

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6840090号
(P6840090)

(45) 発行日 令和3年3月10日 (2021.3.10)

(24) 登録日 令和3年2月18日 (2021.2.18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 493/22 (2006.01)

C O 7 D 493/22

C O 7 F 9/6561 (2006.01)

C O 7 F 9/6561 Z

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/352 (2006.01)

A 6 1 K 31/352

C O 7 B 61/00 (2006.01)

C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 24 (全 204 頁)

(21) 出願番号 特願2017-558008 (P2017-558008)
 (86) (22) 出願日 平成28年5月9日 (2016.5.9)
 (65) 公表番号 特表2018-516885 (P2018-516885A)
 (43) 公表日 平成30年6月28日 (2018.6.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/031546
 (87) 国際公開番号 W02016/179607
 (87) 国際公開日 平成28年11月10日 (2016.11.10)
 審査請求日 令和1年5月7日 (2019.5.7)
 (31) 優先権主張番号 62/291, 918
 (32) 優先日 平成28年2月5日 (2016.2.5)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/158, 506
 (32) 優先日 平成27年5月7日 (2015.5.7)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 506137147
 エーザイ・アール・アンド・ディー・マネ
 ジメント株式会社
 東京都文京区小石川四丁目6番10号
 (74) 代理人 100087642
 弁理士 古谷 聡
 (74) 代理人 100082946
 弁理士 大西 昭広
 (74) 代理人 100121061
 弁理士 西山 清春
 (74) 代理人 100195693
 弁理士 細井 玲

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ハリコンドリンマクロライドの合成に有用な大環状化反応および中間体および他のフラグメント

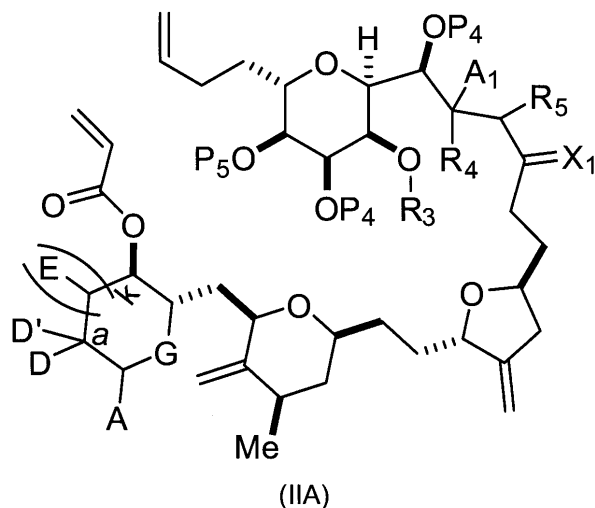
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ハリコンドリンマクロライドの合成における大環状中間体を調製する方法であって、前記方法は非大環状中間体において大環状化反応を行うことを含み、前記大環状化反応は、ハリコンドリンマクロライドの構造における C. 2-C. 3 結合の形成により前記大環状中間体を生成し、ここで前記大環状化反応を行うことは、前記非大環状中間体をオレフィンメタセシス触媒と接触させることを含み、

ここで前記非大環状中間体は、式 (I I A) の化合物

【化 5】



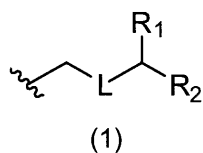
10

またはその塩またはその互変異性体であり、
ここで

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または O P₁ であり、ただし D および D' の 1 つのみが O P₁ であり、ここで P₁ は H、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；A は式 (1) の基または C 1 - 6 飽和もしくは C 2 - 6 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q₁ からなる群から独立して選択される 1 から 10 個の置換基を有し、式 (1) の基は以下の構造を有し：

20

【化 6】



30

ここで

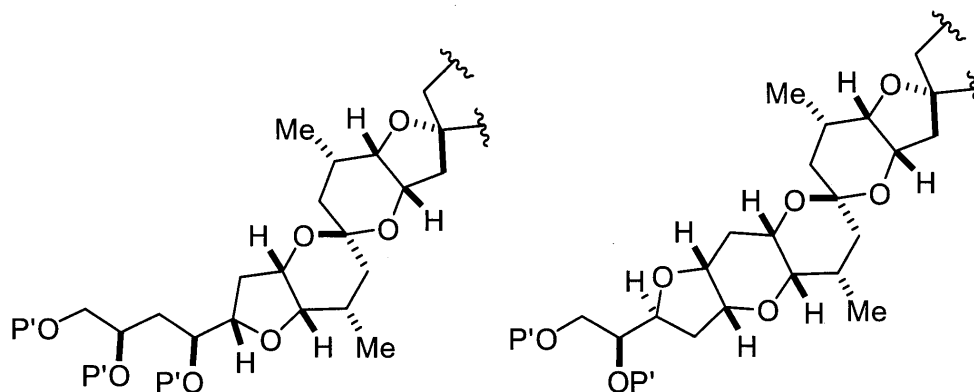
L は - (C H (O P₂)) -、- (C (O H) (O P₂)) - または - C (O) - であり；

R₁ は H であり、または R₁ および P₁ は合わさって結合を形成し；

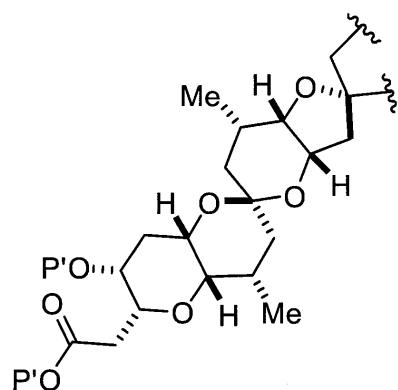
R₂ は H または - (C H₂)_n O P₃ であり、そして P₂ および P₃ の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P₂ および P₃ は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニル-ジオキソもしくはシリレン-ジオキソを形成し；あるいは R₂ および P₂ は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

40

【化 7】



および



ここで各 P' は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり；
 E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；
 G は、 O であり；
 各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 $NR_B R_A$ 、 NR_B 、 $(CO)R_A$ 、 $NR_B (CO) (CO)R_A$ 、 $NR_A (CO) NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) OR_A$ 、 $(CO) OR_A$ 、 $O (CO) R_A$ 、 $(CO) NR_B R_A$ 、または $O (CO) NR_B R_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロシアリール、アルコシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカルーアルキルであり；

k は 0 または 1 であり；

n は 0、1、または 2 であり；

A_1 および R_4 は合わさってオキソを形成し、 R_3 は H またはヒドロキシル保護基であり、そして R_5 は H であり；

あるいは

A_1 は H または OP'' であり、ここで P'' は H またはヒドロキシル保護基であり、そして：

(i) R_3 は H もしくはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、

または

(ii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 は H もしくは OP'' であり；

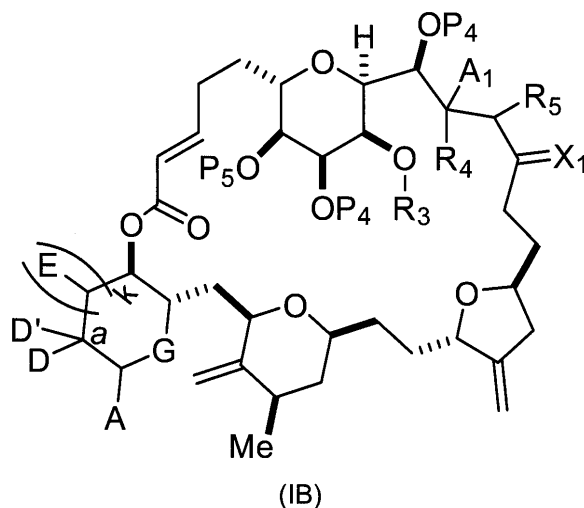
各 P_4 は独立して H またはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 はオキソであり、ま

たは X_1 は、それが付く炭素原子と一緒にあって $-(CH(OP^Y))-$ であり、ここで P^Y は、H または ヒドロキシル保護基であり；あるいは P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成し；そして

P_5 は、H または ヒドロキシル保護基であり；そして

ここでハリコンドリンマクロライドの合成における前記大環状中間体は、式 (IB) の化合物

【化 8】



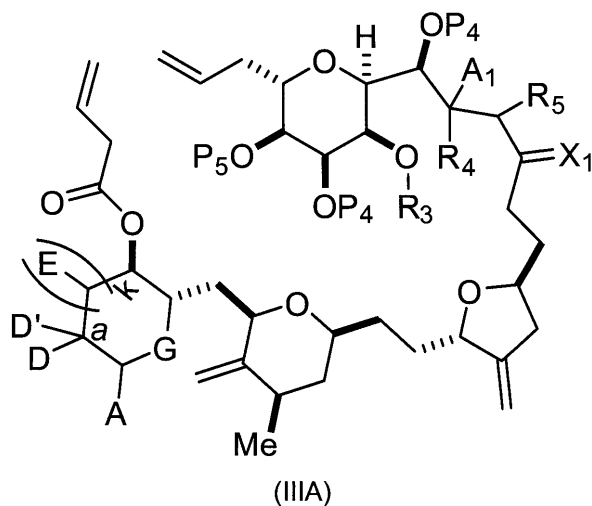
ここで、各記号の定義は、式 (IIA) と同じであり、またはその塩またはその互変異性体である、方法。

【請求項 2】

ハリコンドリンマクロライドの合成における大環状中間体を調製する方法であって、前記方法は非大環状中間体において大環状化反応を行うことを含み、前記大環状化反応は、ハリコンドリンマクロライドの構造における C. 3-C. 4 結合の形成により前記大環状中間体を生成し、ここで前記大環状化反応を行うことは、前記非大環状中間体をオレフィン

ここで前記非大環状中間体は、式 (IIIA) の化合物

【化 9】

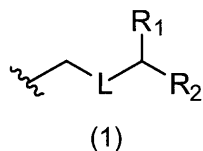


またはその塩またはその互変異性体であり、

ここで

DおよびD'の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、またはOP₁であり、ただしDおよびD'の1つのみがOP₁であり、ここでP₁はH、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；Aは式(1)の基またはC1-6飽和もしくはC2-6不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、およびQ₁からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

【化10】



10

ここで

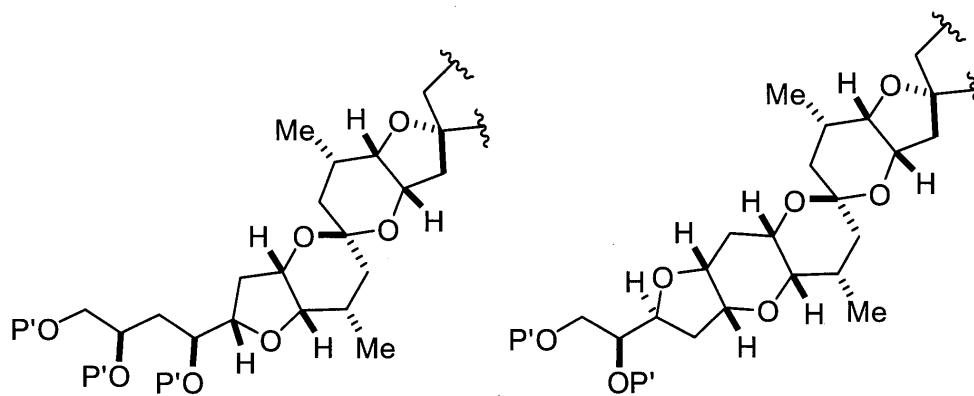
Lは-(CH(OP₂))-、-(C(OH)(OP₂))-または-C(O)-であり；

R₁はHであり、またはR₁およびP₁は合わさって結合を形成し；

R₂はHまたは-(CH₂)_nOP₃であり、そしてP₂およびP₃の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、またはP₂およびP₃は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいはR₂およびP₂は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

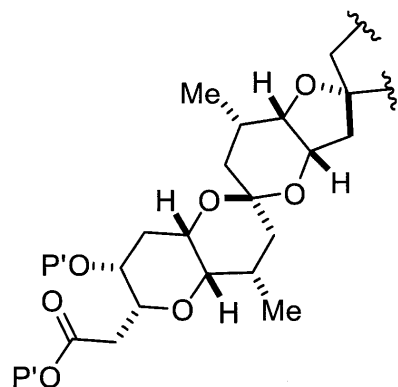
20

【化11】



30

および



40

50

ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、Oであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカルーアルキルであり；

k は0または1であり；

n は0、1、または2であり；

A_1 および R_4 は合わさってオキソを形成し、 R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして R_5 はHであり；

あるいは

A_1 はHまたは OP'' であり、ここで P'' はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして：

(i) R_3 はHもしくはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、

または

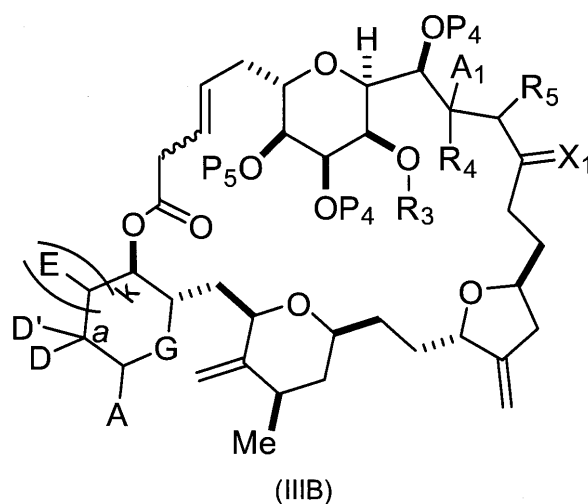
(ii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHもしくは OP'' であり；

各 P_4 は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 はオキソであり、または X_1 は、それが付く炭素原子と一緒になって $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y は、Hまたはヒドロキシル保護基であり；あるいは P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒になって、合わさってケタールを形成し；そして

P_5 は、Hまたはヒドロキシル保護基であり；そして

ここでハリコンドリンマクロライドの合成における前記大環状中間体は、式 (III B) の化合物

【化12】



ここで、各記号の定義は、式 (III A) と同じである、

またはその塩またはその互変異性体である、方法。

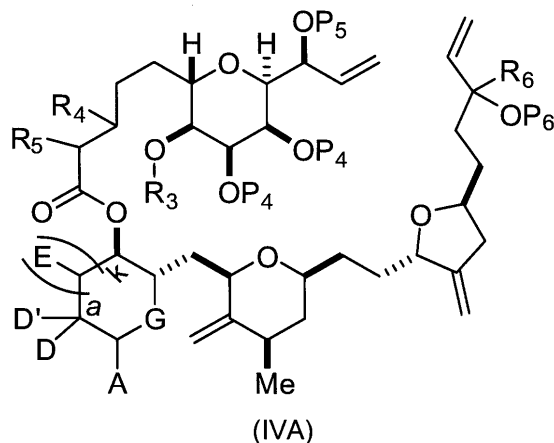
【請求項3】

ハリコンドリンマクロライドの合成における大環状中間体を調製する方法であって、前

記方法は非大環状中間体において大環状化反応を行うことを含み、前記大環状化反応は、ハリコンドリンマクロライドの構造におけるC. 12-C. 13結合の形成により前記大環状中間体を生成し、ここで前記大環状化反応を行うことは、前記非大環状中間体をオレフィンメタセシス触媒と接触させることを含み、

ここで前記非大環状中間体は、式(IVA)の化合物

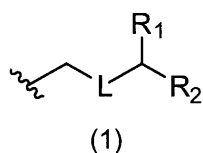
【化13】



またはその塩であり、
ここで

DおよびD'の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、またはOP₁であり、ただしDおよびD'の1つのみがOP₁であり、ここでP₁はH、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；Aは式(1)の基またはC1-6飽和もしくはC2-6不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、およびQ₁からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

【化14】



ここで

Lは-(CH(OP₂))-、-(C(OH)(OP₂))-または-C(O)-であり；

R₁はHであり、またはR₁およびP₁は合わさって結合を形成し；

R₂はHまたは-(CH₂)_nOP₃であり、そしてP₂およびP₃の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、またはP₂およびP₃は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいはR₂およびP₂は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

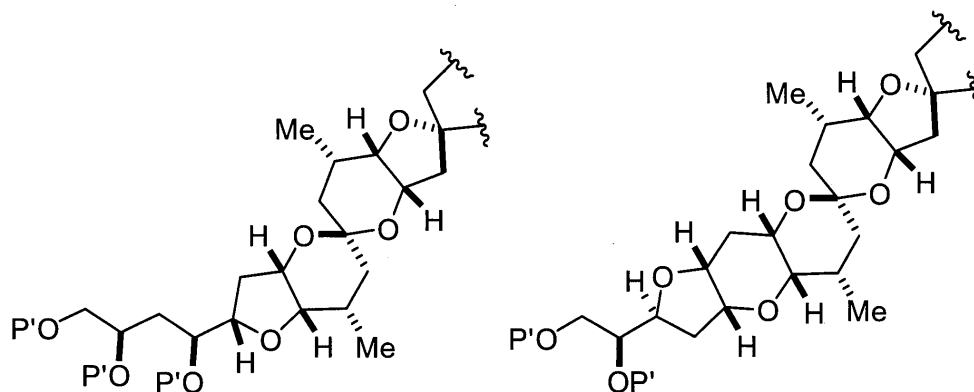
10

20

30

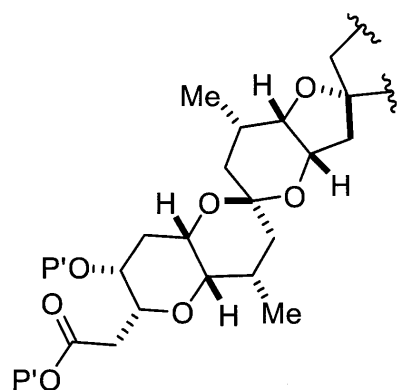
40

【化 1 5】



10

および



20

ここで各 P' は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O であり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 $NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) R_A$ 、 $NR_B (CO) (CO) R_A$ 、 $NR_A (CO) NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) OR_A$ 、 $(CO) OR_A$ 、 $O (CO) R_A$ 、 $(CO) NR_B R_A$ 、または $O (CO) NR_B R_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロシアリール、アルコシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコシアリール) アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカルーアルキルであり；

30

k は 0 または 1 であり；

n は 0 、 1 、または 2 であり；

(i) R_3 は H またはヒドロキシル保護基であり、 R_4 はアルキルエーテルであり、そして R_5 は H であり；

40

(ii) R_3 は H またはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し；

あるいは

(iii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 は H であり；

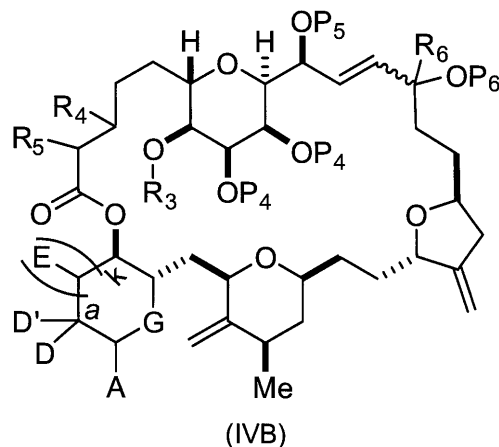
P_4 および P_5 の各々は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

R_6 は H であり、そして P_6 は H もしくはヒドロキシル保護基であり；または R_6 および P_6 は合わさって二重結合を形成し；そして

ここでハリコンドリンマクロライドの合成における前記大環状中間体は、式 (IVB) の化合物

50

【化 1 6】



10

ここで、各記号の定義は、式（I V A）と同じである、
またはその塩である、方法。

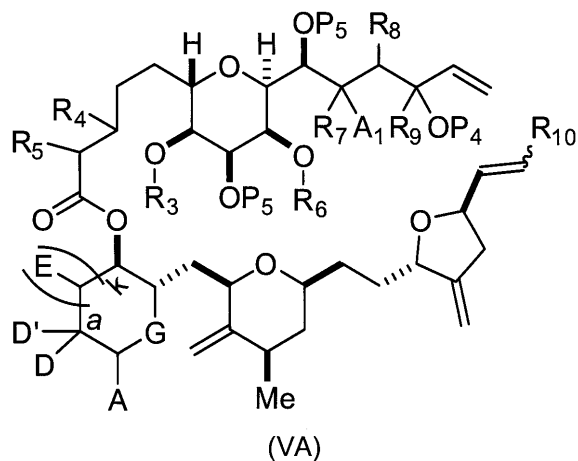
【請求項 4】

ハリコンドリンマクロライドの合成における大環状中間体を調製する方法であって、前記方法は非大環状中間体において大環状化反応を行うことを含み、前記大環状化反応は、ハリコンドリンマクロライドの構造における C. 15 - C. 16 結合の形成により前記大環状中間体を生成し、ここで前記大環状化反応を行うことは、前記非大環状中間体をオレフィンメタセシス触媒と接触させることを含み、

20

ここで前記非大環状中間体は、式（V A）の化合物

【化 1 7】



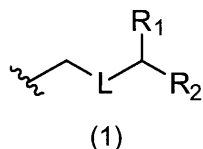
30

またはその塩またはその互変異性体であり、
ここで

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP₁ であり、ただし D および D' の 1 つのみが OP₁ であり、ここで P₁ は H、アルキル、またはヒドロシル保護基であり；A は式（1）の基または C 1 - 6 飽和もしくは C 2 - 6 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q₁ からなる群から独立して選択される 1 から 10 個の置換基を有し、式（1）の基は以下の構造を有し：

