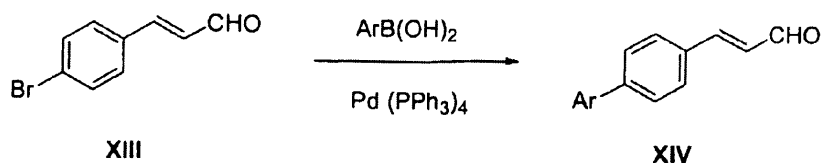
スキーム13は、本発明の化合物の製造において使用されるある種のアルデヒド(XI)の合成方法を具体的に説明している。無機塩基、例えば炭酸カリウムの存在下の二相溶媒系において相間移動条件下での臭化1,3-ジオキソラン-2-イル-メチルトリフェニルホスホニウムと芳香族アルデヒド(XI)とのWittig型反応は、対応するビニログのアルデヒド(XII)を生成する。反応は典型的には温度範囲0 ~ 37で2 ~ 48時間実施される。この方法はDaubresse, N., Franceschi, C. and Rolando, C., Tetrahedron, 1998, 54, 10761においてより完全に記述されている。

20

【0072】

【化15】

## スキーム 14



30

【0073】

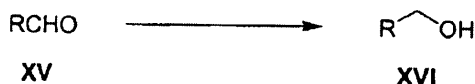
またスキーム14は、本発明の化合物の製造において使用されるある種のアルデヒド(XIV)の合成方法を具体的に説明している。ビアリール誘導体(XIV)を生成するためのアリールボロン酸とブロモケイ皮アルデヒド誘導体(XIII)との反応は、典型的なSuzukiカップリング条件、すなわち適当な溶媒、例えばトルエン、エタノール、メタノール、DMEもしくはTHF中、Pd<sup>0</sup>触媒、典型的にはパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン、および塩基、典型的には炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、リン酸カリウムもしくはトリエチルアミンの存在下で実施される。反応時間は典型的には温度範囲20 ~ 110で2 ~ 48時間である。ヨウ化アリールおよびアリールトリフラートは、またこの転化のために適当な基質である。

40

【0074】

【化16】

## スキーム 15



【0075】

スキーム15は、本発明の若干の化合物の製造において使用されるある種のアアルコール(XVI)の製造方法を具体的に説明している。この方法では、アルデヒドXVはアルコールXVIに還元される。好適な還元剤は、メタノールもしくはエタノールのようなアルコール性溶媒中ホウ水素化ナトリウムである。その他の好適な還元剤は、不活性溶媒、例えばジクロロメタン、トルエンもしくはテトラヒドロフラン中水素化ジイソブチルアルミニウムである。アルデヒドをアルコールに還元する種々の方法が既知であることは当業者には明らかであり、そして方法が分子中に存在してもよい他の官能基に適合するならば、これらのいずれかが適当である。

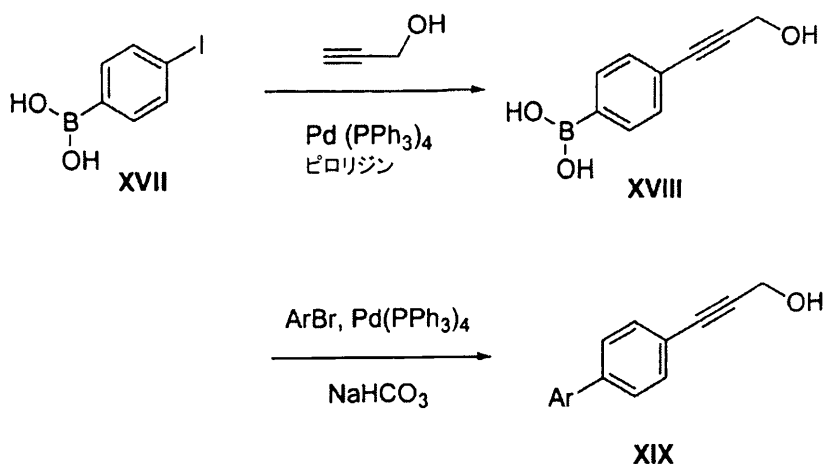
10

【0076】

【化17】

20

## スキーム 16



30

【0077】

スキーム16は、本発明の化合物の製造において使用されるある種のプロパルギルアルコール(XIX)の合成を具体的に説明している。ヒドロキシプロピニルフェニルボロン酸誘導体(XVII)を生成するためのプロパルギルアルコールとハロフェニルボロン酸誘導体(XVII)との反応は、Pd<sup>0</sup>触媒、典型的にはパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン、および溶媒としてのピロリジンの存在下で実施される。反応時間は典型的には温度範囲0 ~ 85 で2 ~ 48時間である。次いで、ビアリアルプロパルギルアルコール誘導体(XIX)へのXVIIの転化が、Suzukiカップリング条件下で、すなわち適当な溶媒、例えばトルエン、エタノール、メタノール、DME、THF、水もしくは水性溶媒混合液中、Pd<sup>0</sup>触媒、典型的にはパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン、および塩基、典型的には炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、リン酸カリウムもしくはトリエチルアミンの存在下の臭化アリアル

40

50

もしくはヘテロアリアルとの反応によって実施される。反応時間は典型的には温度範囲 20 ~ 110 で 2 ~ 48 時間である。ヨウ化アリアルおよびアリアルトリフラートは、またこの転化のために適当な基質である。

【0078】

R<sup>4</sup> がアシル以外のヒドロキシ保護基である本発明の化合物は、市販品を利用しても、または既知の方法によって作成されてもよい適当な試薬を用いて、前記スキームに示される方法と類似の方法によって製造されてもよい。

【0079】

R<sup>5</sup> がエチル以外の基である本発明の化合物は、限定されるものではないが、引用によって本明細書に完全に組み入れられている WO 99 / 35157、WO 00 / 62783、WO 00 / 63224 および WO 00 / 63225 を含む、種々の公表物に記述されるように、出発材料として改変エリスロマイシン誘導体を用いて開始して製造されてもよい。

10

これらの化合物は、感受性および薬物耐性のグラム陽性およびグラム陰性細菌に対する抗微生物活性を有する。特に、それらは、ヒトおよび動物における細菌感染症の処置のための広スペクトル抗菌剤として有用である。これらの化合物は、*S. aureus* (*S. aureus*)、*S. epidermidis* (*S. epidermidis*)、*S. pneumoniae* (*S. pneumoniae*)、*S. pyogenes* (*S. pyogenes*)、腸球菌 (*Enterococci*)、モラキセラ・カタラリス (*Moraxella catarrhalis*) および *H. influenzae* (*H. influenzae*) に対して特に活性がある。これらの化合物は、市中肺炎、上下気道感染症、皮膚および軟組織感染症、髄膜炎、院内肺炎感染症ならびに骨および関節感染症の処置において特に有用である。

20

【0080】

最小阻止濃度 (MIC) は、当該技術分野において広く使用されるイン・ビトロの抗菌活性の指標であった。本化合物のイン・ビトロの抗微生物活性は、National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) からの試験方法にしたがって微希釈ブロス法によって決定された。この方法は、NCCLS Document M7 - A4, Vol. 17, No. 2, "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically - - Fourth Edition" に記述されており、これは引用によって本明細書に組み入れられている。

30

【0081】

この方法では、陽イオン調節した Mueller - Hinton ブロスにおける薬物の 2 倍連続希釈液が、微希釈トレイのウェルに添加される。試験微生物は、それがウェルに添加された後に試験微生物の最終濃度が約  $5 \times 10^4$  CFU / ウェルになるように、活発に増殖しているブロス培養液の濁度を調節することによって調製される。

【0082】

微希釈トレイの植菌後、トレイは 16 - 20 時間 35 において培養され、そして測定される。MIC は、試験微生物の増殖を完全に阻止する試験化合物の最低濃度である。試験化合物を含有するウェルにおける増殖量が各トレイにおいて使用される増殖対照ウェル (試験化合物無添加) における増殖量と比較される。表 1 において示されるように、本発明の化合物は、種々のグラム陽性およびグラム陰性病原菌に対して試験され、試験された微生物に応じる活性範囲をもたらした。

40

【0083】

以下の表 1 ~ 3 は、本発明の若干の化合物の生物活性 (MIC, g / ml) を示している。

【0084】

【表 1】

表1. 若干の6-カルバモイル-3-アシルマクロライド誘導体のMIC値 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )  
 (A: E. コリ (*E. coli*) OC2605 ; B: S. アウレウス ATCC29213 ;  
 C: E. フェカリス (*E. faecalis*) ATCC29212 ; D: S. ニューモニア ATCC49619 ;  
 E: H. インフルエンザ ATCC49247)

化合物番号	A	B	C	D	E
1	16	0.5	0.25	0.06	1
2	16	0.5	0.25		1
3	>16	0.5	0.25	0.06	2
4	8	0.25	0.25	0.06	2
5	>16	0.5	0.5	0.06	8
6	>16	2	1	0.12	>16
7	>16	1	0.5	0.06	8
8	16	0.5	0.25	0.06	2
9	>16	2	1	0.12	4
10	>16	2	1	0.12	8
11	>16	2	2	0.25	8
12	>16	1	0.25	0.06	8
13	>16	0.5	0.5	0.06	8
14	16	0.25	0.25	0.06	4
15	>16	0.5	0.5	0.06	4
16	>16	1	0.5	0.06	8
17	16	0.5	0.25	0.06	1
18	>16	4	0.5	0.12	8
19	16	1	0.25	0.06	1
20	8	0.5	0.25	0.03	1
21	8	0.5	0.25	0.06	2
22	16	0.5	0.25	0.03	2
23	16	1	0.25	0.03	4
24	>16	0.5	0.25	< 0.015	2
25	8	0.5	0.25	0.03	2
26	16	1	0.25	0.06	2
27	8	0.5	0.25	0.03	1
28	8	0.5	0.25	< 0.015	1
29	16	0.5	0.25	0.03	2
30	16	1	0.5	0.03	4
31	8	0.5	0.25	0.03	4
32	8	0.5	0.25	0.03	2
33	16	0.5	0.25	0.03	2
34	8	0.5	0.25	0.03	2
35	16	1	1	0.06	2
36	16	1	0.25	0.06	4
37	16	0.5	0.25	0.03	1
38	>16	2	0.5	0.12	4
39	16	1	0.5	0.06	2
40	>16	1	0.5	0.12	2
41	>16	1	0.5	0.12	4
42		1	0.5	0.06	
43	16	1	1	0.12	8
44		2	2	0.25	
45		0.5	0.5	0.06	
46		0.5	0.12	0.06	
47		0.5	0.25	0.06	
48		1	0.5	0.06	
49		1	1	0.06	

10

20

30

40

【表 2】

表2. 若干の3, 6-ジカルバモイルマクロライド誘導体のMIC値 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )  
 (A: E. コリOC2605 ; B: S. アウレウスATCC29213 ; C: E. フェカリスATCC29212 ;  
 D: S. ニューモニエATCC49619 ; E: H. インフルエンゼATCC49247)

化合物番号	A	B	C	D	E
50	>16	1	0.5	0.12	4
51	>16	1	0.5	0.12	2
52	>16	1	1	0.12	4
53	>16	2	1	0.25	>16
54	>16	2	2	0.5	16
55	16	0.5	0.25	0.03	4
56	16	0.5	0.5	0.06	4
57	16	0.5	0.5	0.06	4
58	>16	0.25	0.25	0.03	2
59	16	0.5	0.25	0.06	4
60	>16	1	0.5	0.06	4
61	>16	1	0.5	0.06	8
62	>16	0.5	0.5	0.06	4
63	>16	0.5	0.5	0.06	4
64	>16	1	0.5	0.06	8
65	>16	1	1	0.25	8
66	>16	4	2	0.25	16
67	>16	0.5	0.5	0.06	8
68		1	0.5	0.06	
69		0.5	0.5	0.06	
70		1	0.5	0.06	
71		1	1	0.06	
72		0.5	0.5	0.06	
73		1	0.5	0.12	

10

20

【 0 0 8 6 】

【表 3】

表3. 若干の6-カーボネートマクロライド誘導体のMIC値 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )  
 (A: E. コリOC2605 ; B: S. アウレウスATCC29213 ; C: E. フェカリスATCC29212 ;  
 D: S. ニューモニエATCC49619 ; E: H. インフルエンゼATCC49247)

化合物番号	B	C	D
74	1	1	0.12
75	1	0.5	0.25
76	0.5	0.5	0.03
77	1	0.5	0.06
78	0.25	0.25	0.03
79	1	0.5	0.06
80	1	0.5	0.06
81	0.5	0.25	0.06
82	0.5	0.5	0.06
83	1	0.5	0.06
84	1	0.5	0.12
85	0.5	0.5	0.03
86	1	0.5	0.06

40

【 0 0 8 7 】

50

さらに本発明は、本発明の化合物単独で、または本発明による薬剤の形態におけるその他の抗菌剤との混合物において動物に投与することを含む、温血動物において、細菌感染症を処置する方法、または他の抗菌剤の活性を増進もしくは強化する方法を提供する。

【0088】

本化合物が上記用途のために使用される場合、それらは、1種以上の製薬学的に許容しうるキャリアー、例えば溶媒、希釈剤およびそれに類するものと組み合わせられてもよく、そして錠剤、カプセル剤、分散性散剤、顆粒剤、または例えば懸濁化剤約0.5%~5%を含有する懸濁剤、例えば糖約10%~50%を含有するシロップ剤、および例えばエタノール約20%~50%を含有するエリキシル剤、およびそれに類するような形態において経口的に、あるいは等張媒質における無菌注射用液剤または懸濁化剤約0.5%~5%を含有する懸濁剤の形態において非経口的に投与されてもよい。これらの製薬学的調製物は、例えば、キャリアーとの組み合わせにおいて有効成分約0.5%~約90重量%、より普通には5%~60重量%を含有してもよい。

10

【0089】

局所適用のための組成物は、皮膚科学的に許容しうるキャリアーと混合された治療学的に有効な濃度の本発明の化合物を含有する、液剤、クリーム剤もしくはゲル剤の形態をとってもよい。

【0090】

経口投与形態における組成物を製造するには、通常の製薬学的媒質のいずれが使用されてもよい。有効成分の性質および所望される特定の投与形態に適するように、固形キャリアーは、澱粉、乳糖、リン酸二カルシウム、微結晶セルロース、スクロースおよびカオリンを含み、一方、液状キャリアーは、無菌水、ポリエチレングリコール、非イオン性界面活性剤および食用油、例えばコーン、ピーナッツおよびゴマ油を含む。製薬学的組成物の製造において慣用的に使用される補助剤は、有利には、例えば着香剤、着色剤、保存剤、および抗酸化剤、例えばビタミンE、アスコルビン酸、BHTおよびBHAを含んでもよい。

20

【0091】

製造および投与の容易さの観点から好適な製薬学的組成物は、固形組成物、特に錠剤および固体充填(hard-filled)もしくは液体充填のカプセル剤である。化合物の経口投与が好適である。また、これらの活性化合物は非経口的もしくは腹腔内に投与されてもよい。遊離塩基もしくは薬理学的に許容しうる塩としてのこれらの活性化合物の液剤もしくは懸濁剤は、ヒドロキシプロピル-セルロースのような界面活性剤と適当に混合された水において製造することができる。また、分散剤は、グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよび油中それらの混合物において製造することができる。貯蔵および使用の通常条件下では、これらの調製物は、微生物の増殖を防ぐために保存剤を含有してもよい。

30

【0092】

注射用途に適当な製薬学的形態物は、無菌の水性液剤もしくは分散剤、および無菌の注射用液剤もしくは分散剤の即時調製のための無菌散剤を含む。すべての場合、その形態物は無菌でなければならず、そして容易に注射できる程度に流体でなければならない。それは製造および貯蔵条件下で安定でなければならず、そして細菌および真菌のような微生物の汚染作用に対して保護されねばならない。キャリアーは、例えば水、エタノール、ポリオール(例えばグリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール)、それらの適当な混合物および植物油を含有する溶媒もしくは分散媒であってもよい。

40

【0093】

使用される有効成分の有効用量は、使用される特定の化合物、投与方式および処置されつつある症状の重篤度に広く依存する。しかしながら、本発明の化合物が、動物の体重1kg当たり約0.1mg~約400mgの1日用量において投与される場合、一般に満足できる結果が得られ、この用量は1日に2~4回の分割用量で、または徐放性形態において投与されてもよい。もっとも大きな哺乳動物では、総1日用量は、約0.07g~7.

50

0 g、好ましくは約100 mg ~ 2000 mgである。内部使用に適切な容量形態物は、固形もしくは液状の製薬学的に許容しうるキャリアーとの直接混合物中に活性化合物約100 mg ~ 1200 mgを含有する。この処方は、最適な治療応答を提供するよう調節することができる。例えば、数回に分割された用量が毎日投与されてもよく、または治療状況の危急性によって指示されるように用量が比例的に減少されてもよい。

【0094】

前記製薬学的組成物および薬剤の製造は、当該技術分野において既知のすべての方法によって、例えば、有効成分を希釈剤と混合して、製薬学的組成物（例えば顆粒）を形成させ、次いでその組成物を薬剤（例えば錠剤）に形成させることによって実施される。

【0095】

次の実施例は、本発明の代表的化合物の化学合成を詳細に記述する。操作は例示であり、そして本発明は、それらが表す化学反応および条件によって限定され则认为すべきではない。これらの反応によって得られる収量を最適化する試みはなされてなく、そして反応時間、温度、溶媒および/または試薬における変更が収量を増加できることは当業者にとっては明白である。

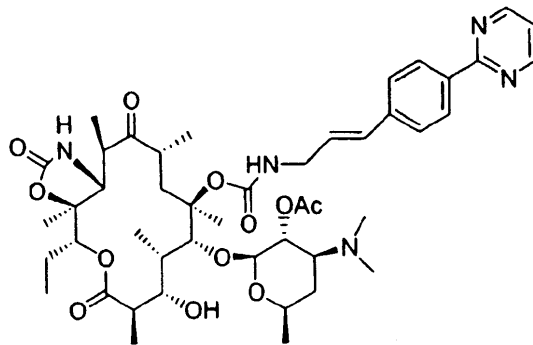
【実施例1】

【0096】

カルバミン酸、[(2E)-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペニル]-, (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR)-10-[[2-O-アセチル-3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)-D-キシロ-ヘキソピラノシル]オキシ]-4-エチルテトラデカヒドロ-8-ヒドロキシ-3a,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-2,6,14-トリオキソ-2H-オキサシクロテトラデシノ[4,3-d]オキサゾル-11-イルエステル

【0097】

【化18】



【0098】

CH<sub>3</sub>CN (8 ml) 中 2H-オキサシクロテトラデシノ[4,3-d]オキサゾール-2,6,14(1H,7H)-トリオン, 10-[[2-O-アセチル-3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)-D-キシロ-ヘキソピラノシル]オキシ]-11-[(アミノカルボニル)オキシ]-4-エチルデカヒドロ-8-ヒドロキシ-3a,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-, (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - (1.0 g, 1.46 mmol) (参考実施例1)、

【0099】

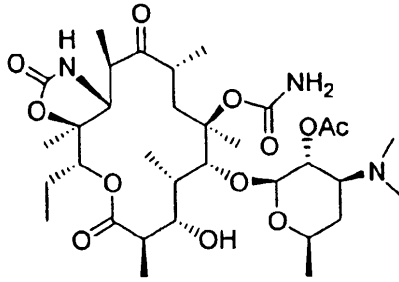
10

20

30

40

## 【化19】



10

## 【0100】

および(2E)-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-プロペニルアルデヒド(1.3g, 6.2mmol)(参考実施例2)の混合液に、トリエチルシラン(1.2ml, 7.5mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.58ml, 7.5mmol)を添加した。反応は65で29時間加熱し、その後室温まで冷却し、そして飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(15ml)により反応停止した。混合液を酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(15ml)で洗浄し、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。濃縮およびクロマトグラフィー(シリカゲル、95:5:0.3ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製によって表題の化合物0.85g(66%)を得た。MS 880(M+H)<sup>+</sup>。

20

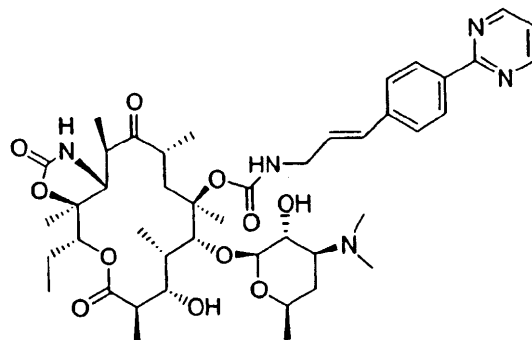
## 【実施例2】

## 【0101】

カルバミン酸、[(2E)-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペニル]-, (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR)-4-エチルテトラデカヒドロ-8-ヒドロキシ-3a, 7, 9, 11, 13, 15-ヘキサメチル-2, 6, 14-トリオキソ-10-[[3, 4, 6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)-D-キシロ-ヘキソピラノシル]オキシ]-2H-オキサシクロテトラデシノ[4, 3-d]オキサゾル-11-イルエステル

## 【0102】

## 【化20】



30

40

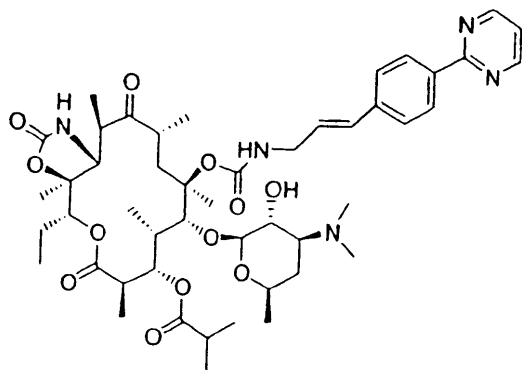
## 【0103】

メタノール(5ml)中実施例1の化合物(23mg, 0.026mmol)の溶液を室温で21時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー(シリカゲル、92:8:0.3ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製によって表題の化合物20mg(91%)を得た。MS 838(M+H)<sup>+</sup>。

## 【実施例3】

## 【0104】

## 【化 2 1】



10

化合物 1

## 【 0 1 0 5 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (100 mg, 0.114 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジン (DMAP) の溶液に、トリエチルアミン (0.15 ml, 1.08 mmol) および無水イソ酪酸 (0.1 ml, 0.60 mmol) を添加した。反応液を室温で 24 時間撹拌した後、その他の部分のトリエチルアミン (0.15 ml, 1.08 mmol) および無水イソ酪酸 (0.1 ml, 0.60 mmol) を添加した。反応を室温でさらに 72 時間維持し、その後酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液およびブラインで連続して洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。得られる粗生成物を室温でメタノール (5 ml) 中で 16 時間撹拌した。炭酸カリウム末 (0.1 g) をこの溶液に添加し、そして反応液をさらに 1 時間撹拌した。次いで、混合液を酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を H<sub>2</sub>O (5 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、95 : 5 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 60 mg (58%) を得た。MS 908 (M+H)<sup>+</sup> .

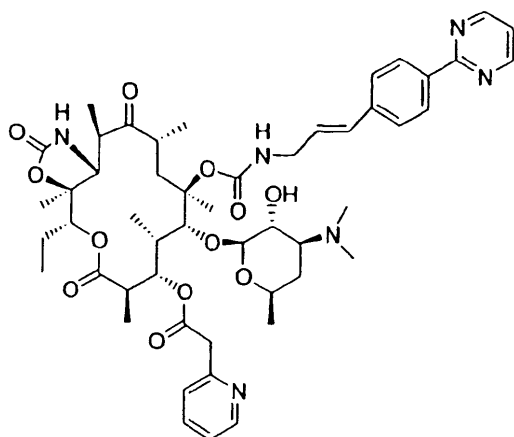
20

## 【実施例 4】

30

## 【 0 1 0 6 】

## 【化 2 2】



40

化合物 2

## 【 0 1 0 7 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (45 mg, 0.051 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび 2-ピリジル酢酸塩酸塩 (44 mg, 0.25 mmol)

50

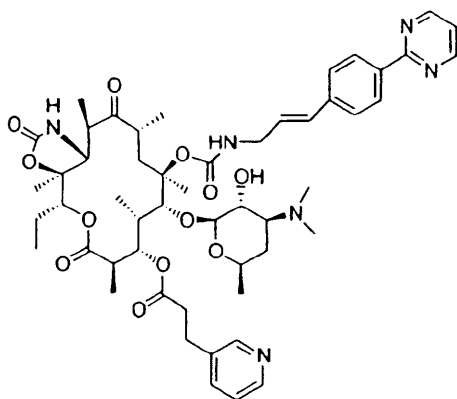
1) の溶液に、トリエチルアミン (0.05 ml, 0.36 mmol) および 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC, 85 mg, 0.41 mmol) を添加した。反応液を室温で 16 時間攪拌した後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 ml) で希釈した。混合液を酢酸エチル (30 ml x 2) で抽出した。有機溶液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。得られる粗生成物を室温でメタノール (5 ml) 中で 16 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、92:8:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 20 mg (41%) を得た。MS 957 (M+H)<sup>+</sup>。

【実施例 5】

【0108】

【化23】

10



20

### 化合物 3

【0109】

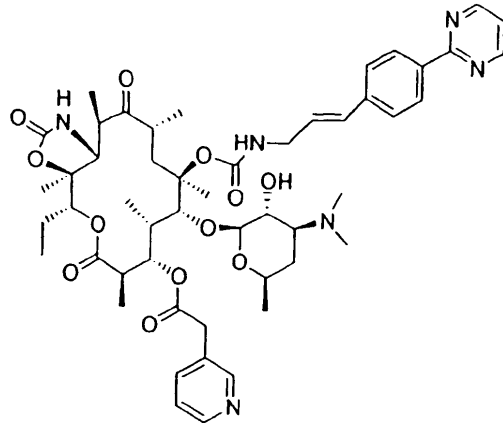
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (90 mg, 0.1 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび 3-ピリジンプロピオン酸 (45 mg, 0.3 mmol) の溶液に、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (60 mg, 0.3 mmol) を添加した。反応液を室温で 16 時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 ml)、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。得られる粗生成物をメタノール (5 ml) 中で 48 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、94:6:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 25 mg (25%) を得た。MS 971 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【実施例 6】

【0110】

## 【化 2 4】



化合物4

10

## 【0111】

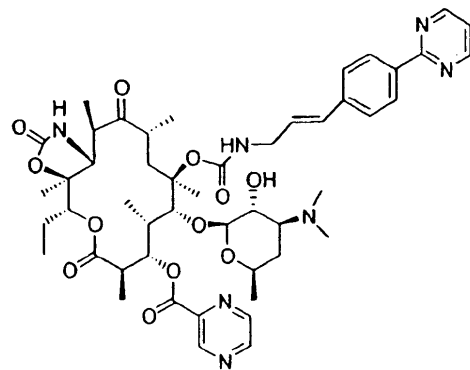
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (90 mg, 0.1 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび 3 - ピリジル酢酸塩酸塩 (35 mg, 0.2 mmol) の溶液に、1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (80 mg, 0.42 mmol) を添加した。反応液を室温で 24 時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 ml)、ブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。得られる粗生成物をメタノール (5 ml) 中で 24 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、94 : 6 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub> OH) による精製によって表題の化合物 35 mg (36%) を得た。MS 957 (M + H)<sup>+</sup>。

20

## 【実施例 7】

## 【0112】

## 【化 2 5】



化合物5

30

## 【0113】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (90 mg, 0.1 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび 2 - ピラジンカルボン酸 (25 mg, 0.20 mmol) の溶液に、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (62 mg, 0.30 mmol) を添加した。反応液を室温で 16 時間攪拌した後、メタノール (5 ml) で希釈し、そしてさらに 60 時間攪拌した。溶媒を除去し、そして得られる残渣を酢酸エチル (50 ml) に溶解した。得られる有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 ml) およびブライン (10 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリ

40

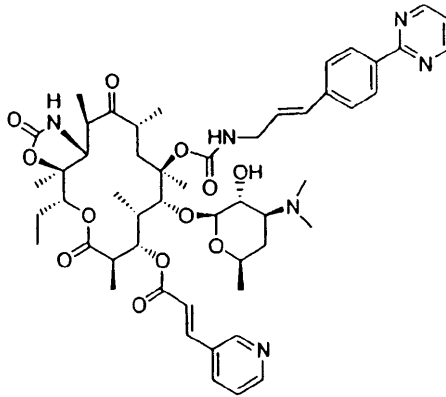
50

カゲル、94 : 6 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  ) による精製によって表題の化合物 60 mg (62%) を得た。MS 945 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup> .

【実施例 8】

【0114】

【化26】



10

### 化合物6

20

【0115】

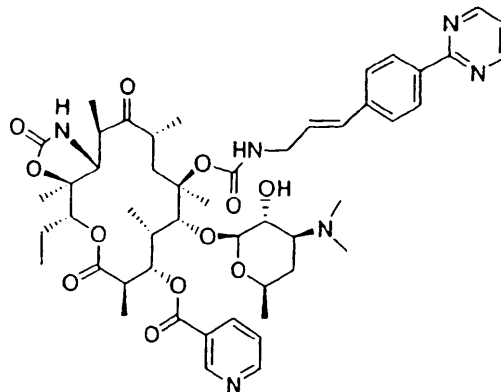
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (90 mg, 0.1 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよびトランス-3-(3-ピリジル)アクリル酸 (30 mg, 0.2 mmol) の溶液に、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (82 mg, 0.4 mmol) を添加した。反応液を室温で24時間攪拌した後、メタノール (5 ml) で希釈し、そしてさらに60時間攪拌した。次いで溶媒を除去し、そして残渣を酢酸エチル (50 ml) に溶解した。得られる有機溶液を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、94 : 6 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  ) による精製によって表題の化合物 40 mg (40%) を得た。MS 969 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup> .

30

【実施例 9】

【0116】

【化27】



40

### 化合物7

【0117】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (95 mg, 0.11 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよびニコチン酸 (27 mg, 0.22 mmol) の溶液に、

50

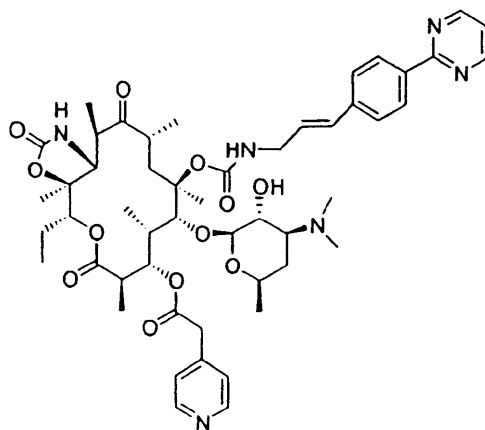
1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (90 mg, 0.44 mmol) を添加した。反応液を室温で24時間攪拌した後、メタノール (5 ml) で希釈し、そしてさらに24時間攪拌した。次いで溶媒を除去し、そして残渣を酢酸エチル (50 ml) に溶解した。得られる有機溶液を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、94 : 6 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製によって表題の化合物 27 mg (27%) を得た。MS 944 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup> .