40

【化 1 8】



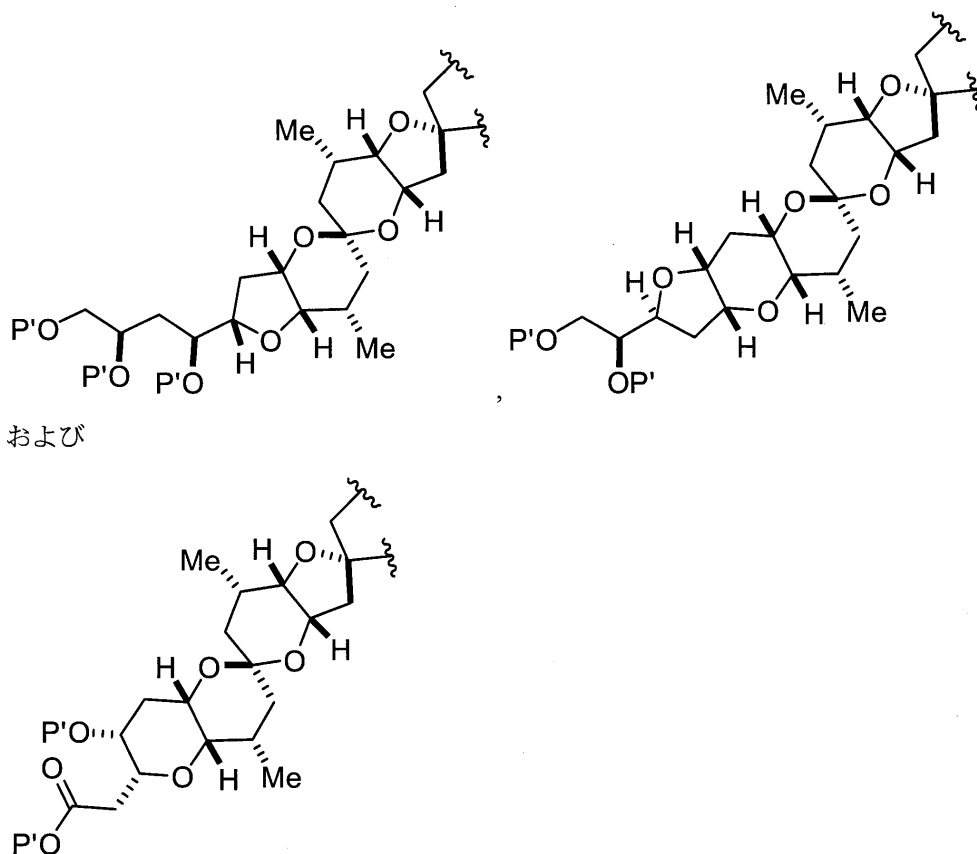
ここで

Lは $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 はHであり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し；

【化 1 9】



ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

Eは、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

Gは、Oであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキ

ル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロシアリール、アルコシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカルーアルキルであり；

kは0または1であり；

nは0、1、または2であり；

(a1) R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、 R_4 はアルキルエーテルであり、そして R_5 はHであり；

(a2) R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し；

あるいは

(a3) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHであり；

(b1) A_1 および R_7 は合わさってオキソを形成し、 R_6 はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして R_8 はHであり；

あるいは

(b2) A_1 はHまたはOP'であり、ここでP'はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして：

(i) R_6 はHもしくはヒドロキシル保護基であり、そして R_7 および R_8 は合わさって二重結合を形成し

または

(ii) R_6 および R_7 は合わさって結合を形成し、そして R_8 はHもしくはOP'であり；

(c1) R_9 はHであり、そして P_4 はHまたはヒドロキシル保護基であり；

あるいは

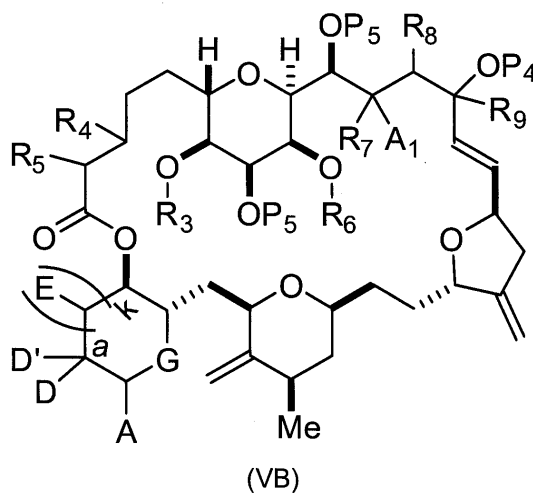
(c2) R_9 および P_4 は合わさって二重結合を形成し；

R_{10} はHまたは $-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$ であり、ここで X_1 はO、 $-C(R_{11})_2-$ 、またはNP₆であり、そしてここで各 R_{11} は独立してHまたは $-COOR_{12}$ であり、 P_6 はN-保護基であり、そして R_{12} はアルキルであり；

各 P_5 は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；そして

ここでハリコンドリンマクロライドの合成における前記大環状中間体は、式(VB)の化合物

【化20】



ここで、各記号の定義は、式(VA)と同じである、またはその塩またはその互変異性体である、方法。

【請求項5】

P₄基およびX₁の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成し、および／またはP₅はヒドロキシル保護基である、請求項2に記載の方法。

【請求項6】

P₄およびP₅の少なくとも1つはHである、請求項3に記載の方法。

【請求項7】

R₉はHであり、そしてP₄はHであり、および／または、

R₁₀は $-\text{CH}_2\text{X}_1\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ であり、そしてX₁はOであり、および／または、

R₆およびR₇は合わさって結合を形成し、そしてR₈はHであり、および／または、

R₃およびR₄は合わさって結合を形成し、そしてR₅はHである、請求項4に記載の方法。

【請求項8】

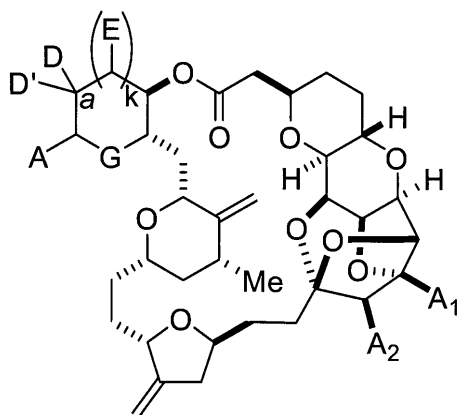
各P₅は独立してヒドロキシル保護基であり、または少なくとも1つのP₅はHである、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記オレフィンメタセシス触媒は、ルテニウム-カルベン錯体である、請求項1から8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

【化34】



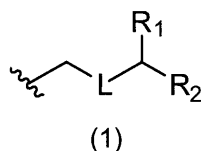
ハリコンドリンマクロライド

またはその塩を調製する方法であって、
ここで

A₁およびA₂の各々は、独立してHまたはOP'であり、ここで各P'は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

DおよびD'の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、またはOP₁であり、ただしDおよびD'の1つのみがOP₁であり、ここでP₁はH、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；Aは式(1)の基またはC₁-6飽和もしくはC₂-6不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、およびQ₁からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

【化35】



10

20

30

40

50

ここで

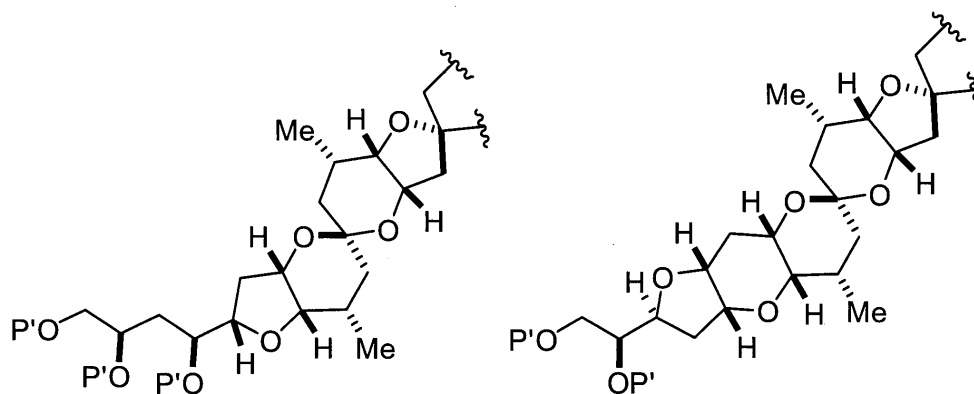
Lは $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 はHであり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し；

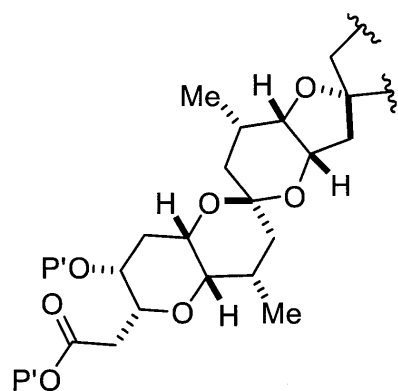
10

【化36】



20

および



30

ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

Eは、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

Gは、Oであり；

40

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアリール、アミノアルキル、アリーール、ハロアリーール、ヒドロキシアリール、アルコシアリール、アリーールアルキル、アルキルアリーール、ハロアリーールアルキル、アルキルハロアリーール、(アルコシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカルーアルキルであり；

kは0または1であり；

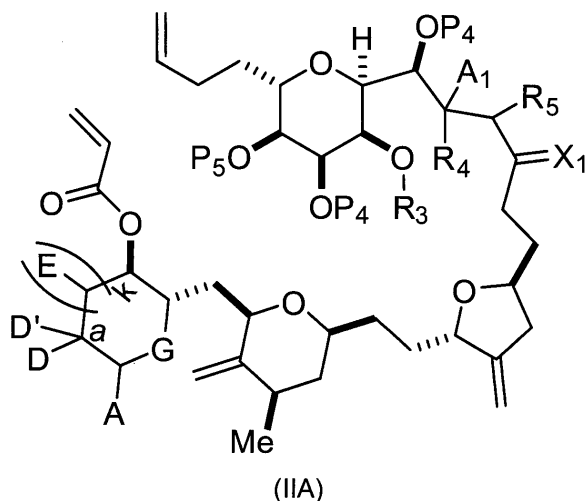
nは0、1、または2であり；

50

前記方法は、

(A) 式 (I I A) の化合物またはその塩またはその互変異性体から式 (I B) の化合物またはその塩またはその互変異性体を生成すること、式 (I I A) の化合物は以下の構造

【化 3 7】



10

ここで

A₁ および R₄ は合わさってオキソを形成し、R₃ はHまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR₅ はHであり；

あるいは

A₁ はHまたはOP' 'であり、ここでP' 'はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして：

(i) R₃ はHもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてR₄ およびR₅ は合わさって二重結合を形成し、

または

(i i) R₃ およびR₄ は合わさって結合を形成し、そしてR₅ はHもしくはOP' 'であり；

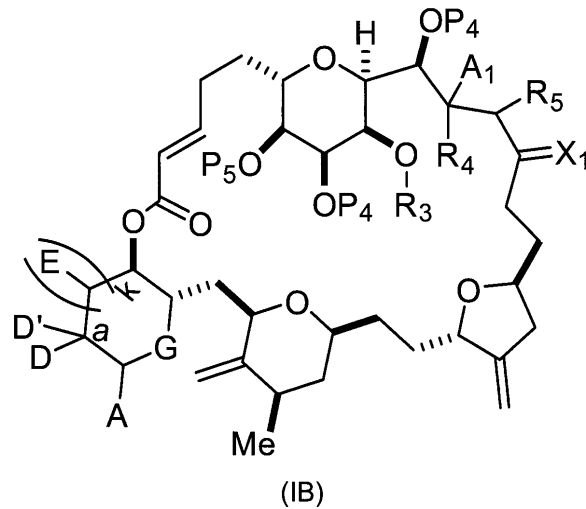
30

各P₄ は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり、そしてX₁ はオキソであり、またはX₁ は、それが付く炭素原子と一緒にあって—(CH(OP_Y))—であり、ここでP_Y は、Hまたはヒドロキシル保護基であり；あるいはP₄ 基およびX₁ の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成し；そして

P₅ は、Hまたはヒドロキシル保護基であり；そして

式 (I B) の化合物は以下の構造

【化 3 8】



10

ここで、各記号の定義は、式 (I I A) と同じであり、
ならびに

(B) 化合物 (I B) またはその塩またはその互変異性体からハリコンドリンマクロライドまたはその塩を生成することを含み、ここで前記式 (I B) の化合物またはその塩またはその互変異性体を生成することは、式 (I I A) の化合物またはその塩またはその互変異性体をオレフィンメタセシス触媒と反応させることを含む、方法。

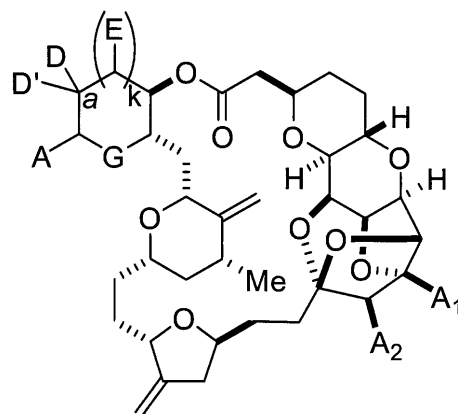
20

【請求項 1 1】

前記ハリコンドリンマクロライドまたはその塩を生成することは、式 (I B) の化合物またはその塩またはその互変異性体をヒドロキシル保護基除去剤と反応させることを含む、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

【化 3 9】



30

ハリコンドリンマクロライド

40

またはその塩を調製する方法であって、
ここで

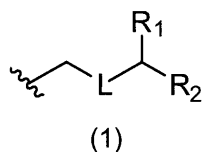
A_1 および A_2 の各々は、独立して H または OP' であり、ここで各 P' は独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の 1 つのみが OP_1 であり、ここで P_1 は H、アルキル、または

50

ヒドロキシル保護基であり；Aは式（1）の基またはC 1－6 飽和もしくはC 2－6 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、およびQ₁からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式（1）の基は以下の構造を有し：

【化40】



10

ここで

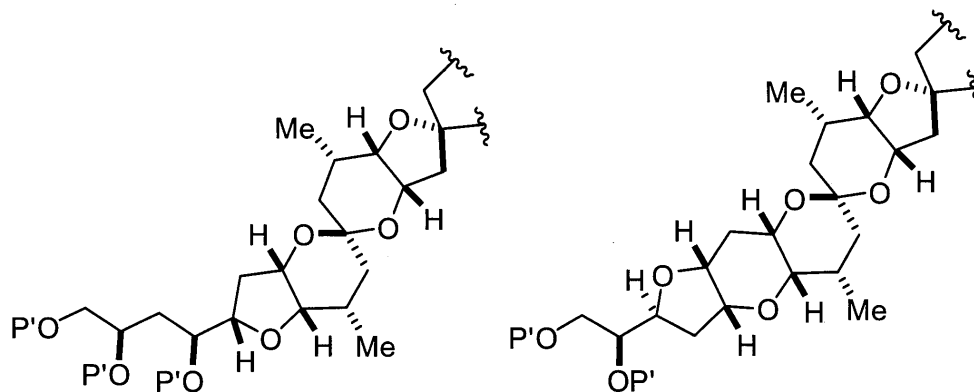
Lは－(CH(OP₂))－、－(C(OH)(OP₂))－または－C(O)－であり；

R₁はHであり、またはR₁およびP₁は合わさって結合を形成し；

R₂はHまたは－(CH₂)_nOP₃であり、そしてP₂およびP₃の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、またはP₂およびP₃は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいはR₂およびP₂は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

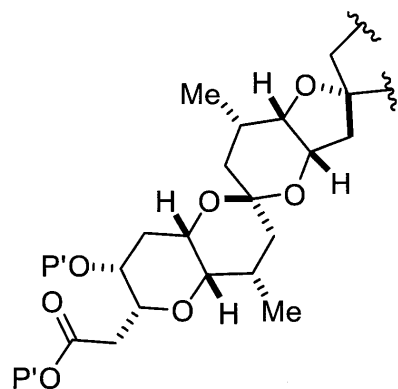
20

【化41】



30

および



40

ここで各P'は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

Eは、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

Gは、Oであり；

50

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカルーアルキルであり；

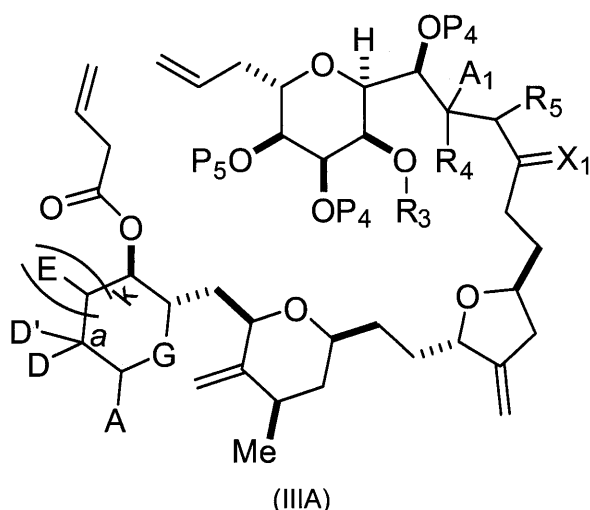
k は0または1であり；

n は0、1、または2であり；

前記方法は、

(A) 式(III A)の化合物またはその塩またはその互変異性体から式(III B)の化合物またはその塩またはその互変異性体を生成すること、式(III A)の化合物は以下の構造

【化42】



ここで

A_1 および R_4 は合わさってオキソを形成し、 R_3 はHまたはヒドロシル保護基であり、そして R_5 はHであり；

あるいは

A_1 はHまたは OP'' であり、ここで P'' はHまたはヒドロシル保護基であり、そして：

(i) R_3 はHもしくはヒドロシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、

または

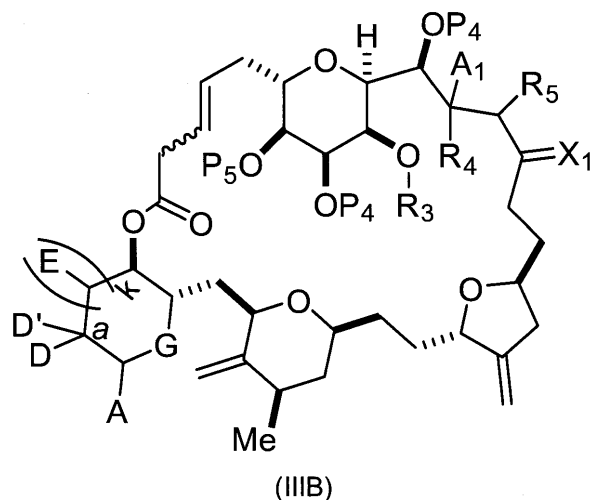
(ii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHもしくは OP'' であり；

各 P_4 は独立してHまたはヒドロシル保護基であり、そして X_1 はオキソであり、または X_1 は、それが付く炭素原子と一緒に $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y は、Hまたはヒドロシル保護基であり；あるいは P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタールを形成し；そして

P_5 は、Hまたはヒドロシル保護基であり；そして

式(III B)の化合物は以下の構造

【化 4 3】



10

ここで、各記号の定義は、式 (IIIA) と同じであり、
ならびに

(B) 式 (IIIB) の化合物またはその塩またはその互変異性体からハリコンドリンマクロライドまたはその塩を生成することを含み、ここで前記式 (IIIB) の化合物またはその塩またはその互変異性体を生成することは、式 (IIIA) の化合物をオレフィンメタセシス触媒と反応させることを含む、方法。

20

【請求項 13】

前記ハリコンドリンマクロライドまたはその塩を生成することは、式 (IIIB) の化合物をヒドロキシル保護基除去剤と反応させることを含む、請求項 12 に記載の方法。

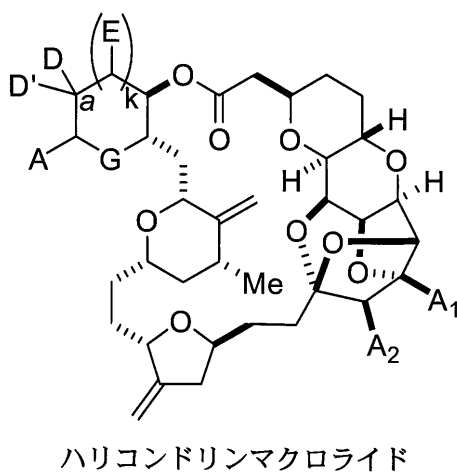
【請求項 14】

P₄ 基および X₁ の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成し、および／または、P₅ はヒドロキシル保護基である、請求項 10 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

【化 4 4】

30



40

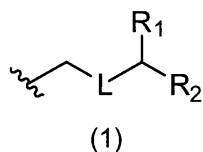
またはその塩を調製する方法であって、
ここで

A₁ および A₂ の各々は、独立して H または OP' ' であり、ここで各 P' ' は独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

50

DおよびD'の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただしDおよびD'の1つのみが OP_1 であり、ここで P_1 はH、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；Aは式(1)の基またはC1-6飽和もしくはC2-6不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

【化45】



10

ここで

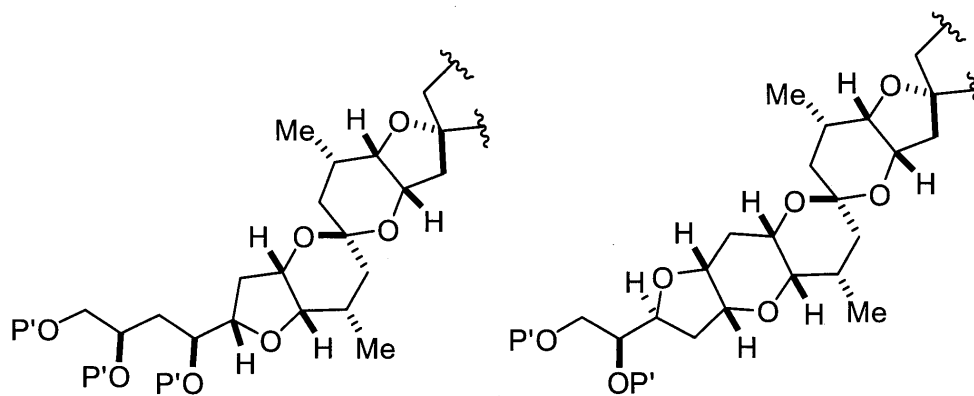
Lは $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 はHであり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニル-ジオキソもしくはシリレン-ジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

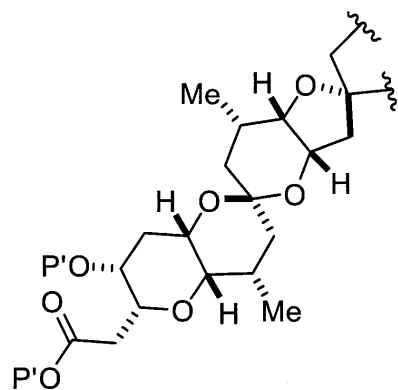
20

【化46】



30

および



40

50

ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、Oであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロシアリール、アルコシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカルーアルキルであり；

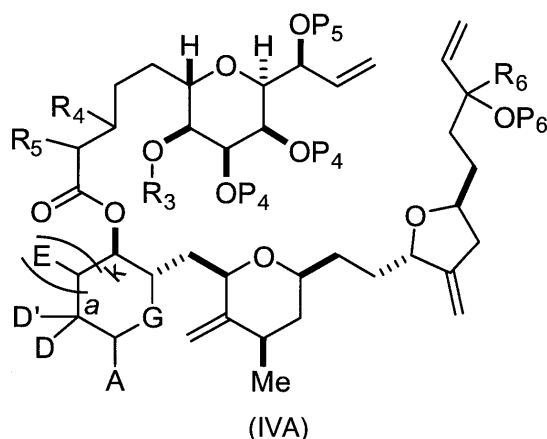
k は0または1であり；

n は0、1、または2であり；

前記方法は、

(A) 式 (I V A) の化合物またはその塩から式 (I V B) の化合物またはその塩を生成すること、式 (I V A) の化合物は以下の構造

【化 4 7】



ここで

(i) R_3 はHまたはヒドロシル保護基であり、 R_4 はアルキルエーテルであり、そして R_5 はHであり；

(i i) R_3 はHまたはヒドロシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し；

あるいは

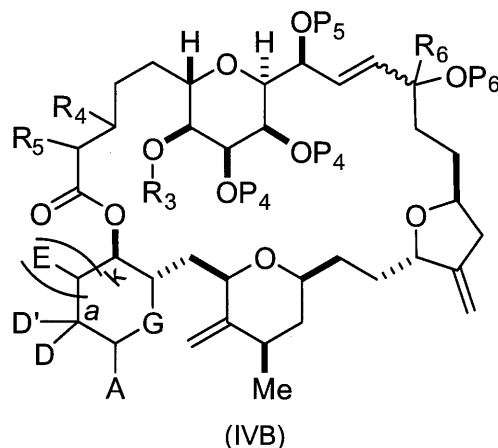
(i i i) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHであり；

P_4 および P_5 の各々は、独立してHまたはヒドロシル保護基であり；

R_6 はHであり、そして P_6 はHもしくはヒドロシル保護基であり；または R_6 および P_6 は合わさって二重結合を形成し；そして

式 (I V B) の化合物は以下の構造

【化 4 8】



10

ここで、各記号の定義は、式 (I V A) と同じであり、
ならびに

(B) 式 (I V B) の化合物またはその塩からハリコンドリ macroライドを生成することを含み、ここで前記式 (I V B) の化合物またはその塩を生成することは、式 (I V A) の化合物またはその塩をオレフィンメタセシス触媒と反応させることを含む、方法。

20

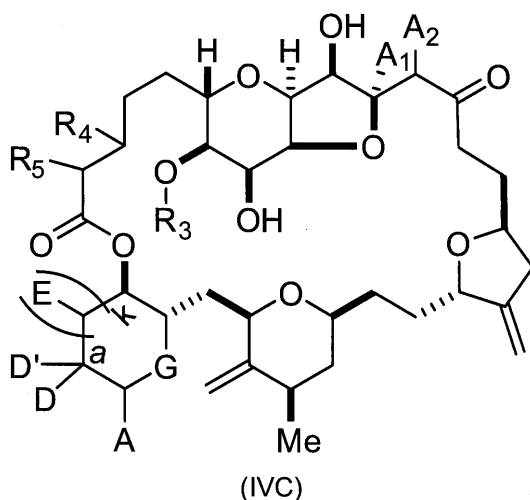
【請求項 1 6】

前記式 (I V B) の化合物またはその塩からハリコンドリ macroライドまたはその塩を生成することは、式 (I V B) の化合物またはその塩をプレンステッド酸と反応させることを含む、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記ハリコンドリ macroライドまたはその塩を生成することは、式 (I V C) の化合物またはその塩を式 (I V B) の化合物またはその塩から生成すること、式 (I V C) の化合物は以下の構造

【化 4 9】



30

40

ここで A₁ および A₂ は各々 H または OP' ' であり、P' ' は H またはヒドロキシル保護基であり、そして他の記号は全て式 (I V A) と同じであり；

ならびに式 (I V C) の化合物またはその塩からハリコンドリ macroライドまたはその塩を生成することを含む、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

50

前記式 (I V C) の化合物またはその塩を生成することは、式 (I V B) の化合物またはその塩をヒドロキシル保護基除去剤と反応させることを含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

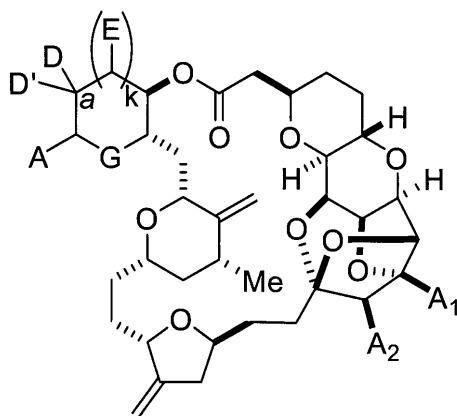
前記式 (I V C) の化合物またはその塩からハリコンドリンマクロライドまたはその塩を生成することは、式 (I V C) の化合物またはその塩をブレンステッド酸と反応させることを含む、請求項 17 または 18 に記載の方法。

【請求項 20】

P_4 および P_5 の少なくとも 1 つが H である、請求項 15 から 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

【化 50】



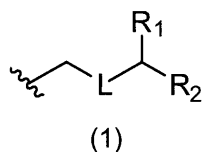
ハリコンドリンマクロライド

またはその塩を調製する方法であって、
ここで

A_1 および A_2 の各々は、独立して H または OP'' であり、ここで各 P'' は独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の 1 つのみが OP_1 であり、ここで P_1 は H、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり； A は式 (1) の基または C1-6 飽和もしくは C2-6 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される 1 から 10 個の置換基を有し、式 (1) の基は以下の構造を有し：

【化 51】



ここで

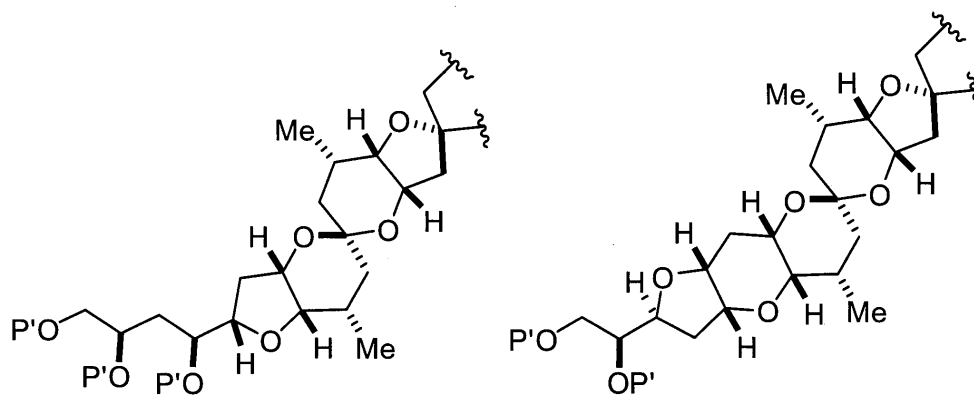
L は $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 は H であり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 は H または $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2

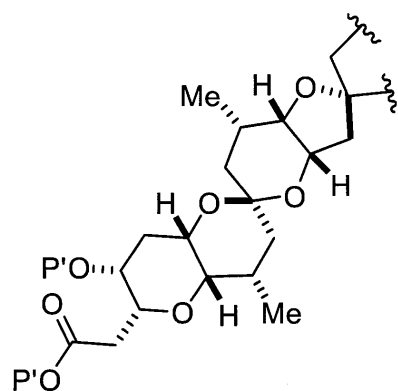
および P_3 は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

【化 5 2】



10

および



20

30

ここで各 P' は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O であり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカルーアルキルであり；

40

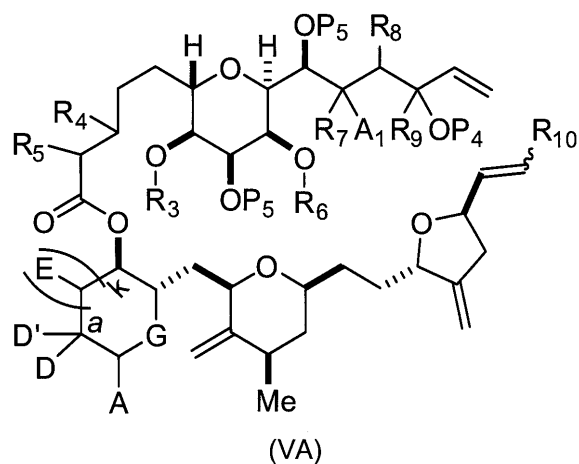
k は 0 または 1 であり；

n は 0、1、または 2 であり；

前記方法は、

(A) 式 (VA) の化合物またはその塩またはその互変異性体から式 (VB) の化合物またはその塩またはその互変異性体を生成すること、式 (VA) の化合物は以下の構造

【化 5 3】



10

ここで

(a 1) R_3 はHまたはヒドロシル保護基であり、 R_4 はアルキルエーテルであり、そして R_5 はHであり；

(a 2) R_3 はHまたはヒドロシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し；

20

あるいは

(a 3) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHであり；

(b 1) A_1 および R_7 は合わさってオキソを形成し、 R_6 はHまたはヒドロシル保護基であり、そして R_8 はHであり；

あるいは

(b 2) A_1 はHまたは OP'' であり、ここで P'' はHまたはヒドロシル保護基であり、そして；

(i) R_6 はHもしくはヒドロシル保護基であり、そして R_7 および R_8 は合わさって二重結合を形成し

30

または

(i i) R_6 および R_7 は合わさって結合を形成し、そして R_8 はHもしくは OP' であり；

(c 1) R_9 はHであり、そして P_4 はHまたはヒドロシル保護基であり；

あるいは

(c 2) R_9 および P_4 は合わさって二重結合を形成し；

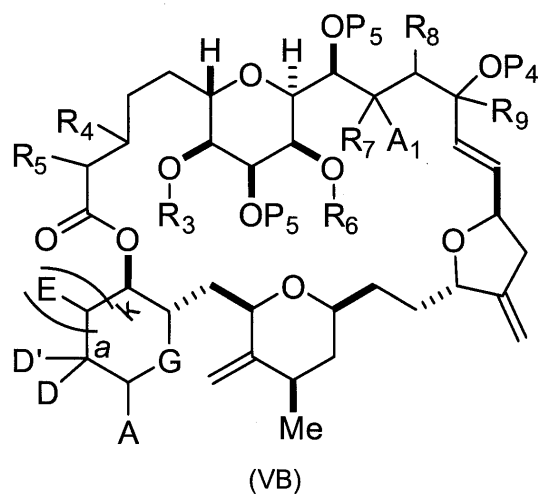
R_{10} はHまたは $-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$ であり、ここで X_1 はO、 $-C(R_{11})_2-$ 、または NP_6 であり、そしてここで各 R_{11} は独立してHまたは $-COOR_{12}$ であり、 P_6 はN-保護基であり、そして R_{12} はアルキルであり；

各 P_5 は独立してHまたはヒドロシル保護基であり；そして

40

ここで式 (VB) の化合物は以下の構造

【化 5 4】



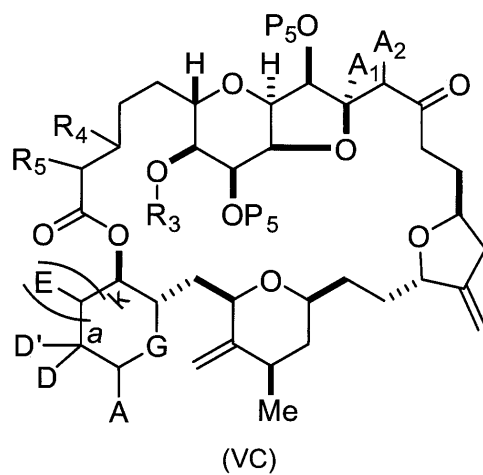
10

ここで、各記号の定義は、式 (VA) と同じであり、

(B) 式 (VB) の化合物またはその塩またはその互変異性体から式 (VC) の化合物またはその塩を生成すること、式 (VC) の化合物は以下の構造

【化 5 5】

20



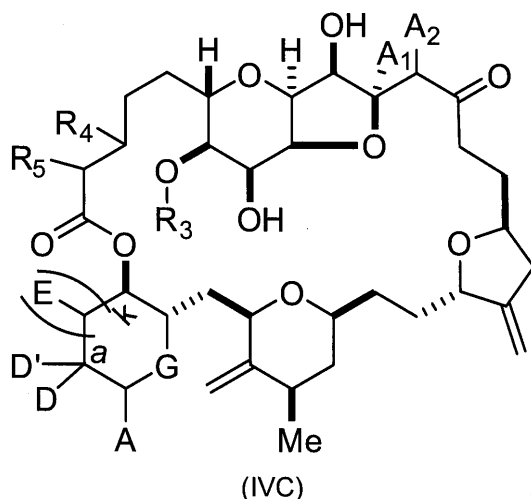
30

を有し、

ここで A₁ および A₂ の各々は独立して H または OP' ' であり、各記号の定義は、式 (VA) と同じである；

(C) 式 (VC) の化合物またはその塩から式 (IVC) の化合物またはその塩を生成すること、式 (IVC) の化合物は以下の構造

【化 5 6】



10

を有し、各記号の定義は、式 (V C) と同じである；ならびに

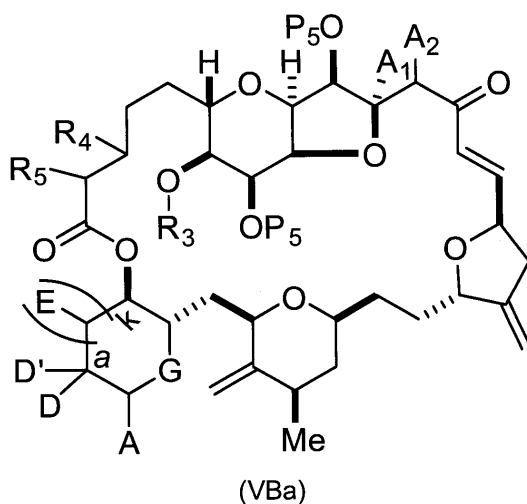
(D) 式 (I V C) の化合物またはその塩からハリコンドリノマクロライドまたはその塩を生成することを含み、ここで前記式 (V B) の化合物またはその塩またはその互変異性体を生成することは、式 (V A) の化合物またはその塩またはその互変異性体をオレフィンメタセシス触媒と接触させることを含む、方法。

20

【請求項 2 2】

P₄ は H であり、R₉ は H であり、そして前記 (V C) の化合物またはその塩を生成することは、式 (V B) の化合物またはその塩またはその互変異性体を酸化して、式 (V B a) の化合物

【化 5 7】



30

ここで、各記号の定義は、式 (V B) と同じであり、
またはその塩を生成すること、

ならびに式 (V B a) の化合物またはその塩を 1, 4-還元剤と反応させて式 (V C) の化合物またはその塩を生成することを含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記式 (I V C) の化合物またはその塩を生成することは、式 (V C) の化合物またはその塩をヒドロシル保護基除去剤と接触させることを含む、請求項 2 1 または 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

40

50

前記ハリコンドリンマクロライドまたはその塩を生成することは、式（I V C）の化合物またはその塩をブレンステッド酸と接触させることを含む、請求項 2 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬学的に活性なマクロライド化合物の合成において有用な中間体およびマクロライド化合物の合成方法に関する。ハリコンドリン B は、強力な抗がん剤であり、当初、海洋性海綿動物 *Halichondria okadai* から単離され、続いて *Axinellasp.*、*Phakellia carteri*、および *Lissodendoryx sp.* において見出されている。ハリコンドリン B の全合成は、1992 年に発表されている (Aicher, T. D. et al., J. Am. Chem. Soc. 114:3162-3164)。さらなる合成および構造活性相関研究は、米国特許第 5,338,865 号および同第 5,436,238 号、ならびに Towle et al., Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, April 6-10, 2002, 5721 および Wang et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 10:1029-1032, 2000 に開示されている。特定のハリコンドリン B 類縁体および中間体の合成のための方法および中間体は、国際公開 W02005/118565 号、W02009/046308 号、W02009/064029 号、および W02009/124237 号；米国特許第 6,214,865 号；Austad et al., Synlett 24(3):333-337, 2013；Austad et al., Synlett. 24(3):327-332, 2013；ならびに Chase et al., Synlett 24(3):323-326, 2013 に記載されている。ハリコンドリン B およびその類縁体（例えば、マクロライド類縁体）の新規な合成方法が望まれている。

10

20

【発明の概要】

【0002】

一般に、本発明は、ハリコンドリンマクロライドの合成における中間体の大環状化方法を提供する。本発明はまた、本明細書に記載の大環状化反応において使用することができる中間体を提供する。

【0003】

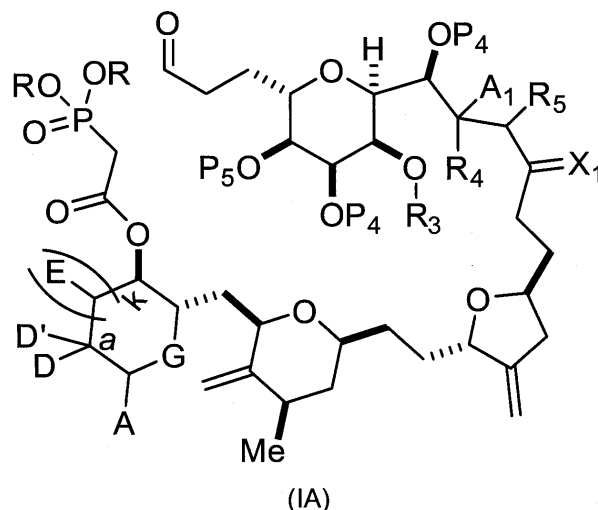
第 1 の態様において、本発明は、ハリコンドリンマクロライドの合成における大環状中間体を調製する方法を提供し、当該方法は非大環状中間体における大環状化反応を行うことを含み、大環状化反応は、ハリコンドリンマクロライドの構造における C. 2-C. 3、C. 3-C. 4、C. 12-C. 13、C. 15-C. 16、C. 19-C. 20、または C. 26-C. 27 結合を形成することにより大環状中間体を生成する。

30

【0004】

第 1 の態様のいくつかの実施形態において、大環状化反応を行うことは、非大環状中間体（例えば、式（I A）の化合物）を、有機塩基（例えば、DBU または トリエチルアミン）およびルイス酸（例えば、Li または Zn の塩）と接触させることを含む。非大環状中間体は、式（I A）の化合物；

【化 1】



10

またはその塩またはその互変異性体でありえ、

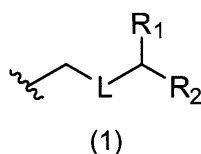
ここで

各 R は、独立して置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアリールであり；

D および D' の各々は、独立して、 H 、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の 1 つのみが OP_1 であり、ここで P_1 は H 、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり； A は式 (1) の基または $C_1 - 6$ 飽和もしくは $C_2 - 6$ 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される 1 から 10 個の置換基を有し、式 (1) の基は以下の構造を有し：

20

【化 2】



30

ここで

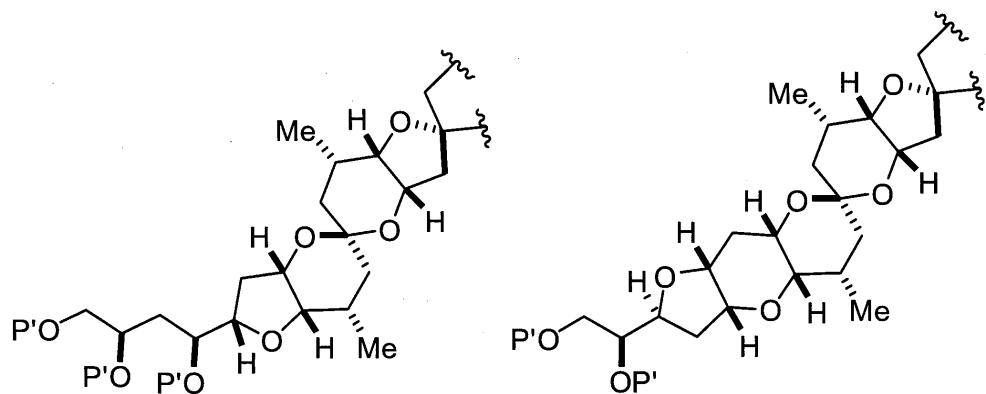
L は $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 は H であり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 は H または $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、 H 、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニル-ジオキソもしくはシリレン-ジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

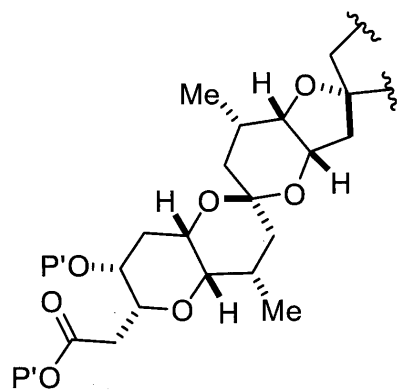
40

【化 3】



10

および



20

ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 $NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) R_A$ 、 $NR_B (CO) (CO) R_A$ 、 $NR_A (CO) NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) OR_A$ 、 $(CO) OR_A$ 、 $O (CO) R_A$ 、 $(CO) NR_B R_A$ 、または $O (CO) NR_B R_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロシアリール、アルコシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコシアリール) アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

30

k は0または1であり；

n は0、1、または2であり；

A_1 および R_4 は合わさってオキソを形成し、 R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして R_5 はHであり；

40

あるいは

A_1 はHまたは OP'' であり、ここで P'' はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして；