【実施例 10】

【0118】

【化28】

10



20

化合物 8

【0119】

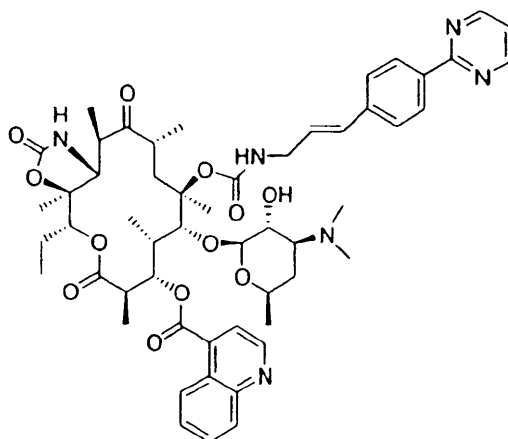
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (110 mg, 0.125 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび 4-ピリジル酢酸塩酸塩 (44 mg, 0.25 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.05 ml, 0.36 mmol) および 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (103 mg, 0.50 mmol) を添加した。反応液を室温で24時間攪拌した後、メタノール (5 ml) で希釈し、そしてさらに24時間攪拌した。次いで溶媒を除去し、そして残渣を酢酸エチル (50 ml) に溶解した。得られる有機溶液を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、94 : 6 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製によって表題の化合物 20 mg (17%) を得た。MS 957 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup> .

30

【実施例 11】

【0120】

## 【化 2 9】



10

化合物 9

## 【 0 1 2 1】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (120 mg, 0.136 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび 4 - キノリンカルボン酸 (50 mg, 0.29 mmol) の溶液に、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (120 mg, 0.58 mmol) を添加した。反応液を室温で 24 時間攪拌した後、メタノール (5 ml) で希釈し、そしてさらに 24 時間攪拌した。次いで溶媒を除去し、そして残渣を酢酸エチル (50 ml) に溶解した。得られる有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、94 : 6 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 43 mg (32%) を得た。MS 993 (M + H)<sup>+</sup> .

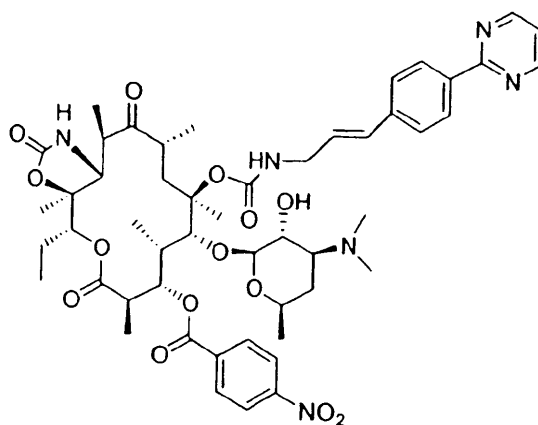
20

## 【実施例 1 2】

## 【 0 1 2 2】

## 【化 3 0】

30



40

化合物 10

## 【 0 1 2 3】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (95 mg, 0.11 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、トリエチルアミン (0.09 ml, 0.65 mmol) および塩化 4 - ニトロベンゾイル (60 mg, 0.33 mmol) を添加した。反応液を室温で 16 時間攪拌した後、メタノール (5 ml) で希釈し、そしてさらに 24 時間攪拌した。次いで溶媒を除去し、そして残渣を酢酸エチル (50 ml) に溶解した。

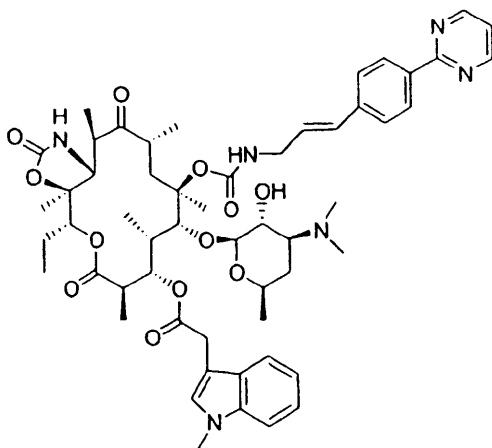
50

得られる有機溶液を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー（シリカゲル、97：3：0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ）による精製によって表題の化合物 45 mg（42%）を得た。MS 987（ $\text{M} + \text{H}$ ）<sup>+</sup>。

【実施例 13】

【0124】

【化31】



10

20

### 化合物 1 1

【0125】

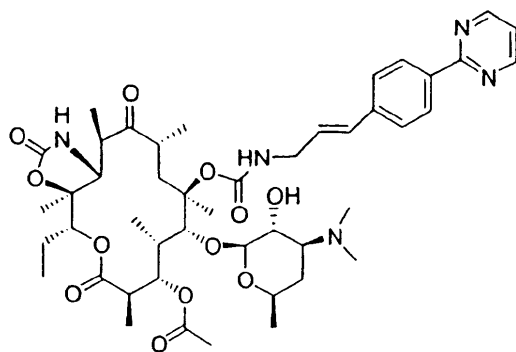
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （2 ml）中実施例 1 の化合物（90 mg，0.10 mmol）、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび 1-メチル-3-インドール酢酸（60 mg，0.32 mmol）の溶液に、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（135 mg，0.66 mmol）を添加した。反応液を室温で 36 時間攪拌した後、メタノール（5 ml）で希釈し、そしてさらに 16 時間攪拌した。次いで溶媒を除去し、そして残渣を酢酸エチル（50 ml）に溶解した。得られる有機溶液を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー（シリカゲル、96：4：0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ）による精製によって表題の化合物 46 mg（45%）を得た。MS 1009（ $\text{M} + \text{H}$ ）<sup>+</sup>。

30

【実施例 14】

【0126】

【化32】



40

### 化合物 1 2

【0127】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （2 ml）中実施例 1 の化合物（90 mg，0.10 mmol）および触

50

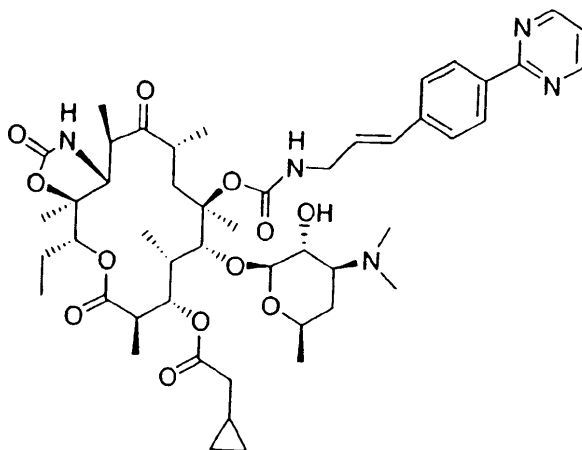
媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、トリエチルアミン(0.1 ml, 0.72 mmol)および無水酢酸(0.05 ml, 0.53 mmol)を添加した。反応液を室温で6時間攪拌した後、メタノール(5 ml)で希釈し、そしてさらに16時間攪拌した。次いで溶媒を除去し、そして残渣を酢酸エチル(50 ml)に溶解した。得られる有機溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー(シリカゲル、95:5:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製によって表題の化合物38 mg(42%)を得た。MS 880 (M+H)<sup>+</sup>。

【実施例15】

【0128】

10

【化33】



20

化合物13

【0129】

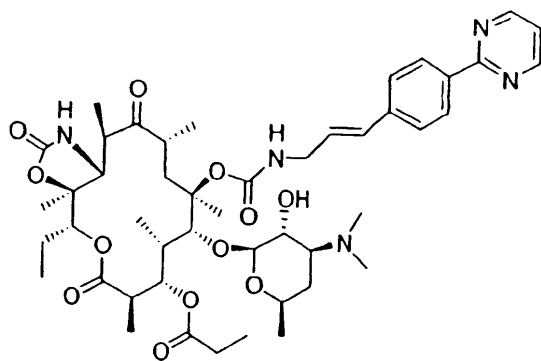
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 ml)中実施例1の化合物(95 mg, 0.11 mmol)および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、シクロプロピル酢酸(0.03 ml, 0.30 mmol)および1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(110 mg, 0.53 mmol)を添加した。反応液を室温で16時間攪拌した後、メタノール(5 ml)で希釈し、そしてさらに72時間攪拌した。次いで溶媒を除去し、そして残渣を酢酸エチル(50 ml)に溶解した。得られる有機溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー(シリカゲル、96:4:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製によって表題の化合物50 mg(50%)を得た。MS 920 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【実施例16】

【0130】

【化34】



10

### 化合物14

【0131】

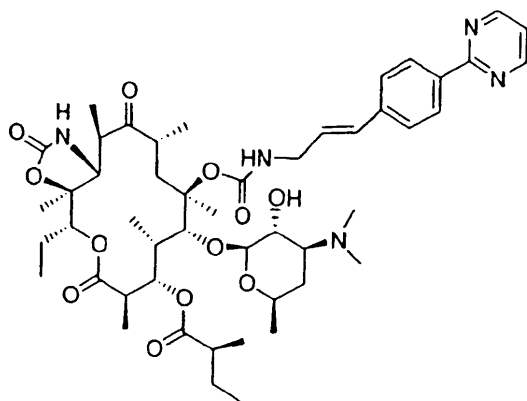
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例1の化合物 (88 mg, 0.10 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、トリエチルアミン (0.07 ml, 0.50 mmol) および無水プロピオン酸 (0.04 ml, 0.31 mmol) を添加した。反応液を室温で16時間攪拌した後、メタノール (5 ml) で希釈し、そしてさらに16時間攪拌した。次いで溶媒を除去し、そして残渣を酢酸エチル (50 ml) に溶解した。得られる有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、95:5:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 34 mg (38%) を得た。MS 894 (M+H)<sup>+</sup> .

20

【実施例17】

【0132】

【化35】



30

### 化合物15

40

【0133】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例1の化合物 (70 mg, 0.08 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、トリエチルアミン (0.11 ml, 0.79 mmol) および無水 (S) - (+) - 2 - メチル酪酸 (0.095 ml, 0.48 mmol) を添加した。反応液を室温で36時間攪拌した後、トリエチルアミン (0.11 ml, 0.79 mmol) および無水 (S) - (+) - 2 - メチル酪酸 (0.095 ml, 0.48 mmol) のさらなる部分を添加した。反応液をさらに72時間攪拌した後、それをメタノール (5 ml) で希釈し、そして20時間攪拌した。次いで炭酸カリウム (100 mg) をこの溶液に添加し、そして反応液を室温で3時間攪拌した後、酢酸エチル (5

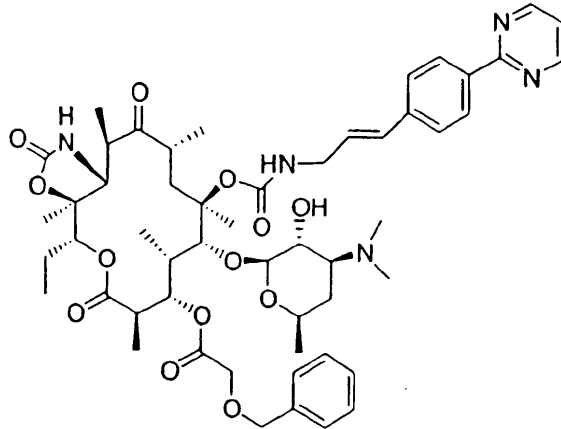
50

0 ml) で希釈した。得られる有機溶液を H<sub>2</sub>O およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、96 : 4 : 0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 32 mg (44%) を得た。MS 923 (M+H)<sup>+</sup>。

【実施例 18】

【0134】

【化36】



化合物 16

10

20

【0135】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (50 mg, 0.057 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、ベンジルオキシ酢酸 (0.03 ml, 0.21 mmol) および 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (60 mg, 0.31 mmol) を添加した。反応液を室温で 24 時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。そしてさらに 72 時間攪拌した。有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 ml)、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (5 ml)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。次いで溶媒を除去し、そして残渣をメタノール (5 ml) に溶解し、そして 72 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、96 : 4 : 0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 30 mg (54%) を得た。MS 987 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【実施例 19】

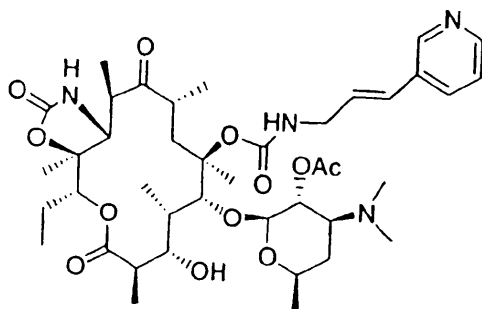
【0136】

カルバミン酸、[(2E)-3-(3-ピリジニル)-2-プロペニル]-, (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR)-10-[[2-O-アセチル-3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)-D-キシロ-ヘキソピラノシル]オキシ]-4-エチルテトラデカヒドロ-8-ヒドロキシ-3a, 7, 9, 11, 13, 15-ヘキサメチル-2, 6, 14-トリオキソ-2H-オキサシクロテトラデシノ[4, 3-d]オキサゾル-11-イルエステル

40

【0137】

## 【化37】



10

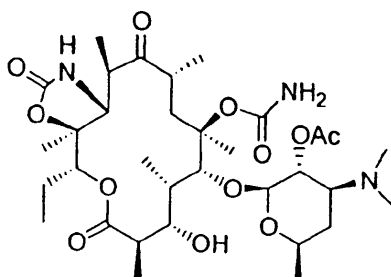
## 【0138】

CH<sub>3</sub>CN (6 ml) 中、化合物 2H - オキサシクロテトラデシノ [4, 3 - d] オキサゾール - 2, 6, 14 (1H, 7H) - トリオン, 10 - [[2 - O - アセチル - 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキサピラノシル] オキシ] - 11 - [(アミノカルボニル) オキシ] - 4 - エチルデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル -, (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - (0.8 g, 1.17 mmol)

## 【0139】

## 【化38】

20



## 【0140】

、トリエチルシラン (0.9 ml, 5.63 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.45 ml, 5.84 mmol) およびトランス - 3 - (3 - ピリジル) プロペニルアルデヒド (0.37 g, 2.78 mmol) (参考実施例 3) の溶液を 65 で 48 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、そして酢酸エチル (100 ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (15 ml) およびブライン (15 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、94 : 6 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub> OH) による精製によって表題の化合物 0.49 g (52%) を得た。

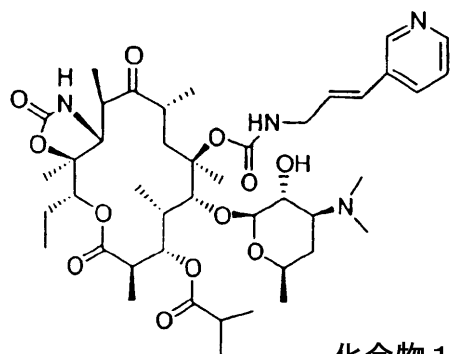
30

## 【実施例 20】

## 【0141】

## 【化39】

40



化合物 17

50

## 【0142】

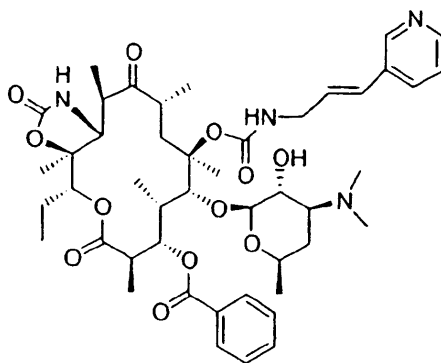
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 19 の化合物 (92 mg, 0.115 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、トリエチルアミン (0.08 ml, 0.58 mmol) および無水イソ酪酸 (0.06 ml, 0.36 mmol) を添加した。反応液を室温で 72 時間撹拌した後、メタノール (5 ml) で希釈し、そしてさらに 16 時間撹拌した。次いで溶媒を除去し、そして残渣を酢酸エチル (50 ml) 中に溶解した。得られる有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、94 : 6 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 15 mg (16%) を得た。MS 831 (M+H)<sup>+</sup> .

10

## 【実施例 21】

## 【0143】

## 【化 40】



20

化合物 18

## 【0144】

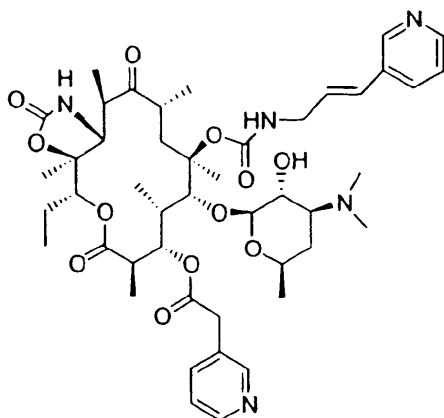
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 19 の化合物 (89 mg, 0.11 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび安息香酸 (30 mg, 0.24 mmol) の溶液に、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (90 mg, 0.44 mmol) を添加した。反応液を室温で 72 時間撹拌した後、メタノール (5 ml) で希釈し、そしてさらに 16 時間撹拌した。混合液を酢酸エチル (50 ml) で希釈した。得られる有機溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (5 ml)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、94 : 6 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 15 mg (16%) を得た。MS 865 (M+H)<sup>+</sup> .

30

## 【実施例 22】

## 【0145】

## 【化 4 1】



化合物19

10

## 【0146】

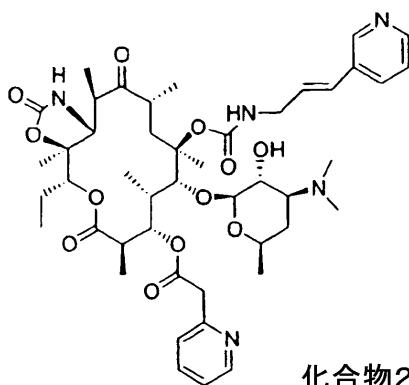
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 19 の化合物 (90 mg, 0.11 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび 3 - ピリジル酢酸塩酸塩 (80 mg, 0.46 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.12 ml, 0.86 mmol) および 1,3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (180 mg, 0.88 mmol) を添加した。反応液を室温で 36 時間攪拌した後、メタノール (5 ml) で希釈し、そしてさらに 16 時間攪拌した。混合液を酢酸エチル (50 ml) で希釈した。得られる有機溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (5 ml)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、94 : 6 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 20 mg (20%) を得た。MS 881 (M + H)<sup>+</sup> .

20

## 【実施例 23】

## 【0147】

## 【化 4 2】



化合物20

30

## 【0148】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 19 の化合物 (90 mg, 0.11 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび 2 - ピリジル酢酸塩酸塩 (40 mg, 0.23 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.05 ml, 0.36 mmol) および 1,3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (90 mg, 0.44 mmol) を添加した。反応液を室温で 18 時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。得られる有機溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (5 ml)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして 16 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、94 : 6 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の

40

50

化合物 50 mg (51%) を得た。MS 881 (M+H)<sup>+</sup> .

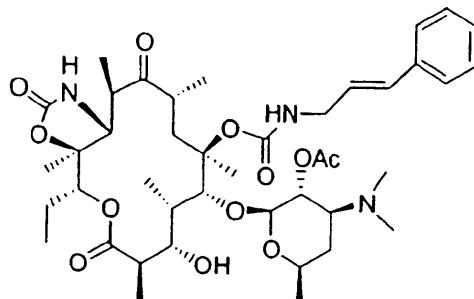
【実施例 24】

【0149】

カルバミン酸、[(2E)-3-フェニル-2-プロペニル]-, (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - 10 - [[2-O-アセチル-3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)-D-キシロ-ヘキソピラノシル]オキシ]-4-エチルテトラデカヒドロ-8-ヒドロキシ-3a,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-2,6,14-トリオキソ-2H-オキサシクロテトラデシノ[4,3-d]オキサゾル-11-イルエステル

【0150】

【化43】



10

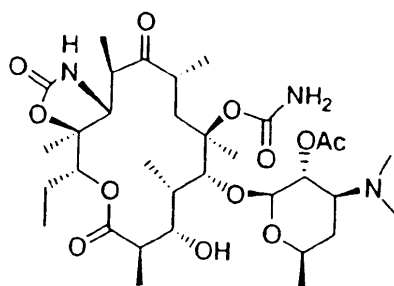
20

【0151】

CH<sub>3</sub>CN (7 ml) 中、化合物 2H-オキサシクロテトラデシノ[4,3-d]オキサゾール-2,6,14(1H,7H)-トリオン, 10-[[2-O-アセチル-3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)-D-キシロ-ヘキソピラノシル]オキシ]-11-[(アミノカルボニル)オキシ]-4-エチルデカヒドロ-8-ヒドロキシ-3a,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-, (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - (0.9 g, 1.31 mmol)、

【0152】

【化44】



30

40

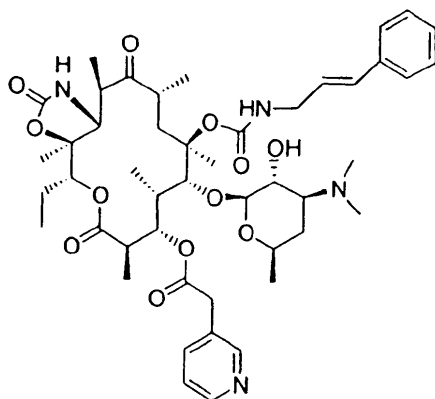
【0153】

トリエチルシラン (1.05 ml, 6.6 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.5 ml, 6.5 mmol) およびトランス-ケイ皮アルデヒド (0.5 ml, 4.0 mmol) の溶液を 65 で 8 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、そして酢酸エチル (100 ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (15 ml) およびブライン (15 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、95:5:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 0.47 g (45%) を得た。

【実施例 25】

【0154】

【化 4 5】



10

### 化合物 2 1

【0 1 5 5】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 2 4 の化合物 (88 mg, 0.11 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび 3 - ピリジル酢酸塩酸塩 (80 mg, 0.46 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.12 ml, 0.86 mmol) および 1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (180 mg, 0.88 mmol) を添加した。反応液を室温で 3 6 時間攪拌した後、メタノール (5 ml) で希釈し、そしてさらに 1 6 時間攪拌した。混合液を酢酸エチル (50 ml) で希釈した。得られる有機溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (5 ml)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、9 4 : 6 : 0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 20 mg (21%) を得た。MS 879 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【実施例 2 6】

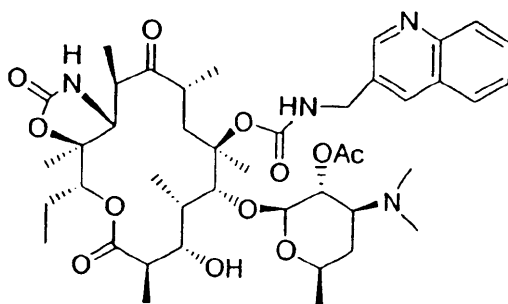
【0 1 5 6】

カルバミン酸、(3 - キノリニルメチル) - , (3 a S , 4 R , 7 R , 8 S , 9 S , 10 R , 11 R , 13 R , 15 R , 15 a R) - 10 - [ [ 2 - O - アセチル - 3 , 4 , 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - - D - キシロ - ヘキソピラノシル ] オキシ ] - 4 - エチルテトラデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3 a , 7 , 9 , 11 , 13 , 15 - ヘキサメチル - 2 , 6 , 14 - トリオキソ - 2 H - オキサシクロテトラデシノ [ 4 , 3 - d ] オキサゾル - 11 - イルエステル

30

【0 1 5 7】

【化 4 6】



40

【0 1 5 8】

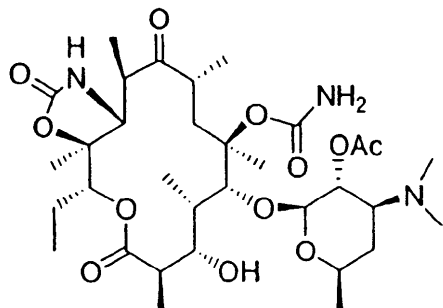
CH<sub>3</sub>CN (6 ml) 中、化合物 2 H - オキサシクロテトラデシノ [ 4 , 3 - d ] オキサゾール - 2 , 6 , 14 (1 H , 7 H) - トリオン , 10 - [ [ 2 - O - アセチル - 3 , 4 , 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - - D - キシロ - ヘキソピラノシル ]

50

オキシ] - 11 - [(アミノカルボニル)オキシ] - 4 - エチルデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル - , (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - (0.9g, 1.31mmol)、

【0159】

【化47】



10

【0160】

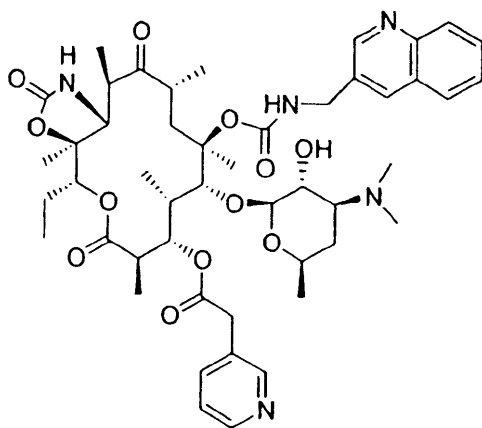
トリエチルシラン (1.05ml, 6.6mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.5ml, 6.5mmol) および 3 - キノリンカルボキシアルデヒド (0.62g, 3.94mmol) の溶液を 65 で 48 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、そして酢酸エチル (100ml) で希釈した。得られる有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (15ml) およびブライン (15ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、95 : 5 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 0.30g (28%) を得た。

20

【実施例 27】

【0161】

【化48】



RWJ 424847-300-A  
16927-63

30

## 化合物 22

【0162】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 中実施例 26 の化合物 (100mg, 0.12mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび 3 - ピリジル酢酸塩酸塩 (60mg, 0.35mmol) の溶液に、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (120mg, 0.58mmol) を添加した。反応液を室温で 16 時間攪拌した後、酢酸エチル (50ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (5ml)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5ml) およびブライン (5ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。得られる粗生成物をメタノール (5ml) に溶解し、そして 16 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、94 : 6 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 28mg (26%) を得た。MS 904 (M + H)

50

) + .

【実施例 28】

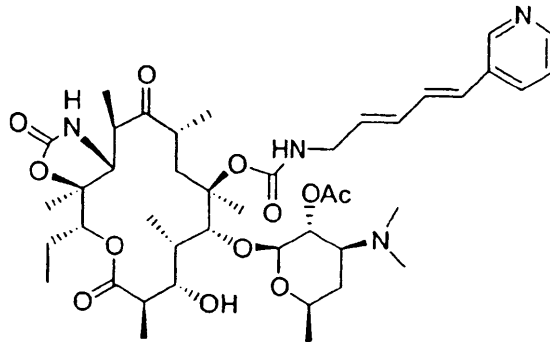
【0163】

カルバミン酸、[(2E, 4E) - 5 - (3 - ピリジニル) - 2, 4 - ペンタジエニル] - , (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - 10 - [[2 - O - アセチル - 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル] オキシ] - 4 - エチルテトラデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル - 2, 6, 14 - トリオキソ - 2H - オキサシクロテトラデシノ [4, 3 - d] オキサゾール - 11 - イルエステル

【0164】

【化49】

10



20

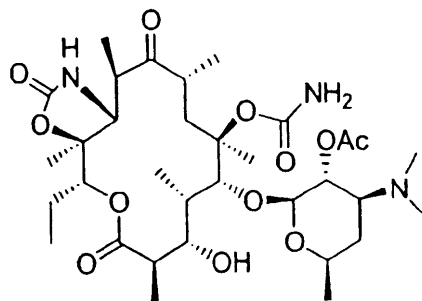
【0165】

CH<sub>3</sub>CN (6 ml) 中、化合物 2H - オキサシクロテトラデシノ [4, 3 - d] オキサゾール - 2, 6, 14 (1H, 7H) - トリオン, 10 - [[2 - O - アセチル - 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル] オキシ] - 11 - [(アミノカルボニル) オキシ] - 4 - エチルデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル - , (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - (0.80 g, 1.17 mmol)、

【0166】

【化50】

30



40

【0167】

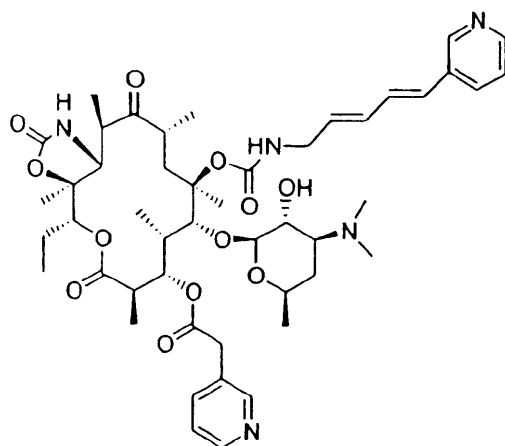
トリエチルシラン (0.95 ml, 6.0 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.45 ml, 5.9 mmol) およびトランス, トランス - 5 - (3 - ピリジニル) - 2, 4 - ペンタジエニルアルデヒド (0.55 g, 3.5 mmol) (参考実施例 4) の溶液を 65 で 78 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、そして酢酸エチル (100 ml) で希釈した。得られる有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (15 ml) およびブライン (15 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、96 : 4 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub> OH) による精製によって表題の化合物 0.46 g (48%) を得た。

【実施例 29】

50

【 0 1 6 8 】

【 化 5 1 】



化合物 2 3

10

【 0 1 6 9 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 28 の化合物 (54 mg, 0.065 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび 3 - ピリジル酢酸塩酸塩 (20 mg, 0.12 mmol) の溶液に、1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (50 mg, 0.26 mmol) を添加した。反応液を室温で 5 時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。得られる有機溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (5 ml)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で 24 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、94 : 6 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 22 mg (37%) を得た。MS 906 (M + H)<sup>+</sup> .