(i) R_3 はHもしくはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、

または

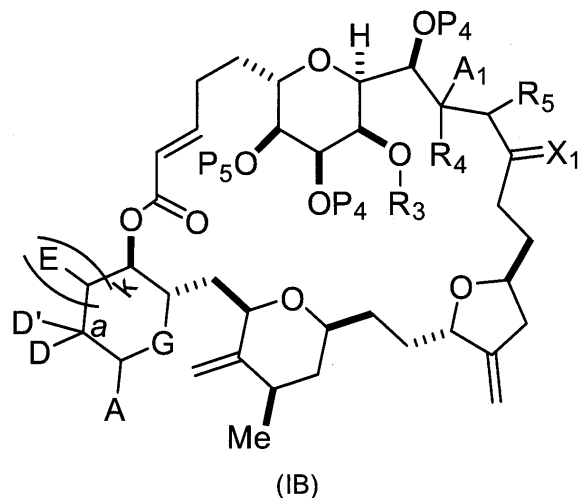
(ii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHもしくは OP'' であり；

各 P_4 は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 はオキソであり、ま

50

たは X_1 は、それが付く炭素原子と一緒にあって $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y は、H または ヒドロキシル保護基であり；あるいは P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成し；そして

P_5 は、H または ヒドロキシル保護基であり；そして
ハリコンドリンマクロライドの合成における大環状中間体は、式 (I B) の化合物；
【化 4】



またはその塩またはその互変異性体である。

【0005】

式 (I A) または (I B) において、各 R は置換されてもよい C_{1-6} アルキルでありえる。式 (I A) または (I B) において、 P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成することがありえる。式 (I A) または (I B) において、 X_1 は、それが付く炭素原子と一緒にあって、 $-(CH(OP_Y))-$ でありえ、ここで P_Y は H または ヒドロキシル保護基である。式 (I A) または (I B) において、 P_5 は、ヒドロキシル保護基でありえる。式 (I A) または (I B) において、 R_3 および R_4 は合わさって結合を形成することがありえ、そして R_5 は H でありえる。

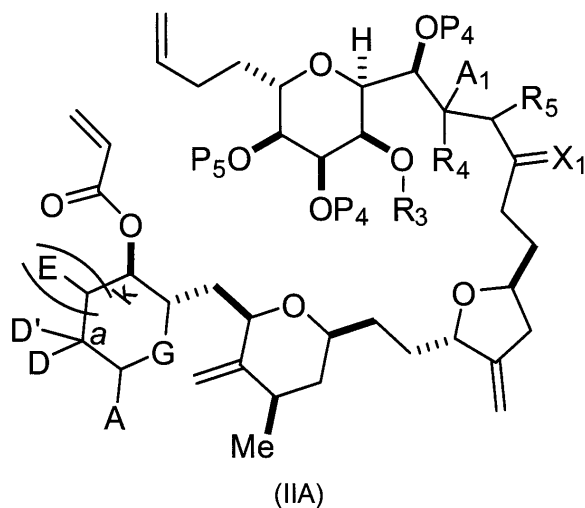
【0006】

第 1 の態様の特定の実施形態では、大環状化反応を行うことは、非大環状中間体（例えば、式 (I I A)、式 (I I I A)、式 (I V A)、または式 (V A) の化合物）をオレフィンメタセシス触媒（例えば、ルテニウム-カルベン錯体）と接触させることを含む。

【0007】

非大環状中間体は、式 (I I A) の化合物

【化 5】



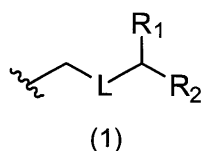
10

またはその塩またはその互変異性体でありえ、
ここで

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP₁ であり、ただし D および D' の 1 つのみが OP₁ であり、ここで P₁ は H、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；A は式 (1) の基または C₁ - 6 飽和もしくは C₂ - 6 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q₁ からなる群から独立して選択される 1 から 10 個の置換基を有し、式 (1) の基は以下の構造を有し：

20

【化 6】



30

ここで

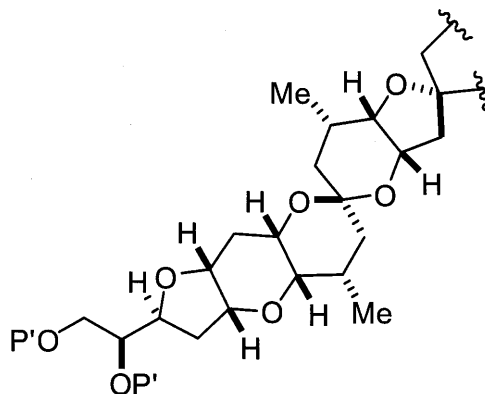
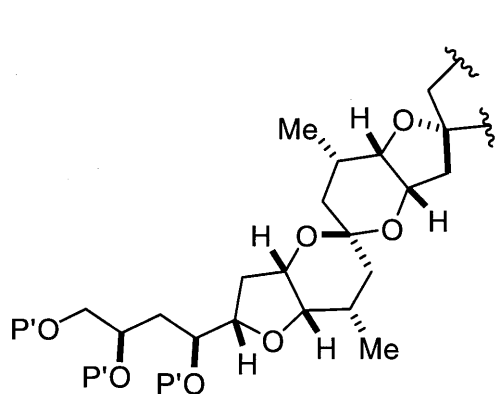
L は - (CH (OP₂)) -、- (C (OH) (OP₂)) - または - C (O) - であり；

R₁ は H であり、または R₁ および P₁ は合わさって結合を形成し；

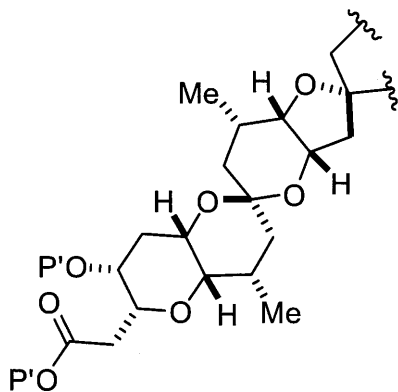
R₂ は H または - (CH₂)_n OP₃ であり、そして P₂ および P₃ の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P₂ および P₃ は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニル-ジオキソもしくはシリレン-ジオキソを形成し；あるいは R₂ および P₂ は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

40

【化 7】



および



ここで各 P' は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり；
 E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；
 G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

k は 0 または 1 であり；

n は 0、1、または 2 であり；

A_1 および R_4 は合わさってオキソを形成し、 R_3 は H またはヒドロキシル保護基であり、そして R_5 は H であり；

あるいは

A_1 は H または OP'' であり、ここで P'' は H またはヒドロキシル保護基であり、そして；

(i) R_3 は H もしくはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、

または

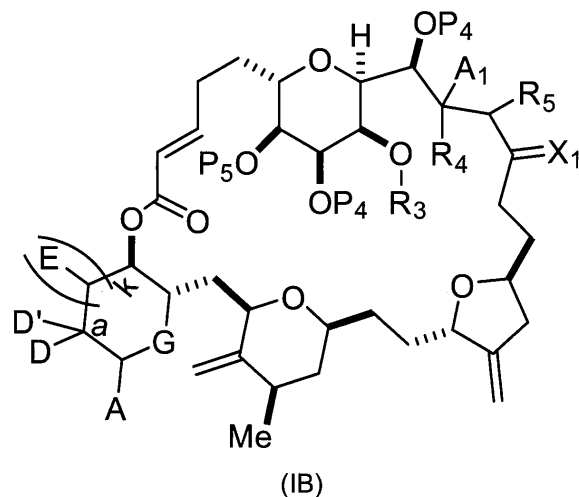
(ii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 は H もしくは OP'' であり；

各 P_4 は独立して H またはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 はオキソであり、または X_1 は、それが付く炭素原子と一緒に $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y は、H またはヒドロキシル保護基であり；あるいは P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒に $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y は、H またはヒドロキシル保護基であり；あるいは P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒に $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y は、H またはヒドロキシル保護基であり；そして

P_5 は、H またはヒドロキシル保護基であり；そして

ここでハリコンドリンマクロライドの合成における大環状中間体は、式 (IB) の化合物

【化 8】

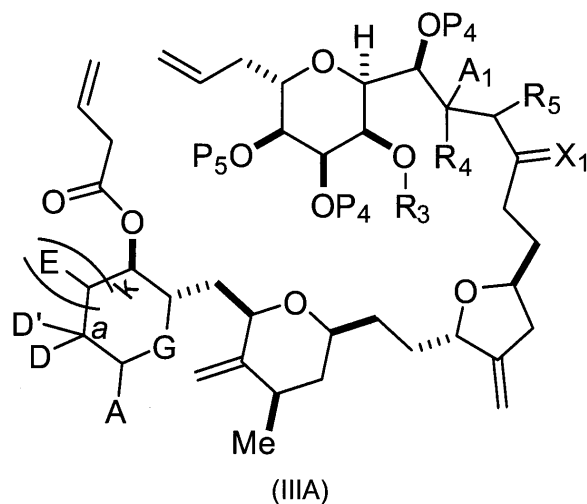


またはその塩またはその互変異性体である。

【0008】

非大環状中間体は、式 (IIIA) の化合物

【化 9】

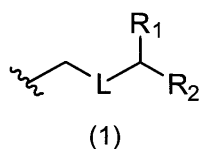


またはその塩またはその互変異性体でありえ、
ここで

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の 1 つのみが OP_1 であり、ここで P_1 は H、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり； A は式 (1) の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される 1 から 10 個の置換基を有し、式 (1) の

基は以下の構造を有し：

【化10】



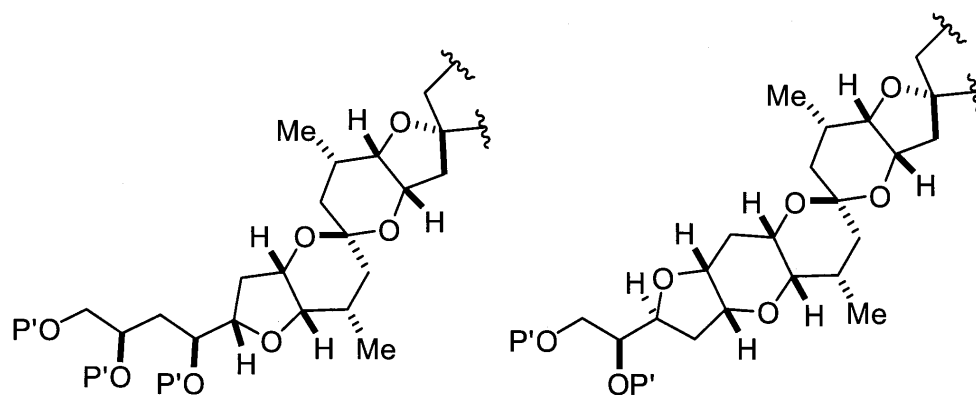
ここで

Lは $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり； 10

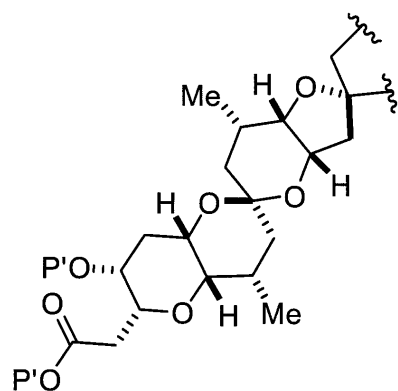
R_1 はHであり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し；

【化11】



および



ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

Eは、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

Gは、O、S、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、H、N-保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)N$ 50

$R_B R_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカルーアルキルであり；

k は0または1であり；

n は0、1、または2であり；

A_1 および R_4 は合わさってオキソを形成し、 R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして R_5 はHであり；

あるいは

A_1 はHまたは OP'' であり、ここで P'' はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして；

(i) R_3 はHもしくはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、

または

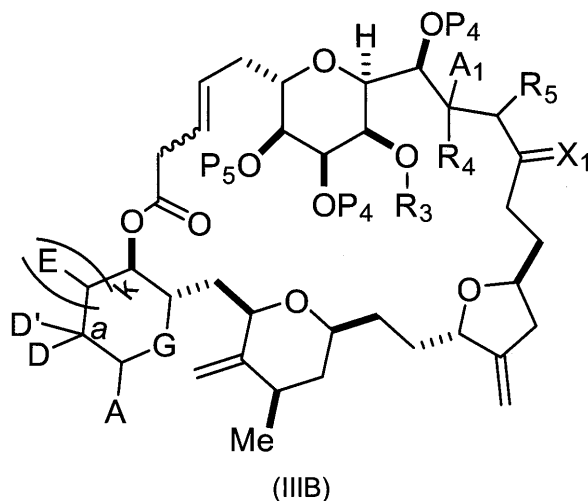
(ii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHもしくは OP'' であり；

各 P_4 は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 はオキソであり、または X_1 は、それが付く炭素原子と一緒に $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y は、Hまたはヒドロキシル保護基であり；あるいは P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタールを形成し；そして

P_5 は、Hまたはヒドロキシル保護基であり；そして

ここでハリコンドリマクロライドの合成における大環状中間体は、式(III B)の化合物

【化12】



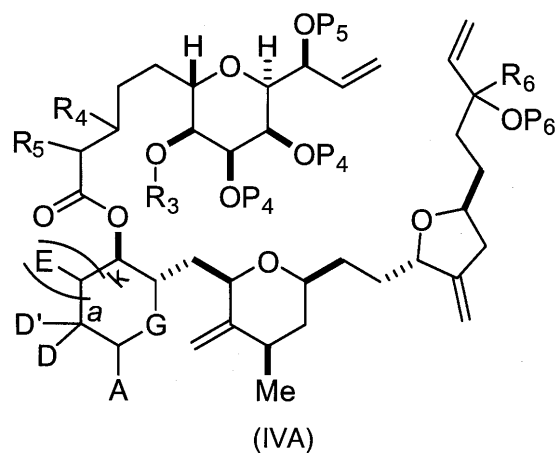
またはその塩またはその互変異性体である。

【0009】

式(II A)、(II B)、(IIIA)または(IIIB)において、 P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタールを形成することがありえる。式(II A)、(II B)、(IIIA)または(IIIB)において、 P_5 は、ヒドロキシル保護基でありえる。式(II A)、(II B)、(IIIA)または(IIIB)において、 X_1 は、それが付く炭素原子と一緒に、 $-(CH(OP_Y))-$ でありえ、ここで P_Y はHである。式(II A)、(II B)、(IIIA)または(IIIB)において、 X_1 はオキソでありえる。

【0010】

非大環状中間体は、式（I V A）の化合物
【化 1 3】



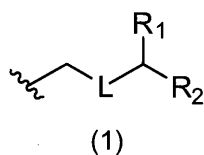
10

またはその塩であり、
ここで

DおよびD'の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、またはOP₁であり、ただしDおよびD'の1つのみがOP₁であり、ここでP₁はH、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；Aは式（1）の基またはC₁-6 飽和もしくはC₂-6 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、およびQ₁からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式（1）の基は以下の構造を有し：

20

【化 1 4】



30

ここで

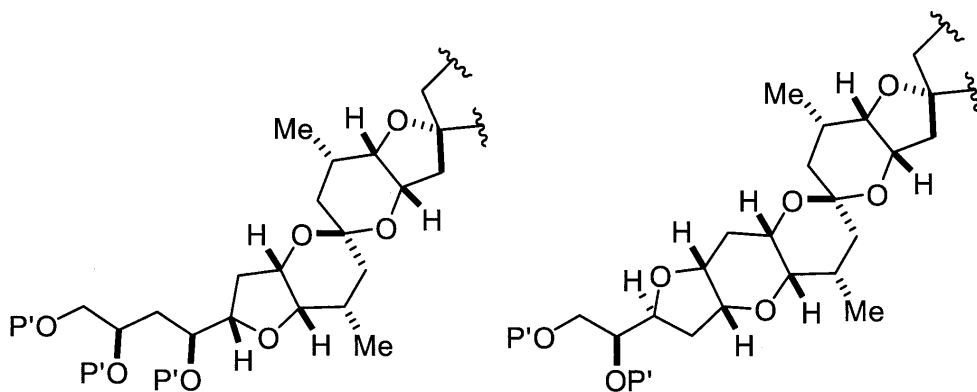
Lは-(CH(OP₂))-、-(C(OH)(OP₂))-または-C(O)-であり；

R₁はHであり、またはR₁およびP₁は合わさって結合を形成し；

R₂はHまたは-(CH₂)_nOP₃であり、そしてP₂およびP₃の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、またはP₂およびP₃は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニル-ジオキソもしくはシリレン-ジオキソを形成し；あるいはR₂およびP₂は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

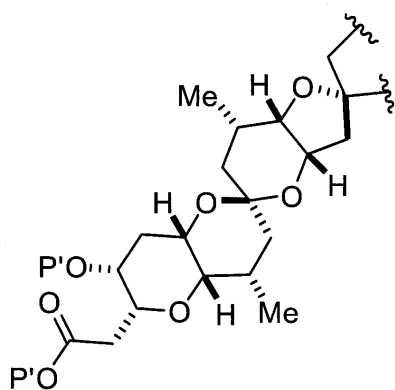
40

【化 1 5】



10

および



20

ここで各 P' は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

30

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

k は 0 または 1 であり；

n は 0、1、または 2 であり；

40

(i) R_3 は H またはヒドロキシル保護基であり、 R_4 はアルキルエーテルであり、そして R_5 は H であり；

(ii) R_3 は H またはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し；

あるいは

(iii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 は H であり；

P_4 および P_5 の各々は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

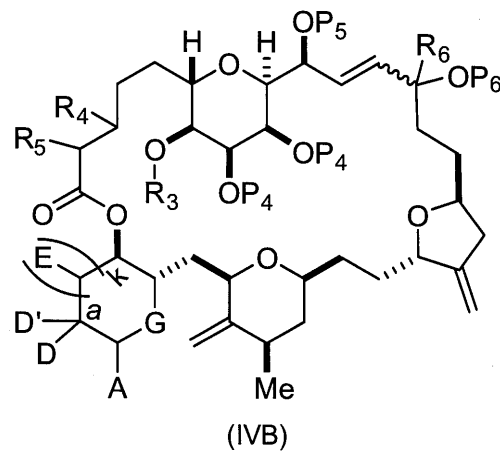
R_6 は H であり、そして P_6 は H もしくはヒドロキシル保護基であり；または R_6 および P_6 は合わさって二重結合を形成し；そして

ここでハリコンドリンマクロライドの合成における大環状中間体は、式 (IVB) の化

50

合物

【化 1 6】



10

またはその塩である。

【0011】

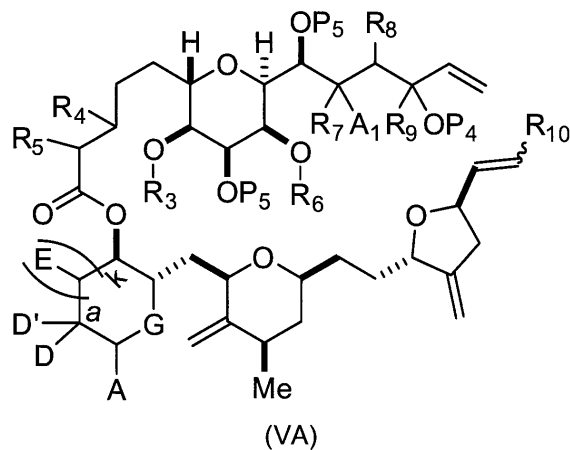
式 (IVA) または (IVB) において、P₄ および P₅ の少なくとも 1 つは H でありえる。式 (IVA) または (IVB) において、R₆ および P₆ は合わさって二重結合を形成することがありえる。

20

【0012】

非大環状中間体は、式 (VA) の化合物

【化 1 7】



30

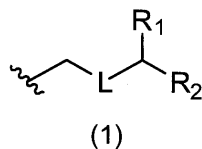
またはその塩またはその互変異性体でありえ、

ここで

40

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP₁ であり、ただし D および D' の 1 つのみが OP₁ であり、ここで P₁ は H、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；A は式 (1) の基または C₁₋₆ 飽和もしくは C₂₋₆ 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q₁ からなる群から独立して選択される 1 から 10 個の置換基を有し、式 (1) の基は以下の構造を有し：

【化 1 8】



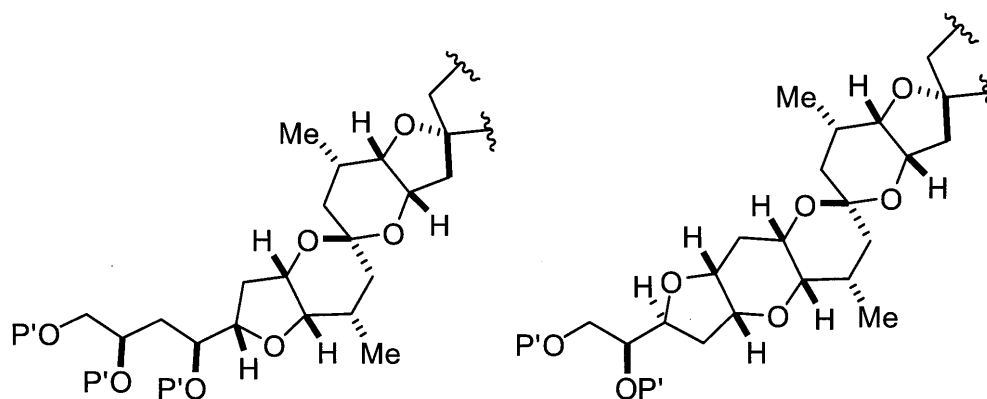
ここで

L は $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

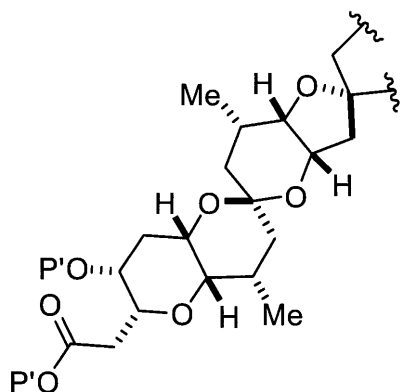
R_1 は H であり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 は H または $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、 H 、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し；

【化 1 9】



および



ここで各 P' は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)N$

10

20

30

40

50

$R_B R_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロシアリール、アルコシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカルーアルキルであり；

kは0または1であり；

nは0、1、または2であり；

(a1) R_3 はHまたはヒドロシル保護基であり、 R_4 はアルキルエーテルであり、そして R_5 はHであり；

(a2) R_3 はHまたはヒドロシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し；

あるいは

(a3) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHであり；

(b1) A_1 および R_7 は合わさってオキソを形成し、 R_6 はHまたはヒドロシル保護基であり、そして R_8 はHであり；

あるいは

(b2) A_1 はHまたは OP'' であり、ここで P'' はHまたはヒドロシル保護基であり、そして；

(i) R_6 はHもしくはヒドロシル保護基であり、そして R_7 および R_8 は合わさって二重結合を形成し

または

(ii) R_6 および R_7 は合わさって結合を形成し、そして R_8 はHもしくは OP'' であり；

(c1) R_9 はHであり、そして P_4 はHまたはヒドロシル保護基であり；

あるいは

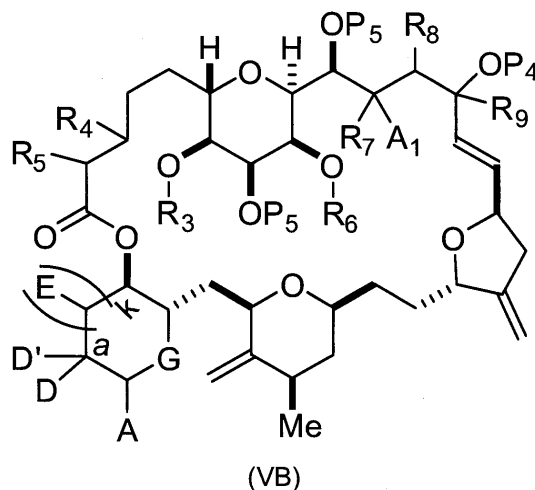
(c2) R_9 および P_4 は合わさって二重結合を形成し；

R_{10} はHまたは $-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$ であり、ここで X_1 はO、 $-C(R_{11})_2-$ 、または NP_6 であり、そしてここで各 R_{11} は独立してHまたは $-COOR_{12}$ であり、 P_6 はN-保護基であり、そして R_{12} はアルキルであり；

各 P_5 は独立してHまたはヒドロシル保護基であり；そして

ここでハリコンドリンマクロライドの合成における大環状中間体は、式(VB)の化合物

【化20】



またはその塩またはその互変異性体である。

【0013】

式(VA)または(VB)において、 R_9 はHでありえ、そして P_4 はHでありえ。
 式(VA)または(VB)において、 R_{10} は $-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$ でありえ、
 そして X_1 はOでありえ。式(VA)または(VB)において、 R_6 および R_7 は
 合わさって結合を形成することがありえ、そして R_8 はHでありえ。式(VA)または
 (VB)において、各 P_5 は独立してヒドロシル保護基でありえ。式(VA)または
 (VB)において、少なくとも1つの P_5 はHでありえ。式(VA)または(VB)にお
 いて、 R_3 および R_4 は合わさって結合を形成することがありえ、そして R_5 はHであり
 える。

【0014】

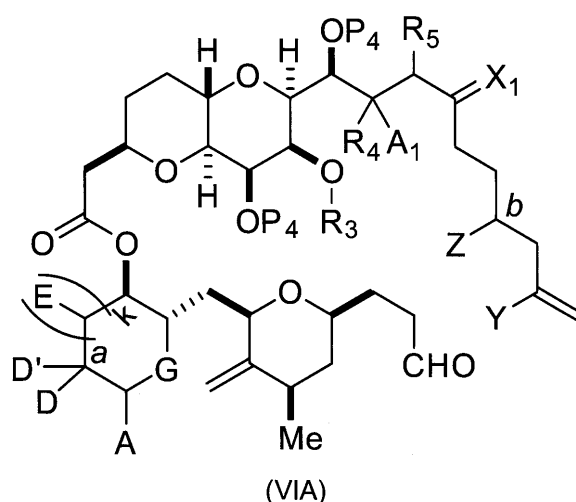
10

第1の態様のある実施形態において、大環状化反応を行うことは、非大環状中間体(例
 えば、式(VIA)または(VIIA)の化合物)をCr(II)塩およびNi(II)
 塩と接触させることを含む。

【0015】

非大環状中間体は、式(VIA)の化合物

【化21】



20

(VIA)

30

またはその塩またはその互変異性体でありえ、
 ここで

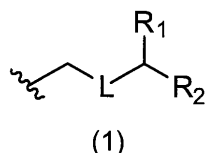
Y はヨージド、ブロミド、またはトリフルオロメタンスルホナートであり；

b は(R)ーステレオジェン中心を示し、そして Z はスルホナート、クロリド、ブロミ
 ドもしくはヨージドであり；または b は(S)ーステレオジェン中心を示し、そして Z は
 OR_6 であり、ここで R_6 はヒドロシル保護基であり；

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であ
 り、ただし D および D' の1つのみが OP_1 であり、ここで P_1 はH、アルキル、または
 ヒドロシル保護基であり； A は式(1)の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽
 和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、
 および Q_1 からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の
 基は以下の構造を有し：

40

【化22】



(1)

50

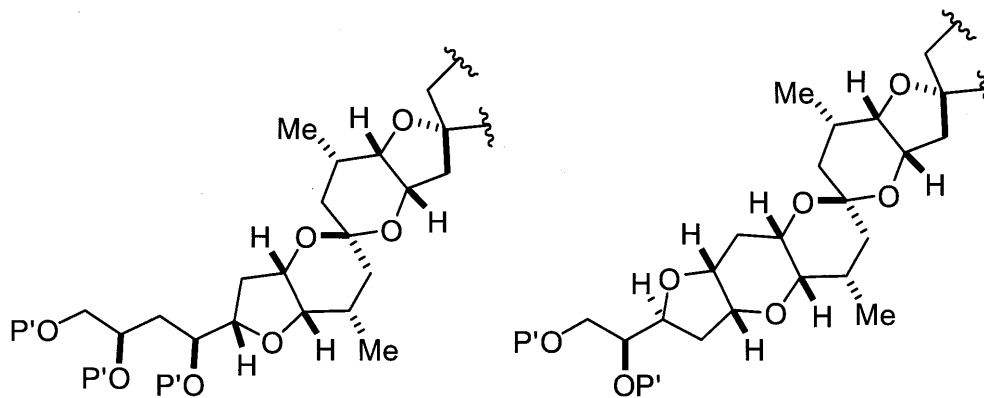
ここで

Lは $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

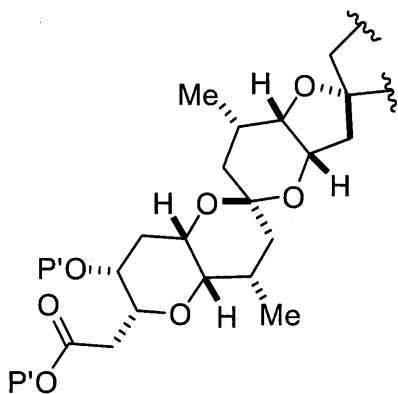
R_1 はHであり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し；

【化23】



および



ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

Eは、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

Gは、O、S、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、H、N-保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

kは0または1であり；

nは0、1、または2であり；

A_1 および R_4 は合わさってオキソを形成し、 R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして R_5 はHであり；

あるいは

A_1 はHまたはOP' 'であり、ここでP' 'はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして：

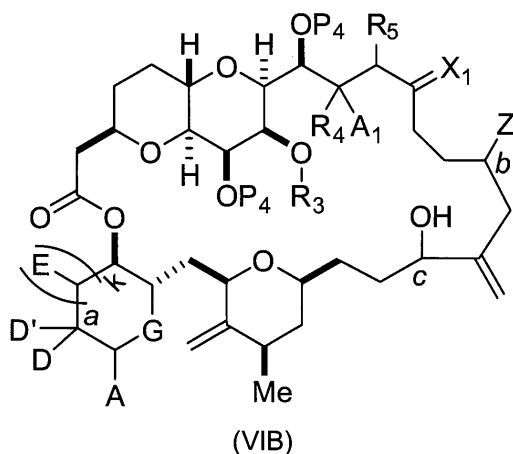
(i) R_3 はHもしくはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、

または

(ii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHもしくはOP' 'であり；

各 P_4 は独立してHもしくはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 はオキソであり；または P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成し；そして

ハリコンドリンマクロライドの合成における大環状中間体は、式 (IVB) の化合物【化24】



またはその塩またはそのその互変異性体であり、
ここで

b は (R) -ステレオジェン中心を示し、 c は (S) -ステレオジェン中心を示し、そして Z はスルホナート、クロリド、ブロミドもしくはヨージドであり；

または

b は (S) -ステレオジェン中心を示し、 c は (R) -ステレオジェン中心を示し、そして Z は OR_6 であり、ここで R_6 はヒドロキシル保護基である。

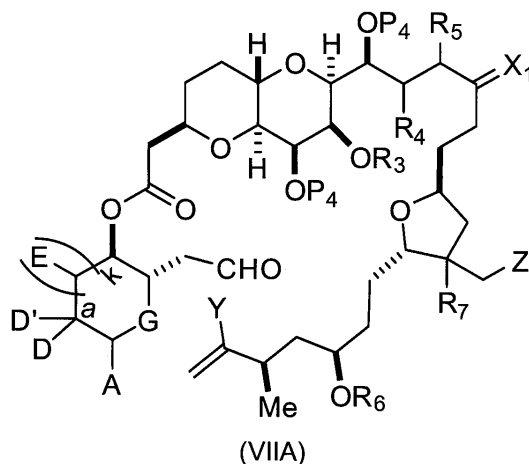
【0016】

式 (VIA) または (VIB) において、 Y はブロミドでありえる。式 (VIA) または (VIB) において、 R_3 および R_4 は合わさって結合を形成することがありえ、 R_5 はHでありえる。式 (VIA) または (VIB) において、 P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成することがありえる。式 (VIA) または (VIB) において、 Z はスルホナートでありえる。式 (VIA) または (VIB) において、 Z は OR_6 でありえ、ここで R_6 はヒドロキシル保護基である。式 (VIA) または (VIB) において、 Z は、エステル、カーボナート、またはカルバマートでありえる。

【0017】

非大環状中間体は、式 (VIIA) の化合物

【化 2 5】



10

またはその塩でありえ、

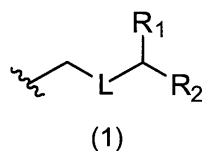
ここで

Y はヨージド、ブロミド、またはトリフルオロメタンスルホナートであり；

D および D' の各々は、独立して、 H 、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の1つのみが OP_1 であり、ここで P_1 は H 、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり； A は式(1)の基または C_1-6 飽和もしくは C_2-6 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

20

【化 2 6】



30

ここで

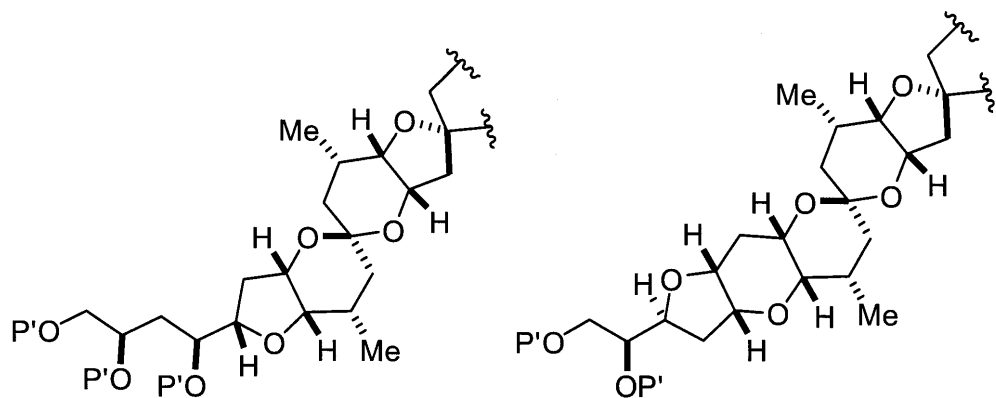
L は $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 は H であり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 は H または $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、 H 、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニル-ジオキソもしくはシリレン-ジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

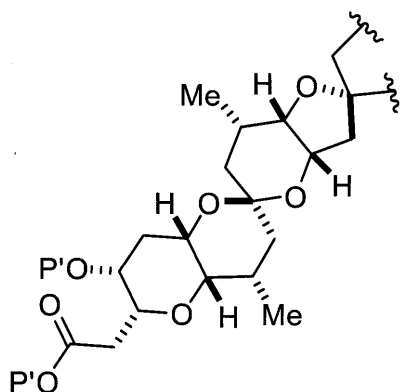
40

【化 27】



10

および



20

ここで各 P' は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

30

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロシアリール、アルコシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

k は 0 または 1 であり；

n は 0、1、または 2 であり；

40

(a1) R_3 は H またはヒドロキシル保護基であり、 R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、各 P_4 は独立して H またはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 は、それが付く炭素と一緒に、カルボニルまたは $-(CH(OR_8))-$ を形成し、ここで R_8 は H またはヒドロキシル保護基であり；

あるいは

(a2) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、 R_5 は H であり、そして

各 P_4 は独立して H もしくはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 は、それが付く炭素と一緒に、カルボニルもしくは $-(CH(OR_8))-$ を形成し；

または

P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタールを

50

形成し；

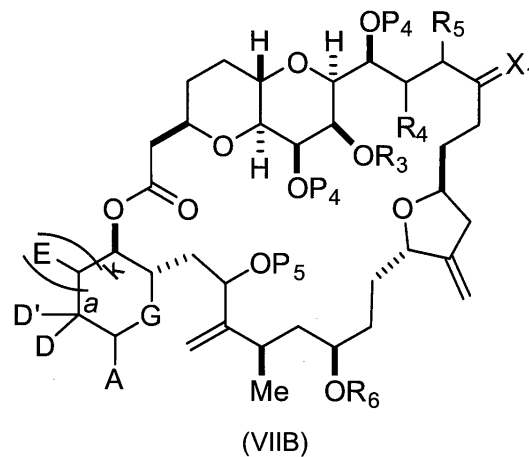
(b1) Zはクロリド、ブロミドまたはヨージドであり、そしてR₆およびR₇は合わさって結合を形成し；

あるいは

(b2) ZおよびR₇は合わさって二重結合を形成し、そしてR₆はヒドロキシル保護基であり；

そして

ハリコンドリンマクロライドの合成における大環状中間体は、式(VIIB)の化合物【化28】



またはその塩であり、

ここでP₅およびR₆の各々は独立してHまたはヒドロキシル保護基である。

【0018】

式(VIIA)において、Zはヨージドでありえる。式(VIIA)または(VIIB)において、Yはトリフルオロメタンスルホナートでありえる。式(VIIA)または(VIIB)において、R₃は、Hまたはヒドロキシル保護基でありえ、R₄およびR₅は合わさって二重結合を形成することがありえ、各P₄は独立してHまたはヒドロキシル保護基でありえ、そしてX₁は、それが付く炭素と一緒に、-(CH(OR₈))-を形成することがありえ、ここでR₈はHまたはヒドロキシル保護基である。式(VIIA)または(VIIB)において、P₃、P₄、およびR₆はヒドロキシル保護基でありえる。式(VIIA)において、Zは、クロリド、ブロミド、またはヨージドでありえ、そしてR₆およびR₇は合わさって結合を形成する。

【0019】

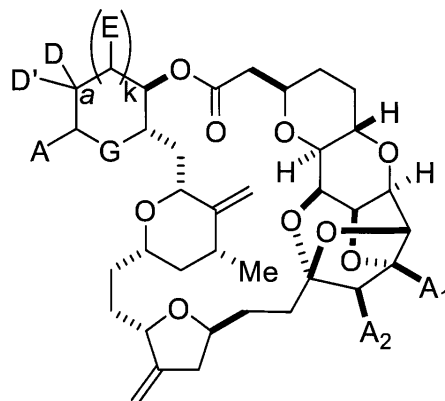
第2の態様において、本発明は、

10

20

30

【化 2 9】



ハリコンドリンマクロライド

10

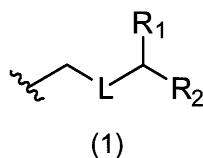
またはその塩を調製する方法を提供し、
ここで

A_1 および A_2 の各々は、独立して H または OP'' であり、ここで各 P'' は独立して H またはヒドロシル保護基であり；

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の 1 つのみが OP_1 であり、ここで P_1 は H、アルキル、またはヒドロシル保護基であり；A は式 (1) の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される 1 から 10 個の置換基を有し、式 (1) の基は以下の構造を有し：

20

【化 3 0】



30

ここで

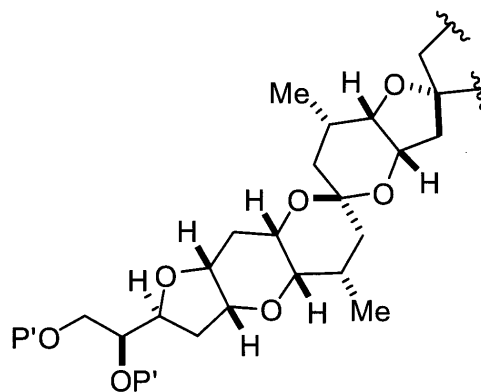
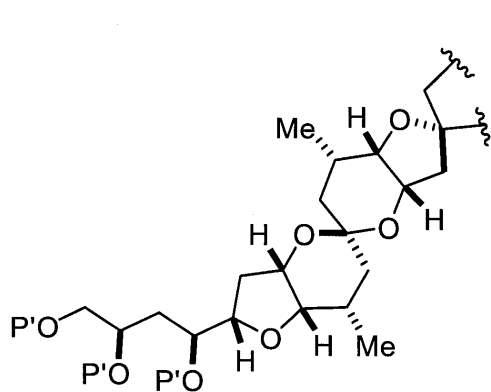
L は $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 は H であり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

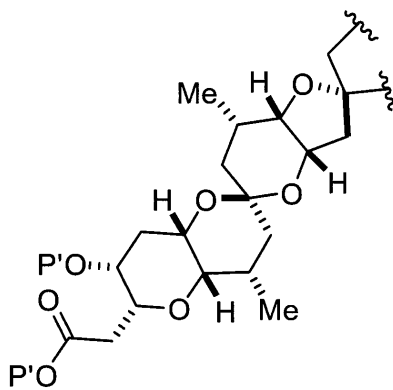
R_2 は H または $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニル-ジオキソもしくはシリレン-ジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

40

【化 3 1】



および



ここで各 P' は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり；
 E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；
 G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

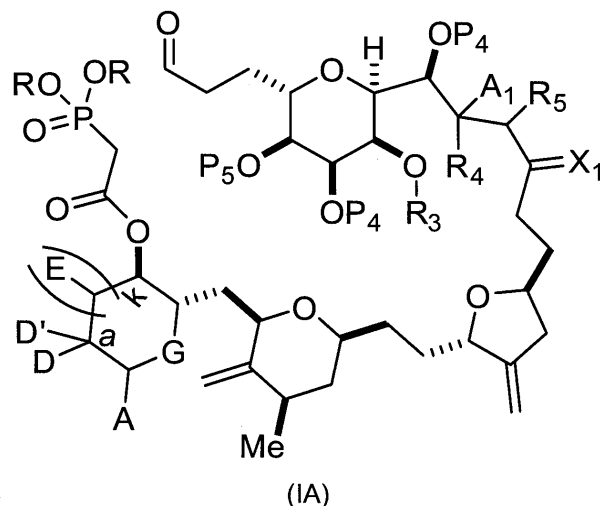
k は 0 または 1 であり；

n は 0、1、または 2 であり；

当該方法は、

(A) 式 (I A) の化合物から式 (I B) の化合物を生成すること、式 (I A) の化合物は以下の構造

【化 3 2】



10

またはその塩またはその互変異性体を有し

ここで

各Rは、独立して置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアリールであり；

20

A₁およびR₄は合わさってオキソを形成し、R₃はHまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR₅はHであり；

あるいは

A₁はHまたはOP'であり、ここでP'はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして：

(i) R₃はHもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてR₄およびR₅は合わさって二重結合を形成し、

または

(ii) R₃およびR₄は合わさって結合を形成し、そしてR₅はHもしくはOP'であり；

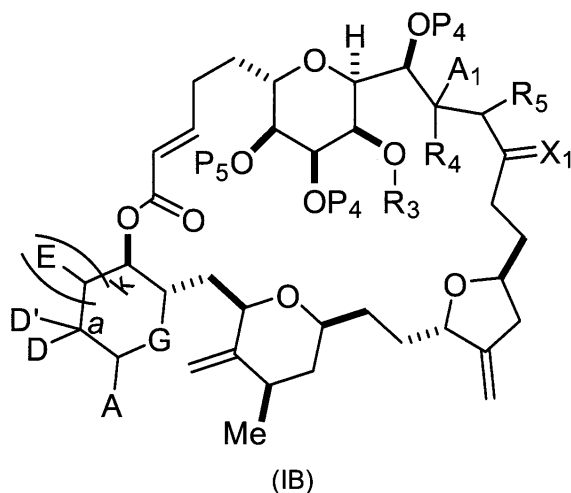
30

各P₄は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり、そしてX₁はオキソであり、またはX₁は、それが付く炭素原子と一緒にあって-(CH(OP_Y))-であり、ここでP_Yは、Hまたはヒドロキシル保護基であり；あるいはP₄基およびX₁の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成し；そして