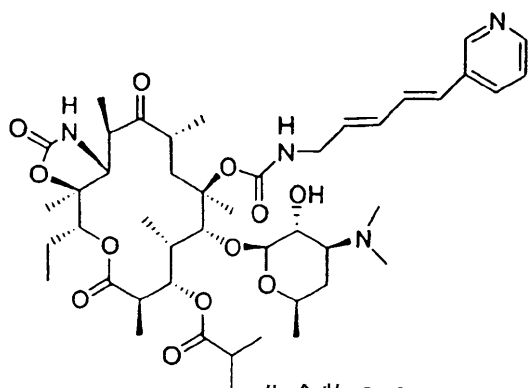
20

【 実施例 3 0 】

【 0 1 7 0 】

【 化 5 2 】

30



化合物 2 4

40

【 0 1 7 1 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 28 の化合物 (85 mg, 0.103 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジン (DMAP) の溶液に、トリエチルアミン (0.14 ml, 1.0 mmol) および無水イソ酪酸 (0.10 ml, 0.60 mmol) を添加した。反応液を室温で 48 時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。得られる有機溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール (5 ml) 中で室温で 16

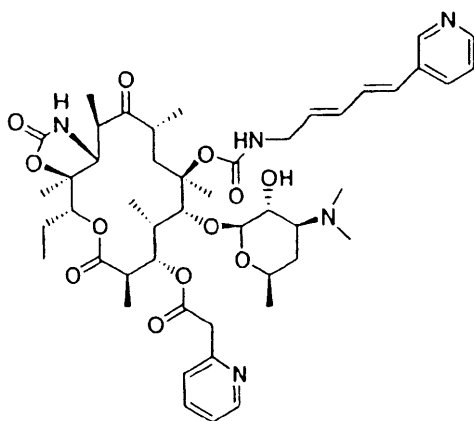
50

時間攪拌した。次いで反応液に炭酸カリウム末(0.1g)を添加し、そして混合液をさらに1時間攪拌した後、酢酸エチル(50ml)で希釈した。有機溶液をH<sub>2</sub>O(5ml)およびブライン(5ml)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー(シリカゲル、95:5:0.3ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製によって表題の化合物45mg(51%)を得た。MS 879(M+N a)<sup>+</sup>。

【実施例31】

【0172】

【化53】



化合物25

10

20

【0173】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml)中実施例28の化合物(85mg, 0.103mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび2-ピリジル酢酸塩酸塩(40mg, 0.23mmol)の溶液に、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(85mg, 0.44mmol)を添加した。反応液を室温で16時間攪拌した後、酢酸エチル(50ml)で希釈した。得られる有機溶液を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(5ml)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5ml)およびブライン(5ml)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール(5ml)に溶解し、そして室温で16時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー(シリカゲル、94:6:0.3ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製によって表題の化合物60mg(65%)を得た。MS 906(M+H)<sup>+</sup>。

30

【実施例32】

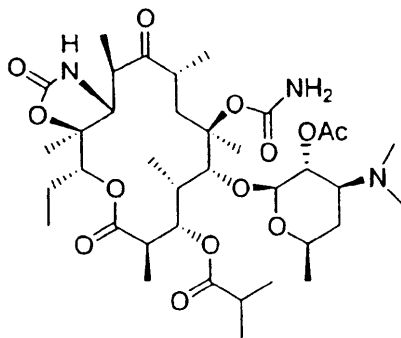
【0174】

プロパン酸、2-メチル-, (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - 11 - [(アミノカルボニル)オキシ] - 4 - エチルテトラデカヒドロ - 3a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル - 2, 6, 14 - トリオキソ - 10 - [[3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル]オキシ] - 2H - オキサシクロテトラデシノ[4, 3-d]オキサゾル - 8 - イルエステル

40

【0175】

## 【化54】



10

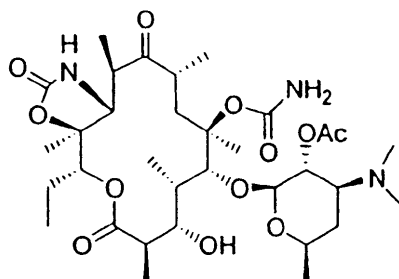
## 【0176】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中、化合物 2H-オキサシクロテトラデシノ[4,3-d]オキサゾール-2,6,14(1H,7H)-トリオン,10-[[2-O-アセチル-3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)-D-キシロ-ヘキサピラノシル]オキシ]-11-[(アミノカルボニル)オキシ]-4-エチルデカヒドロ-8-ヒドロキシ-3a,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-, (3aS,4R,7R,8S,9S,10R,11R,13R,15R,15aR)-(500 mg, 0.73 mmol)

20

## 【0177】

## 【化55】



30

## 【0178】

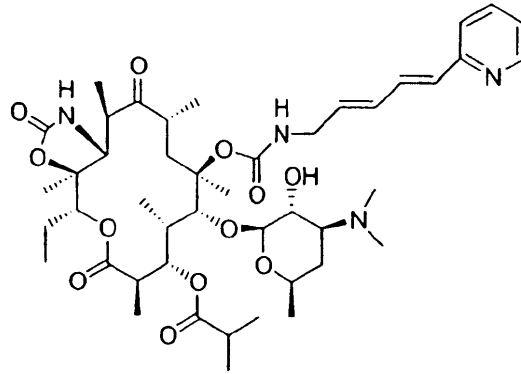
および触媒量のジメチルアミノピリジン(DMAP)の溶液に、トリエチルアミン(1.0 ml, 7.2 mmol)および無水イソ酪酸(0.73 ml, 4.4 mmol)を添加した。反応液を室温で3日間攪拌した後、トリエチルアミン(1.0 ml, 7.2 mmol)および無水イソ酪酸(0.73 ml, 4.4 mmol)のさらなる部分を添加した。反応液を室温でさらに4日間維持し、次いで酢酸エチル(100 ml)で希釈した。得られる有機溶液を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール(10 ml)中で炭酸カリウム末(1.0 g)とともに室温で1時間攪拌した後、酢酸エチル(100 ml)で希釈した。有機溶液をH<sub>2</sub>O(10 ml)およびブライン(10 ml)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー(シリカゲル、94:6:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製によって表題の化合物0.23 g(42%)を得た。

40

## 【実施例33】

## 【0179】

【化56】



化合物26

【0180】

CH<sub>3</sub>CN (2 ml) 中実施例32の化合物 (115 mg, 0.12 mmol)、トリエチルシラン (0.12 ml, 0.75 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.12 ml, 1.56 mmol) およびトランス, トランス-5-(2-ピリジル)-2,4-ペンタジエニルアルデヒド (120 mg, 0.75 mmol) (参考実施例5) の溶液を65  
 で72時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、そして酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (5 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、97:3:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH) によって精製した。次いで精製化合物をMeOH (5 ml) に溶解し、そして室温で72時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、95:5:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物12 mg (9%) を得た。MS 857 (M+H)<sup>+</sup>.

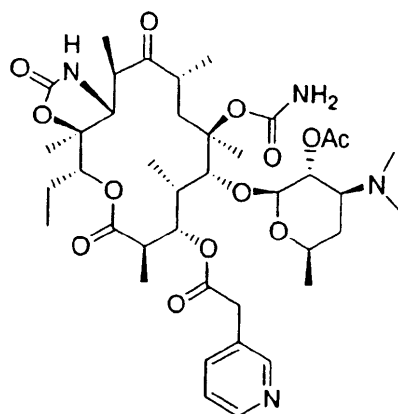
【実施例34】

【0181】

3-ピリジン酢酸、(3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR)-10-[[2-O-アセチル-3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)-D-キシロ-ヘキソピラノシル]オキシ]-11-[(アミノカルボニル)オキシ]-4-エチルテトラデカヒドロ-3a,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-2,6,14-トリオキソ-2H-オキサシクロテトラデシノ[4,3-d]オキサゾル-8-イルエステル

【0182】

【化57】



10

20

30

40

50

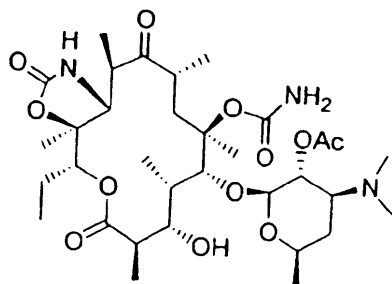
## 【0183】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) 中、化合物 2 H - オキサシクロテトラデシノ [ 4 , 3 - d ] オキサゾール - 2 , 6 , 14 ( 1 H , 7 H ) - トリオン , 10 - [ [ 2 - O - アセチル - 3 , 4 , 6 - トリデオキシ - 3 - ( ジメチルアミノ ) - - D - キシロ - ヘキソピラノシル ] オキシ ] - 11 - [ ( アミノカルボニル ) オキシ ] - 4 - エチルデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3 a , 7 , 9 , 11 , 13 , 15 - ヘキサメチル - , ( 3 a S , 4 R , 7 R , 8 S , 9 S , 10 R , 11 R , 13 R , 15 R , 15 a R ) - ( 500 mg , 0 . 73 mmol )

## 【0184】

## 【化58】

10



## 【0185】

、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび 3 - ピリジル酢酸塩酸塩 ( 250 mg , 1 . 44 mmol ) の溶液に、1 - [ 3 - ( ジメチルアミノ ) プロピル ] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 560 mg , 2 . 92 mmol ) を添加した。反応液を室温で 16 時間攪拌した後、酢酸エチル ( 100 ml ) で希釈した。有機溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 10 ml ) 、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 10 ml ) およびブライン ( 10 ml ) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー ( シリカゲル、95 : 5 : 0 . 3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH ) による精製によって表題の化合物 300 mg ( 51% ) を得た。

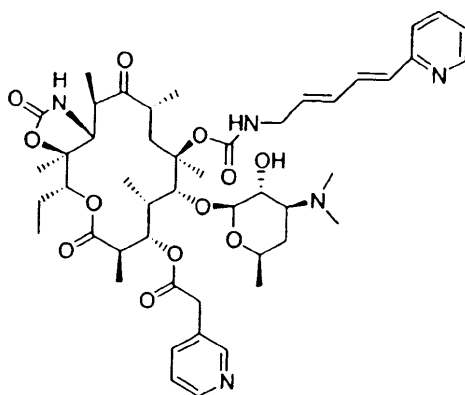
20

## 【実施例 35】

## 【0186】

## 【化59】

30



40

化合物 27

## 【0187】

CH<sub>3</sub>CN ( 2 ml ) 中実施例 34 の化合物 ( 100 mg , 0 . 124 mmol ) 、トリエチルシラン ( 0 . 2 ml , 1 . 26 mmol ) 、トリフルオロ酢酸 ( 0 . 2 ml , 2 . 60 mmol ) およびトランス , トランス - 5 - ( 2 - ピリジル ) - 2 , 4 - ペンタジ

50

エニルアルデヒド (200 mg, 1.26 mmol) (参考実施例 5) の溶液を 65 で 36 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、そして酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、96 : 4 : 0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) によって精製した。次いで精製化合物を MeOH (5 ml) に溶解し、そして室温で 16 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、93 : 7 : 0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 45 mg (40%) を得た。MS 907 (M + Na)<sup>+</sup> .

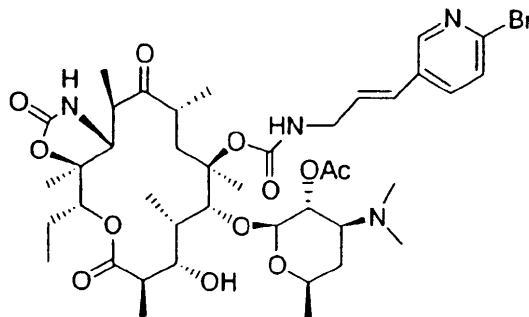
【実施例 36】

【0188】

カルバミン酸、[(2E)-3-(6-プロモ-3-ピリジニル)-2-プロペニル]-  
-, (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR)  
-10-[ [2-O-アセチル-3, 4, 6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)-  
-D-キシロ-ヘキソピラノシル] オキシ ] -4-エチルテトラデカヒドロ-8-ヒドロ  
キシ-3a, 7, 9, 11, 13, 15-ヘキサメチル-2, 6, 14-トリオキシ-  
2H-オキサシクロテトラデシノ[4, 3-d]オキサゾール-11-イルエステル

【0189】

【化60】

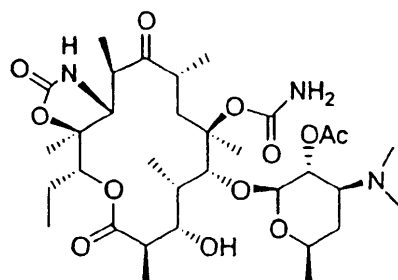


【0190】

CH<sub>3</sub>CN (6 ml) 中、化合物 2H-オキサシクロテトラデシノ[4, 3-d]オキサ  
ゾール-2, 6, 14 (1H, 7H)-トリオン, 10-[ [2-O-アセチル-3,  
4, 6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)- -D-キシロ-ヘキソピラノシル]  
オキシ ] -11-[ (アミノカルボニル) オキシ ] -4-エチルデカヒドロ-8-ヒドロ  
キシ-3a, 7, 9, 11, 13, 15-ヘキサメチル-, (3aS, 4R, 7R, 8S,  
9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - (0.80 g, 1.17 mmol)

【0191】

【化61】



【0192】

、トリエチルシラン (0.95 ml, 6.0 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.45 ml,  
5.9 mmol) およびトランス-3-[5-(2-プロモピリジル)]プロペニル

10

20

30

40

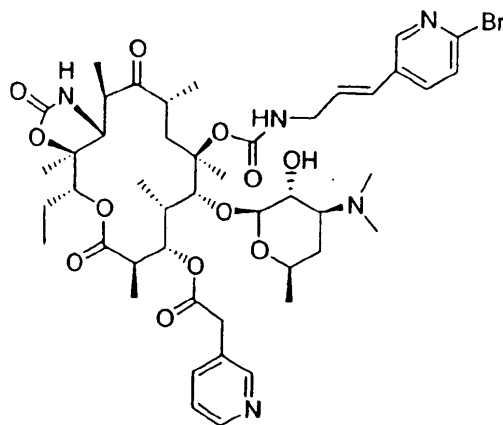
50

アルデヒド (0.75 g, 3.52 mmol) (参考実施例 6) の溶液を 65 で 16 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、そして酢酸エチル (100 ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (15 ml) およびブライン (15 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、95 : 5 : 0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 0.55 g (53%) を得た。

【実施例 37】

【0193】

【化62】



### 化合物 28

【0194】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 36 の化合物 (95 mg, 0.11 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび 3-ピリジル酢酸塩酸塩 (37 mg, 0.21 mmol) の溶液に、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (85 mg, 0.44 mmol) を添加した。反応液を室温で 6 時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (5 ml)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で 16 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、95 : 5 : 0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 65 mg (63%) を得た。MS 960 (M+H)<sup>+</sup>。

【実施例 38】

【0195】

カルバミン酸、[(2E)-3-(6-シアノ-3-ピリジニル)-2-プロペニル]-, (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) -10-[[2-O-アセチル-3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)-D-キシロ-ヘキソピラノシル]オキシ]-4-エチルテトラデカヒドロ-8-ヒドロキシ-3a,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-2,6,14-トリオキソ-2H-オキサシクロテトラデシノ[4,3-d]オキサゾル-11-イルエステル

【0196】

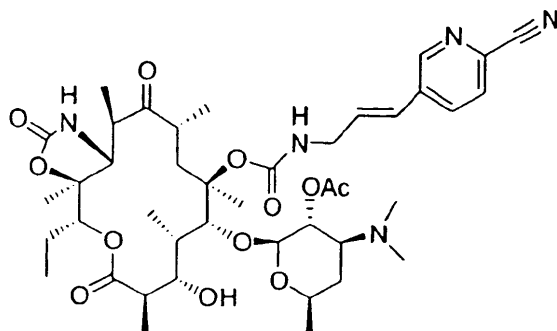
10

20

30

40

## 【化 6 3】



10

## 【0197】

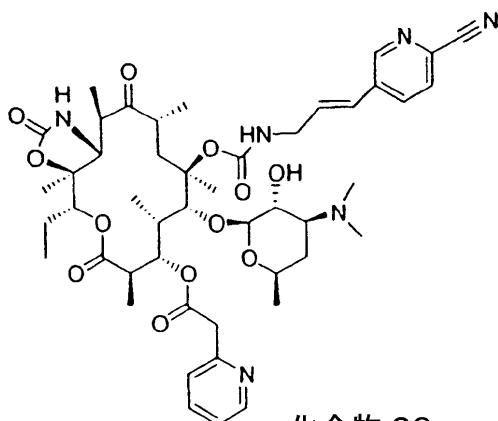
ジオキサン (5 ml) 中、実施例 36 の化合物 (300 mg, 0.34 mmol)、シアン化銅 (185 mg, 2.07 mmol) シアン化テトラエチルアンモニウム (105 mg, 0.67 mmol)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (95 mg, 0.17 mmol) およびトリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム (78 mg, 0.085 mmol) の混合液を 4 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、そして酢酸エチル (50 ml) で希釈した。混合液をセライトを通して濾過し、そして溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 ml x 2) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー(シリカゲル、95:5:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 120 mg (43%) を得た。

20

## 【実施例 39】

## 【0198】

## 【化 6 4】



化合物 29

30

## 【0199】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 38 の化合物 (40 mg, 0.05 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび 2-ピリジル酢酸塩酸塩 (18 mg, 0.10 mmol) の溶液に、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (50 mg, 0.26 mmol) を添加した。反応液を室温で 16 時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (5 ml)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で 72 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー(シリカゲル、95:5:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 30 mg (68%) を得た。MS 906 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【実施例 40】

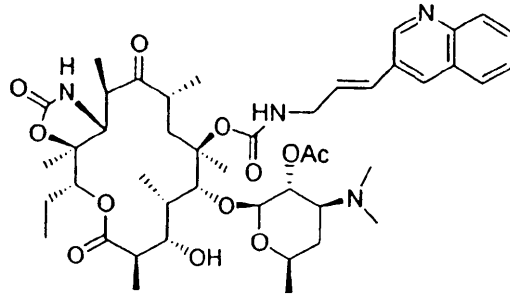
## 【0200】

50

カルバミン酸、[ ( 2 E ) - 3 - ( 3 - キノリニル ) - 2 - プロペニル ] - , ( 3 a S , 4 R , 7 R , 8 S , 9 S , 10 R , 11 R , 13 R , 15 R , 15 a R ) - 10 - [ [ 2 - O - アセチル - 3 , 4 , 6 - トリデオキシ - 3 - ( ジメチルアミノ ) - - D - キシロ - ヘキソピラノシル ] オキシ ] - 4 - エチルテトラデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3 a , 7 , 9 , 11 , 13 , 15 - ヘキサメチル - 2 , 6 , 14 - トリオキソ - 2 H - オキサシクロテトラデシノ [ 4 , 3 - d ] オキサゾール - 11 - イルエステル

【 0 2 0 1 】

【 化 6 5 】



10

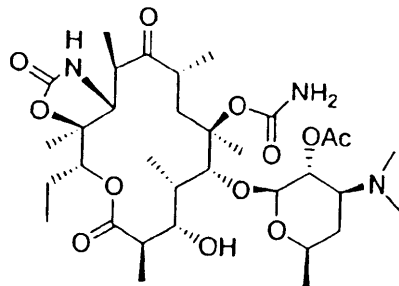
【 0 2 0 2 】

CH<sub>3</sub>CN ( 6 ml ) 中、化合物 2 H - オキサシクロテトラデシノ [ 4 , 3 - d ] オキサゾール - 2 , 6 , 14 ( 1 H , 7 H ) - トリオン , 10 - [ [ 2 - O - アセチル - 3 , 4 , 6 - トリデオキシ - 3 - ( ジメチルアミノ ) - - D - キシロ - ヘキソピラノシル ] オキシ ] - 11 - [ ( アミノカルボニル ) オキシ ] - 4 - エチルデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3 a , 7 , 9 , 11 , 13 , 15 - ヘキサメチル - , ( 3 a S , 4 R , 7 R , 8 S , 9 S , 10 R , 11 R , 13 R , 15 R , 15 a R ) - ( 0 . 6 0 g , 0 . 8 7 mmol )

20

【 0 2 0 3 】

【 化 6 6 】



30

【 0 2 0 4 】

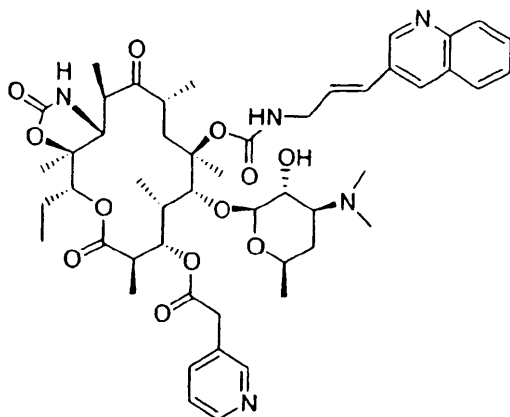
、トリエチルシラン ( 1 . 4 ml , 8 . 8 mmol ) 、トリフルオロ酢酸 ( 1 . 4 ml , 18 . 2 mmol ) およびトランス - 3 - ( 3 - キノリン ) ] プロペニルアルデヒド ( 0 . 8 g , 4 . 4 mmol ) ( 参考実施例 7 ) の溶液を 65 で 6 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、そして酢酸エチル ( 100 ml ) で希釈した。有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 15 ml ) およびブライン ( 15 ml ) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー ( シリカゲル、94 : 6 : 0 . 3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH ) による精製によって表題の化合物 0 . 37 g ( 50 % ) を得た。

40

【 実施例 4 1 】

【 0 2 0 5 】

【化67】



化合物30

10

【0206】

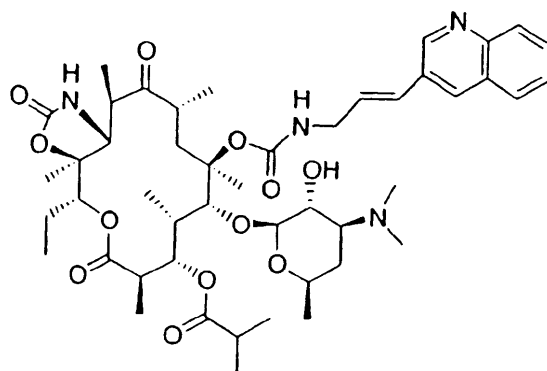
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例40の化合物 (35 mg, 0.04 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび3-ピリジル酢酸塩酸塩 (15 mg, 0.09 mmol) の溶液に、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (50 mg, 0.24 mmol) を添加した。反応液を室温で16時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (5 ml)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (5 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で24時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、95:5:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 14 mg (37%) を得た。MS 930 (M+H)<sup>+</sup>.

20

【実施例42】

【0207】

【化68】



化合物31

30

40

【0208】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中、実施例40の化合物 (90 mg, 0.106 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジン (DMA P) の溶液に、トリエチルアミン (0.24 ml, 1.73 mmol) および無水イソ酪酸 (0.18 ml, 1.08 mmol) を添加した。反応液を室温で4日間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で16時間攪拌した。次いで炭酸カリウム末 (0.1 g) を溶液に添加し、そして混合液

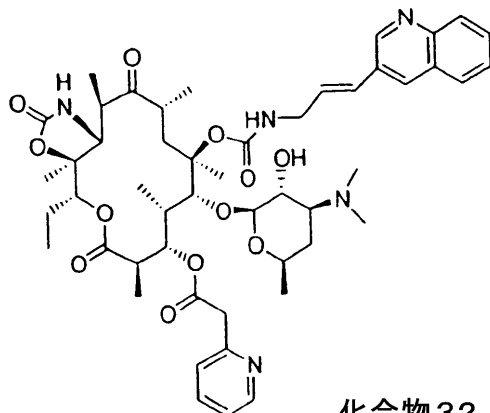
50

をさらに1.5時間撹拌した後、酢酸エチル(50ml)で希釈した。得られる有機溶液をH<sub>2</sub>O(5ml)およびブライン(5ml)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー(シリカゲル、94:6:0.3ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製によって表題の化合物47mg(51%)を得た。MS 881(M+H)<sup>+</sup>。

【実施例43】

【0209】

【化69】



化合物32

10

20

【0210】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml)中実施例40の化合物(75mg, 0.09mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび2-ピリジル酢酸塩酸塩(30mg, 0.17mmol)の溶液に、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(70mg, 0.36mmol)を添加した。反応液を室温で16時間撹拌した後、酢酸エチル(50ml)で希釈した。有機溶液を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(5ml)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5ml)およびブライン(5ml)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール(5ml)に溶解し、そして室温で20時間撹拌した。濃縮およびクロマトグラフィー(シリカゲル、95:5:0.3ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製によって表題の化合物60mg(73%)を得た。MS 930(M+H)<sup>+</sup>。

30

【実施例44】

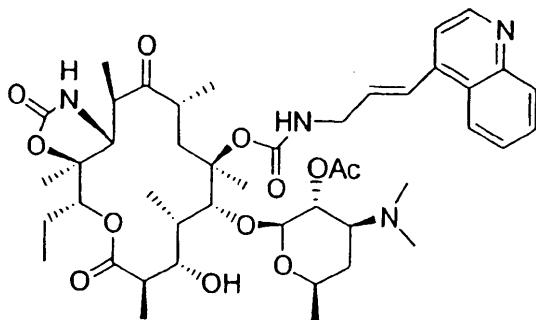
【0211】

カルバミン酸、[(2E)-3-(4-キノリニル)-2-プロペニル]-, (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR)-10-[[2-O-アセチル-3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)-D-キシロ-ヘキソピラノシル]オキシ]-4-エチルテトラデカヒドロ-8-ヒドロキシ-3a, 7, 9, 11, 13, 15-ヘキサメチル-2, 6, 14-トリオキソ-2H-オキサシクロテトラデシノ[4,3-d]オキサゾル-11-イルエステル

【0212】

40

## 【化70】



10

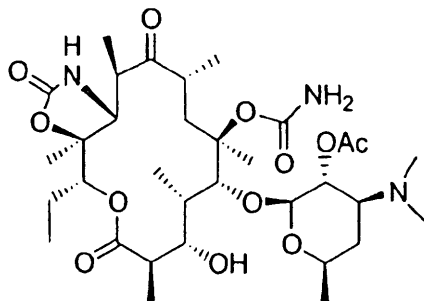
## 【0213】

CH<sub>3</sub>CN (6 ml) 中、化合物 2H - オキサシクロテトラデシノ [ 4 , 3 - d ] オキサゾール - 2 , 6 , 14 ( 1H , 7H ) - トリオン , 10 - [ [ 2 - O - アセチル - 3 , 4 , 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル ] オキシ ] - 11 - [ (アミノカルボニル) オキシ ] - 4 - エチルデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3 a , 7 , 9 , 11 , 13 , 15 - ヘキサメチル - , ( 3 a S , 4 R , 7 R , 8 S , 9 S , 10 R , 11 R , 13 R , 15 R , 15 a R ) - ( 0 . 5 0 g , 0 . 7 3 m m o l )

## 【0214】

20

## 【化71】



30

## 【0215】

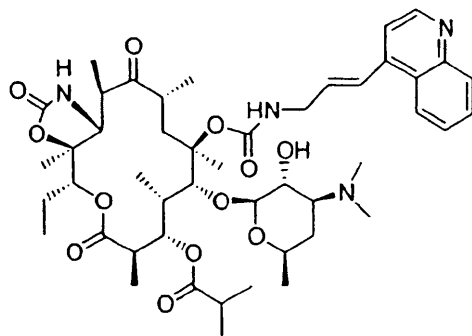
、トリエチルシラン ( 1 . 2 m l , 7 . 5 m m o l ) 、トリフルオロ酢酸 ( 1 . 1 2 m l , 1 4 . 5 m m o l ) およびトランス - 3 - ( 4 - キノリン ) ] プロベニルアルデヒド ( 0 . 6 7 g , 3 . 6 6 m m o l ) ( 参考実施例 8 ) の溶液を 6 5 で 7 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、そして酢酸エチル ( 1 0 0 m l ) で希釈した。有機溶液を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 1 5 m l ) およびブライン ( 1 5 m l ) で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー ( シリカゲル、9 5 : 5 : 0 . 3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 N H <sub>4</sub> O H ) による精製によって表題の化合物 0 . 3 0 g ( 4 8 % ) を得た。

## 【実施例45】

40

## 【0216】

## 【化 7 2】



10

化合物 3 3

## 【 0 2 1 7 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中、実施例 4 4 の化合物 (75 mg, 0.088 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジン (DMAP) の溶液に、トリエチルアミン (0.18 ml, 1.30 mmol) および無水イソ酪酸 (0.15 ml, 0.90 mmol) を添加した。反応液を室温で 72 時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で 16 時間攪拌した。次いで炭酸カリウム末 (0.1 g) を溶液に添加し、そして混合液をさらに 1.5 時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を H<sub>2</sub>O (5 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、95 : 5 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 26 mg (34%) を得た。MS 881 (M + H)<sup>+</sup> .