P₅は、Hまたはヒドロキシル保護基であり；そして

式(I B)の化合物は、以下の構造

【化 3 3】



10

またはその塩またはその互変異性体を有し、
ならびに

(B) 化合物 (I B) からハリコンドリンマクロライドを生成すること、を含む。

【0020】

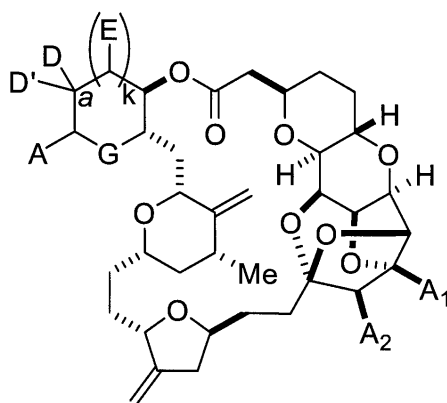
20

第2の態様のいくつかの実施形態では、式 (I B) の化合物を生成することは、式 (I A) の化合物を有機塩およびルイス酸と反応させることを含む。第2の態様のある実施形態では、ハリコンドリンマクロライドを生成することは、式 (I B) の化合物をヒドロキシル保護基除去剤と反応させることを含む。第2の態様の特定の実施形態では、各 R は置換されてもよいアルキルである。

【0021】

第3の態様において、本発明は、

【化 3 4】



ハリコンドリンマクロライド

30

またはその塩を調製する方法を提供し、
ここで

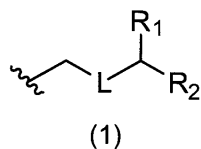
A_1 および A_2 の各々は、独立して H または OP'' であり、ここで各 P'' は独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の 1 つのみが OP_1 であり、ここで P_1 は H、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；A は式 (1) の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、

50

および Q_1 からなる群から独立して選択される 1 から 10 個の置換基を有し、式 (1) の基は以下の構造を有し：

【化 3 5】



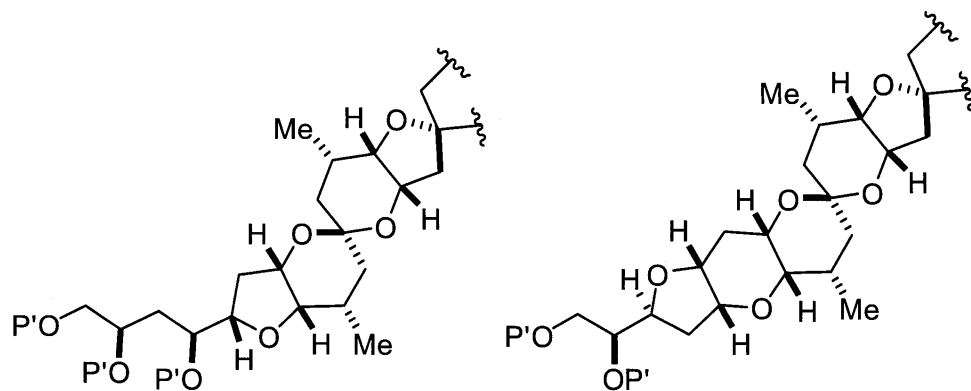
ここで

L は $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

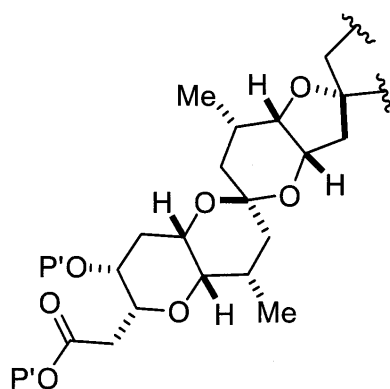
R_1 は H であり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 は H または $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、 H 、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

【化 3 6】



および



ここで各 P' は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)$

10

20

30

40

50

) OR_A 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_B R_A$ 、または $O(CO)NR_B R_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカルーアルキルであり；

kは0または1であり；

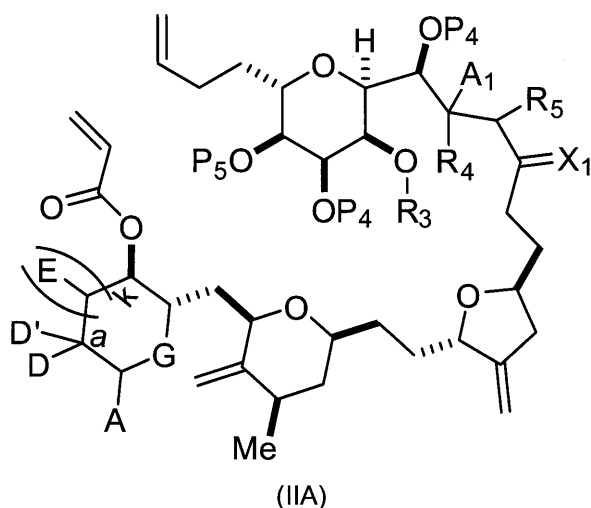
nは0、1、または2であり；

当該方法は、

(A) 式(I I A)の化合物から式(I B)の化合物を生成すること、式(I I A)の化合物は以下の構造：

10

【化37】



20

またはその塩またはその互変異性体を有し、
ここで

A_1 および R_4 は合わさってオキソを形成し、 R_3 はHまたはヒドロシル保護基であり、そして R_5 はHであり；

30

あるいは

A_1 はHまたは OP'' であり、ここで P'' はHまたはヒドロシル保護基であり、そして：

(i) R_3 はHもしくはヒドロシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、

または

(ii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHもしくは OP'' であり；

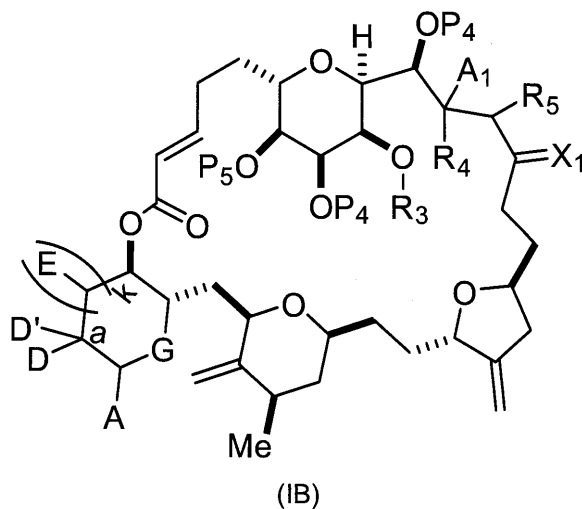
各 P_4 は独立してHまたはヒドロシル保護基であり、そして X_1 はオキソであり、または X_1 は、それが付く炭素原子と一緒にあって $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y は、Hまたはヒドロシル保護基であり；あるいは P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成し；そして

40

P_5 は、Hまたはヒドロシル保護基であり；そして

式(I B)の化合物は、以下の構造：

【化 3 8】



10

またはその塩またはその互変異性体を有し、
ならびに

(B) 化合物 (I B) からハリコンドリンマクロライドを生成すること、を含む。

【0022】

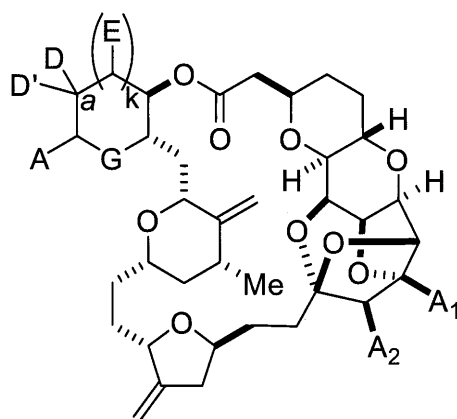
20

第3の態様のいくつかの実施形態では、式 (I B) の化合物を生成することは、式 (I I A) の化合物をオレフィンメタセシス触媒 (例えば、ルテニウム-カルベン錯体) と反応させることを含む。第3の態様のいくつかの実施形態では、ハリコンドリンマクロライドを生成することは、式 (I B) の化合物をヒドロキシル保護基除去剤と反応させることを含む。

【0023】

第4の態様において、本発明は、

【化 3 9】



30

ハリコンドリンマクロライド

40

またはその塩を調製する方法を提供し、
ここで

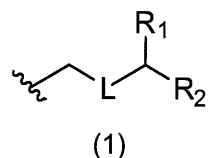
A_1 および A_2 の各々は、独立して H または OP' であり、ここで各 P' は独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の 1 つのみが OP_1 であり、ここで P_1 は H、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；A は式 (1) の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽

50

和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

【化40】



10

ここで

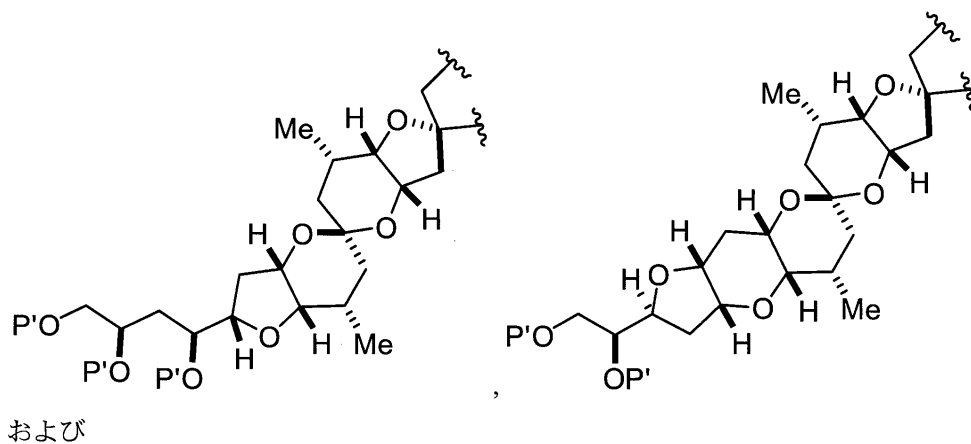
L は $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 はHであり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

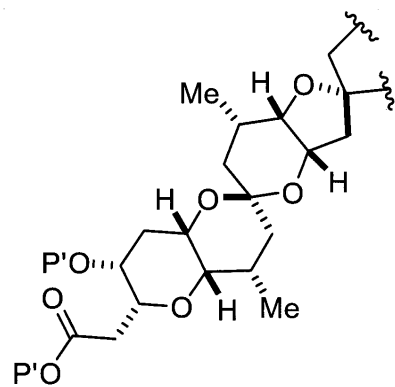
R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

20

【化41】



30



40

ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、O、S、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、H、N-保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 NR_B

50

(CO) R_A、NR_B (CO) (CO) R_A、NR_A (CO) NR_B R_A、NR_B (CO) OR_A、(CO) OR_A、O (CO) R_A、(CO) NR_B R_A、またはO (CO) NR_B R_Aであり、ここでR_AおよびR_Bの各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール) アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカルーアルキルであり；

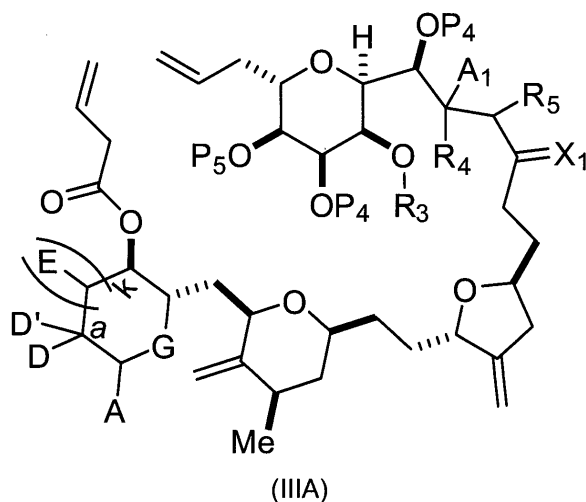
kは0または1であり；

nは0、1、または2であり；

当該方法は、

(A) 式 (I I I A) の化合物から式 (I I I B) の化合物を生成すること、式 (I I I A) の化合物は、以下の構造：

【化 4 2】



またはその塩またはその互変異性体を有し、

ここで

A₁ および R₄ は合わさってオキソを形成し、R₃ はHまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR₅ はHであり；

あるいは

A₁ はHまたはOP' 'であり、ここでP' 'はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして：

(i) R₃ はHもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてR₄ およびR₅ は合わさって二重結合を形成し、

または

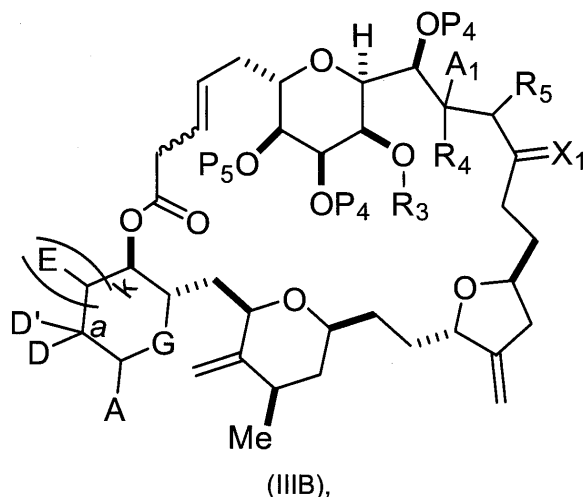
(i i) R₃ およびR₄ は合わさって結合を形成し、そしてR₅ はHもしくはOP' 'であり；

各P₄は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり、そしてX₁はオキソであり、またはX₁は、それが付く炭素原子と一緒にあって—(CH(OP_Y))—であり、ここでP_Yは、Hまたはヒドロキシル保護基であり；あるいはP₄基およびX₁の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成し；そして

P₅は、Hまたはヒドロキシル保護基であり；そして

式 (I I I B) の化合物は、以下の構造：

【化 4 3】



10

またはその塩またはその互変異性体を有し、
ならびに

(B) 式 (I I I B) の化合物からハリコンドリシマクロライドを生成すること、を含む。

20

【0024】

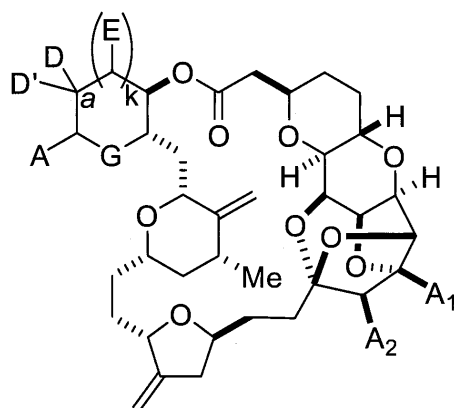
第4の態様のいくつかの実施形態では、式 (I I I B) の化合物を生成することは、式 (I I I A) の化合物をオレフィンメタセシス触媒と反応させることを含む。第4の態様のある実施形態では、ハリコンドリシマクロライドを生成することは、式 (I I I B) の化合物をヒドロキシル保護基除去剤と反応させることを含む。第4の態様の特定の実施形態では、 P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタールを形成する。第4の態様のさらなる実施形態では、 P_5 はヒドロキシル保護基である。

【0025】

第5の態様において、本発明は、

【化 4 4】

30



ハリコンドリシマクロライド

40

またはその塩を調製する方法を提供し、
ここで

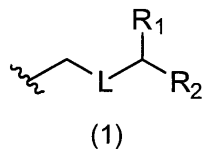
A_1 および A_2 の各々は、独立してHまたは OP'' であり、ここで各 P'' は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の1つのみが OP_1 であり、ここで P_1 はH、アルキル、または

50

ヒドロキシル保護基であり；Aは式（1）の基またはC₁ - 6 飽和もしくはC₂ - 6 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、およびQ₁ からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式（1）の基は以下の構造を有し：

【化45】



10

ここで

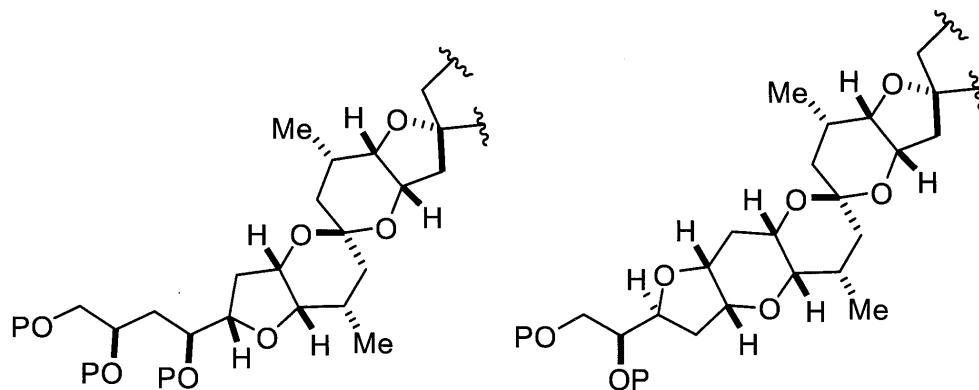
Lは-(CH(OP₂))-、-(C(OH)(OP₂))-または-C(O)-であり；

R₁はHであり、またはR₁およびP₁は合わさって結合を形成し；

R₂はHまたは-(CH₂)_nOP₃であり、そしてP₂およびP₃の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、またはP₂およびP₃は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいはR₂およびP₂は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

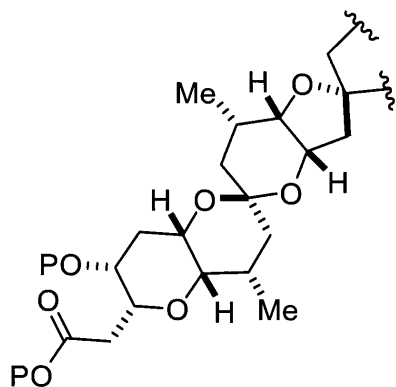
20

【化46】



30

および



40

ここで各P'は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

Eは、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

Gは、O、S、CH₂またはNR_Nであり、ここでR_Nは、H、N-保護基、または置

50

換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカルーアルキルであり；

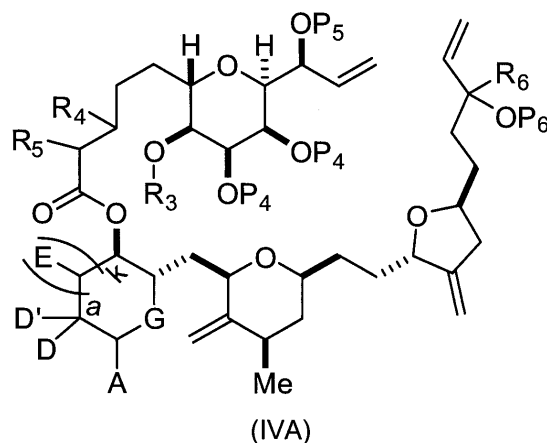
k は0または1であり；

n は0、1、または2であり；

当該方法は、

(A)式(IVA)の化合物から式(IVB)の化合物を生成すること、式(IVA)の化合物は以下の構造：

【化47】



またはその塩を有し、

ここで

(i) R_3 はHまたはヒドロシル保護基であり、 R_4 はアルキルエーテルであり、そして R_5 はHであり；

(ii) R_3 はHまたはヒドロシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し；

あるいは

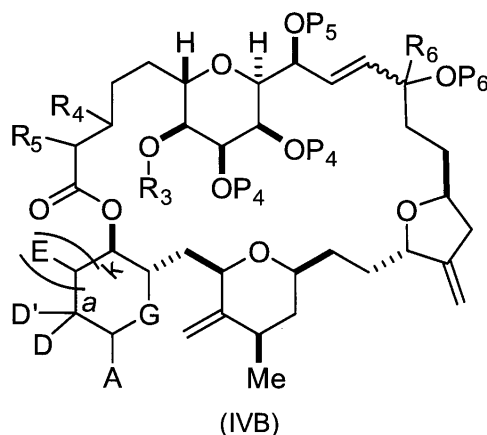
(iii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHであり；

P_4 および P_5 の各々は、独立してHまたはヒドロシル保護基であり；

R_6 はHであり、そして P_6 はHもしくはヒドロシル保護基であり；または R_6 および P_6 は合わさって二重結合を形成し；そして

式(IVB)の化合物は以下の構造：

【化 4 8】



10

またはその塩を有し、
ならびに

(B) 式 (IVB) の化合物からハリコンドリンマクロライドを生成すること、を含む

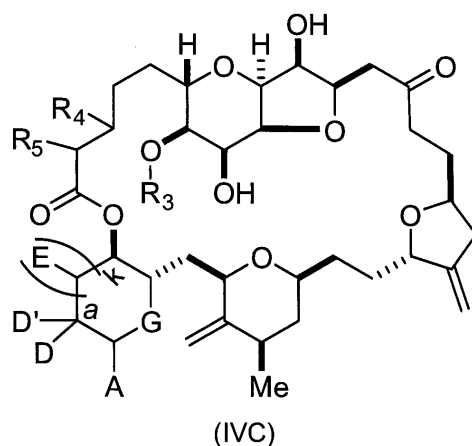
。

【0026】

20

第5の態様のいくつかの実施形態において、式 (IVB) の化合物を生成することは、式 (IVA) の化合物をオレフィンメタセシス触媒と反応させることを含む。第5の態様のある実施形態において、式 (IVB) の化合物からハリコンドリンマクロライドを生成することは、式 (IVB) の化合物をブレンステッド酸と反応させることを含む。第5の態様の他の実施形態において、ハリコンドリンマクロライドを生成することは、式 (IVC) の化合物を生成すること、式 (IVC) の化合物は以下の構造：

【化 4 9】



30

またはその塩を有し、
ならびに、式 (IVC) の化合物からハリコンドリンマクロライドを生成することを含む。

【0027】

40

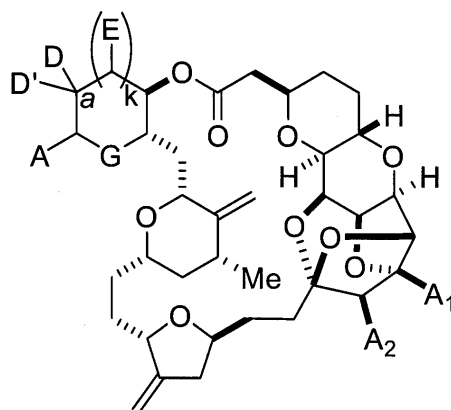
第5の態様のさらに他の実施形態では、式 (IVC) の化合物を生成することは、式 (IVB) の化合物をヒドロキシル保護基除去剤と反応させることを含む。第5の態様のさらに他の実施形態では、式 (IVC) の化合物からハリコンドリンマクロライドを生成することは、式 (IVC) の化合物をブレンステッド酸と反応させることを含む。第5の態様の特定の実施形態では、P₄ および P₅ の少なくとも1つがHである。