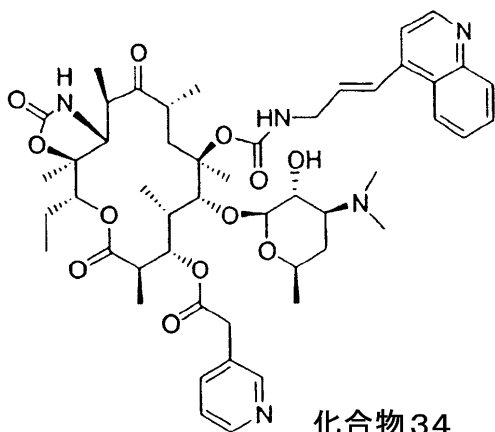
20

## 【実施例 4 6】

## 【 0 2 1 8 】

## 【化 7 3】

30

化合物 3 4

40

## 【 0 2 1 9 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 4 4 の化合物 (75 mg, 0.088 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよび 3 - ピリジル酢酸塩酸塩 (31 mg, 0.18 mmol) の溶液に、1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (85 mg, 0.44 mmol) を添加した。反応液を室温で 16 時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 ml)、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (5 ml)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール (5 m

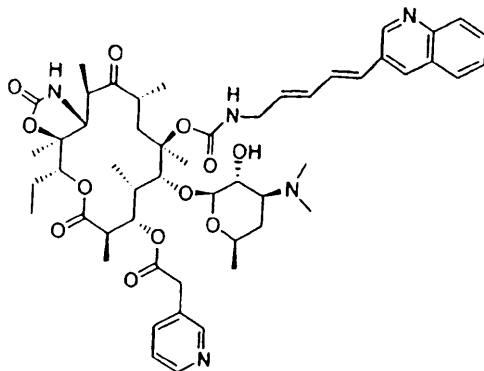
50

1) に溶解し、そして16時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー(シリカゲル、93:7:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製によって表題の化合物40mg(49%)を得た。MS 931(M+H)<sup>+</sup>。

【実施例47】

【0220】

【化74】



10

### 化合物35

20

【0221】

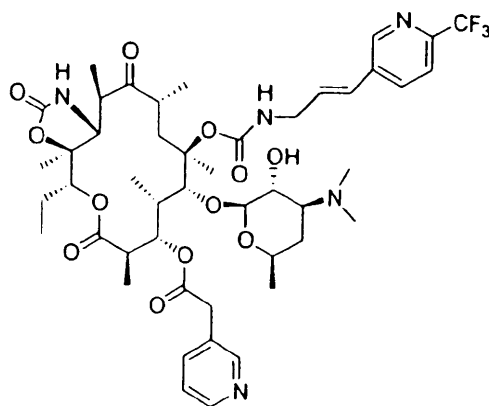
CH<sub>3</sub>CN(2ml)中実施例34の化合物(100mg, 0.124mmol)、トリエチルシラン(0.2ml, 1.25mmol)、トリフルオロ酢酸(0.2ml, 2.60mmol)および5-キノリン-3-イル-ペンタ-2,4-ジエナール(130mg, 0.62mmol)(参考実施例9)の溶液を65で23時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、そして酢酸エチル(50ml)で希釈した。有機溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5ml)およびブライン(5ml)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をMeOH(5ml)に溶解し、そして室温で24時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー(シリカゲル、93:7:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製によって表題の化合物44mg(37%)を得た。MS 979(M+Na)<sup>+</sup>。

30

【実施例48】

【0222】

【化75】



40

### 化合物36

【0223】

CH<sub>3</sub>CN(2ml)中実施例34の化合物(100mg, 0.124mmol)、ト 50

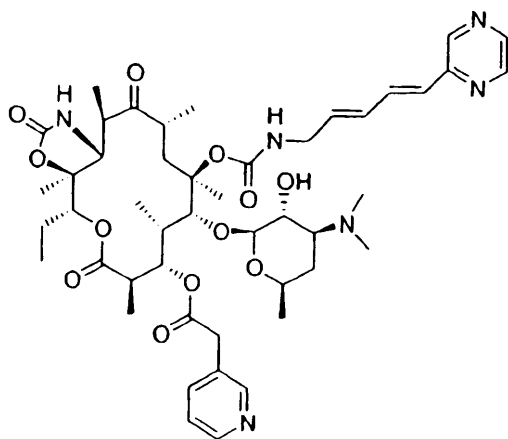
リエチルシラン (0.2 ml, 1.25 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.2 ml, 2.60 mmol) および 3-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-プロペナル (75 mg, 0.37 mmol) (参考実施例 10) の溶液を 65 で 24 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、そして酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物を MeOH (5 ml) に溶解し、そして室温で 24 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、93:7:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 51 mg (43%) を得た。MS 949 (M+H)<sup>+</sup>。

【実施例 49】

10

【0224】

【化76】



20

### 化合物 37

【0225】

CH<sub>3</sub>CN (2 ml) 中実施例 34 の化合物 (100 mg, 0.124 mmol)、リエチルシラン (0.2 ml, 1.25 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.2 ml, 2.60 mmol) および 5-ピラジン-2-イル-ペンタ-2,4-ジエナル (80 mg, 0.50 mmol) (参考実施例 11) の溶液を 65 で 24 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、そして酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、95:5:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) によって精製した。精製生成物を MeOH (5 ml) に溶解し、そして室温で 24 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、93:7:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 45 mg (40%) を得た。MS 908 (M+H)<sup>+</sup>。

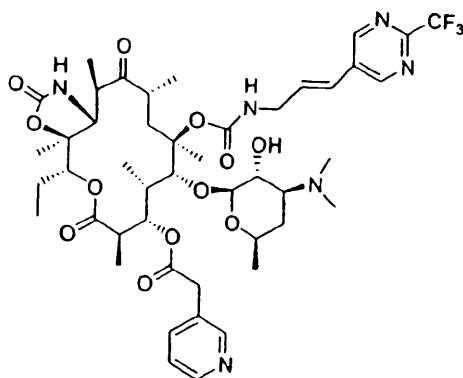
30

【実施例 50】

40

【0226】

【化 7 7】



化合物 3 8

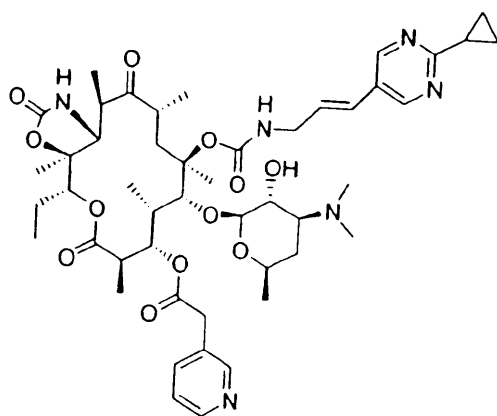
【 0 2 2 7】

CH<sub>3</sub>CN (2 ml) 中実施例 3 4 の化合物 (100 mg, 0.124 mmol)、トリエチルシラン (0.1 ml, 0.62 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.1 ml, 1.30 mmol) および 3-(2-トリフルオロメチル-ピリミジン-5-イル)-プロペナル (75 mg, 0.37 mmol) (参考実施例 12) の溶液を 65 で 28 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、そして酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、96:4:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) によって精製した。精製生成物を MeOH (5 ml) に溶解し、そして室温で 72 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、94:6:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 75 mg (64%) を得た。MS 949 (M+H)<sup>+</sup>

【実施例 5 1】

【 0 2 2 8】

【化 7 8】



化合物 3 9

【 0 2 2 9】

CH<sub>3</sub>CN (2 ml) 中実施例 3 4 の化合物 (100 mg, 0.124 mmol)、トリエチルシラン (0.1 ml, 0.62 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.1 ml, 1.30 mmol) および 3-(2-シクロプロピル-ピリミジン-5-イル)-プロペナル (65 mg, 0.37 mmol) (参考実施例 13) の溶液を 65 で 32 時間加熱

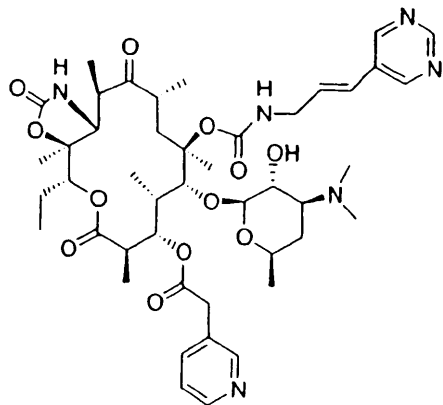
した。反応液を室温まで冷却し、そして酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (10 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、95 : 5 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) によって精製した。精製生成物を  $\text{MeOH}$  (5 ml) に溶解し、そして室温で20時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、94 : 6 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製によって表題の化合物 45 mg (64%) を得た。MS 944 ( $\text{M} + \text{Na}$ )<sup>+</sup>.

【実施例 52】

【0230】

【化79】

10



20

### 化合物 40

【0231】

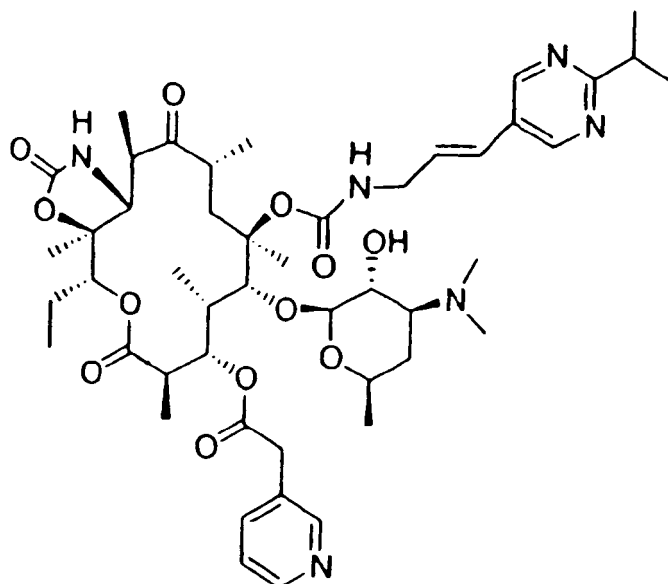
$\text{CH}_3\text{CN}$  (2 ml) 中実施例 34 の化合物 (100 mg, 0.124 mmol)、トリエチルシラン (0.2 ml, 1.25 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.2 ml, 2.60 mmol) および 3-(ピリミジン-5-イル)-プロペナル (68 mg, 0.51 mmol) (参考実施例 14) の溶液を 65 で 49 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、そして酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (10 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、96 : 4 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) によって精製した。精製生成物を  $\text{MeOH}$  (5 ml) に溶解し、そして室温で72時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、94 : 6 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製によって表題の化合物 18 mg (16%) を得た。MS 882 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

30

【実施例 53】

【0232】

【化 8 0】



化合物 4 1

10

20

【 0 2 3 3】

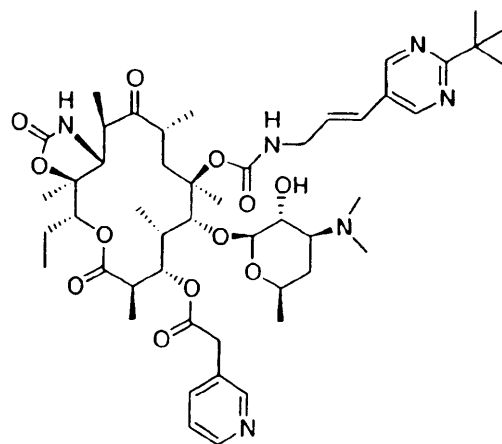
CH<sub>3</sub>CN (2 ml) 中実施例 3 4 の化合物 (100 mg, 0.124 mmol)、トリエチルシラン (0.1 ml, 0.62 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.15 ml, 1.95 mmol) および 3 - (2 - イソプロピル - ピリミジン - 5 - イル) - プロペナール (65 mg, 0.37 mmol) (参考実施例 15) の溶液を 65 で 51 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、そして酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、95 : 5 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH) によって精製した。精製生成物を MeOH (5 ml) に溶解し、そして室温で 72 時間撹拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、94 : 6 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 25 mg (22%) を得た。MS 924 (M + H)<sup>+</sup> .

30

【実施例 5 4】

【 0 2 3 4】

【化 8 1】



化合物 4 2

40

50

## 【0235】

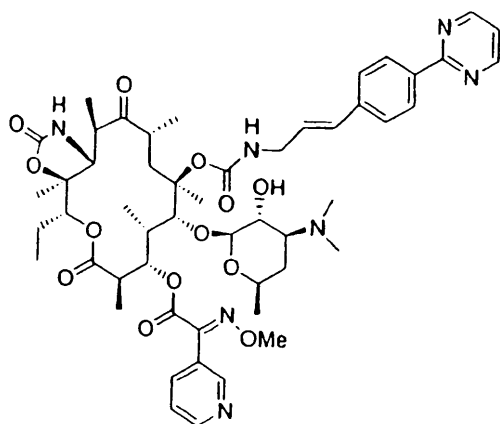
CH<sub>3</sub>CN (2 ml) 中実施例34の化合物 (100 mg, 0.124 mmol)、トリエチルシラン (0.1 ml, 0.62 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.15 ml, 1.95 mmol) および3-(2-tert-ブチル-ピリジン-5-イル)-プロペナル (70 mg, 0.37 mmol) (参考実施例16) の溶液を65 で51時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、そして酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (10 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、95:5:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH) によって精製した。精製生成物をMeOH (5 ml) に溶解し、そして室温で72時間撹拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、93:7:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物28 mg (24%) を得た。MS 938 (M+H)<sup>+</sup>

10

## 【実施例55】

## 【0236】

## 【化82】



20

化合物43

30

## 【0237】

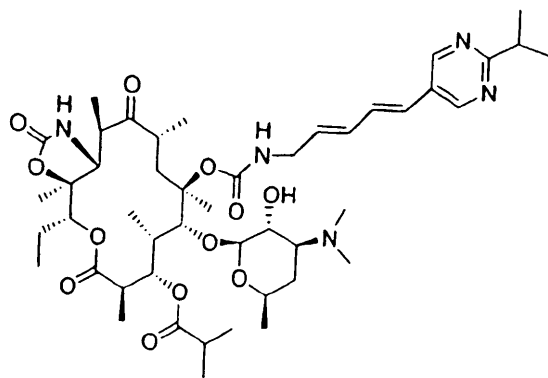
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例1の化合物 (85 mg, 0.097 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよびメトキシミノ-ピリジン-3-イル-酢酸 (50 mg, 0.23 mmol) の溶液に、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (80 mg, 0.39 mmol) を添加した。反応液を室温で24時間撹拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (5 ml)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (5 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、95:5:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH) による精製した。精製生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で16時間撹拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、94:6:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物31 mg (32%) を得た。MS 1023 (M+Na)<sup>+</sup>

40

## 【実施例56】

## 【0238】

【化 8 3】



10

## 化合物 4 4

【 0 2 3 9 】

化合物 2 H - オキサシクロテトラデシノ [ 4 , 3 - d ] オキサゾール - 2 , 6 , 1 4 ( 1 H , 7 H ) - トリオン , 1 0 - [ [ 2 - O - アセチル - 3 , 4 , 6 - トリデオキシ - 3 - ( ジメチルアミノ ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル ] オキシ ] - 1 1 - [ ( アミノカルボニル ) オキシ ] - 4 - エチルデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3 a , 7 , 9 , 1 1 , 1 3 , 1 5 - ヘキサメチル - , ( 3 a S , 4 R , 7 R , 8 S , 9 S , 1 0 R , 1 1 R , 1 3 R , 1 5 R , 1 5 a R ) - ( 0 . 5 2 g , 0 . 7 6 m m o l ) の溶液、

20

【 実施例 5 7 】

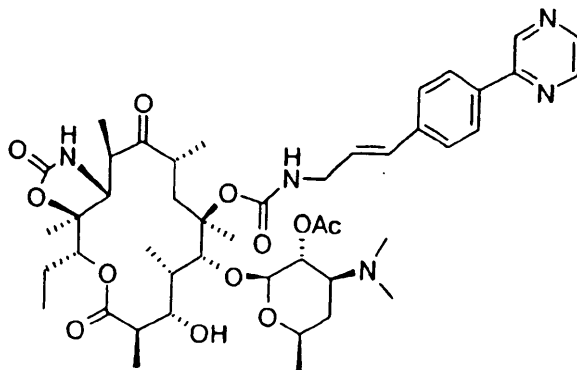
【 0 2 4 0 】

カルバミン酸、 [ ( 2 E ) - 3 - ( 4 - ピラジニルフェニル ) - 2 - プロペニル ] - , ( 3 a S , 4 R , 7 R , 8 S , 9 S , 1 0 R , 1 1 R , 1 3 R , 1 5 R , 1 5 a R ) - 1 0 - [ [ 2 - O - アセチル - 3 , 4 , 6 - トリデオキシ - 3 - ( ジメチルアミノ ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル ] オキシ ] - 4 - エチルテトラデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3 a , 7 , 9 , 1 1 , 1 3 , 1 5 - ヘキサメチル - 2 , 6 , 1 4 - トリオキソ - 2 H - オキサシクロテトラデシノ [ 4 , 3 - d ] オキサゾール - 1 1 - イルエステル

30

【 0 2 4 1 】

【 化 8 4 】



40

【 0 2 4 2 】

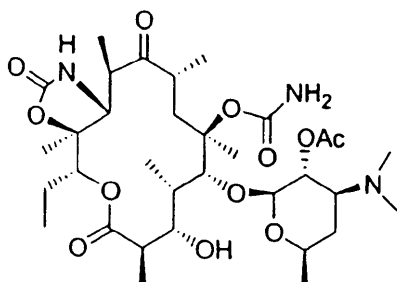
CH<sub>3</sub>CN ( 8 m l ) 中、化合物 2 H - オキサシクロテトラデシノ [ 4 , 3 - d ] オキサゾール - 2 , 6 , 1 4 ( 1 H , 7 H ) - トリオン , 1 0 - [ [ 2 - O - アセチル - 3 , 4 , 6 - トリデオキシ - 3 - ( ジメチルアミノ ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル ] オキシ ] - 1 1 - [ ( アミノカルボニル ) オキシ ] - 4 - エチルデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3 a , 7 , 9 , 1 1 , 1 3 , 1 5 - ヘキサメチル - , ( 3 a S , 4 R , 7 R , 8 S , 9 S , 1 0 R , 1 1 R , 1 3 R , 1 5 R , 1 5 a R ) - ( 1 . 0 g , 1 . 4 6 m m o l

50

)

【0243】

【化85】



10

【0244】

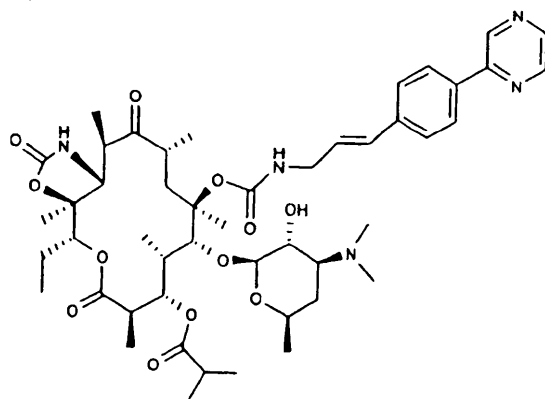
および(2E)-3-[4-(2-ピラジニル)フェニル]-プロペニルアルデヒド(1.3g, 6.2mmol)(参考実施例18)の混合液に、トリエチルシラン(1.2ml, 7.5mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.58ml, 7.5mmol)を添加した。反応液を2時間攪拌し、次いで60℃に18時間加熱した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10ml)で反応停止した。混合液を酢酸エチル(40ml×3)で抽出した。有機相を合わせ、ブライン(15ml)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。濃縮およびクロマトグラフィー(シリカゲル、97:3:0.3ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製によって表題の化合物0.81g(63%)を得た。MS 880(M+H)<sup>+</sup>。

20

【実施例58】

【0245】

【化86】



30

### 化合物45

【0246】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3ml)中、実施例57の化合物(0.125g, 0.142)および触媒量の4-ジメチルアミノピリジンの混合液に、トリエチルアミン(0.158ml, 1.14mmol)、次いで無水イソ酪酸(0.141ml, 0.852)を添加した。混合液を18時間攪拌し、そしてさらなるトリエチルアミン(0.158ml, 1.14mmol)および無水イソ酪酸(0.141ml, 0.852)を添加した。混合液を42時間攪拌し、そしてさらなるトリエチルアミン(0.158ml, 1.14mmol)および無水イソ酪酸(0.141ml, 0.852)を添加した。混合液を2.5日間攪拌し、そして酢酸エチル(20ml)で希釈した。混合液を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。混合液を濃縮し、そして残渣をメタノール(10ml)に溶解し、そして18時間攪拌した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.12g, 0.854mmol)を添加し、そして混合液を2.5時間攪拌し、次いで

50

濃縮し、酢酸エチルに溶解し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥した。濃縮およびクロマトグラフィー（シリカゲル、97:3:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ）による精製によって表題の化合物 32 mg (25%) を得た。MS 908 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

【実施例 59】

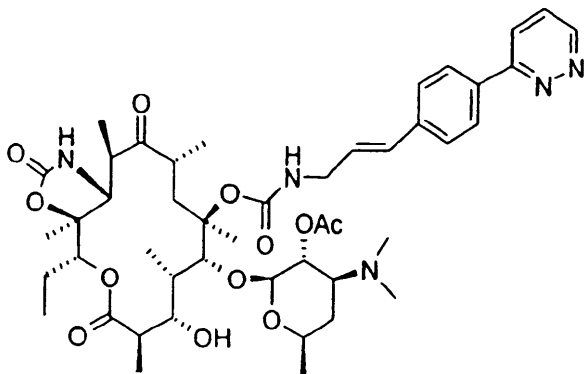
【0247】

カルバミン酸、[(2E)-3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロペニル]-, (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR)-10-[[2-O-アセチル-3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)-D-キシロ-ヘキソピラノシル]オキシ]-4-エチルテトラデカヒドロ-8-ヒドロキシ-3a,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-2,6,14-トリオキシ-2H-オキサシクロテトラデシノ[4,3-d]オキサゾル-11-イルエステル

10

【0248】

【化87】



20

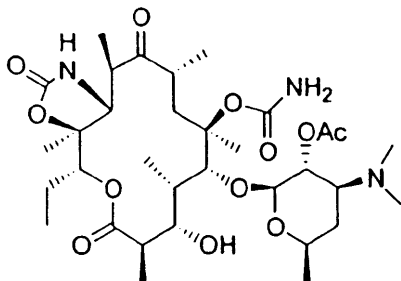
【0249】

$\text{CH}_3\text{CN}$  (8 ml) 中、化合物 2H-オキサシクロテトラデシノ[4,3-d]オキサゾール-2,6,14(1H,7H)-トリオン, 10-[[2-O-アセチル-3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)-D-キシロ-ヘキソピラノシル]オキシ]-11-[(アミノカルボニル)オキシ]-4-エチルデカヒドロ-8-ヒドロキシ-3a,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-, (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR)-(1.0 g, 1.46 mmol)

30

【0250】

【化88】



40

【0251】

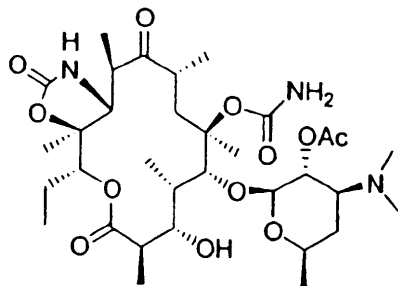
および (2E)-3-[4-(6-ピリダジニル)フェニル]-プロペニルアルデヒド (1.3 g, 6.2 mmol) (参考実施例 19) の混合液に、トリエチルシラン (1.2 ml, 7.5 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.58 ml, 7.5 mmol) を添加した。反応液を 60 で 18 時間加熱し、次いでさらなるトリエチルシラン (1.2 ml, 7.5 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.58 ml, 7.5 mmol) を添加した。反応液を 60 で 6.5 時間加熱した後、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (10 ml) で

50

反応停止した。混合液を酢酸エチル (40 ml × 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、そして  $MgSO_4$  で乾燥した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、97:3:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃  $NH_4OH$ ) による精製によって表題の化合物 0.79 g (62%) を得た。MS 880 ( $M+H$ )<sup>+</sup> .

【0252】

【化89】



10

【0253】

$CH_3CN$  (6 ml) 中トリエチルシラン (1.2 ml, 7.53 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.88 ml, 11.42 mmol) および 5-(2-イソプロピル-ピリミジン-5-イル)-ペンタ-2,4-ジエナル (0.46 g, 2.28 mmol) (参考実施例 17) を 65 で 23 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、そして  $CH_2Cl_2$  (100 ml) で希釈した。有機溶液を飽和  $NaHCO_3$  水溶液 (15 ml) およびブライン (15 ml) で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、96:4:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃  $NH_4OH$ ) によって精製して、生成物 0.27 g (41%) を得た。

20

【0254】

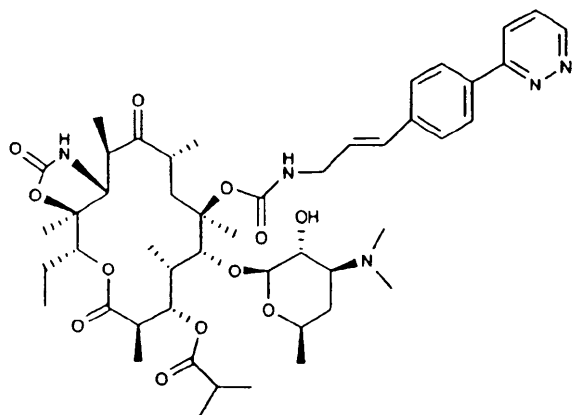
$CH_2Cl_2$  (2 ml) 中、精製生成物 (80 mg, 0.092 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジン (DMAPI) の溶液に、トリエチルアミン (0.19 ml, 1.37 mmol) および無水イソ酪酸 (0.15 ml, 0.90 mmol) を添加した。反応液を室温で 6 日間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和  $NH_4Cl$  水溶液、飽和  $NaHCO_3$  水溶液およびブラインで洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で 24 時間攪拌した。次いで炭酸カリウム末 (0.1 g) を溶液に添加し、そして混合液をさらに 1 時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を  $H_2O$  (5 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、94:6:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃  $NH_4OH$ ) による精製によって表題の化合物 3.4 mg (44%) を得た。MS 901 ( $M+H$ )<sup>+</sup> .

30

【実施例 60】

【0255】

【化 9 0】



10

### 化合物 4 6

【 0 2 5 6 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) 中、実施例 59 の化合物 (0.1 g, 0.115) および触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンの混合液に、トリエチルアミン (0.128 ml, 0.922 mmol)、次いで無水イソ酪酸 (0.23 ml, 1.38) を添加した。混合液を 2 日間攪拌し、そしてさらなるトリエチルアミン (0.128 ml, 0.922 mmol) および無水イソ酪酸 (0.115 ml, 0.461) を添加した。混合液を 5 日間攪拌し、そして酢酸エチルで希釈した。混合液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、そして MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。混合液を濃縮し、そして残渣をメタノールに溶解し、そして 18 時間攪拌した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.12 g, 0.854 mmol) を添加し、そして混合液を 3 時間攪拌し、次いで酢酸エチルに溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。濃縮およびクロマトグラフイー (シリカゲル、97 : 3 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 42 mg (40%) を得た。MS 908 (M + H)<sup>+</sup>

20

30

【 実施例 6 1 】

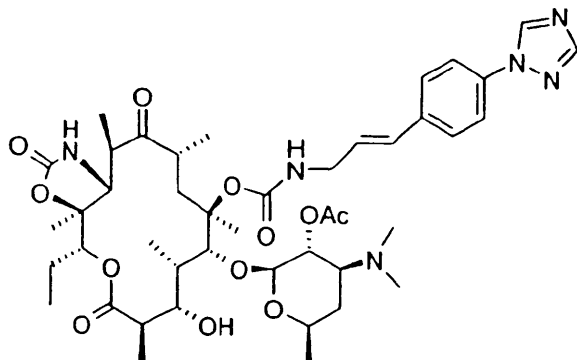
【 0 2 5 7 】

カルバミン酸、[(2E) - 3 - [4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 1 - イル) フェニル] - 2 - プロペニル] - , (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - 10 - [[2 - O - アセチル - 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル] オキシ] - 4 - エチルテトラデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル - 2, 6, 14 - トリオキソ - 2H - オキサシクロテトラデシノ [4, 3 - d] オキサゾル - 11 - イルエステル

【 0 2 5 8 】

40

## 【化91】



10

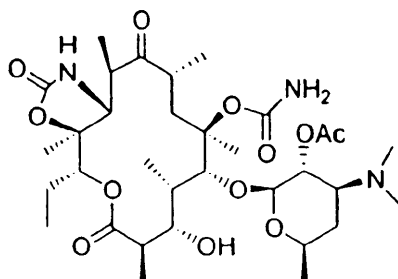
## 【0259】

CH<sub>3</sub>CN (8 ml) 中、化合物 2H - オキサシクロテトラデシノ [4, 3 - d] オキサゾール - 2, 6, 14 (1H, 7H) - トリオン, 10 - [[2 - O - アセチル - 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキサピラノシル] オキシ] - 11 - [(アミノカルボニル) オキシ] - 4 - エチルデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル -, (3a S, 4 R, 7 R, 8 S, 9 S, 10 R, 11 R, 13 R, 15 R, 15 a R) - (1.0 g, 1.46 mmol)

20

## 【0260】

## 【化92】



30

## 【0261】

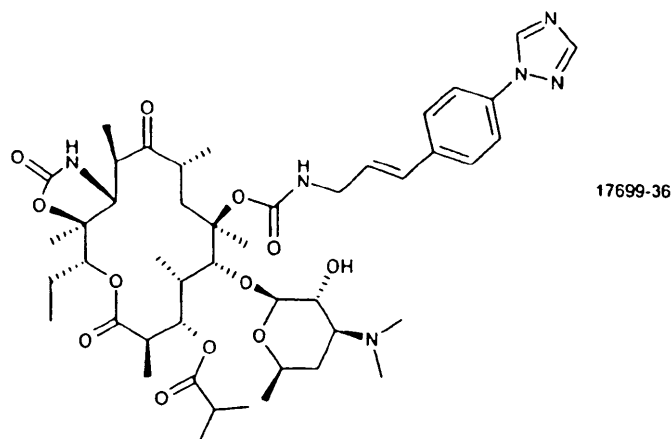
および (2E) - 3 - [4 - (2 - (1, 2, 4 - トリアゾール) フェニル) - プロペンアルデヒド (0.87 g, 4.37 mmol) (参考実施例 20) の混合液に、トリエチルシラン (1.2 ml, 7.5 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.58 ml, 7.5 mmol) を添加した。反応液を 60 で 18 時間加熱し、次いでさらなるトリエチルシラン (0.6 ml, 3.76 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.3 ml, 3.08 mmol) を添加した。反応液を 65 で 4 時間加熱した後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 ml) で反応停止した。混合液を酢酸エチル (40 ml x 3) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、そして MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、97 : 3 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub> OH) による精製によって表題の化合物 0.82 g (65%) を得た。MS 869 (M + H)<sup>+</sup>

40

## 【実施例 62】

## 【0262】

【化 9 3】



### 化合物 4 7

【 0 2 6 3 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) 中、実施例 6 1 の化合物 (0.1 g, 0.115) および触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンの混合液に、トリエチルアミン (0.128 ml, 0.922 mmol)、次いで無水イソ酪酸 (0.23 ml, 1.38) を添加した。混合液を 5 日間攪拌し、そしてさらなる無水イソ酪酸 (0.1 ml, 0.603) を添加した。混合液を 1 日間攪拌し、そして酢酸エチルで希釈した。混合液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、そして MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。混合液を濃縮し、そして残渣をメタノールに溶解し、そして 20 時間攪拌した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.12 g, 0.854 mmol) を添加し、そして混合液を 3 時間攪拌し、次いで酢酸エチルに溶解し、水、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、97 : 3 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 32 mg (31%) を得た。MS 897 (M + H)<sup>+</sup> .