50

【0028】

第6の態様において、本発明は、

【化50】



ハリコンドリマクロライド

10

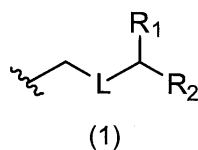
またはその塩を調製する方法を提供し、
ここで

A_1 および A_2 の各々は、独立してHまたは OP'' であり、ここで各 P'' は独立してHまたはヒドロシル保護基であり；

20

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の1つのみが OP_1 であり、ここで P_1 はH、アルキル、またはヒドロシル保護基であり； A は式(1)の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

【化51】



30

ここで

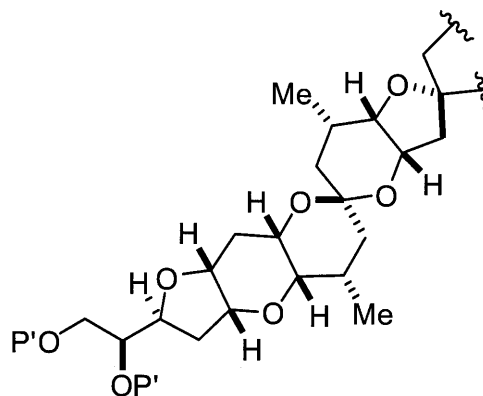
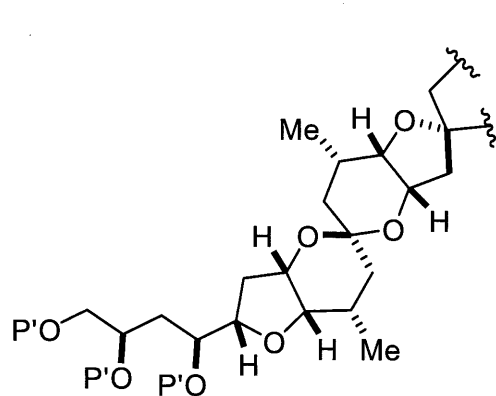
L は $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 はHであり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

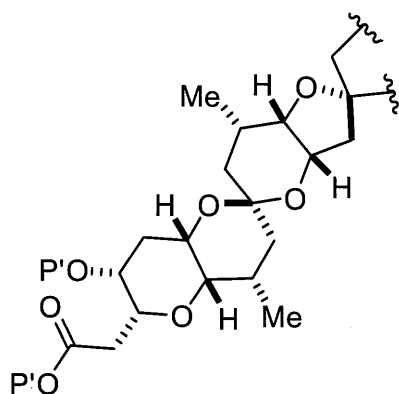
R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

40

【化 5 2】



および



ここで各 P' は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり；
 E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；
 G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

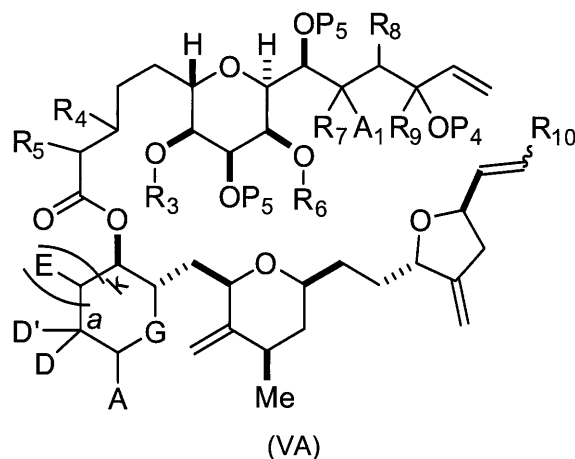
k は 0 または 1 であり；

n は 0、1、または 2 であり；

当該方法は、

(A) 式 (VA) の化合物から式 (VB) の化合物を生成すること、式 (VA) の化合物は以下の構造：

【化 5 3】



10

またはその塩またはその互変異性体を有しており、
ここで

(a 1) R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、 R_4 はアルキルエーテルであり、
そして R_5 はHであり；

20

(a 2) R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し；

あるいは

(a 3) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHであり；

(b 1) A_1 および R_7 は合わさってオキソを形成し、 R_6 はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして R_8 はHであり；

あるいは

(b 2) A_1 はHまたは OP'' であり、ここで P'' はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして：

(i) R_6 はHもしくはヒドロキシル保護基であり、そして R_7 および R_8 は合わさって二重結合を形成し

30

または

(i i) R_6 および R_7 は合わさって結合を形成し、そして R_8 はHもしくは OP' であり；

(c 1) R_9 はHであり、そして P_4 はHまたはヒドロキシル保護基であり；

あるいは

(c 2) R_9 および P_4 は合わさって二重結合を形成し；

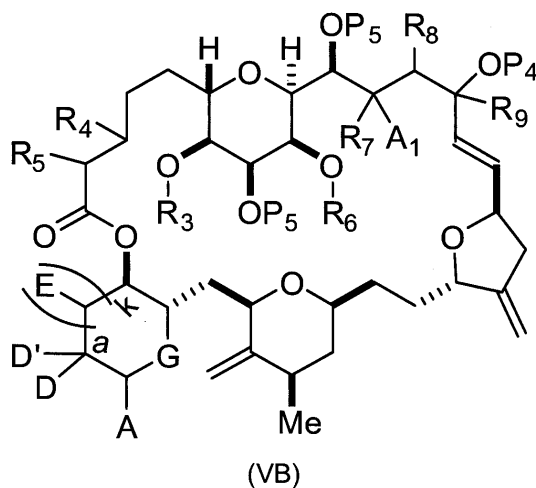
R_{10} はHまたは $-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$ であり、ここで X_1 はO、 $-C(R_{11})_2-$ 、または NP_6 であり、そしてここで各 R_{11} は独立してHまたは $-COOR_{12}$ であり、 P_6 はN-保護基であり、そして R_{12} はアルキルであり；

40

各 P_5 は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；そして

ここでハリコンドリマクロライドの合成における大環状中間体は、式(VB)の化合物

【化 5 4】



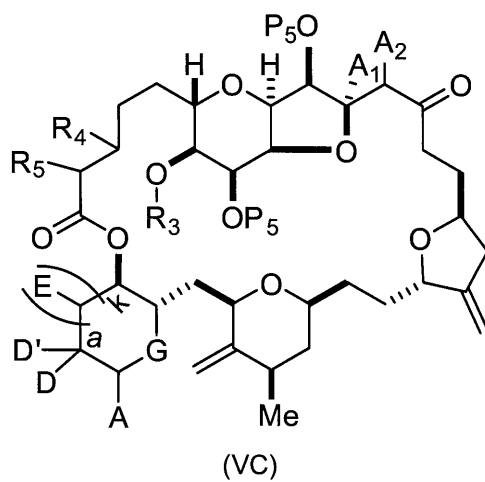
10

またはその塩またはその互変異性体であり；

(B) 式 (VB) の化合物から式 (VC) の化合物を生成すること、式 (VC) の化合物は以下の構造：

【化 5 5】

20



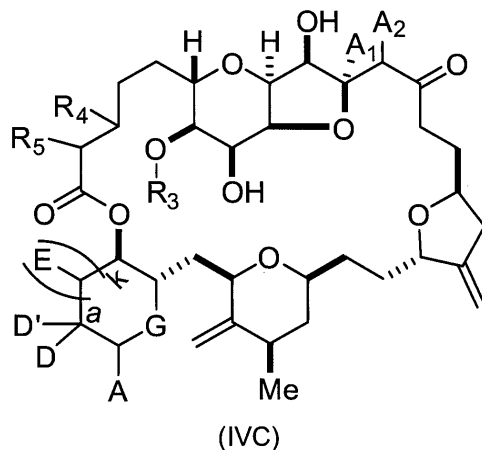
30

またはその塩を有し、

ここで A₁ および A₂ の各々は独立して H または OP' ' であり；

(C) 式 (VC) の化合物から式 (IVC) の化合物を生成すること、式 (IVC) の化合物は以下の構造：

【化 5 6】



10

またはその塩を有し、

ここで A_1 および A_2 の各々は独立して H または OP'' であり；ならびに

(D) 式 (IVC) の化合物からハリコンドリンマクロライドを生成すること、を含む

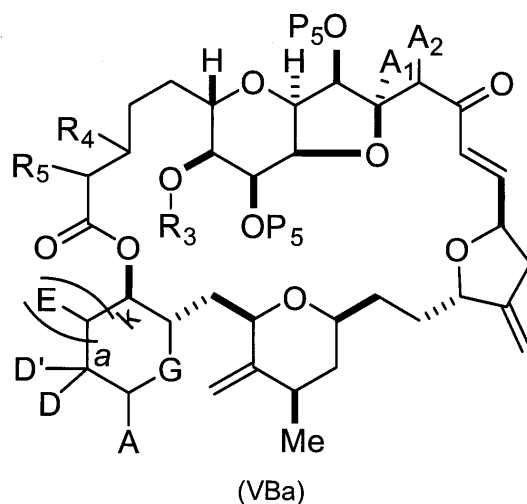
。

【0029】

20

第6の態様のいくつかの実施形態では、式 (VB) の化合物を生成することは、式 (VA) の化合物をオレフィンメタセシス触媒と接触させることを含む。第6の態様のある実施形態では、 P_4 は H であり、 R_9 は H であり、そして式 (VC) の化合物を生成することは、式 (VB) の化合物を酸化して式 (VBa) の化合物：

【化 5 7】



30

またはその塩を生成することを含み、

ここで A_1 および A_2 の各々は独立して H または OP'' であり、

ならびに、式 (VBa) の化合物を 1, 4-還元剤と反応させて式 (VC) の化合物を生成すること、を含む。

【0030】

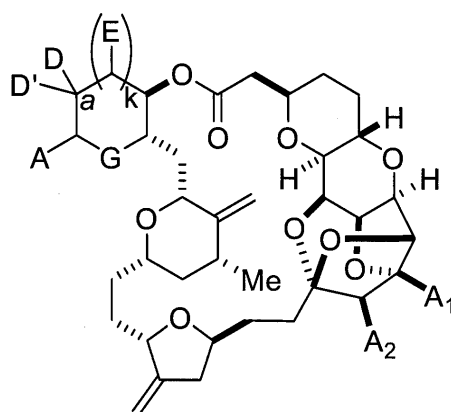
第6の態様の特定の実施形態では、式 (IVC) の化合物を生成することは、式 (VC) の化合物をヒドロシル保護基除去剤と接触させることを含む。第6の態様のさらなる実施形態では、ハリコンドリンマクロライドの生成は、式 (IVC) の化合物をブレンステッド酸と接触させることを含む。

【0031】

40

50

第 7 の態様において、本発明は、
【化 5 8】



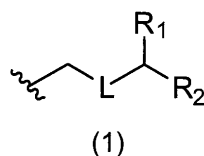
ハリコンドリンマクロライド

またはその塩を調製する方法を提供し、
ここで

A_1 および A_2 の各々は、独立して H または OP'' であり、ここで各 P'' は独立して H またはヒドロシル保護基であり；

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の 1 つのみが OP_1 であり、ここで P_1 は H、アルキル、またはヒドロシル保護基であり；A は式 (1) の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される 1 から 10 個の置換基を有し、式 (1) の基は以下の構造を有し：

【化 5 9】



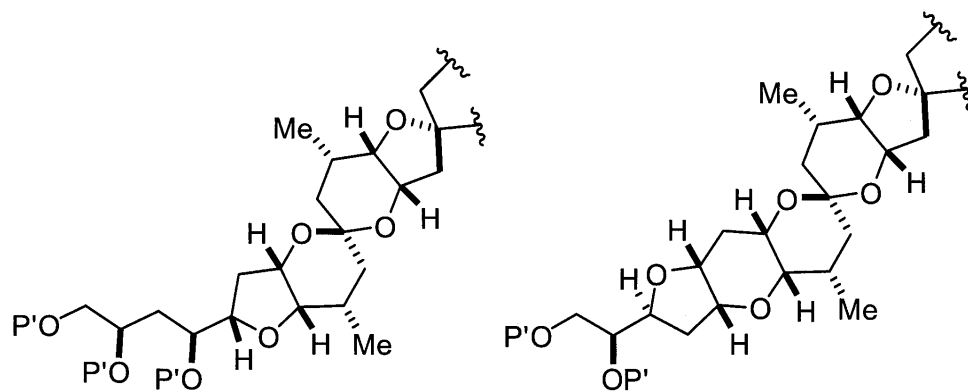
ここで

L は $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 は H であり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

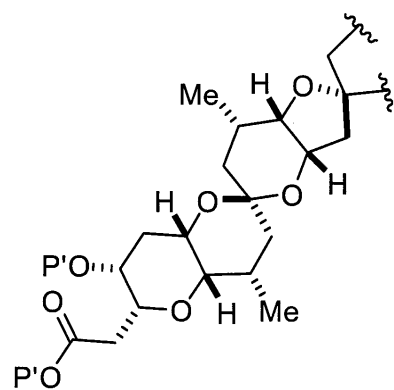
R_2 は H または $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

【化 60】



10

および



20

ここで各 P' は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

30

k は 0 または 1 であり；

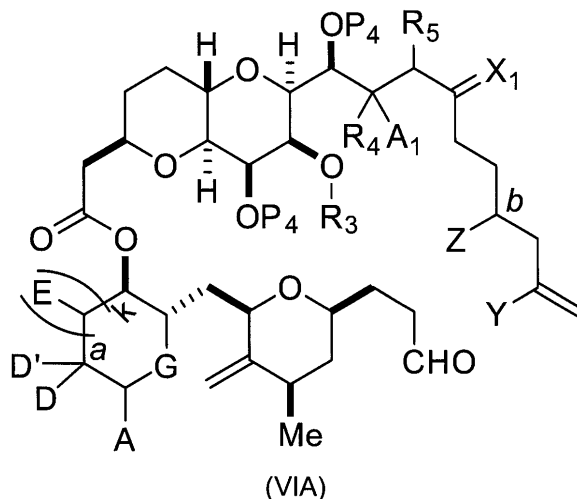
n は 0、1、または 2 であり；

当該方法は、

40

(A) 式 (VIA) の化合物から式 (VIB) の化合物を生成すること、式 (VIA) の化合物は以下の構造：

【化 6 1】



10

またはその塩またはその互変異性体を有し、
ここで

Yはヨージド、ブロミド、またはトリフルオロメタンスルホナートであり；

bは(R)ーステレオジェン中心を示し、そしてZはスルホナート、クロリド、ブロミドもしくはヨージドであり；またはbは(S)ーステレオジェン中心を示し、そしてZはOR₆であり、ここでR₆はヒドロキシル保護基であり；

20

A₁およびR₄は合わさってオキソを形成し、R₃はHまたはヒドロキシル保護基であり、そしてR₅はHであり；

あるいは

A₁はHまたはOP'であり、ここでP'はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして：

(i) R₃はHもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてR₄およびR₅は合わさって二重結合を形成し、

または

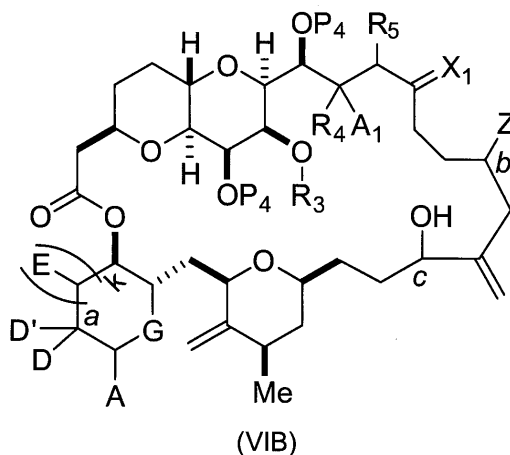
30

(ii) R₃およびR₄は合わさって結合を形成し、そしてR₅はHもしくはOP'であり；

各P₄は独立してHもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてX₁はオキソであり；またはP₄基およびX₁の両方は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタールを形成し；

式(VIB)の化合物は以下の構造：

【化 6 2】



40

50

またはその塩またはその互変異性体を有し、
ここで

bは(R)ーステレオジェン中心を示し、cは(S)ーステレオジェン中心を示し、
そしてZはスルホナート、クロリド、ブロミドもしくはヨージドであり；

または

bは(S)ーステレオジェン中心を示し、cは(R)ーステレオジェン中心を示し、
そしてZはOR₆であり、ここでR₆はヒドロキシル保護基であり；

(B)式(VIB)の化合物からハリコンドリンマクロライドを生成すること、を含む

。

10

【0032】

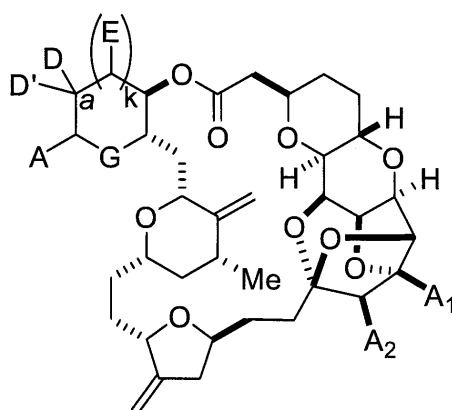
第7の態様のいくつかの実施形態では、式(VIB)の化合物を生成することは、式(VIA)の化合物をCr(II)塩およびNi(II)塩と反応させることを含む。第7の態様の特定の実施形態では、ハリコンドリンマクロライドを生成することは、式(VIB)の化合物の求核閉環のステップを含む。第7の態様のある実施形態では、P₄基およびX₁の両方は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタールを形成する。第7の態様のさらなる実施形態では、R₃およびR₄は合わさって結合を形成し、そしてR₅はHである。

【0033】

第8の態様において、本発明は、

20

【化63】



ハリコンドリンマクロライド

30

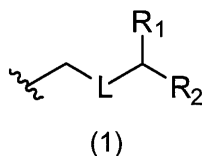
またはその塩を調製する方法を提供し、
ここで

A₁およびA₂の各々は、独立してHまたはOP'であり、ここで各P'は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

DおよびD'の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、またはOP₁であり、ただしDおよびD'の1つのみがOP₁であり、ここでP₁はH、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；Aは式(1)の基またはC₁-6飽和もしくはC₂-6不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、およびQ₁からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

40

【化 6 4】



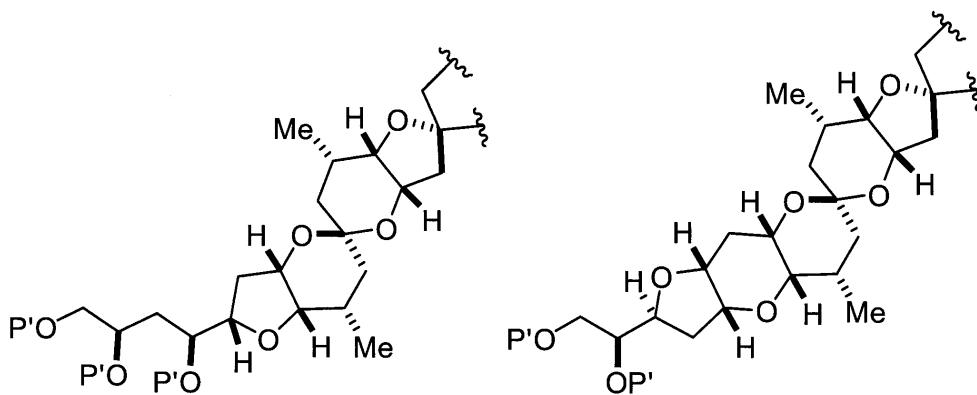
ここで

Lは $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

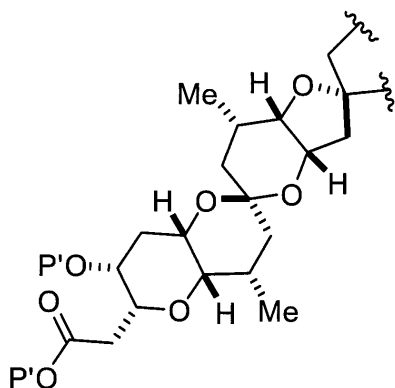
R_1 はHであり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し；

【化 6 5】



および



ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

Eは、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

Gは、O、S、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、H、N-保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)$

20

30

40

50

) OR_A 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_B R_A$ 、または $O(CO)NR_B R_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカルーアルキルであり；

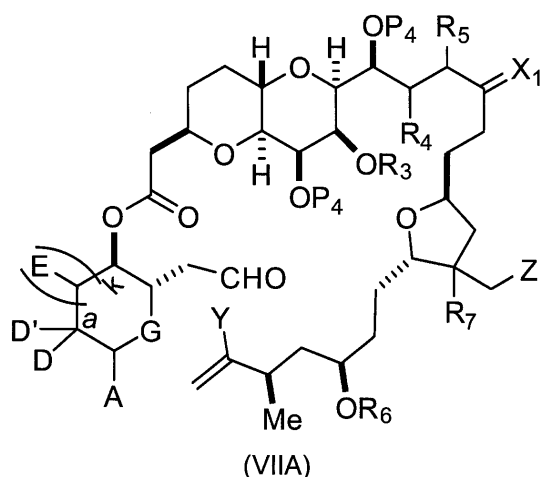
kは0または1であり；

nは0、1、または2であり；

当該方法は、

(A) 式(VIIA)の化合物から式(VIIB)の化合物を生成すること、式(VIIA)の化合物は以下の構造： 10

【化66】



またはその塩を有しており、

ここで

Y はヨージド、ブロミド、またはトリフルオロメタンスルホナートであり； 30

(a1) R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、 R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、各 P_4 は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 は、それが付く炭素と一緒に、カルボニルまたは $-(CH(OR_8))-$ を形成し；

あるいは

(a2) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、 R_5 はHであり、そして

各 P_4 は独立してHもしくはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 は、それが付く炭素と一緒に、カルボニルもしくは $-(CH(OR_8))-$ を形成し；