【 実施例 6 3 】

【 0 2 6 4 】

カルバミン酸、[(2E) - 3 - [4 - (1H - ピラゾル - 1 - イル) フェニル] - 2 - プロペニル] - , (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - 10 - [[2 - O - アセチル - 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル] オキシ] - 4 - エチルテトラデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル - 2, 6, 14 - トリオキソ - 2H - オキサシクロテトラデシノ [4, 3 - d] オキサゾル - 11 - イル エステル

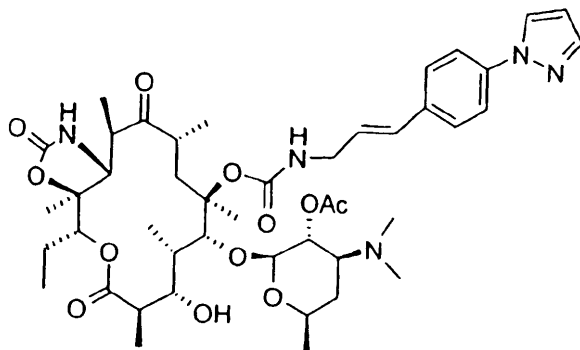
【 0 2 6 5 】

10

20

30

## 【化94】



10

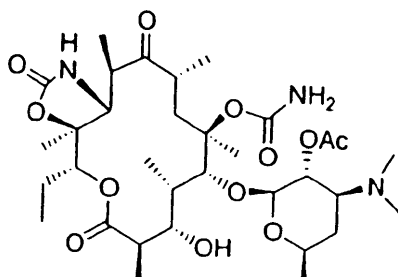
## 【0266】

CH<sub>3</sub>CN (8 ml) 中、化合物 2 H - オキサシクロテトラデシノ [ 4 , 3 - d ] オキサゾール - 2 , 6 , 14 ( 1 H , 7 H ) - トリオン , 10 - [ [ 2 - O - アセチル - 3 , 4 , 6 - トリデオキシ - 3 - ( ジメチルアミノ ) - D - キシロ - ヘキサピラノシル ] オキシ ] - 11 - [ ( アミノカルボニル ) オキシ ] - 4 - エチルデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3 a , 7 , 9 , 11 , 13 , 15 - ヘキサメチル - , ( 3 a S , 4 R , 7 R , 8 S , 9 S , 10 R , 11 R , 13 R , 15 R , 15 a R ) - ( 1 . 0 g , 1 . 4 6 mmol )

20

## 【0267】

## 【化95】



30

## 【0268】

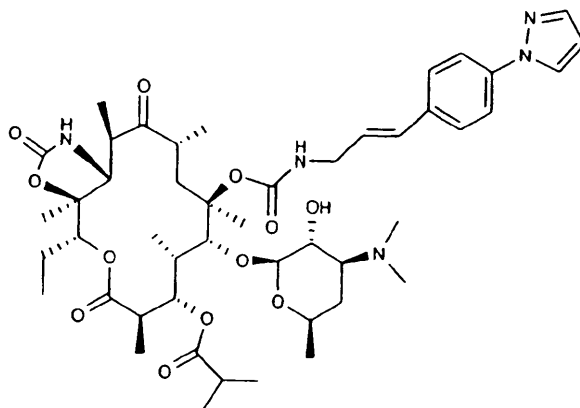
および ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 1 H - ピラゾール ) フェニル ] - プロペニルアルデヒド ( 0 . 8 7 g , 4 . 3 7 mmol ) ( 参考実施例 2 1 ) の混合液に、トリエチルシラン ( 1 . 2 ml , 7 . 5 mmol ) およびトリフルオロ酢酸 ( 0 . 5 8 ml , 7 . 5 mmol ) を添加した。反応液を 65 で 1 8 時間加熱した後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 1 0 ml ) で反応停止した。混合液を酢酸エチル ( 4 0 ml x 3 ) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、そして MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。濃縮およびクロマトグラフィー ( シリカゲル、97 : 3 : 0 . 3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH ) による精製によって表題の化合物 0 . 6 0 g ( 4 7 % ) を得た。MS 868 ( M + H )<sup>+</sup> .

## 【実施例64】

40

## 【0269】

【化 9 6】



10

## 化合物 4 8

【0 2 7 0】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) 中、実施例 6 3 の化合物 (0.1 g, 0.115) および触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンの混合液に、トリエチルアミン (0.128 ml, 0.922 mmol)、次いで無水イソ酪酸 (0.23 ml, 1.38) を添加した。混合液を 2 日間攪拌し、そしてさらなるトリエチルアミン (0.128 ml, 0.922 mmol) および無水イソ酪酸 (0.115 ml, 0.461) を添加した。混合液を 5 日間攪拌し、そして酢酸エチルで希釈した。混合液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、そして MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。混合液を濃縮し、そして残渣をメタノールに溶解し、そして 18 時間攪拌した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.12 g, 0.854 mmol) を添加し、そして混合液を 2 時間攪拌した。さらなる K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.12 g, 0.854 mmol) を添加し、そして混合液を 2 時間攪拌し、次いで酢酸エチルに溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、そして MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、97 : 3 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 47 mg (46%) を得た。MS 896 (M + H)<sup>+</sup>.

20

30

【実施例 6 5】

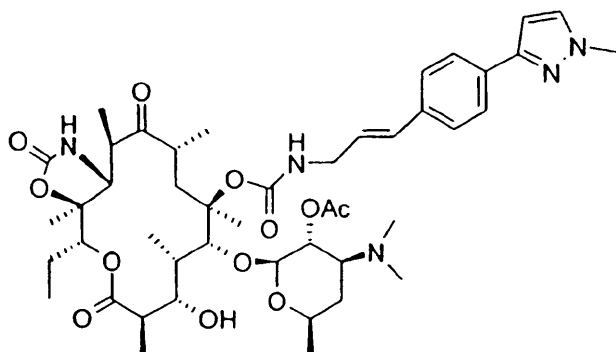
【0 2 7 1】

カルバミン酸、[ (2E) - 3 - [ 4 - ( 1 - メチル - 1H - ピラゾル - 3 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペニル ] - , ( 3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR ) - 10 - [ [ 2 - O - アセチル - 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - ( ジメチルアミノ ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル ] オキシ ] - 4 - エチルテトラデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル - 2, 6, 14 - トリオキソ - 2H - オキサシクロテトラデシノ [ 4, 3 - d ] オキサゾル - 11 - イルエステル

【0 2 7 2】

40

## 【化97】



10

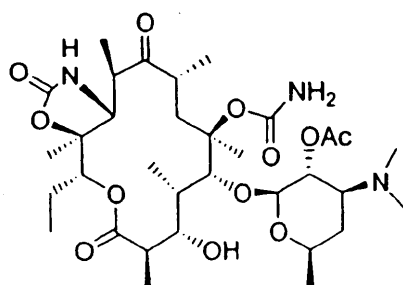
## 【0273】

CH<sub>3</sub>CN (7 ml) 中、化合物 2H - オキサシクロテトラデシノ [4, 3 - d] オキサゾール - 2, 6, 14 (1H, 7H) - トリオン, 10 - [ [2 - O - アセチル - 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル] オキシ] - 11 - [ (アミノカルボニル) オキシ] - 4 - エチルデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル -, (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - (0.61 g, 0.926 mmol)

## 【0274】

20

## 【化98】



## 【0275】

30

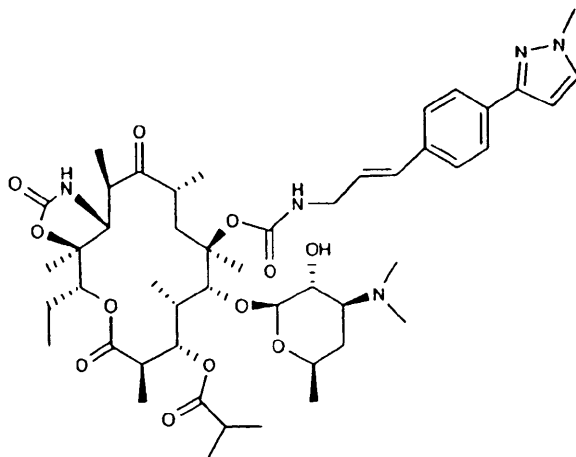
および (2E) - 3 - { 4 - [ 3 - (1H - メチルピラゾール) ] フェニル } - プロペニルアルデヒド (0.59 g, 2.78 mmol) (参考実施例 22) の混合液に、トリエチルシラン (1.0 ml, 6.48 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.50 ml, 6.48 mmol) を添加した。反応液を 65 で 18 時間加熱した後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 ml) で反応停止した。混合液を酢酸エチル (30 ml x 3) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、そして MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、97 : 3 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 0.41 g (50%) を得た。MS 881 (M + H)<sup>+</sup>.

## 【実施例 66】

40

## 【0276】

【化 9 9】



10

化合物49

【0277】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) 中、実施例 65 の化合物 (0.1 g, 0.113) および触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンの混合液に、トリエチルアミン (0.128 ml, 0.91 mmol)、次いで無水イソ酪酸 (0.23 ml, 1.38) を添加した。混合液を 5 日間攪拌し、そしてさらなる無水イソ酪酸 (0.23 ml, 1.36) を添加した。混合液を 6 日間攪拌し、そしてさらなる無水イソ酪酸 (0.15 ml, 0.68) を添加した。混合液を 3 日間攪拌し、そして酢酸エチルで希釈した。混合液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、そして MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。混合液を濃縮し、そして残渣をメタノールに溶解し、そして 18 時間攪拌した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.125 g, 0.904 mmol) を添加し、そして混合液を 3 時間攪拌し、次いで、濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、97:3:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 66 mg (64%) を得た。MS 910 (M+H)<sup>+</sup>。

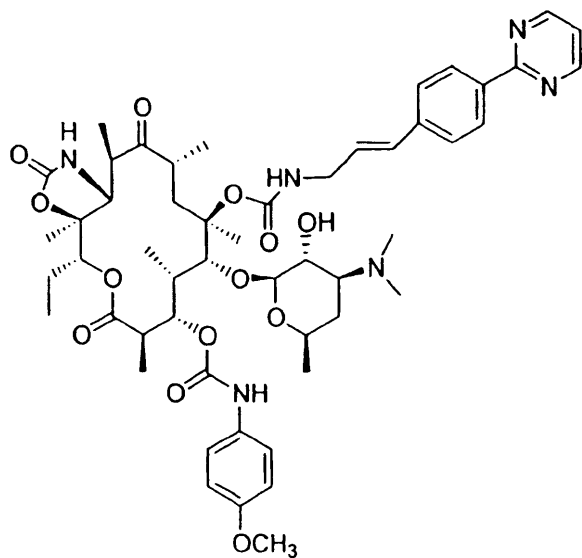
20

【実施例 67】

30

【0278】

【化 100】



40

化合物50

【0279】

50

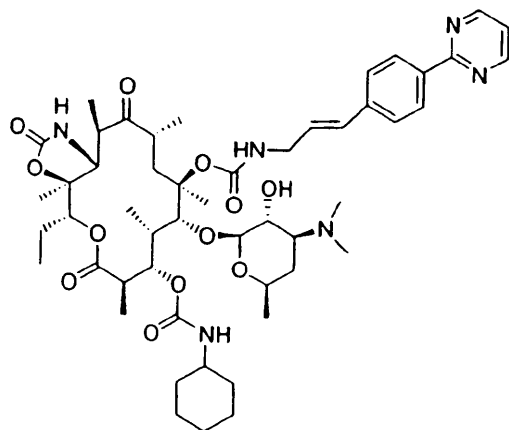
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (56 mg, 0.064 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、イソシアン酸 4 - メトキシフェニル (0.05 ml, 0.36 mmol) を添加した。反応液を室温で 24 時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 ml) およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、93 : 7 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub> OH) による精製によって生成物 65 mg を得た。この精製生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で 24 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、97 : 3 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub> OH) による精製によって表題の化合物 34 mg (54%) を得た。MS 987 (M + H)<sup>+</sup> .

10

【実施例 68】

【0280】

【化101】



20

### 化合物 51

【0281】

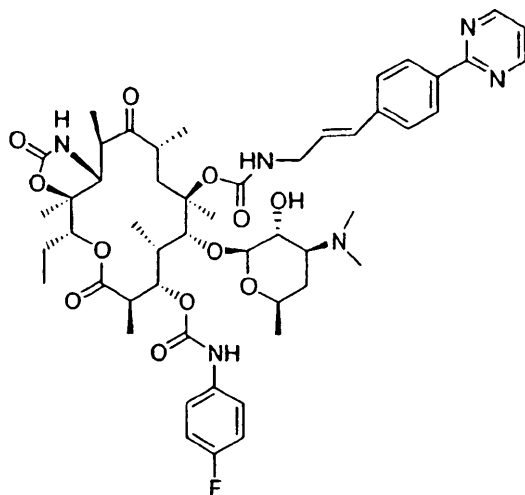
トルエン (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (80 mg, 0.09 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、イソシアン酸シクロヘキシル (0.06 ml, 0.47 mmol) を添加した。反応液を 16 時間加熱還流した。次いでトルエンを除去し、そして残渣をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で 20 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、94 : 6 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub> OH) による精製によって表題の化合物 50 mg (57%) を得た。MS 963 (M + H)<sup>+</sup> .

30

【実施例 69】

【0282】

【化102】



10

### 化合物52

【0283】

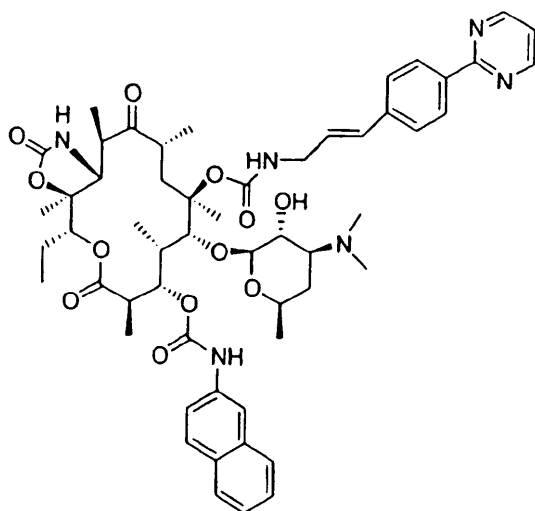
トルエン(2ml)中実施例1の化合物(90mg, 0.10mmol)および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、イソシアン酸4-フルオロフェニル(0.035ml, 0.31mmol)を添加した。反応液を室温で6時間攪拌した後、メタノール(5ml)で希釈し、そして室温で16時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー(シリカゲル、96:4:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH~94:6:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製によって表題の化合物48mg(48%)を得た。MS 976(M+H)<sup>+</sup>。

20

【実施例70】

【0284】

【化103】



30

40

### 化合物53

【0285】

トルエン(2ml)中実施例1の化合物(94mg, 0.11mmol)および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、イソシアン酸2-ナフチル(54mg, 0.32mmol)を添加した。反応液を室温で20時間攪拌した後、メタノール(5ml)で希釈

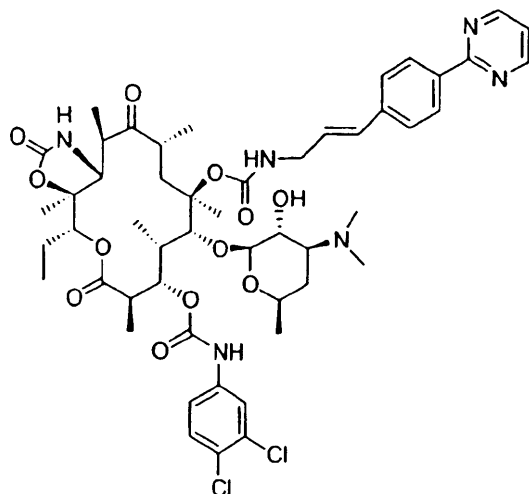
50

し、そして室温で60時間攪拌した。混合液を濾過し、そして溶液を濃縮して粗生成物を得た。クロマトグラフィー（シリカゲル、95：5：0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH）による精製によって表題の化合物77mg（72%）を得た。MS 1007（M+H）<sup>+</sup>。

【実施例71】

【0286】

【化104】



10

20

### 化合物54

【0287】

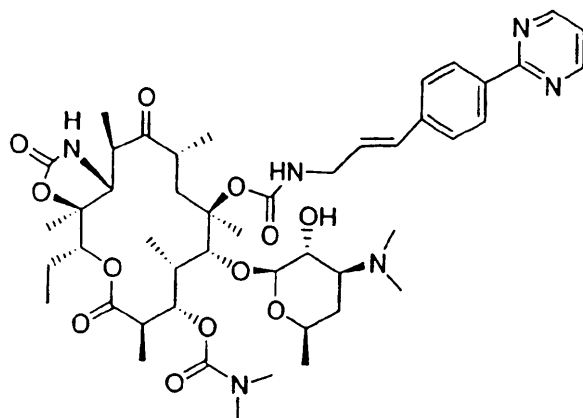
トルエン（2ml）中実施例1の化合物（100mg，0.11mmol）および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、イソシアン酸3,4-ジクロロフェニル（64mg，0.34mmol）を添加した。反応液を室温で24時間攪拌した後、メタノール（5ml）で希釈し、そして室温で60時間攪拌した。混合液を濾過し、そして溶液を濃縮して粗生成物を得た。クロマトグラフィー（シリカゲル、95：5：0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH）による精製によって表題の化合物79mg（68%）を得た。MS 1026（M+H）<sup>+</sup>。

30

【実施例72】

【0288】

【化105】



40

### 化合物55

50

## 【0289】

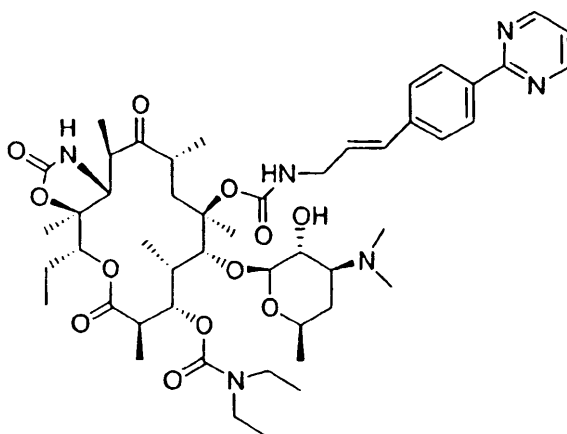
0 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (82 mg, 0.093 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、トリエチルアミン (0.13 ml, 0.93 mmol) およびジホスゲン (0.06 ml, 0.50 mmol) を添加した。反応液を室温まで加温し、そして 16 時間撹拌した。ジメチルアミン (THF 中 2 M 溶液, 0.6 ml, 1.2 mmol) を反応液に添加し、そして混合液をさらに 3 時間撹拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (5 ml  $\times$  2)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (5 ml) およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で 72 時間撹拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、95 : 5 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製によって表題の化合物 35 mg (41%) を得た。MS 909 (M + H)<sup>+</sup> .

10

## 【実施例 73】

## 【0290】

## 【化 106】



20

化合物 56

30

## 【0291】

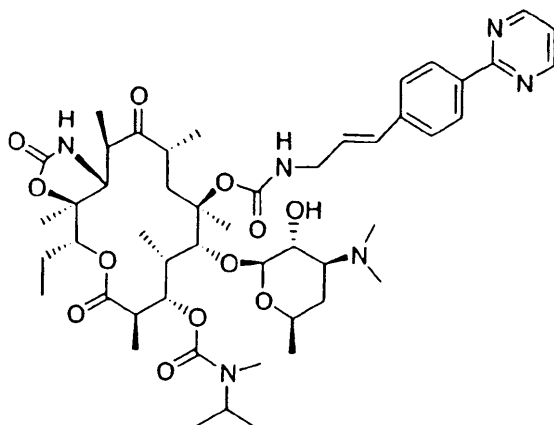
0 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (90 mg, 0.10 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、トリエチルアミン (0.15 ml, 1.1 mmol) およびジホスゲン (0.07 ml, 0.58 mmol) を添加した。反応液を室温まで加温し、そして 16 時間撹拌した。ジエチルアミン (0.16 ml, 1.55 mmol) を反応液に添加し、そして混合液をさらに 24 時間撹拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (5 ml  $\times$  2)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (5 ml) およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で 24 時間撹拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、95 : 5 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製によって表題の化合物 30 mg (31%) を得た。MS 959 (M + Na)<sup>+</sup> .

40

## 【実施例 74】

## 【0292】

【化107】



10

### 化合物57

【0293】

0 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中実施例1の化合物 (90 mg, 0.10 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、トリエチルアミン (0.15 ml, 1.1 mmol) およびジホスゲン (0.07 ml, 0.58 mmol) を添加した。反応液を室温まで加温し、そして16時間攪拌した。イソプロピルエチルアミン (0.16 ml, 1.55 mmol) を反応液に添加し、そして混合液をさらに24時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (5 ml  $\times$  2)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (5 ml) およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で48時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、95:5:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製によって表題の化合物 36 mg (38%) を得た。MS 937 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> .

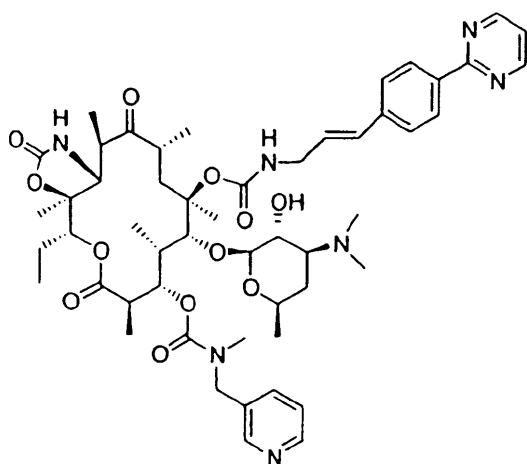
20

【実施例75】

【0294】

30

【化108】



40

### 化合物58

【0295】

0 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中実施例1の化合物 (94 mg, 0.107 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、トリエチルアミン (0.12 ml, 0.86 mmol) およびジホスゲン (0.05 ml, 0.41 mmol) を添加した。反応液を室温まで加温し、そして24時間攪拌した。N-メチル-N-(3-ピリジ

50

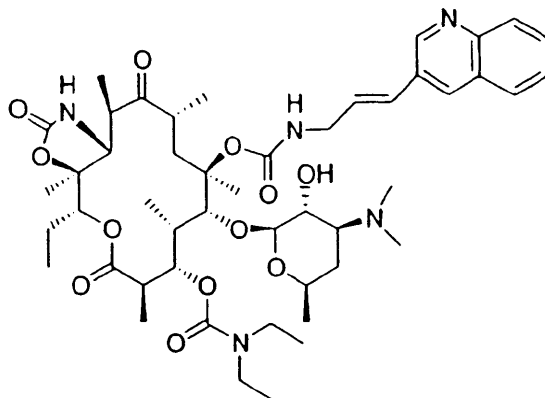
ルメチル)アミン (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.5 ml 中 105 mg, 0.86 mmol) を反応液に添加し、そして混合液をさらに24時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (5 ml x 2)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 ml) およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で24時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、93:7:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 14 mg (13%) を得た。MS 986 (M+H)<sup>+</sup> .

【実施例 76】

【0296】

【化109】

10



20

### 化合物 59

【0297】

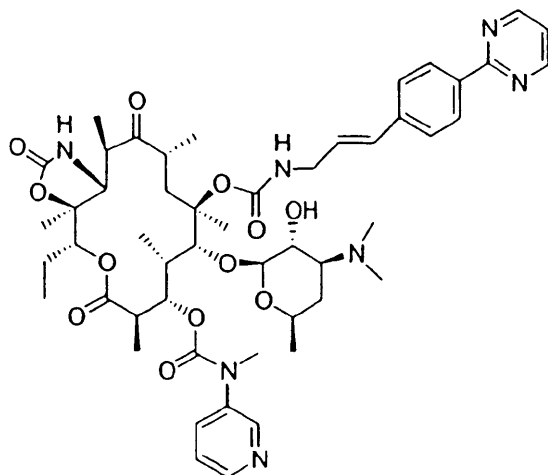
0 において CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 40 の化合物 (60 mg, 0.070 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、ピリジン (0.06 ml, 0.74 mmol) およびジホスゲン (0.04 ml, 0.33 mmol) を添加した。反応液を室温まで加温し、そして24時間攪拌した。ジエチルアミン (0.11 ml, 1.07 mmol) を反応液に添加し、そして混合液をさらに24時間攪拌した後、酢酸エチル (70 ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (5 ml x 2)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 ml) およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。残渣をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で60時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、94:6:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 14 mg (22%) を得た。MS 911 (M+H)<sup>+</sup> .

30

【実施例 77】

【0298】

【化 1 1 0】



10

### 化合物 6 0

【 0 2 9 9 】

0 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (85 mg, 0.097 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、ピリジン (0.20 ml, 2.48 mmol) およびジホスゲン (0.05 ml, 0.41 mmol) を添加した。反応液を室温まで加温し、そして 3 6 時間攪拌した。N-メチル-N-(3-ピリジル)アミン ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0.5 ml 中 160 mg, 1.48 mmol) を反応液に添加し、そして混合液をさらに 2 4 時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (5 ml x 2)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (5 ml) およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。残渣をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で 2 4 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、93 : 7 : 0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製によって表題の化合物 16 mg (13%) を得た。MS 972 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup> .

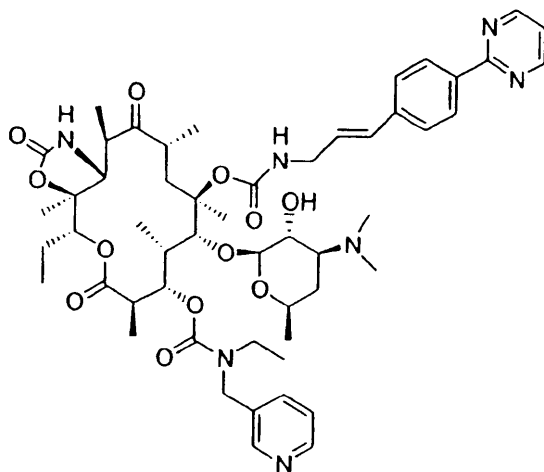
20

30

【実施例 7 8】

【 0 3 0 0 】

【化 1 1 1】



40

### 化合物 6 1

【 0 3 0 1 】

50

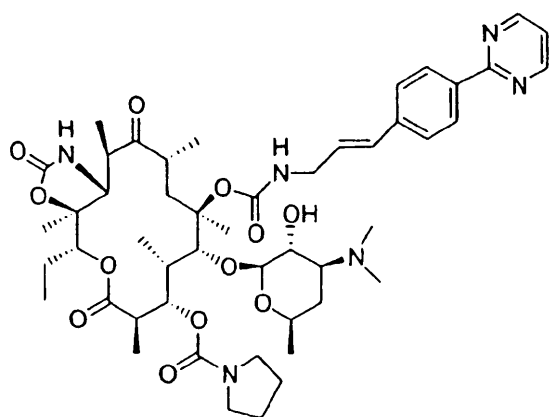
0 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (75 mg, 0.085 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、ピリジン (0.20 ml, 2.48 mmol) およびジホスゲン (0.05 ml, 0.41 mmol) を添加した。反応液を室温まで加温し、そして 36 時間撹拌した。N-メチル-N-(3-ピリジルメチル)アミン ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0.5 ml 中 240 mg, 1.76 mmol) を反応液に添加し、そして混合液をさらに 24 時間撹拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (5 ml  $\times$  2)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (5 ml) およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。残渣をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で 72 時間撹拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、93:7:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製によって表題の化合物 20 mg (23%) を得た。MS 1001 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup> .

10

【実施例 79】

【0302】

【化112】



化合物 62

20

【0303】

0 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (92 mg, 0.105 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、ピリジン (0.10 ml, 1.24 mmol) およびジホスゲン (0.063 ml, 0.52 mmol) を添加した。反応液を室温まで加温し、そして 36 時間撹拌した。ピロリジン (0.175 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2.10 mmol) を反応液に添加し、そして混合液をさらに 24 時間撹拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (5 ml  $\times$  2)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (5 ml) およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、96:4:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) によって精製した。精製生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で 24 時間撹拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、95:5:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製によって表題の化合物 35 mg (36%) を得た。MS 936 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup> .

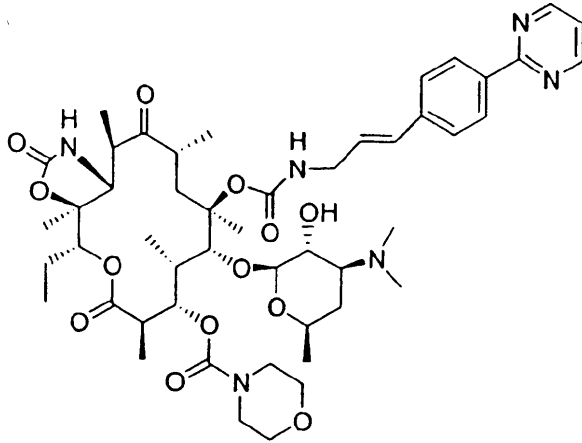
30

40

【実施例 80】

【0304】

## 【化 1 1 3】



10

化合物 6 3

## 【 0 3 0 5】

0 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (90 mg, 0.102 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、ピリジン (0.10 ml, 1.24 mmol) およびジホスゲン (0.060 ml, 0.50 mmol) を添加した。反応液を室温まで加温し、そして 24 時間撹拌した。モルホリン (0.20 ml, 2.30 mmol) を反応液に添加し、そして混合液をさらに 24 時間撹拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (5 ml x 2)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (5 ml) およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、97 : 3 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) によって精製した。精製生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で 24 時間撹拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、95 : 5 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製によって表題の化合物 30 mg (31%) を得た。MS 952 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup> .

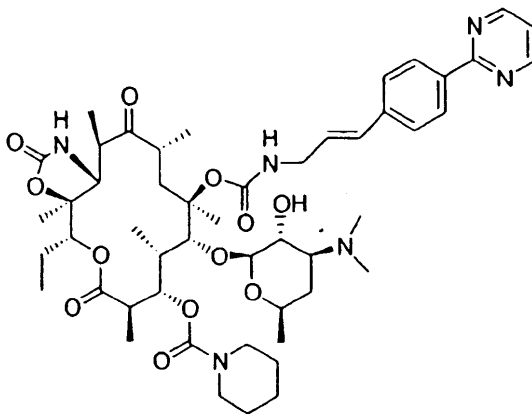
20

## 【実施例 8 1】

30

## 【 0 3 0 6】

## 【化 1 1 4】



40

化合物 6 4

## 【 0 3 0 7】

0 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (120 mg, 0.136 m

50

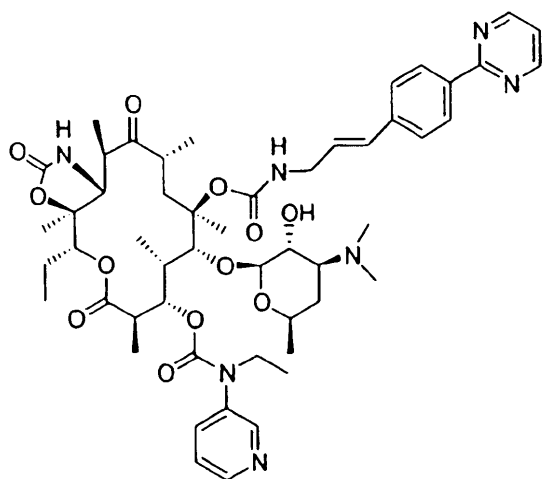
mol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、ピリジン (0.20 ml, 2.48 mmol) およびジホスゲン (0.080 ml, 0.66 mmol) を添加した。反応液を室温まで加温し、そして24時間攪拌した。ピペリジン (0.20 ml, 2.02 mmol) を反応液に添加し、そして混合液をさらに16時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (5 ml  $\times$  2)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (5 ml) およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、97:3:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) によって精製した。精製生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で60時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、95:5:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製によって表題の化合物 41 mg (32%) を得た。MS 949 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup> .

10

【実施例 82】

【0308】

【化115】



20

### 化合物 65

30

【0309】

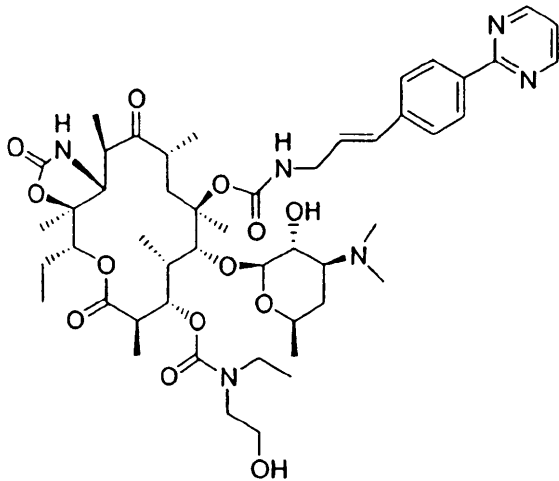
0 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (120 mg, 0.136 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、ピリジン (0.25 ml, 3.09 mmol) およびホスゲン (トルエン中 20%、0.28 ml, 0.53 mmol) を添加した。反応液を室温まで加温し、そして7時間攪拌した。N-エチル-N-(3-ピリジル)アミン (180 mg, 1.48 mmol) を反応液に添加し、そして混合液をさらに16時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (5 ml  $\times$  2)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (5 ml) およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、96:4:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) によって精製した。精製生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で72時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、94:6:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製によって表題の化合物 10 mg (7%) を得た。MS 987 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup> .

40

【実施例 83】

【0310】

## 【化 1 1 6】



化合物 6 6

10

## 【 0 3 1 1】

0 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (120 mg, 0.136 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、ピリジン (0.20 ml, 2.48 mmol) およびジホスゲン (0.08 ml, 0.66 mmol) を添加した。反応液を室温まで加温し、そして 20 時間攪拌した。2-(エチルアミノ)エタノール (0.2 ml, 2.05 mmol) を反応液に添加し、そして混合液をさらに 16 時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (5 ml  $\times$  2)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (5 ml) およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、94 : 6 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) によって精製した。精製生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で 72 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、92 : 8 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製によって表題の化合物 17 mg (13%) を得た。MS 954 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup> .

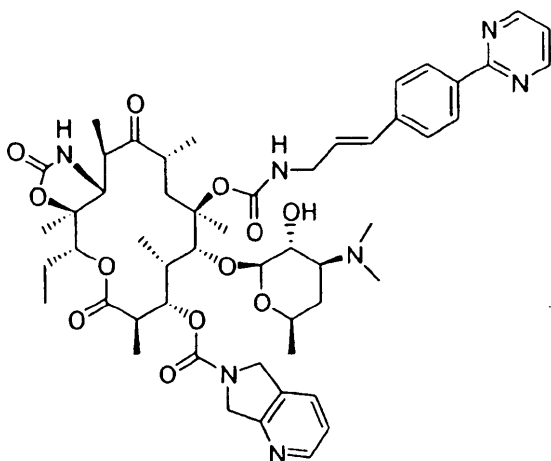
20

## 【実施例 8 4】

30

## 【 0 3 1 2】

## 【化 1 1 7】



化合物 6 7

40

## 【 0 3 1 3】

0 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (120 mg, 0.136 m

50

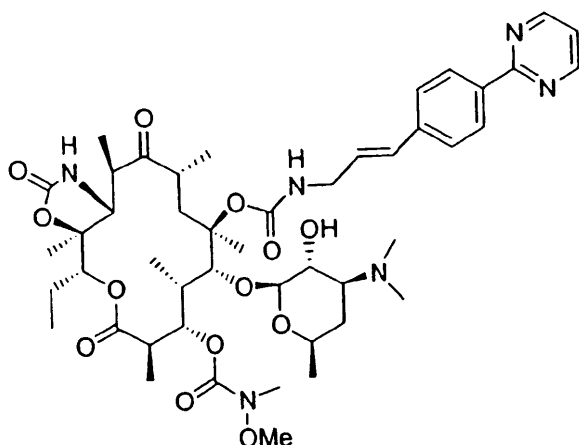
mol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、ピリジン (0.20 ml, 2.48 mmol) およびジホスゲン (0.08 ml, 0.66 mmol) を添加した。反応液を室温まで加温し、そして24時間撹拌した。6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4- ]ピリジン (2 ml DMF 中 0.4 g, 2.07 mmol) を反応液に添加し、続いてジイソプロピルエチルアミン (0.2 ml) を添加した。混合液をさらに16時間撹拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (5 ml x 2)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 ml) およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、95:5:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) によって精製した。精製生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で72時間撹拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、94:6:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 7 mg (5%) を得た。MS 986 (M+H)<sup>+</sup> .

10

【実施例 85】

【0314】

【化118】



20

### 化合物 68

30

【0315】

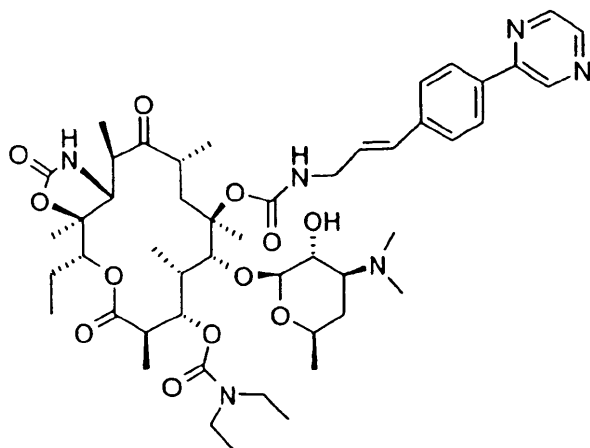
0 において CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (115 mg, 0.13 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、ピリジン (0.20 ml, 2.48 mmol) およびジホスゲン (0.06 ml, 0.50 mmol) を添加した。反応液を室温まで加温し、そして24時間撹拌した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) / <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>EtN (0.2 ml) 中 N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩 (190 mg, 1.95 mmol) 溶液を反応液に添加し、そして混合液をさらに16時間撹拌した後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (5 ml x 2)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 ml) およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で60時間撹拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、94:6:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 30 mg (25%) を得た。MS 926 (M+H)<sup>+</sup> .

40

【実施例 86】

【0316】

【化 1 1 9】



10

### 化合物 6 9

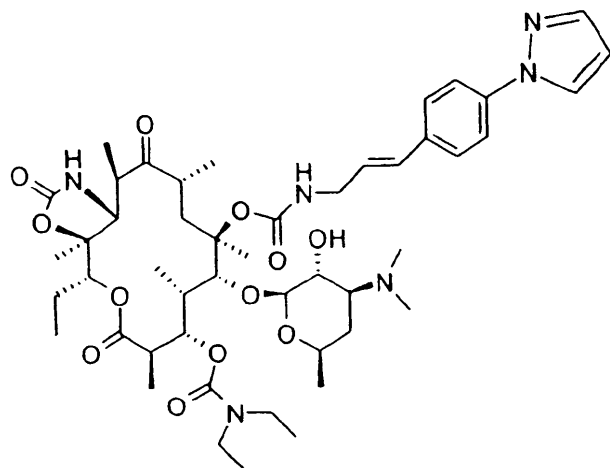
【 0 3 1 7 】

0 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) 中実施例 5 7 の化合物 (0.125 g, 0.14  
2 mmol) および触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンの混合液に、トリエチルアミン 20  
(0.3 ml, 2.13 mmol)、次いでジホスゲン (0.05 ml, 0.426 mmol) を添加した。反応液を周囲温度で 18 時間攪拌し、次いでさらなる 4 - ジメチルア  
ミノピリジン (cat.) およびジホスゲン (0.05 ml, 0.426 mmol) を添  
加した。混合液を 7 時間攪拌し、そしてジエチルアミン (0.66 ml, 6.39 mmol) を添  
加した。混合液を 3 日間攪拌し、そして酢酸エチルで希釈した。混合液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (2x)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (2x)、ブラインで抽出し、そして  
 $\text{MgSO}_4$  で乾燥した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、97:3:0.3  
ジクロロメタン/メタノール/濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) によって精製して 20 mg を得て、これ  
をメタノール (3 ml) に溶解し、そして 48 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフ  
ィー (シリカゲル、97:3:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) に 30  
よる精製によって表題の化合物 16 mg (12%) を得た。MS 937 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

【実施例 8 7】

【 0 3 1 8 】

【化 1 2 0】



40

### 化合物 7 0

50

## 【0319】

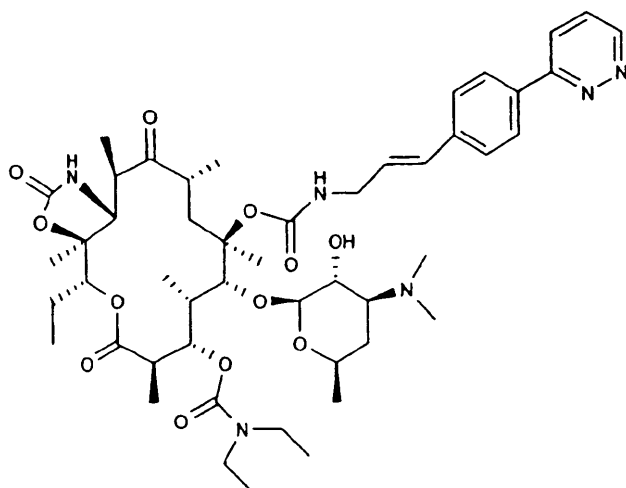
0 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) 中実施例 63 の化合物 (0.125 g, 0.142 mmol) および触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンの混合液に、トリエチルアミン (0.3 ml, 2.13 mmol)、次いでジホスゲン (0.087 ml, 0.720 mmol) を添加した。反応液を周囲温度で 18 時間攪拌し、次いでさらなるジホスゲン (0.020 ml, 0.166 mmol) を添加した。混合液を 8 時間攪拌し、そしてジエチルアミン (0.66 ml, 6.39 mmol) を添加した。混合液を 18 時間攪拌し、そして酢酸エチル (40 ml) で希釈した。混合液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (2 x 20 ml)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (2 x 20 ml)、ブラインで抽出し、そして  $\text{MgSO}_4$  で乾燥した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、98 : 2 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) によって精製して 70 mg を得て、これをメタノール (5 ml) に溶解し、そして 24 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、97 : 3 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製によって表題の化合物 56 mg (42%) を得た。MS 925 (M + H)<sup>+</sup> .

10

## 【実施例 88】

## 【0320】

## 【化120】



20

化合物 71

30

## 【0321】

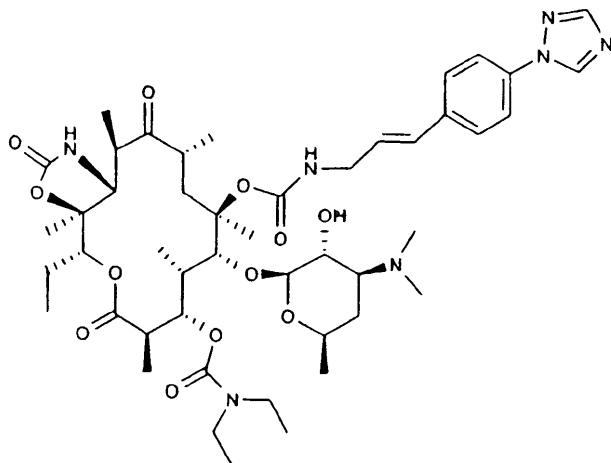
0 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) 中実施例 59 の化合物 (0.125 g, 0.142 mmol) および触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンの混合液に、ピリジン (0.17 ml, 2.13 mmol)、次いでジホスゲン (0.085 ml, 0.710 mmol) を添加した。反応液を周囲温度で 18 時間攪拌し、そしてジエチルアミン (0.66 ml, 6.39 mmol) を添加した。混合液を 72 時間攪拌し、そして酢酸エチルで希釈した。混合液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (2 x)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (2 x)、ブラインで抽出し、そして  $\text{MgSO}_4$  で乾燥した。残渣をメタノール (10 ml) に溶解し、そして 42 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、97 : 3 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製によって表題の化合物 32.5 mg (24%) を得た。MS 937 (M + H)<sup>+</sup> .

40

## 【実施例 89】

## 【0322】

## 【化 1 2 2】



化合物 72

10

## 【 0 3 2 3】

0 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) 中実施例 61 の化合物 (0.125 g, 0.144 mmol) および触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンの混合液に、ピリジン (0.22 ml, 2.73 mmol)、次いでジホスゲン (0.11 ml, 0.912 mmol) を添加した。反応液を周囲温度で 18 時間攪拌し、そしてジエチルアミン (0.85 ml, 8.20 mmol) を添加した。混合液を 6 時間攪拌し、そして酢酸エチル (20 ml) で希釈した。混合液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、ブラインで抽出し、そして  $\text{MgSO}_4$  で乾燥した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、97 : 3 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) によって精製して 45 mg を得て、これをメタノール (3 ml) に溶解し、そして 18 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、97 : 3 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製によって表題の化合物 12 mg (9%) を得た。MS 926 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

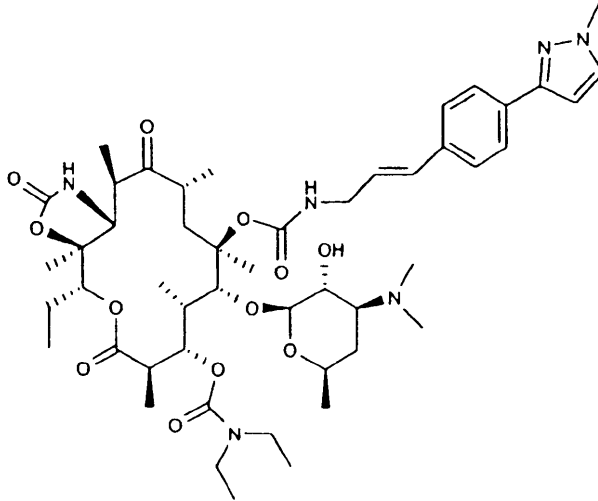
20

30

## 【実施例 90】

## 【 0 3 2 4】

【化 1 2 3】



化合物 7 3

【 0 3 2 5】

0 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) 中実施例 65 の化合物 (0.125 g, 0.142 mmol) および触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンの混合液に、ピリジン (0.17 ml, 2.13 mmol)、次いでジホスゲン (0.085 ml, 0.709 mmol) を添加した。反応液を周囲温度で 18 時間攪拌し、そしてジエチルアミン (0.66 ml, 6.38 mmol) を添加した。混合液を 5 時間攪拌し、そして酢酸エチルで希釈した。混合液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (2x)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (2x)、ブラインで抽出し、そして  $\text{MgSO}_4$  で乾燥した。混合液を濃縮し、そしてメタノール (5 ml) に溶解し、そして 22 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、97:3:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製によって表題の化合物 10 mg (8%) を得た。MS 939 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup> .

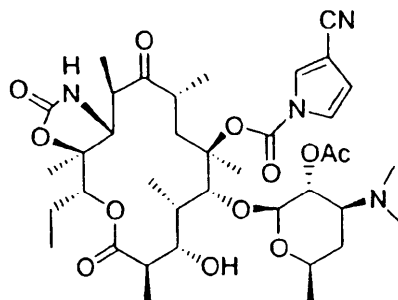
【実施例 9 1】

【 0 3 2 6】

1H - ピロール - 1 - カルボン酸, 3 - シアノ -, (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - 10 - [[2 - O - アセチル - 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキサピラノシル] オキシ] - 4 - エチルテトラデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル - 2, 6, 14 - トリオキソ - 2H - オキサシクロテトラデシノ [4, 3 - d] オキサゾル - 11 - イルエステル

【 0 3 2 7】

【化 1 2 4】



10

20

30

40

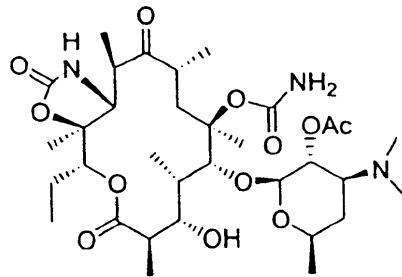
50

## 【0328】

CH<sub>3</sub>CN (15 ml) 中、化合物 2H - オキサシクロテトラデシノ [4, 3 - d] オキサゾール - 2, 6, 14 (1H, 7H) - トリオン, 10 - [[2 - O - アセチル - 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル] オキシ] - 11 - [(アミノカルボニル) オキシ] - 4 - エチルデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル -, (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - (1.57 g, 2.29 mmol)

## 【0329】

## 【化125】



10

## 【0330】

および 2 - ホルミル - 4, 4 - ジメトキシ - ブチロニトリル (1.8 g, 11.46 mmol) の混合液に、トリフルオロ酢酸 (2.56 ml, 33.2 mmol) を添加した。反応液を 65 °C で 42 時間加熱した後、室温まで冷却し、そして飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (15 ml) で反応停止した。混合液を酢酸エチル (50 ml x 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (15 ml) で洗浄し、そして MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、96 : 4 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 1.20 g (69%) を得た。MS 761 (M + H)<sup>+</sup>.

20

## 【実施例 92】

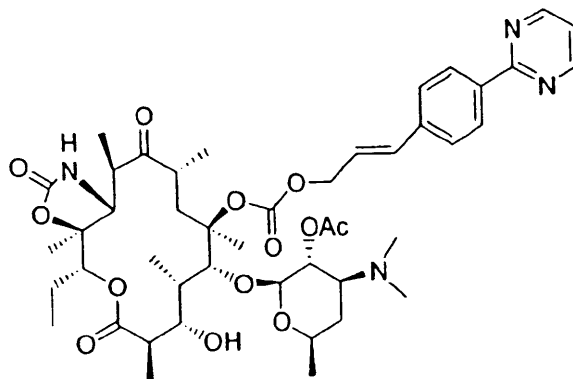
## 【0331】

炭酸、(3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - 10 - [[2 - O - アセチル - 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル] オキシ] - 4 - エチルテトラデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル - 2, 6, 14 - トリオキソ - 2H - オキサシクロテトラデシノ [4, 3 - d] オキサゾール - 11 - イル (2E) - 3 - [4 - (2 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロペニルエステル

30

## 【0332】

## 【化126】



40

## 【0333】

室温において THF (4.5 ml) および DMSO (0.5 ml) 中 3 - (4 - ピリミ

50

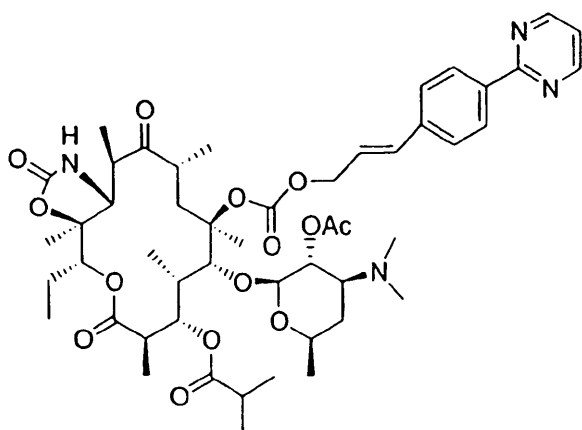
ジン - 2 - イル - フェニル) - プロブ - 2 - エン - 1 - オール ( 3 0 0 m g , 1 . 4 m m o l ) ( 参考実施例 2 3 ) の溶液に、1 , 8 - ジアザ - ビシクロ [ 5 , 4 , 0 ] ウンデク - 7 - エン ( 0 . 2 1 m l , 1 . 4 m m o l ) を添加した。溶液を室温 5 分間攪拌した後、0 まで冷却し、そして実施例 9 1 の化合物 ( 2 7 0 m g , 0 . 3 5 m m o l ) を添加した。反応液を 0 で 2 時間攪拌した後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 7 5 m l ) で希釈した。有機溶液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー ( シリカゲル、9 6 : 4 : 0 . 3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  ) による精製によって表題の化合物 0 . 1 5 g ( 4 8 % ) を得た。MS 8 8 1 (  $\text{M} + \text{H}$  )  $^+$  .

【実施例 9 3】

【0 3 3 4】

【化 1 2 7】

10



化合物 7 4

20

【0 3 3 5】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 m l ) 中実施例 9 2 の化合物 ( 6 7 m g , 0 . 0 7 6 m m o l ) および触媒量のジメチルアミノピリジン ( DMAP ) の溶液に、トリエチルアミン ( 0 . 3 6 m l , 2 . 5 9 m m o l ) および無水イソ酪酸 ( 0 . 2 9 m l , 1 . 7 5 m m o l ) を添加した。反応液を室温で 7 日間攪拌した。次いで、 $\text{MeOH}$  ( 1 m l ) を溶液に添加し、そして反応液をさらに 5 分間攪拌した後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 5 0 m l ) で希釈した。有機溶液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール ( 5 m l ) に溶解し、そして室温で 2 4 時間攪拌した。次いで炭酸カリウム末 ( 0 . 1 g ) を溶液に添加し、そして反応液をさらに 1 時間攪拌した後、酢酸エチル ( 5 0 m l ) で希釈した。有機溶液を  $\text{H}_2\text{O}$  ( 5 m l ) およびブライン ( 5 m l ) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー ( シリカゲル、9 5 : 5 : 0 . 3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  ) による精製によって表題の化合物 2 9 m g ( 4 2 % ) を得た。MS 9 1 0 (  $\text{M} + \text{H}$  )  $^+$  .

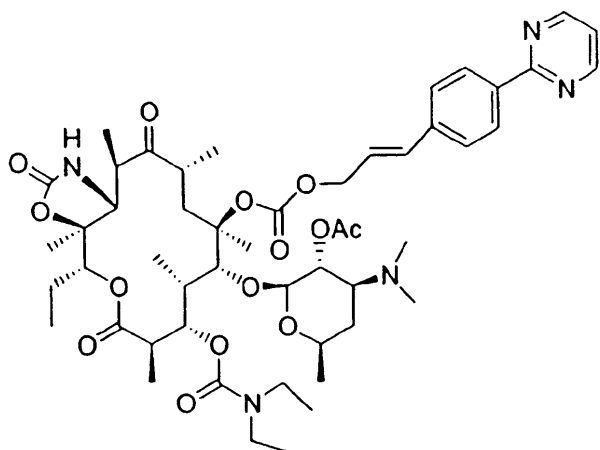
30

【実施例 9 4】

【0 3 3 6】

40

## 【化 1 2 8】



化合物 7 5

10

## 【 0 3 3 7】

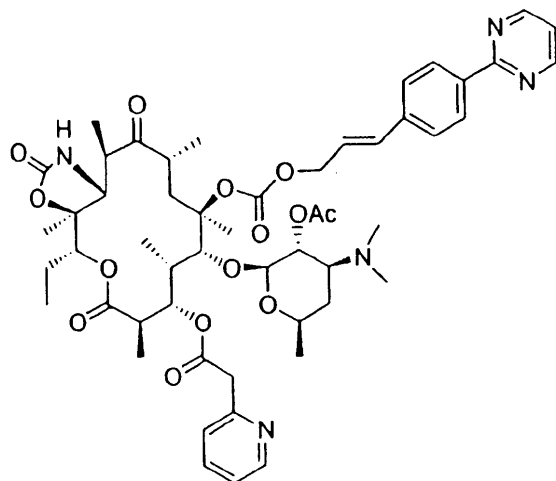
0 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中実施例 9 2 の化合物 (58 mg, 0.066 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、ピリジン (0.2 ml) およびジホスゲン (0.04 ml, 0.33 mmol) を添加した。反応液を室温まで加温し、そして 16 時間攪拌した。次いで、ジエチルアミン (0.2 ml, 2.0 mmol) を反応液に添加し、そして混合液をさらに 24 時間攪拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (5 ml  $\times$  2)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (5 ml) およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で 24 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、96 : 4 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製によって表題の化合物 20 mg (32%) を得た。MS 939 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

20

## 【実施例 9 5】

## 【 0 3 3 8】

## 【化 1 2 9】



化合物 7 6

40

## 【 0 3 3 9】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中実施例 9 2 の化合物 (55 mg, 0.062 mmol)、触

50

媒量のジメチルアミノピリジンおよび2-ピリジル酢酸塩酸塩(32mg, 0.18mmol)の溶液に、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(60mg, 0.31mmol)を添加した。反応液を室温で16時間攪拌した後、酢酸エチル(50ml)で希釈した。有機溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5ml)、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(5ml)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5ml)およびブライン(5ml)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をメタノール(5ml)に溶解し、そして室温で20時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー(シリカゲル、94:6:0.3ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製によって表題の化合物49mg(82%)を得た。MS 959(M+H)<sup>+</sup>。

10

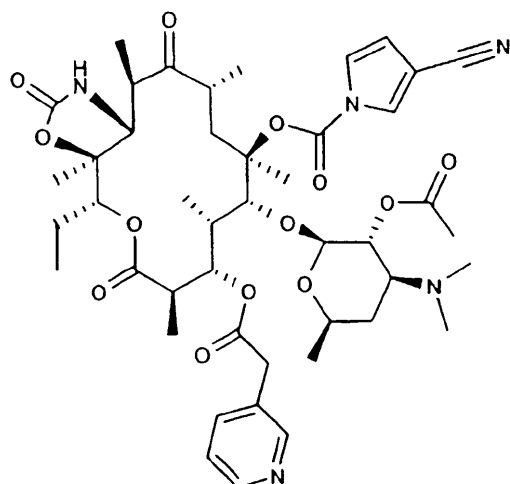
【実施例96】

【0340】

3-ピリジン酢酸, (3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - 10 - [[2-O-アセチル-3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ) - D-キシロ-ヘキソピラノシル]オキシ] - 11 - [[(3-シアノ-1H-ピロル-1-イル)カルボニル]オキシ] - 4-エチルテトラデカヒドロ-3a,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-2,6,14-トリオキソ-2H-オキサシクロテトラデシノ[4,3-d]オキサゾル-8-イルエステル

【0341】

【化130】



20

30

【0342】

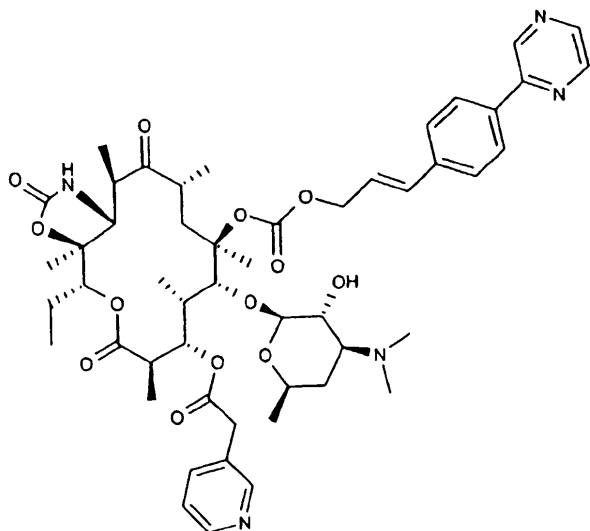
CH<sub>3</sub>CN中実施例34の化合物(0.35g, 0.435mmol)および2-ホルミル-4,4-ジメトキシ-ブチロニトリル(0.30g, 1.91mmol)の混合液に、トリフルオロ酢酸(0.33ml, 4.35mmol)を添加した。混合液を18時間60℃に加熱し、そしてさらなる2-ホルミル-4,4-ジメトキシ-ブチロニトリル(0.15g, 0.186mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.15ml, 1.95mmol)を添加した。混合液を18時間60℃に加熱した後、冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水、ブラインで洗浄し、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。濃縮およびクロマトグラフィー(シリカゲル、98:2:0.3ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製によって表題の化合物0.16g(41%)を得た。MS 880(M+H)<sup>+</sup>。

40

【実施例97】

【0343】

## 【化 1 3 1】



化合物 87

10

## 【0344】

THF (1.0 ml) および DMSO (0.2 ml) 中 (2E)-3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール (0.14 g, 0.682 mmol) (参考実施例 24) の混合液に、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデク-7-エン (0.1 ml, 0.669 mmol) を添加した。混合液を 15 分間攪拌し、次いで 0 °C まで冷却した。THF (1.5 ml) に溶解した実施例 96 の化合物を添加し、そして混合液を 0 °C で 2 時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。残渣を THF (1 ml) に溶解し、そして (2E)-3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール (0.05 g, 0.238 mmol) および 1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデク-7-エン (0.1 ml, 0.669 mmol) の混合液を THF (1 ml) に溶解した。混合液を 6 時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、そして 18 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、97:3:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 62 mg (38%) を得た。MS 958 (M+H)<sup>+</sup>.

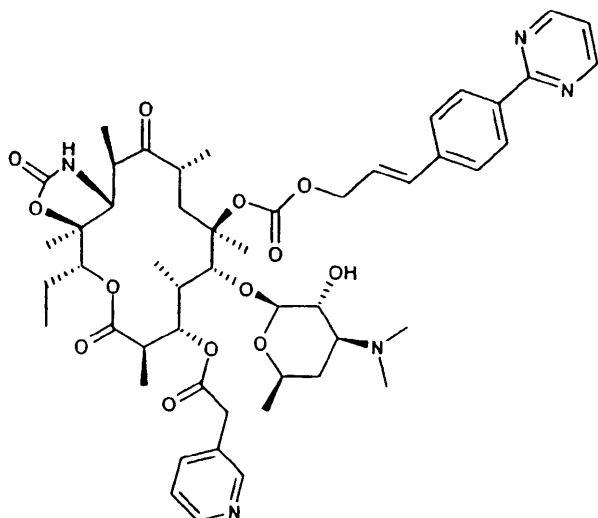
20

30

## 【実施例 98】

## 【0345】

## 【化 1 3 2】



化合物 77

10

## 【 0 3 4 6】

THF (2.0 ml) および DMSO (0.1 ml) 中 (2E)-3-[4-(2-ピ  
リミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール (0.14 g, 0.671 mmol)  
(参考実施例 23) の混合液に、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデク-7  
-エン (0.052 ml, 0.341 mmol) を添加した。混合液を 15 分間攪拌し、  
そして実施例 96 の化合物 (0.1 g, 0.114 mmol) を添加した。混合液を 18  
時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、ブラインで洗浄し、Mg  
SO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、そして 20 時間攪拌した。  
濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、97:3:0.3 ジクロロメタン/メ  
タノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 46 mg (42%) を得た。  
MS 958 (M+H)<sup>+</sup>.

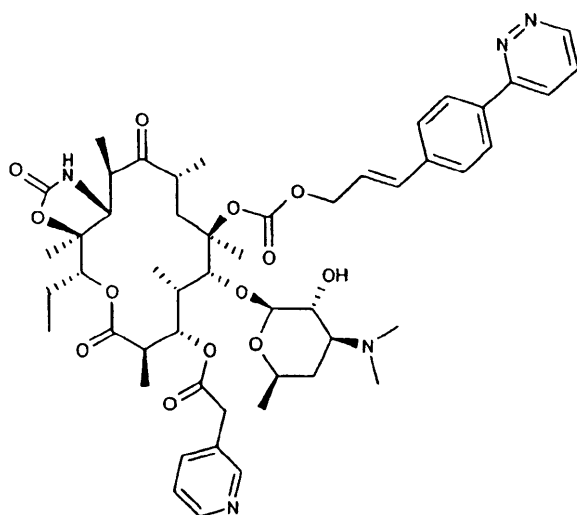
20

## 【実施例 99】

30

## 【 0 3 4 7】

## 【化 1 3 3】



化合物 78

40

50

## 【0348】

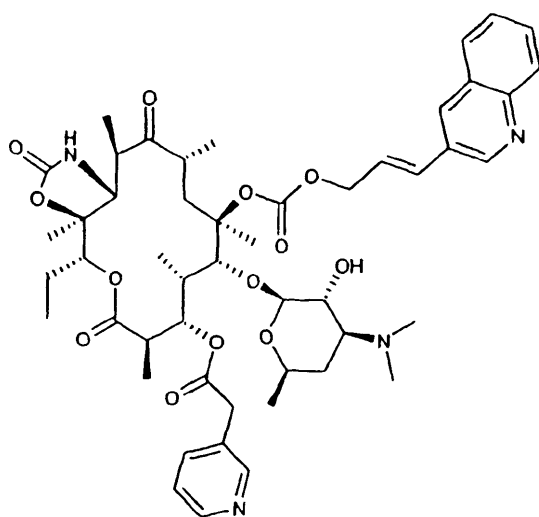
THF (3.0 ml) および DMSO (0.3 ml) 中 (2E)-3-[4-(2-ピリダジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール (0.14 g, 0.671 mmol) (参考実施例 25) の混合液に、1,8-ジアザピシクロ[5,4,0]ウンデク-7-エン (0.102 ml, 0.671 mmol) を添加した。混合液を 15 分間攪拌し、そして THF (1 ml) 中実施例 96 の化合物 (0.18 g, 0.224 mmol) に添加した。混合液を 22 時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、そして 20 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、97:3:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 87 mg (41%) を得た。MS 958 (M+H)<sup>+</sup> .

10

## 【実施例 100】

## 【0349】

## 【化 134】



20

化合物 79

30

## 【0350】

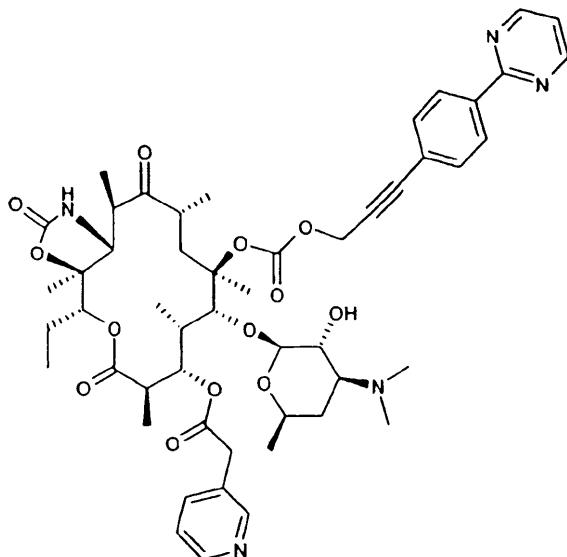
THF (2.0 ml) および DMSO (0.1 ml) 中 (2E)-3-(3-キノリン)-2-プロペン-1-オール (0.063 g, 0.341 mmol) (参考実施例 26) の混合液に、1,8-ジアザピシクロ[5,4,0]ウンデク-7-エン (0.051 ml, 0.341 mmol) を添加した。混合液を 15 分間攪拌し、そして実施例 96 の化合物 (0.10 g, 0.114 mmol) を添加した。混合液を 17 時間攪拌した後、酢酸エチル (20 ml) で希釈し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。残渣をメタノール (5 ml) に溶解し、そして 18 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、97:3:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 84 mg (79%) を得た。MS 931 (M+H)<sup>+</sup> .

40

## 【実施例 101】

## 【0351】

【化 1 3 5】



化合物 80

10

【 0 3 5 2】

THF (2.0 ml) および DMSO (0.1 ml) 中 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロピン - 1 - オール ( 0.0724 g, 0.341 mmol ) ( 参考実施例 27 ) の混合液に、1, 8 - ジアザビシクロ [ 5, 4, 0 ] ウンデク - 7 - エン ( 0.051 ml, 0.341 mmol ) を添加した。混合液を 15 分間攪拌し、そして実施例 96 の化合物 ( 0.1 g, 0.114 mmol ) を添加した。混合液を 17 時間攪拌した後、酢酸エチル ( 20 ml ) で希釈し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、そして 18 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー ( シリカゲル、97 : 3 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH ) による精製によって表題の化合物 78 mg ( 72% ) を得た。MS 956 ( M + H )<sup>+</sup> .

20

【実施例 102】

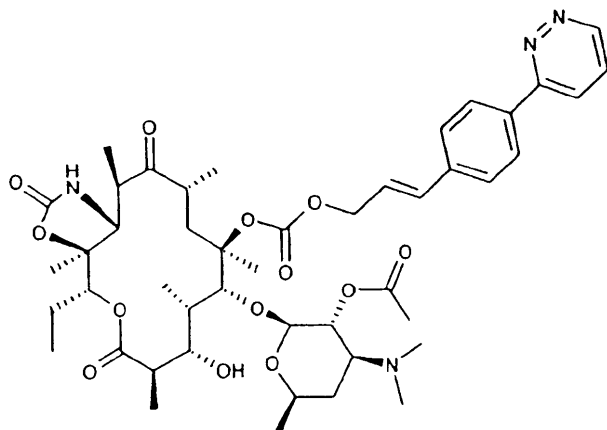
30

【 0 3 5 3】

炭酸、( 3 a S, 4 R, 7 R, 8 S, 9 S, 10 R, 11 R, 13 R, 15 R, 15 a R ) - 10 - [ [ 2 - O - アセチル - 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - ( ジメチルアミノ ) - D - キシロ - ヘキソピラノシル ] オキシ ] - 4 - エチルテトラデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3 a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル - 2, 6, 14 - トリオキソ - 2 H - オキサシクロテトラデシノ [ 4, 3 - d ] オキサゾル - 11 - イル ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 3 - ピリダジニル ) フェニル ] - 2 - プロペニルエステル

【 0 3 5 4】

【化136】



10

【0355】

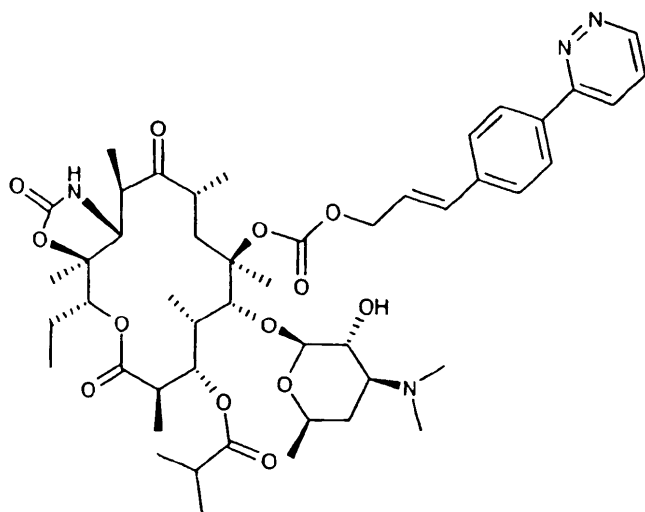
THF (10 ml) および DMSO (1 ml) 中 (2E)-3-[4-(2-ピリダジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール (0.29 g, 1.366 mmol) (参考実施例 25) の混合液に、1,8-ジアザ-ビシクロ[5,4,0]ウンデク-7-エン (0.208 ml, 1.366 mmol) を添加した。混合液を 15 分間攪拌し、そして実施例 91 の化合物 (0.347 g, 0.455 mmol) に添加した。混合液を 5 時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、そして MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、97:3:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 259 mg (65.1%) を得た。MS 881 (M+H)<sup>+</sup> .

20

【実施例 103】

【0356】

【化137】



30

化合物 81

40

【0357】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) 中実施例 102 の化合物 (0.1 g, 0.114 mmol) および触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンの混合液に、トリエチルアミン (0.126 ml, 0.908 mmol) 次いで無水イソ酪酸 (0.226 ml, 1.36 mmol) を添加した。混合液を 5 日間攪拌し、そして酢酸エチルで希釈した。混合液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、そして MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。混合液を濃縮し、そして残渣をメタノールに溶解し、そして 20 時間攪拌した。濃縮およ

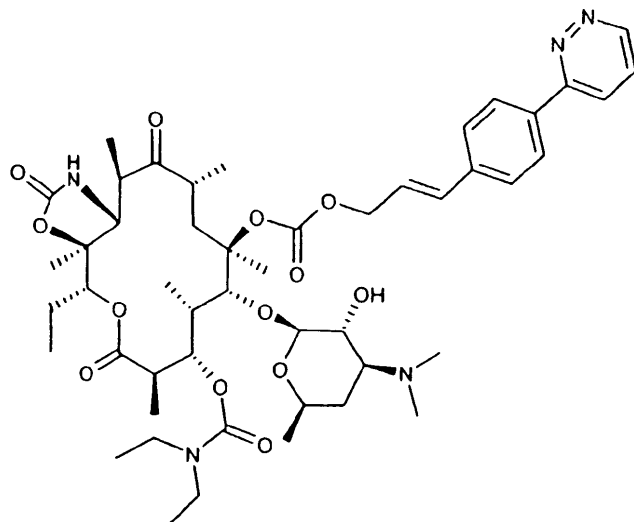
50

びクロマトグラフィー（シリカゲル、97：3：0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH）による精製によって表題の化合物54mg（52%）を得た。MS 909（M+H）<sup>+</sup>。

【実施例104】

【0358】

【化138】



10

20

### 化合物82

【0359】

0 においてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（3ml）中実施例102の化合物（0.535g，0.061mmol）および触媒量の4-ジメチルアミノピリジンの混合液に、ピリジン（0.074ml，0.911mmol）、次いでジホスゲン（0.060ml，0.304mmol）を添加した。反応液を周囲温度で18時間攪拌し、そしてジエチルアミン（0.28ml，2.73mmol）を添加した。混合液を4時間攪拌し、そして酢酸エチルで希釈した。混合液を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、ブラインで抽出し、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。混合液を濃縮し、そしてメタノール（3ml）に溶解し、そして18時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー（シリカゲル、97：3：0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH）による精製によって表題の化合物25mg（44%）を得た。MS 938（M+H）<sup>+</sup>。

30

【実施例105】

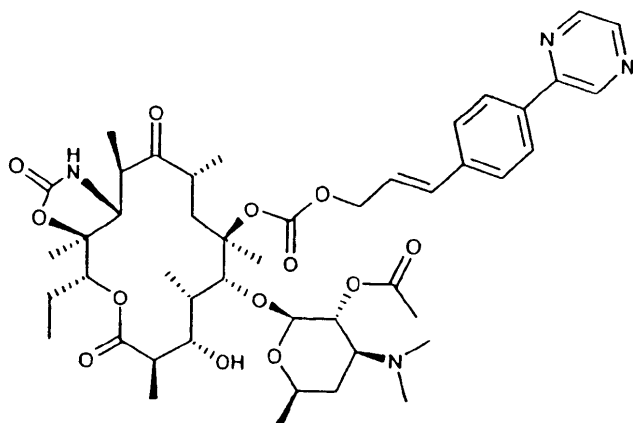
【0360】

炭酸、（3aS，4R，7R，8S，9S，10R，11R，13R，15R，15aR）-10-[[2-O-アセチル-3，4，6-トリデオキシ-3-（ジメチルアミノ）-D-キシロ-ヘキソピラノシル]オキシ]-4-エチルテトラデカヒドロ-8-ヒドロキシ-3a，7，9，11，13，15-ヘキサメチル-2，6，14-トリオキソ-2H-オキサシクロテトラデシノ[4，3-d]オキサゾル-11-イル（2E）-3-（4-ピラジニルフェニル）-2-プロペニルエステル

40

【0361】

【化 1 3 9】



10

【 0 3 6 2】

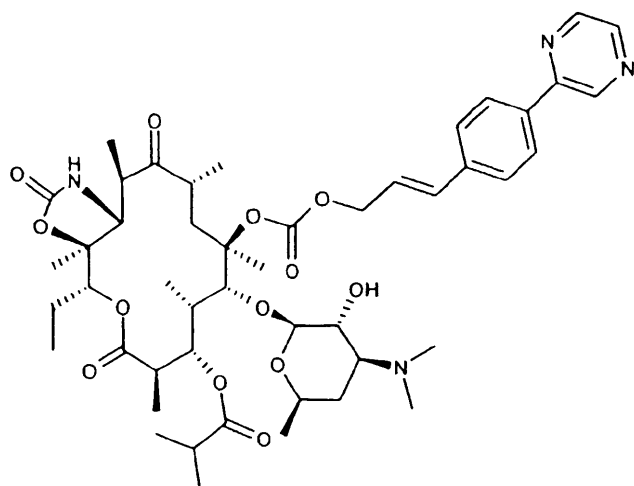
THF (12 ml) および DMSO (1.25 ml) 中 (2E)-3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール (0.415 g, 1.955 mmol) (参考実施例 24) の混合液に、1,8-ジアザ-ビシクロ[5,4,0]ウンデク-7-エン (0.298 ml, 1.955 mmol) を添加した。混合液を 10 分間攪拌し、次いで実施例 91 の化合物 (496 mg, 0.652 mmol) を添加した。混合液を 5 時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、そして MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、97:3:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 268 mg (47%) を得た。MS 881 (M+H)<sup>+</sup> .

20

【実施例 106】

【 0 3 6 3】

【化 1 4 0】



30

40

### 化合物 83

【 0 3 6 4】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) 中実施例 105 の化合物 (0.1 g, 0.114 mmol) および触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンの混合液に、トリエチルアミン (0.126 ml, 0.908 mmol)、次いで無水イソ酪酸 (0.226 ml, 1.36 mmol) を添加した。混合液を 5 日間攪拌し、そして酢酸エチルで希釈した。混合液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、そして MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。混合液を濃縮し、そして残渣をメタノール (5 ml) に溶解し、そして 20 時間攪拌し

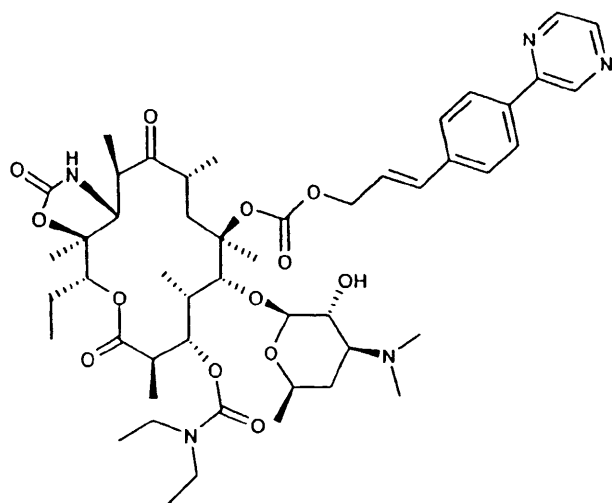
50

た。濃縮およびクロマトグラフィー（シリカゲル、97：3：0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ）による精製によって表題の化合物 63 mg（61%）を得た。MS 909 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

【実施例 107】

【0365】

【化141】



10

20

### 化合物 84

【0366】

0 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （6 ml）中実施例 105 の化合物（0.156 g，0.177 mmol）および触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンの混合液に、ピリジン（0.215 ml，2.658 mmol）、次いでジホスゲン（0.107 ml，0.886 mmol）を添加した。反応液を周囲温度で 20 時間攪拌し、そしてジエチルアミン（0.825 ml，7.974 mmol）を添加した。混合液を 4 時間攪拌し、そして酢酸エチルで希釈した。混合液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、ブラインで抽出し、そして  $\text{MgSO}_4$  で乾燥した。混合液を濃縮し、そしてメタノールに溶解し、そして 18 時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー（シリカゲル、97：3：0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ）による精製によって表題の化合物 43 mg（26%）を得た。MS 938 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

30

【実施例 108】

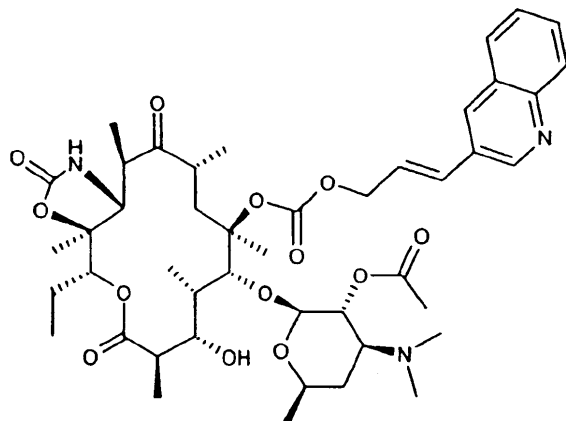
【0367】

炭酸、(3aS, 4R, 7R, 8S, 9S, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR) - 10 - [ [ 2 - O - アセチル - 3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - D - キシロ - ヘキサピラノシル ] オキシ ] - 4 - エチルテトラデカヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3a, 7, 9, 11, 13, 15 - ヘキサメチル - 2, 6, 14 - トリオキソ - 2H - オキサシクロテトラデシノ [ 4, 3 - d ] オキサゾル - 11 - イル (2E) - 3 - (3 - キノリニル) - 2 - プロベニルエステル

40

【0368】

【化 1 4 2】



10

【 0 3 6 9 】

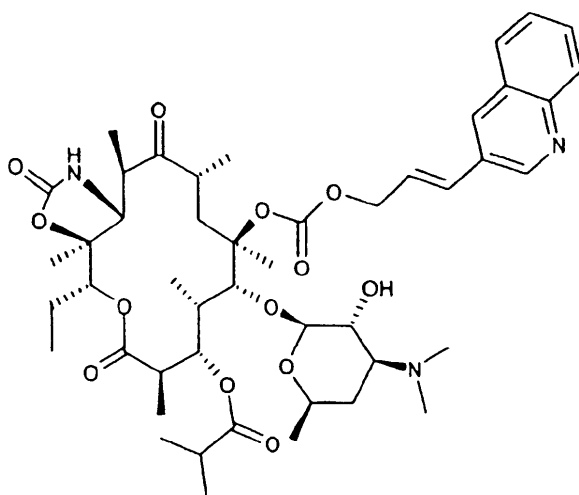
THF (12.0 ml) および DMSO (1.25 ml) 中 (2E) - 3 - (3 - キノリン) - 2 - プロペン - 1 - オール (0.365 g, 1.971 mmol) (参考実施例 26) の混合液に、1, 8 - ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデク - 7 - エン (0.3 ml, 1.971 mmol) を添加した。混合液を 10 分間攪拌し、そして実施例 91 の化合物 (0.5 g, 0.657 mmol) を添加した。混合液を 17 時間攪拌した後、酢酸エチル (20 ml) で希釈し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、ブラインで洗浄し、そして MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、97 : 3 : 0.3 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 320 mg (56%) を得た。MS 854 (M + H)<sup>+</sup> .

20

【実施例 109】

【 0 3 7 0 】

【化 1 4 3】



30

40

### 化合物 85

【 0 3 7 1 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) 中実施例 108 の化合物 (0.1 g, 0.117 mmol) および触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンの混合液に、トリエチルアミン (0.131 ml, 0.938 mmol)、次いで無水イソ酪酸 (0.233 ml, 1.41 mmol) を添加した。混合液を 5 日間攪拌し、そして酢酸エチルで希釈した。混合液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、そして MgSO<sub>4</sub> で乾燥した

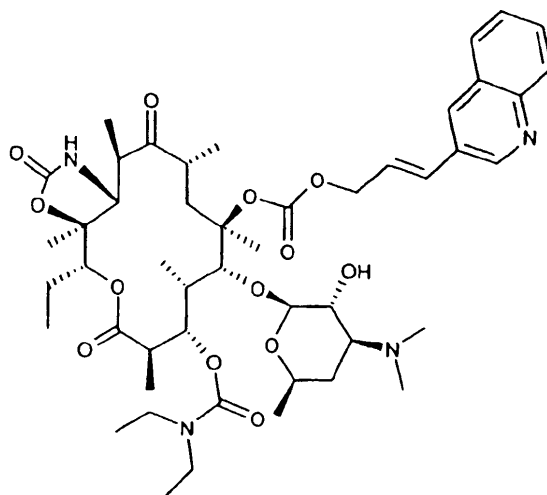
50

。混合液を濃縮し、そして残渣をメタノールに溶解し、そして20時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー（シリカゲル、97：3：0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH）による精製によって表題の化合物69mg（67%）を得た。MS 882（M+H）<sup>+</sup>。

【実施例110】

【0372】

【化144】



10

20

### 化合物86

【0373】

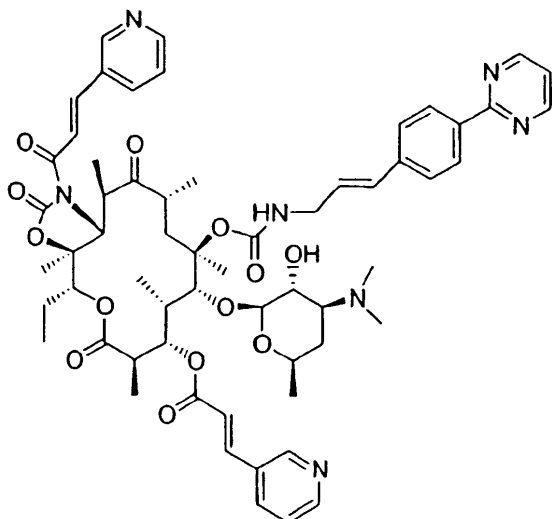
0 においてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（6ml）中実施例108の化合物（0.22g，0.253mmol）および触媒量の4-ジメチルアミノピリジンの混合液に、ピリジン（0.315ml，3.874mmol）、次いでジホスゲン（0.155ml，1.29mmol）を添加した。反応液を周囲温度で20時間攪拌し、そしてジエチルアミン（1.2ml，11.62mmol）を添加した。混合液を4時間攪拌し、そして酢酸エチルで希釈した。混合液を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、ブラインで抽出し、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。混合液を濃縮し、そしてメタノールに溶解し、そして22時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー（シリカゲル、97：3：0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH）による精製によって表題の化合物71mg（30%）を得た。MS 911（M+H）<sup>+</sup>。

30

【実施例111】

【0374】

【化 1 4 5】



化合物 8 7

10

【 0 3 7 5】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (80 mg, 0.09 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジンおよびトランス-3-(3-ピリジル)アクリル酸 (60 mg, 0.40 mmol) の溶液に、1,3-シクロヘキシルカルボジイミド (125 mg, 0.61 mmol) を添加した。反応液を室温で 72 時間攪拌した後、メタノール (5 ml) で希釈し、そして 20 時間攪拌した。次いで、反応液を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 ml) およびブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、96:4:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製によって表題の化合物 45 mg (40%) を得た。MS 1122 (M+Na)<sup>+</sup>。

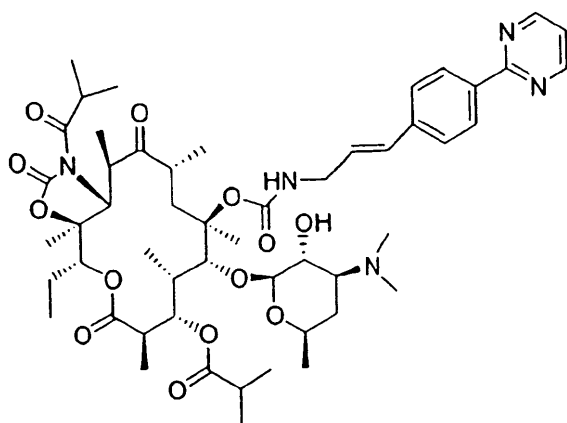
20

【実施例 1 1 2】

【 0 3 7 6】

【化 1 4 6】

30



化合物 8 8

40

【 0 3 7 7】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中実施例 1 の化合物 (65 mg, 0.074 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジン (DMAP) (cat.) の溶液に、トリエチルアミン (0.1 ml, 0.72 mmol) および無水イソ酪酸 (0.1 ml, 0.60 mmol)

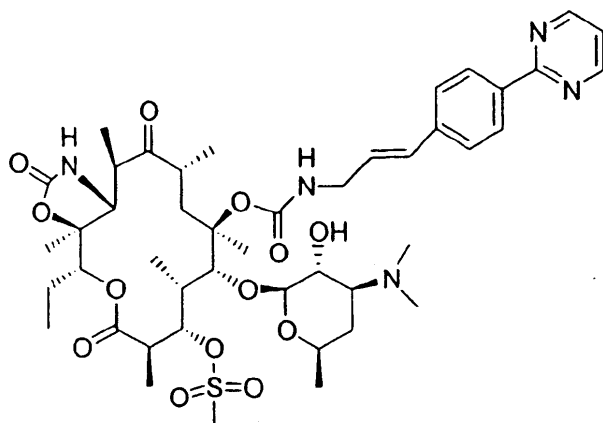
50

)を添加した。反応液を室温で72時間攪拌した後、メタノール(5ml)で希釈し、そして室温で20時間攪拌した。次いで、反応液を酢酸エチル(50ml)で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー(シリカゲル、96:4:0.3ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製によって表題の化合物38mg(53%)を得た。MS 978(M)<sup>+</sup>。

【実施例113】

【0378】

【化147】



### 化合物89

【0379】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml)中実施例1の化合物(47mg, 0.053mmol)および触媒量のDMA Pの溶液に、トリエチルアミン(0.1ml, 0.72mmol)および塩化メタンスルホニル(0.05ml, 0.65mmol)を添加した。反応液を室温で20時間攪拌した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10ml)で反応停止した。混合液を酢酸エチル(50ml)で抽出し、ブライン(10ml)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物をMeOH(5ml)に溶解し、そして室温で16時間攪拌した。濃縮およびクロマトグラフィー(シリカゲル、96:4:0.3ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製によって表題の化合物15mg(31%)を得た。MS 916(M)<sup>+</sup>。

【実施例114】

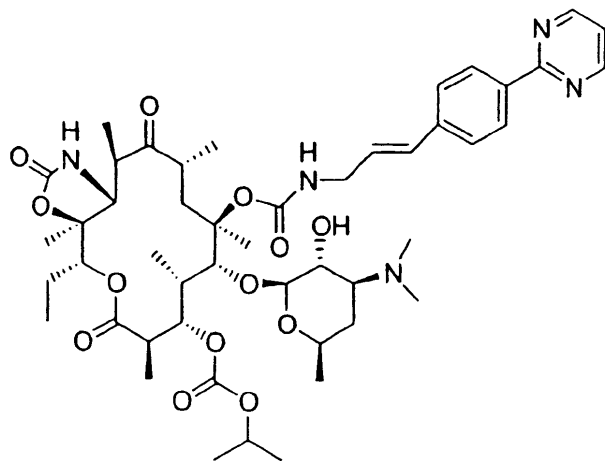
【0380】

10

20

30

## 【化148】



化合物90

10

## 【0381】

0 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) およびピリジン (0.3 ml) 中実施例1の化合物 (60 mg, 0.068 mmol) および触媒量のジメチルアミノピリジンの溶液に、ジホスゲン (0.05 ml, 0.41 mmol) を添加した。反応液を室温に加温し、そして16時間撹拌した。イソプロパノール (0.2 ml) を反応液に添加し、そして混合液をさらに24時間撹拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。有機溶液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (5 ml  $\times$  2)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (5 ml) およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。残渣をメタノール (5 ml) に溶解し、そして室温で72時間撹拌した。濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル、94:6:0.3 ジクロロメタン/メタノール/濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製によって表題の化合物 23 mg (37%) を得た。MS 924 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

20

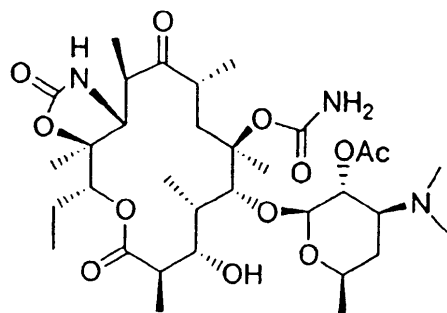
## [参考実施例1]

2H-オキサシクロテトラデシノ[4,3-d]オキサゾール-2,6,14(1H,7H)-トリオン,10-[[2-O-アセチル-3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)-D-キシロ-ヘキソピラノシル]オキシ]-11-[(アミノカルボニル)オキシ]-4-エチルデカヒドロ-8-ヒドロキシ-3a,7,9,11,13,15-ヘキサメチル-, (3aS,4R,7R,8S,9S,10R,11R,13R,15R,15aR)-

30

## 【0382】

## 【化149】



40

## 【0383】

## 段階A

トリエチルアミン (42.0 ml, 301 mmol)、DMAP (0.6 g, 4.9 m

50

mol) および無水酢酸 (28.5 ml, 302 mmol) を、ジクロロメタン (250 ml) 中エリスロマイシン (36.7 g, 50 mmol) の 0 懸濁液に添加した。混合液を室温まで放置して暖め、そして18時間攪拌する。メタノール (10 ml) を添加し、そして攪拌を5分間継続する。混合液をエーテル (750 ml) で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、水およびブライン (各500 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、そして濃縮して、無色泡状物として表題の化合物を得た。この物質をさらなる精製なしに次の段階において使用した。MS 860 (M+H)<sup>+</sup> .

#### 段階 B

ナトリウムヘキサメチルジシラジド (THF 中 1.0 M, 60.0 ml, 60.00 mmol) を、THF (500 ml) 中段階 A からの化合物 (50.0 mmol) の 0 溶液に25分間かけて添加した。0 で2時間後、混合液を水 (250 ml) およびブライン (250 ml) で希釈し、そして酢酸エチル (3 x 250 ml) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、そして濃縮した。この物質をさらなる精製なしに次の段階において使用した。所望ならば、純粋な物質をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) によって得ることができる。MS 800 (M+H)<sup>+</sup> .

#### 段階 C

イソシアン酸トリクロロアセチル (18.0 ml, 151 mmol) を、ジクロロメタン (350 ml) 中段階 B からの化合物 (50 mmol) の 0 溶液に20分間かけて添加した。0 で3時間後、反応をメタノール (30 ml) の添加によって停止し、そして濃縮した。残渣をメタノール (450 ml)、水 (45 ml) およびトリエチルアミン (18 ml) の混合液中に溶解し、2時間加熱還流し、そして濃縮した。残渣を酢酸エチル (500 ml) に溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (250 ml) およびブライン (250 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、そして濃縮した。得られる C-10 エピマーの混合物を 0 において THF (500 ml) に溶解し、そしてカリウム t-ブトキシド (THF 中 1.0 M, 60.0 ml, 60.0 mmol) を5分間かけて添加した。得られる混合液を 0 ~ 15 において6時間攪拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (250 ml) を添加し、THF の大部分を真空除去し、そして得られる溶液を酢酸エチル (3 x 250 ml) で抽出した。合わせた有機抽出液をブライン (250 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、そして濃縮した。この物質をさらなる精製なしに次の段階において使用した。所望ならば、純粋な物質をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) によって得ることができる。MS 844 (M+H)<sup>+</sup> .

#### 段階 D

ジクロロメタン (250 ml) 中段階 C からの化合物 (50 mmol)、トリエチルアミン (13.0 ml, 93.3 mmol) および無水酢酸 (8.8 ml, 93.3 mmol) の溶液を、室温で20時間攪拌した。溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2 x 250 ml) およびブライン (250 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、そして濃縮した。この物質をさらなる精製なしに次の段階において使用した。MS 886 (M+H)<sup>+</sup> .

#### 段階 E

段階 D からの化合物 (50 mmol) を、1.2 N HCl (400 ml) およびエタノール (160 ml) に溶解し、そして室温で20時間攪拌した。混合液を 0 に冷却し、10% NaOH で塩基性にして、酢酸エチル (3 x 300 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (300 ml) およびブライン (300 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 94:6:0.5 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製により無色固形物として表題の化合物 10.4 g (エリスロマイシンに基づいて30%) を得る。MS 686 (M+H)<sup>+</sup> .

[ 参考実施例 2 ]

(2E) - 3 - [ 4 - (2 - ピリミジニル) フェニル ] - プロペニルアルデヒドの製造  
【 0384 】

10

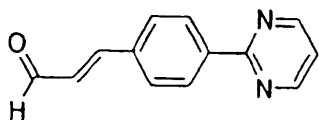
20

30

40

50

## 【化150】



## 【0385】

ジクロロメタン (50 ml) および飽和  $K_2CO_3$  水溶液 (50 ml) 中 4 - (2 - ピリジニル) ベンズアルデヒド (1.83 g, 9.94 mmol, WO9828264 の記載のように製造)、(1,3 - ジオキソラン - 2 - イルメチル) トリフェニルホスホニウムブロミド (6.45 g, 15.02 mmol) および TDA - 1 (3.20 ml, 10.00 mmol) の混合液を 20 時間加熱還流した。層を分離し、そして水層をジクロロメタン (2 x 25 ml) で抽出した。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 ( $MgSO_4$ ) し、そして濃縮した。THF (25 ml) および 10% HCl (25 ml) を添加し、そして混合液を室温で 1 時間攪拌した。混合液を 0 に冷却し、沈殿固形物を濾過によって除去し、水で洗浄し、そして風乾した。2 - プロパノールからの再結晶化により明黄色固体としての表題の化合物 1.20 g (57%) を得た。MS 211 (M + H)<sup>+</sup>.

10

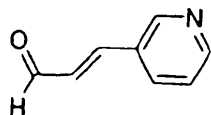
## [ 参考実施例 3 ]

(2E) - 3 - (3 - ピリジル) プロベニルアルデヒドの製造

## 【0386】

20

## 【化151】



## 【0387】

## 段階 A :

0 において MeOH (35 ml) 中 3 - (3 - ピリジル) アクリル酸 (1.0 g, 6.7 mmol) 溶液に  $SOCl_2$  (0.15 ml, 2.05 mmol) を添加した。反応液を徐々に室温まで温め、そして 16 時間攪拌した。次いで、溶液を濃縮し、そして飽和  $NaHCO_3$  水溶液で中和した。混合液を  $CH_2Cl_2$  (100 ml) で抽出し、そして得られる溶液を飽和  $NaCl$  水溶液で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥し、そして濃縮した。

30

## 【0388】

## 段階 B :

- 78 において  $CH_2Cl_2$  (50 ml) 中段階 A からの粗生成物 (1.02 g, 6.3 mmol) の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム ( $CH_2Cl_2$  中 1.0 M, 16 ml) を添加した。反応液を - 78 で 10 分間攪拌した後、MeOH (5 ml)、次いで 2.5 N NaOH 水溶液 (50 ml) で反応停止した。混合液を  $CH_2Cl_2$  (50 ml x 2) で抽出した。得られる溶液を飽和  $NaCl$  水溶液で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥し、そして濃縮した。

40

## 【0389】

## 段階 C :

$CH_2Cl_2$  (20 ml) 中段階 B からの粗生成物 (0.5 g, 3.8 mmol) の溶液に、 $MnO_2$  (2.5 g) を添加した。混合液を室温で 16 時間攪拌した。濾過、濃縮およびクロマトグラフィー (シリカゲル, 98 : 2 ジクロロメタン / メタノール) による精製によって白色固体としての表題の化合物 0.37 g (42%) を得た。MS 134 (M + H)<sup>+</sup>.

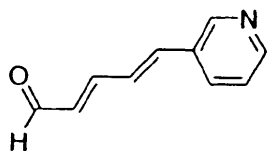
## [ 参考実施例 4 ]

トランス, トランス - 5 - (3 - ピリジル) - 2, 4 - ペンタジエニルアルデヒドの製造

50

【0390】

【化152】



【0391】

段階 A :

ベンゼン中参考実施例 3 からの化合物 ( 1 . 0 g , 7 . 5 m m o l ) および ( カルボエトキシメチレン ) トリフェニルホスホラン ( 3 . 4 g , 9 . 8 m m o l ) の溶液を室温で 5 時間攪拌した。次いで、混合液を濃縮し、そしてクロマトグラフィー ( シリカゲル , 9 7 : 3 ジクロロメタン / メタノール ) によって精製した。

10

【0392】

段階 B :

- 7 8 において  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 5 0 m l ) 中段階 A からの化合物 ( 7 . 5 m m o l ) の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム ( ヘキサン中 1 . 0 M 溶液 , 2 0 m l ) を添加した。反応液を - 7 8 で 3 0 分間攪拌した後、 $\text{MeOH}$  ( 5 m l ) 、次いで 2 . 5 N  $\text{NaOH}$  水溶液 ( 7 0 m l ) で反応停止した。混合液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 0 0 m l x 2 ) で抽出し、そして得られる溶液を飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー ( シリカゲル , 9 6 : 4 ジクロロメタン / メタノール ) による精製によってオフホワイト固体としての所望の化合物 0 . 6 7 g ( 5 5 % ) を得た。

20

段階 C :

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 4 0 m l ) 中段階 B からの化合物 ( 0 . 6 7 g , 4 . 2 m m o l ) および  $\text{MnO}_2$  ( 6 . 0 g ) の溶液を室温で 1 6 時間攪拌した。濾過、濃縮およびクロマトグラフィー ( シリカゲル , 9 7 : 3 ジクロロメタン / メタノール ) による精製によってオフホワイト固体としての表題の化合物 0 . 5 5 g ( 8 3 % ) を得た。MS 1 6 0 (  $\text{M} + \text{H}$  ) <sup>+</sup> .

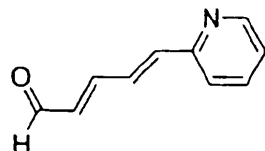
30

[ 参考実施例 5 ]

トランス , トランス - 5 - ( 2 - ピリジル ) - 2 , 4 - ペンタジエニルアルデヒドの製造

【0393】

【化153】



40

【0394】

段階 A :

0 において  $\text{THF}$  ( 1 0 0 m l ) 中 4 - ホスホクロトン酸トリエチル ( 3 . 5 m l , 1 5 . 8 m m o l ) 溶液に  $\text{NaHMDS}$  (  $\text{THF}$  中 1 . 0 M 溶液 , 1 4 . 7 m l ) を添加した。溶液を 0 で 2 0 分間攪拌した後、2 - ピリジンカルボキシアリド ( 1 . 0 m l , 1 0 . 5 m m o l ) を添加した。反応液を 0 で 1 . 5 時間維持した後、 $\text{H}_2\text{O}$  で反応停止した。混合液を  $\text{EtOAc}$  ( 1 0 0 m l ) で抽出し、そして得られる溶液を飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー ( シリカゲル , 9 8 . 5 : 1 . 5 ジクロロメタン / メタノール ) によって精製して所望の化合物 1 . 7 g ( 7 9 % ) を得た。

50

## 【0395】

## 段階B:

-78において $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) 中段階Aからの化合物 (1.7 g, 8.4 mmol) の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (ヘキサン中1.0 M溶液, 25 ml) を添加した。反応液を-78で25分間攪拌した後、 $\text{MeOH}$  (5 ml)、次いで2.5 N  $\text{NaOH}$  水溶液 (50 ml) で反応停止した。混合液を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml  $\times$  2) で抽出し、そして得られる溶液を飽和 $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄 (シリカゲル, 96:4 ジクロロメタン/メタノール) によって黄色オイルとしての所望の化合物 1.3 g (96%) を得た。

## 【0396】

## 段階C:

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 ml) 中段階Bからの化合物 (1.3 g, 8.1 mmol) および $\text{MnO}_2$  (8.0 g) の溶液を室温で16時間攪拌した。濾過、濃縮およびクロマトグラフィ (シリカゲル, 98.5:1.5 ジクロロメタン/メタノール) による精製によって黄色固体としての表題の化合物 0.9 g (70%) を得た。MS 160 (M+H)<sup>+</sup> .

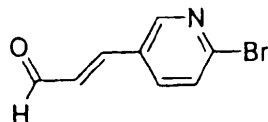
10

## [参考実施例6]

トランス-3-[5-(2-プロモピリジル)プロベニルアルデヒドの製造

## 【0397】

## 【化154】



20

## 【0398】

塩化2-プロピルマグネシウム (THF中2.0 M、5.00 ml, 10.00 mmol) を室温においてTHF (5.0 ml) 中2,5-ジプロモピリジン (2.37 g, 10.00 mmol) 溶液に添加した。得られる褐色懸濁液を1時間攪拌し、次いで0に冷却した。3-ジメチルアミノアクロレイン (95%, 1.30 ml, 12.36 mmol) を添加し、そして混合液を室温まで温め、2時間攪拌した。2 N  $\text{HCl}$  を添加し、そして5分後に混合液を0に冷却した。沈殿した固形物を濾過によって除去し、そして酢酸エチル (75 ml) と10%  $\text{NaOH}$  (25 ml) 間に分配した。酢酸エチル層をブライン (25 ml) で洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、そして濃縮した。酢酸エチルからの再結晶化により輝く褐色フレークとしての表題の化合物 550 mg (26%) を得た。MS 212 (M+H)<sup>+</sup> .

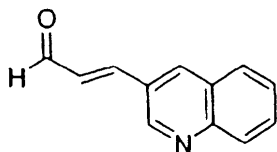
30

## [参考実施例7]

トランス-3-(3-キノリン)プロベニルアルデヒドの製造

## 【0399】

## 【化155】



40

## 【0400】

ジクロロメタン (90 ml) および飽和 $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液 (9 ml) 中3-キノリンカルボキシアルデヒド (2.8 g, 17.8 mmol)、(1,3-ジオキソラン-2-イルメチル)トリフェニルホスホニウムプロミド (11.5 g, 26.8 mmol) およびTDA-1 (5.7 ml, 17.8 mmol) の混合液を6時間加熱還流した。層を分離し、そして水層をジクロロメタン (2  $\times$  50 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (5

50

0 ml) およびブライン (50 ml) で洗浄し、乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、そして濃縮した。THF (50 ml) および 10% HCl (50 ml) を添加し、そして混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を 0 に冷却し、10% NaOH で塩基性にしてエチル  $CH_2Cl_2$  ( $2 \times 50 ml$ ) で抽出した。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 ( $MgSO_4$ ) し、そして濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル, 98.5 : 1.5 ジクロロメタン/メタノール) によって精製して黄色固体としての表題の化合物 2.6 g (80%) を得た。MS 184 ( $M+H$ )<sup>+</sup> .

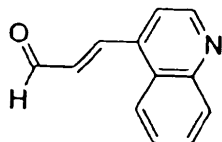
[ 参考実施例 8 ]

トランス - 3 - ( 4 - キノリン ) プロベニルアルデヒドの製造

【 0 4 0 1 】

10

【 化 1 5 6 】



【 0 4 0 2 】

表題の化合物は、参考実施例 7 の 3 - キノリンカルボキシアルデヒドを 4 - キノリンカルボキシアルデヒドと置き換えることによって参考実施例 7 と類似の操作によって製造した。MS 184 ( $M+H$ )<sup>+</sup> .

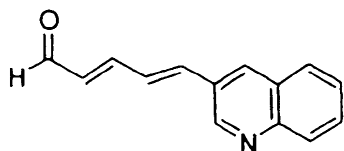
20

[ 参考実施例 9 ]

トランス, トランス - 5 - キノリン - 3 - イル - ペンタ - 2 , 4 - ジエナールの製造

【 0 4 0 3 】

【 化 1 5 7 】



30

【 0 4 0 4 】

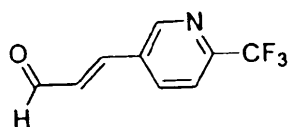
表題の化合物は、参考実施例 5 の 2 - ピリジンカルボキシアルデヒドを 3 - キノリンカルボキシアルデヒドと置き換えることによって参考実施例 5 と類似の操作によって製造した。MS 210 ( $M+H$ )<sup>+</sup> .

[ 参考実施例 10 ]

3 - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル ) - プロペナールの製造

【 0 4 0 5 】

【 化 1 5 8 】



40

【 0 4 0 6 】

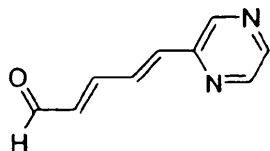
表題の化合物は、参考実施例 7 の 3 - キノリンカルボキシアルデヒドを 6 - トリフルオロメチル - 3 - ピリジンカルボキシアルデヒドと置き換えることによって参考実施例 7 と類似の操作によって製造した。MS 202 ( $M+H$ )<sup>+</sup> .

[ 参考実施例 11 ]

5 - ピラジン - 2 - イル - ペンタ - 2 , 4 - ジエナールの製造

【 0 4 0 7 】

## 【化159】



## 【0408】

表題の化合物は、参考実施例5の2-ピリジンカルボキシアルデヒドを2-ピラジンカルボキシアルデヒドと置き換えることによって参考実施例5と類似の操作によって製造した。MS 161 (M+H)<sup>+</sup> .

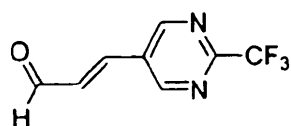
10

## [参考実施例12]

3-(2-トリフルオロメチル-ピリミジン-5-イル)-プロペナルの製造

## 【0409】

## 【化160】



## 【0410】

表題の化合物は、参考実施例7の3-キノリンカルボキシアルデヒドを2-トリフルオロメチル-5-ピリミジンカルボキシアルデヒド(WO0066566に記載のように製造)と置き換えることによって参考実施例7と類似の操作によって製造した。MS 203 (M+H)<sup>+</sup> .

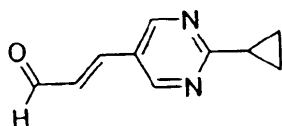
20

## [参考実施例13]

3-(2-シクロプロピル-ピリミジン-5-イル)-プロペナルの製造

## 【0411】

## 【化161】



30

## 【0412】

## 段階A:

-78においてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(35ml)中3-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)アクリル酸エチル(WO0066566に記載のように製造)(0.77g, 3.5mmol)の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム(ヘキサン中1.0M溶液, 9ml)を添加した。反応液を-78で30分間攪拌した後、MeOH(5ml)、次いで2.5N NaOH水溶液(20ml)で反応停止した。混合液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml x 4)で抽出し、そして得られる有機溶液を飽和NaCl水溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして濃縮した。

40

## 【0413】

## 段階B:

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml)中段階Aからの粗生成物およびMnO<sub>2</sub>(2g)の溶液を室温で16時間攪拌した。濾過、濃縮およびクロマトグラフィー(シリカゲル, 98:2ジクロロメタン/メタノール)による精製によって黄色固体としての表題の化合物0.32g(52%)を得た。MS 175 (M+H)<sup>+</sup> .

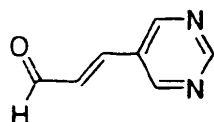
## [参考実施例14]

3-(ピリミジン-5-イル)-プロペナルの製造

50

【0414】

【化162】



【0415】

表題の化合物は、参考実施例13の3-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)アクリル酸エチルを3-(5-ピリミジニル)アクリル酸エチル(WO0066566に記載のように製造)と置き換えることによって参考実施例13と類似の操作によって製造した。MS 135 (M+H)<sup>+</sup> .

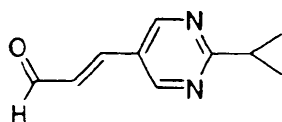
10

[参考実施例15]

3-(2-イソプロピル-ピリミジン-5-イル)-プロペナールの製造

【0416】

【化163】



20

【0417】

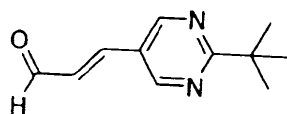
表題の化合物は、参考実施例13の3-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)アクリル酸エチルを3-(2-イソプロピル-ピリミジン-5-イル)アクリル酸エチル(WO0066566に記載のように製造)と置き換えることによって参考実施例13と類似の操作によって製造した。MS 177 (M+H)<sup>+</sup> .

[参考実施例16]

3-(2-tert-ブチル-ピリミジン-5-イル)-プロペナールの製造

【0418】

【化164】



30

【0419】

表題の化合物は、参考実施例13の3-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)アクリル酸エチルを3-(2-tert-ブチル-ピリミジン-5-イル)アクリル酸エチル(WO0066566に記載のように製造)と置き換えることによって参考実施例13と類似の操作によって製造した。MS 191 (M+H)<sup>+</sup> .

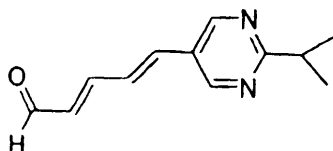
[参考実施例17]

5-(2-イソプロピル-ピリミジン-5-イル)-ペンタ-2,4-ジエナールの製造

40

【0420】

【化165】



【0421】

50

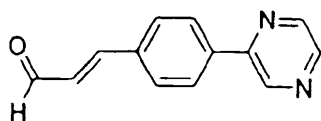
表題の化合物は、参考実施例 5 の 2 - ピリミジンカルボキシアリドを 3 - ( 2 - イソプロピル - ピリミジン - 5 - イル ) - プロベナルと置き換えることによって参考実施例 5 と類似の操作によって製造した。MS 203 (M+H)<sup>+</sup> .

[ 参考実施例 1 8 ]

( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - ピラジニル ) フェニル ] - プロベニルアルデヒドの製造

【 0 4 2 2 】

【 化 1 6 6 】



10

【 0 4 2 3 】

段階 A :

1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 ( 2 0 m l ) およびエタノール ( 1 0 m l ) を、トルエン ( 4 0 m l ) 中 2 - クロロピラジン ( 2 . 3 0 g , 2 0 . 0 6 m m o l )、4 - ホルミルフェニルボロン酸 ( 3 . 9 0 g , 2 6 . 0 1 m m o l ) および [ 1 , 4 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) ブタン ] パラジウム ( I I ) ジクロリド ( 0 . 6 0 g , 0 . 9 9 m m o l ) の溶液に添加し、そして混合液を 1 8 時間加熱還流した。冷却反応混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、そして濃縮した。クロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub> , 4 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル ) による精製によって 4 - ピラジニルベンズアルデヒド 1 . 5 6 g ( 4 2 % ) を得た。

20

【 0 4 2 4 】

段階 B :

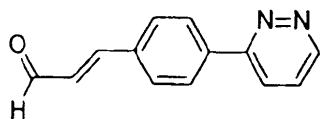
表題の化合物は、参考実施例 2 の 4 - ( 2 - ピリミジニル ) - ベンズアルデヒドを 4 - ピラジニルベンズアルデヒドと置き換えることによって参考実施例 2 と類似の操作によって製造した。MS 211 (M+H)<sup>+</sup> .

[ 参考実施例 1 9 ]

( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 6 - ピリダジニル ) フェニル ] プロベニルアルデヒドの製造

【 0 4 2 5 】

【 化 1 6 7 】



30

【 0 4 2 6 】

表題の化合物は、参考実施例 1 8 の 2 - クロロピラジンを 3 - クロロピリダジン ( W O 9 7 2 4 1 2 4 に記載のように製造 ) と置き換えることによって参考実施例 1 8 と類似の操作によって製造した。MS 211 (M+H)<sup>+</sup> .

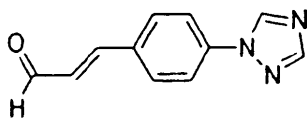
[ 参考実施例 2 0 ]

( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - ( 1 , 2 , 4 - トリアゾール ) フェニル ) ] プロベニルアルデヒドの製造

40

【 0 4 2 7 】

【 化 1 6 8 】



【 0 4 2 8 】

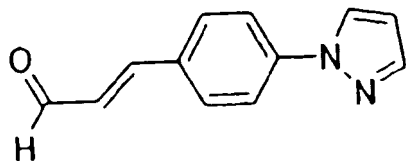
表題の化合物は、参考実施例 2 の 4 - ( 2 - ピリミジニル ) - ベンズアルデヒドを 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) ベンズアルデヒド ( J . M e d C h e m )

50

. 1998, 41, 2390に記載のように製造)と置き換えることによって参考実施例2と類似の操作によって製造した。MS 200 (M+H)<sup>+</sup> .

[参考実施例21]

(2E)-3-[4-(1H-ピラゾール)フェニル]-プロペニルアルデヒドの製造  
【0429】  
【化169】



10

【0430】

ジクロロメタン(50ml)および飽和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(50ml)中4-(1H-ピラゾル-1-イル)ベンズアルデヒド(J. Med Chem. 1998, 41, 2390に記載のように製造)(1.65g, 9.58mmol)、(1,3-ジオキソラン-2-イルメチル)トリフェニルホスホニウムプロミド(6.45g, 15.02mmol)およびTDA-1(3.20ml, 10.00mmol)の混合液を20時間加熱還流した。層を分離し、そして水層をジクロロメタン(2x25ml)で抽出した。合わせた有機層を水(50ml)およびブライン(50ml)で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、そして濃縮した。THF(25ml)および10%HCl(25ml)を添加し、そして混合液を室温で1時間撹拌した。混合液を0℃に冷却し、10%NaOHで塩基性にして、酢酸エチル(3x25ml)で希釈した。合わせた有機相を水(50ml)およびブライン(50ml)で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、そして濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 3:1ヘキサン/酢酸エチル)による精製によって黄色固形物として表題の化合物1.69g(89%)を得た。MS 199 (M+H)<sup>+</sup> .

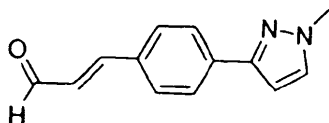
20

[参考実施例22]

(2E)-3-{4-[3-(1H-メチルピラゾール)フェニル]}プロペニルアルデヒドの製造

【0431】

【化170】



30

【0432】

表題の化合物は、参考実施例2の4-(2-ピリミジニル)-ベンズアルデヒドを4-(1-メチル-1H-ピラゾル-3-イル)ベンズアルデヒド(J. Med Chem. 1998, 41, 2390に記載のように製造)と置き換えることによって参考実施例2と類似の操作によって製造した。MS 213 (M+H)<sup>+</sup> .

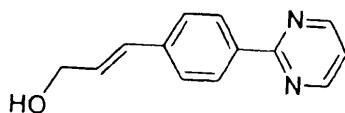
40

[参考実施例23]

3-(4-ピリミジン-2-イル-フェニル)プロパ-2-エン-1-オールの製造

【0433】

【化171】



【0434】

DIBAL(THF中1.0M, 18.0ml)をジクロロメタン(100ml)中(

50

2 E) - 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロペナール ( 2 . 5 0 g , 1 1 . 8 9 m m o l , 参考実施例 2 に記載のように製造 ) の - 7 8 懸濁液に 1 0 分かけて添加した。得られる懸濁液を - 7 8 で 3 0 分間攪拌し、メタノール ( 2 m l ) を注意して添加し、そして攪拌を - 7 8 で 5 分間継続した。混合液を 1 0 % クエン酸水溶液 ( 3 0 0 m l ) およびジクロロメタン ( 2 0 0 m l ) の混合液に注入し、そして 1 時間攪拌させた。有機層を分離し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( 2 0 0 m l ) およびブライン ( 2 0 0 m l ) で洗浄し、乾燥 (  $\text{MgSO}_4$  ) し、セライトをとおして濾過し、そして濃縮した。得られる物質をエーテルとともに粉碎し、そして真空乾燥して表題の化合物 2 . 0 8 g ( 8 2 % ) を得た。MS 213 ( M + H ) <sup>+</sup> .

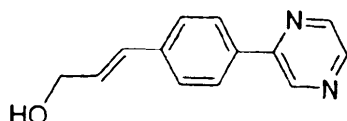
[ 参考実施例 2 4 ]

10

3 - ( 4 - ( 2 - ピラジニル ) フェニル ) プロブ - 2 - エン - 1 - オールの製造

【 0 4 3 5 】

【 化 1 7 2 】



【 0 4 3 6 】

ホウ水素化ナトリウム ( 9 0 m g , 2 . 3 8 m m o l ) を室温の水浴中に維持したエタノール ( 5 m l ) 中 ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 3 - ピラジニル ) フェニル ] - 2 - プロペナール ( 4 0 0 m g , 1 . 9 0 m m o l , 参考実施例 1 8 に記載のように製造 ) の懸濁液に添加した。20分後、反応液を水 ( 1 0 m l ) で停止し、10分間攪拌させ、次いでエタノールを濃縮除去した。固形物を濾過によって除去し、水で洗浄し、そして真空乾燥して表題の化合物 3 6 0 m g ( 8 9 % ) を得た。MS 213 ( M + H ) <sup>+</sup> .

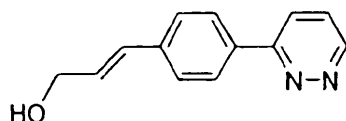
20

[ 参考実施例 2 5 ]

3 - ( 4 - ( 2 - ピリダジニル ) フェニル ) プロブ - 2 - エン - 1 - オールの製造

【 0 4 3 7 】

【 化 1 7 3 】



30

【 0 4 3 8 】

表題の化合物は、参考実施例 2 4 の 3 - ( 4 - ( 2 - ピラジニル ) フェニル ) プロペニルアルデヒドを 3 - ( 4 - ( 2 - ピリダジニル ) フェニル ) プロペニルアルデヒド ( 参考実施例 1 9 に記載のように製造 ) と置き換えることによって参考実施例 2 4 と類似の操作によって製造した。MS 213 ( M + H ) <sup>+</sup> .

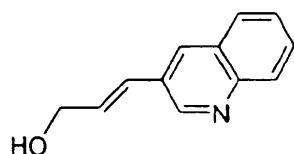
[ 参考実施例 2 6 ]

( 2 E ) - 3 - ( 3 - キノリン ) - 2 - プロペン - 1 - オールの製造

【 0 4 3 9 】

40

【 化 1 7 4 】



【 0 4 4 0 】

表題の化合物は、参考実施例 2 4 の 3 - ( 4 - ( 2 - ピラジニル ) フェニル ) プロペニルアルデヒドをトランス - 3 - ( 3 - キノリン ) プロペニルアルデヒド ( 参考実施例 7 に記載のように製造 ) と置き換えることによって参考実施例 2 4 と類似の操作によって製造

50

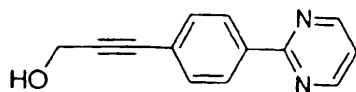
した。MS 186 (M+H)<sup>+</sup> .

[ 参考実施例 27 ]

3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロピン - 1 - オールの製造

【 0 4 4 1 】

【 化 1 7 5 】



【 0 4 4 2 】

10

段階 A :

ピロリジン ( 100 ml ) 中 4 - ヨードフェニルボロン酸 ( 19.8 g , 80.0 mmol ) および Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 0.93 mg , 0.80 mmol ) の溶液を室温で 5 分間攪拌した。得られる溶液を 0 に冷却し、次いでプロパルギルアルコール ( 9.4 ml , 161.5 mmol ) を添加した。反応液を 0 で 1 時間攪拌した後、室温まで温め、そして 18 時間攪拌した。混合液を濃縮し、そして残渣を 2 N NaOH ( 200 ml ) に溶解した。水溶液を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 100 ml x 2 ) で洗浄した後、0 に冷却し、そして 10 % HCl 水溶液で酸性にした。得られる混合液を濾過し、そして固形物を H<sub>2</sub>O で洗浄し、そして真空乾燥した。

【 0 4 4 3 】

20

段階 B :

DME ( 28 ml ) 中 2 - プロモピリミジン ( 1.0 g , 6.29 mmol ) および Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 0.22 g , 0.19 mmol ) の溶液を室温で 10 分間攪拌した後、H<sub>2</sub>O ( 25 ml ) 中 NaHCO<sub>3</sub> ( 1.58 g , 18.81 mmol ) および段階 A からの化合物 ( 1.32 g , 7.5 mmol ) のスラリーを添加した。反応液を 4 時間加熱還流した。次いで、混合液を室温まで冷却し、そして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 100 ml ) および H<sub>2</sub>O ( 100 ml ) で希釈した。水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 25 ml ) で抽出した。有機層を合わせ、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。クロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub> , 3 : 2 ヘキサン / 酢酸エチル ) による精製によって淡黄色固体として表題の化合物 1.04 ( 7 % ) を得た。MS 211 (M+H)<sup>+</sup> .

30

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/US 03/16617
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07H17/08 A61K31/70 A61P31/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07H A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 11651 A (ABBOTT LAB) 11 March 1999 (1999-03-11) cited in the application the whole document ---	1-23
Y	WO 02 12260 A (CHEN YAN ; PFIZER PROD INC (US); SU WEI GUO (US)) 14 February 2002 (2002-02-14) cited in the application the whole document ---	1-23
Y	WO 99 21869 A (SUGIMOTO TOMOHIRO ; ISHII TAKA AKI (JP); MATSURA AKIKO (JP); ASAKA T) 6 May 1999 (1999-05-06) cited in the application the whole document ---	1-23
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search  8 August 2003		Date of mailing of the international search report  22/08/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Scott, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 03/16617

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 21870 A (SUGIMOTO TOMOHIRO ;ISHII TAKAAKI (JP); MATSURA AKIKO (JP); ASAKA T) 6 May 1999 (1999-05-06) cited in the application the whole document -----	1-23

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 03/16617**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 15-22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 03/16617

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9911651	A	11-03-1999	AU 8925398 A	22-03-1999
			CA 2301642 A1	11-03-1999
			EP 1027360 A2	16-08-2000
			JP 2001515844 T	25-09-2001
			WO 9911651 A2	11-03-1999
			ZA 9807689 A	24-02-1999
WO 0212260	A	14-02-2002	AU 7271901 A	18-02-2002
			BR 0112863 A	01-07-2003
			CA 2419044 A1	14-02-2002
			EP 1307468 A1	07-05-2003
			WO 0212260 A1	14-02-2002
			US 2002115621 A1	22-08-2002
WO 9921869	A	06-05-1999	AU 9649598 A	17-05-1999
			WO 9921869 A1	06-05-1999
			ZA 9809835 A	05-05-1999
WO 9921870	A	06-05-1999	AU 9649698 A	17-05-1999
			WO 9921870 A1	06-05-1999
			ZA 9809830 A	04-05-1999

## フロントページの続き

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 マシーラグ, マーク・ジエイ

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 7 6 ブランチバーグ・セネカトレイル 8

(72) 発明者 マリネリ, プレット・エイ

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 6 2 0 ハミルトン・ハースドライブ 7

(72) 発明者 ズー, ピン

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 4 4 ヒルズボロ・シモンソンレーン 1 2

Fターム(参考) 4C057 BB02 CC03 DD01 KK12

4C086 AA01 AA02 AA03 EA13 MA01 MA04 NA03 ZB35