または

P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタールを形成し； 40

(b1) Z はクロリド、ブロミドまたはヨージドであり、そして R_6 および R_7 は合わさって結合を形成し；

あるいは

(b2) Z および R_7 は合わさって二重結合を形成し、そして R_6 はヒドロキシル保護基であり；

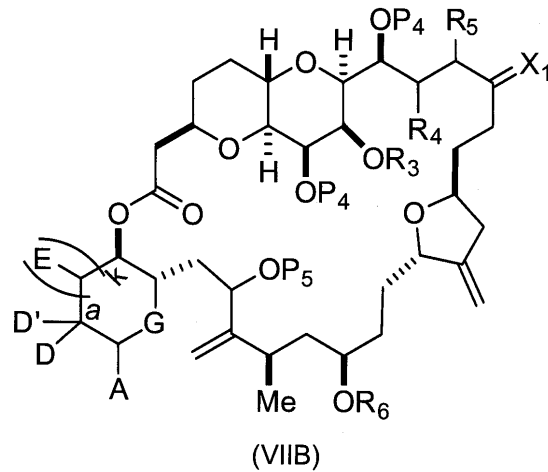
そして

ここで R_8 はHまたはヒドロキシル保護基であり；

そして

式(VIIB)の化合物は、以下の構造：

【化 6 7】



10

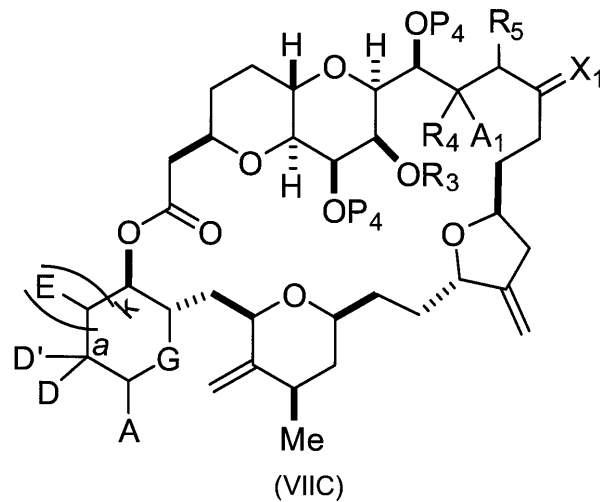
またはその塩を有しており、

ここで P₅ および R₆ の各々は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり、

(B) 式 (VIIB) の化合物から式 (VIIC) の化合物を生成すること、式 (VIIC) の化合物は、以下の構造：

【化 6 8】

20



30

またはその塩またはその互変異性体を有しており、

ここで

A₁ および R₄ は合わさってオキソを形成し、R₃ は H またはヒドロキシル保護基であり、そして R₅ は H であり；

40

あるいは

A₁ は H または OP' であり、ここで P' は H またはヒドロキシル保護基であり、そして：

(i) R₃ は H もしくはヒドロキシル保護基であり、そして R₄ および R₅ は合わさって二重結合を形成し、

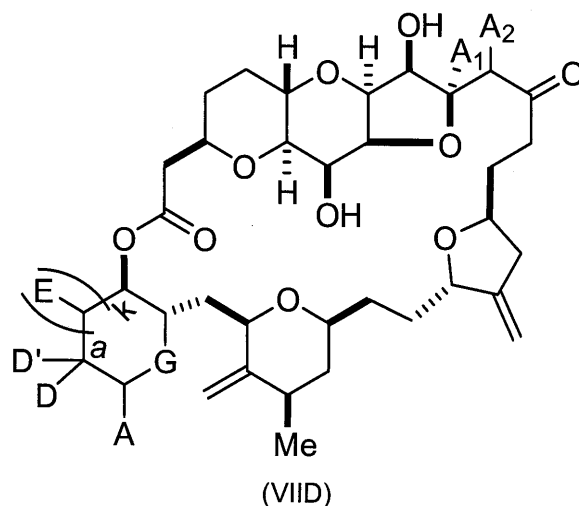
または

(ii) R₃ および R₄ は合わさって結合を形成し、そして R₅ は H もしくは OP' であり；

(C) 式 (VIIC) の化合物から式 (VIID) の化合物を生成すること、式 (VIID) の化合物は以下の構造：

50

【化 6 9】



10

またはその塩を有し、

ここで A_1 および A_2 の各々は独立して H または OP' であり、

ならびに

20

(D) 式 (VIID) の化合物からハリコンドリマクロライドを生成すること、を含む。

【0034】

第 8 の態様のいくつかの実施形態では、式 (VIIB) の化合物を生成することは、式 (VIIA) の化合物を $Cr(II)$ 塩および $Ni(II)$ 塩と反応させることを含む。

第 8 の態様のある実施形態では、式 (VIIC) の化合物を生成することは、式 (VIIB) の化合物の求核閉環のステップを含む。第 8 の態様の特定の実施形態では、式 (VIID) の化合物を生成することは、式 (VIIC) の化合物をヒドロキシル保護基除去剤と反応させることを含む。

第 8 の態様のさらなる実施形態では、ハリコンドリマクロライドを生成することは、式 (VIID) の化合物をプレステッド酸と反応させることを含む。

30

第 8 の態様の他の実施形態では、Z はヨージドである。第 8 の態様のさらに他の実施形態では、Y はトリフルオロメタンスルホナートである。第 8 の態様のさらに別の実施形態では、 R_3 は H またはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成する。

第 8 の態様のいくつかの実施形態では、各 P_4 は独立して、H またはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 は、それが付く炭素と一緒に、 $-(CH(OR_8))-$ を形成し、ここで R_8 は H またはヒドロキシル保護基である。

第 8 の態様の特定の実施形態では、 P_5 は H である。第 8 の態様のある実施形態では、Z は、クロリド、プロミド、またはヨージドであり、そして R_6 および R_7 は合わさって結合を形成する。

【0035】

40

任意の態様のいくつかの実施形態では、a は (S) -ステレオジェン中心を示す。任意の態様の特定の実施形態において、D および D' の 1 つのみは、置換されてもよいアルキルまたは OP_1 である。

任意の態様の特定の実施形態では、D および D' の 1 つのみは OP_1 であり、ここで P_1 は、H、アルキル、またはヒドロキシル保護基である。任意の態様のさらなる実施形態において、A は式 (1) の基である。

任意の態様のある実施形態において、L は $-(CH(OP_2))-$ である。任意の態様の他の実施形態において、 R_1 および P_1 は合わさって結合を形成する。

任意の態様のさらに他の実施形態において、G は O である。任意の態様のさらに他の実施形態において、E は置換されてもよいアルキルである。

任意の態様のいくつかの実施形態において、k は 1 である。任意の態様のある実施形態において、 R_2 は $-(CH_2)_nOP_3$ である。任意の態様の特定の実施形態にお

50

いて、 P_2 および P_3 の少なくとも 1 つは、ヒドロキシル保護基である。任意の態様のあ
る実施形態において、 A_1 は H である。任意の態様のいくつかの実施形態において、 A_2
は H である。

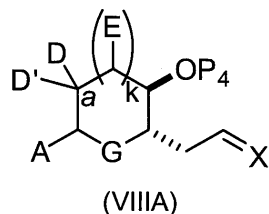
【0036】

第 9 の態様において、本発明は、ハリコンドリンマクロライドの合成における中間体を
調製する方法を提供する。当該方法は、式 (VIII A) の化合物を、式 (VIII B)
の化合物および R_4OH と接触させることにより *allene-Prins* 反応を行うこ
とを含み、

ここで R_4 は置換されてもよいアシルであり；

式 (VIII A) の化合物は以下の構造：

【化 70】

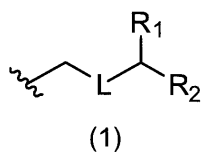


またはその塩を有し、

ここで

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であ
り、ただし D および D' の 1 つのみが OP_1 であり、ここで P_1 は H、アルキル、または
ヒドロキシル保護基であり； A は式 (1) の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽
和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、
および Q_1 からなる群から独立して選択される 1 から 10 個の置換基を有し、式 (1) の
基は以下の構造を有し：

【化 71】



ここで

L は $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ で
あり；

R_1 は H であり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 は H または $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立
して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2
および P_3 は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタール、環状カーボナート
、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P
 P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を
形成し：

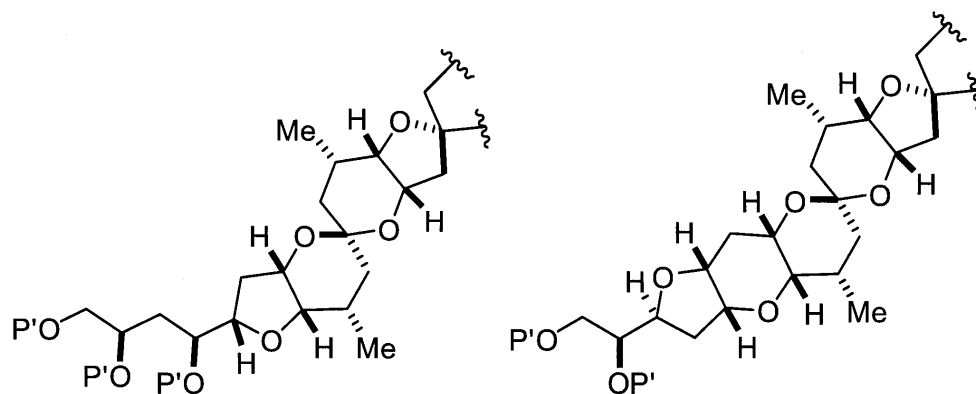
10

20

30

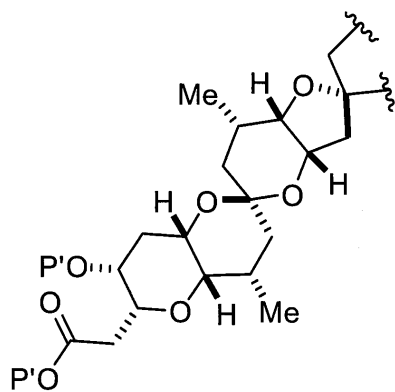
40

【化 7 2】



10

および



20

ここで各 P' は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

30

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

k は 0 または 1 であり；

n は 0、1、または 2 であり；

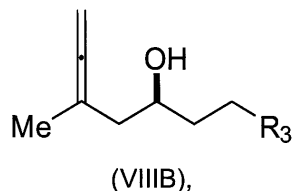
40

X は O であり、または X は、それが付く炭素原子と一緒に、 $-(C(OP_Z)_2)-$ を形成し、ここで各 P_Z は、独立して、置換されてもよいアルキルもしくは置換されてもよいアリールであり、または P_Z の両方が合わさって置換されてもよいアルキレンまたは置換されてもよいアリーレンを形成し；そして

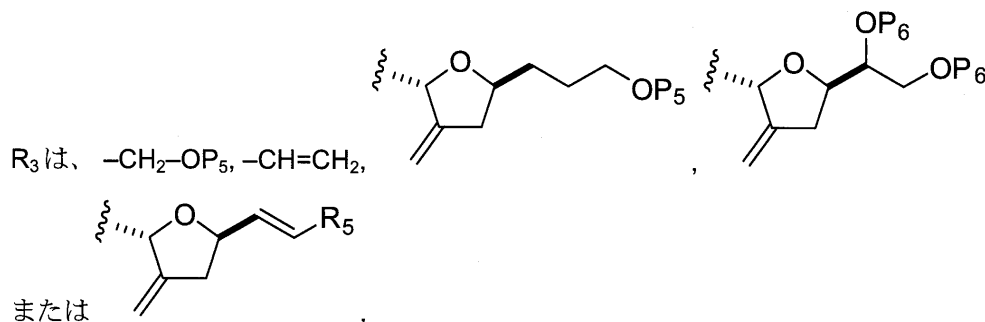
P_4 は H またはヒドロキシル保護基であり；

ここで式 (VIIIB) の化合物は以下の構造を有し：

【化 7 3】

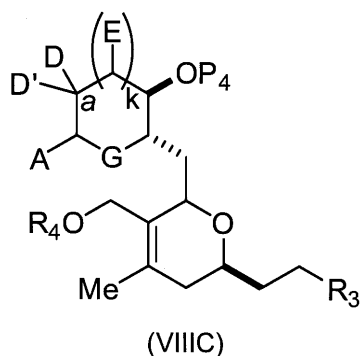


ここで
【化 7 4】



ここで P_5 は H または ヒドロキシル保護基であり；各 P_6 は独立してヒドロキシル保護基であり、または P_6 基の両方は、各々が付く原子と一緒に、合わさって環状保護ジオールを形成し；そして R_5 は H または $-\text{CH}_2\text{X}_1\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ であり、ここで X_1 は、O、 $-\text{CH}_2-$ 、または NP_7 であり、ここで P_7 はスルホンイルであり；
そしてここで中間体は、式 (VIII C) の化合物；

【化 7 5】



またはその塩であり、

ここで a は、(R) -ステレオジェン中心または (S) -ステレオジェン中心を示す。

【0037】

第 9 の態様のいくつかの実施形態において、Prins 反応を行うことは、式 (VII I A) の化合物をルイス酸と反応させることを含む。第 9 の態様のある実施形態において、k は 1 である。

【0038】

第 10 の態様において、本発明は、式 (I A) または式 (I B) の化合物

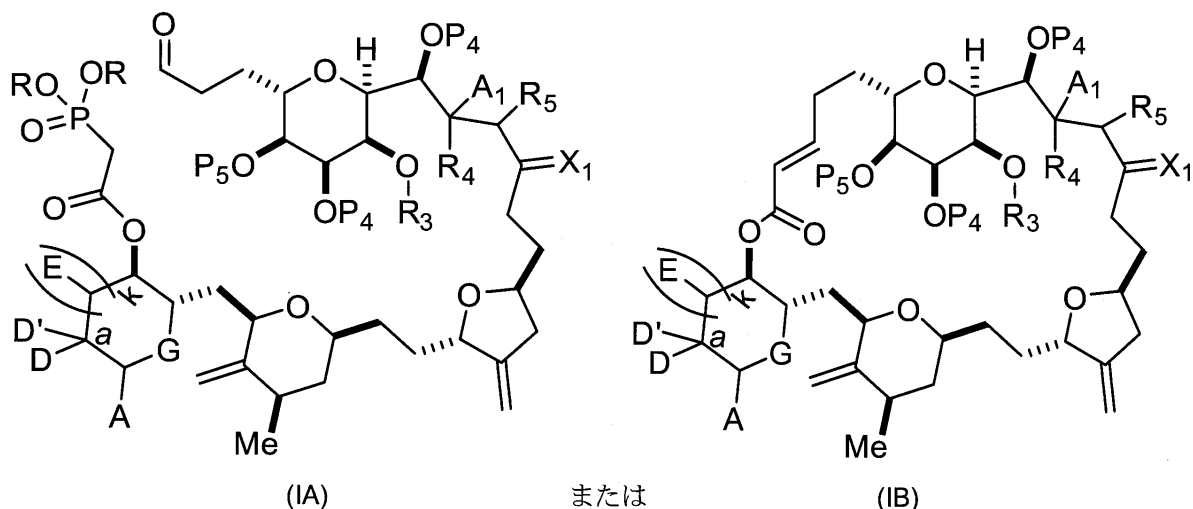
10

20

30

40

【化 7 6】



10

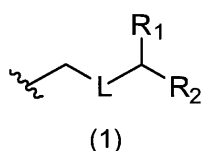
またはその塩またはその互変異性体を提供し、
ここで

各Rは、独立して置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアリールであり；

DおよびD'の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、またはOP₁であり、ただしDおよびD'の1つのみがOP₁であり、ここでP₁はH、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；Aは式(1)の基またはC₁-6飽和もしくはC₂-6不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、およびQ₁からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

20

【化 7 7】



30

ここで

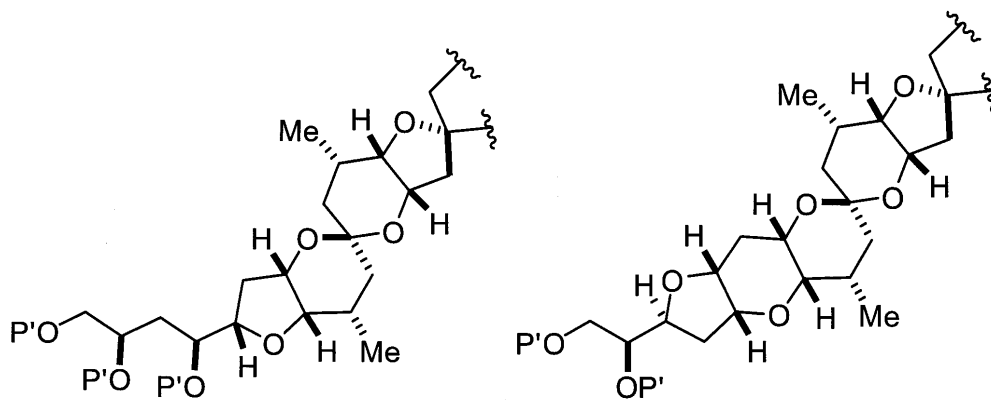
Lは-(CH(OP₂))-、-(C(OH)(OP₂))-または-C(O)-であり；

R₁はHであり、またはR₁およびP₁は合わさって結合を形成し；

R₂はHまたは-(CH₂)_nOP₃であり、そしてP₂およびP₃の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、またはP₂およびP₃は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニル-ジオキソもしくはシリレン-ジオキソを形成し；あるいはR₂およびP₂は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

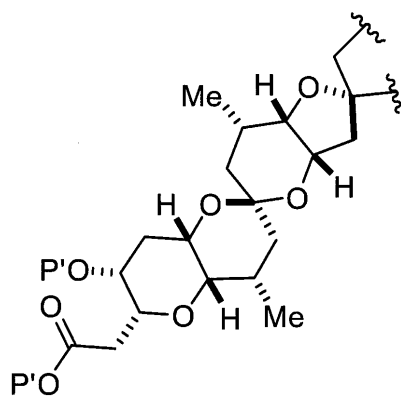
40

【化 7 8】



10

および



20

ここで各 P' は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

30

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 $NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) R_A$ 、 $NR_B (CO) (CO) R_A$ 、 $NR_A (CO) NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) OR_A$ 、 $(CO) OR_A$ 、 $O (CO) R_A$ 、 $(CO) NR_B R_A$ 、または $O (CO) NR_B R_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロシアリール、アルコシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコシアリール) アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

k は 0 または 1 であり；

n は 0、1、または 2 であり；

40

A_1 および R_4 は合わさってオキソを形成し、 R_3 は H またはヒドロキシル保護基であり、そして R_5 は H であり；

あるいは

A_1 は H または OP'' であり、ここで P'' は H またはヒドロキシル保護基であり、そして；

(i) R_3 は H もしくはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、

または

(ii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 は H もしくは OP'' であり；

50

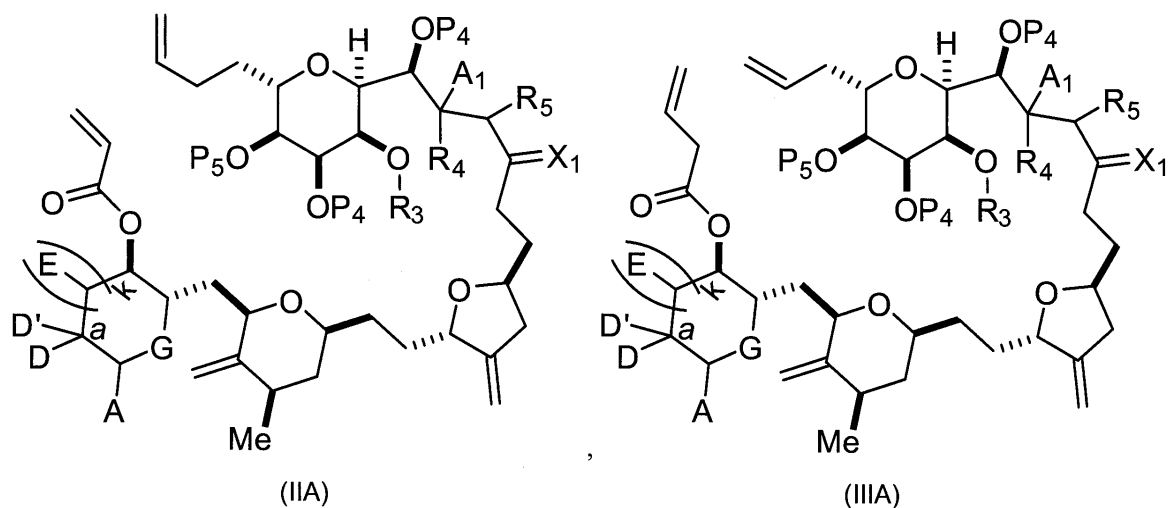
各 P_4 は独立して H または ヒドロキシル保護基であり、そして X_1 は オキソであり、または X_1 は、それが付く炭素原子と一緒に $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y は、H または ヒドロキシル保護基であり；あるいは P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒に $-(CH(OP_Y))-$ になって、合わさってケタルを形成し；そして

P_5 は、H または ヒドロキシル保護基である。

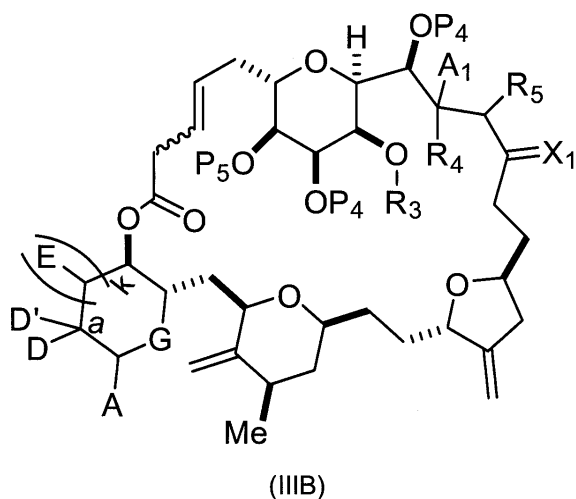
【0039】

第 11 の態様において、本発明は、式 (IIA)、式 (IIIA)、または式 (IIIB) の化合物

【化 79】



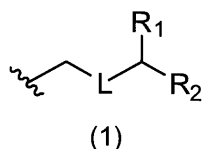
または



またはその塩またはその互変異性体を提供し、
ここで

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の 1 つのみが OP_1 であり、ここで P_1 は H、アルキル、または ヒドロキシル保護基であり；A は式 (1) の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される 1 から 10 個の置換基を有し、式 (1) の基は以下の構造を有し：

【化 8 0】



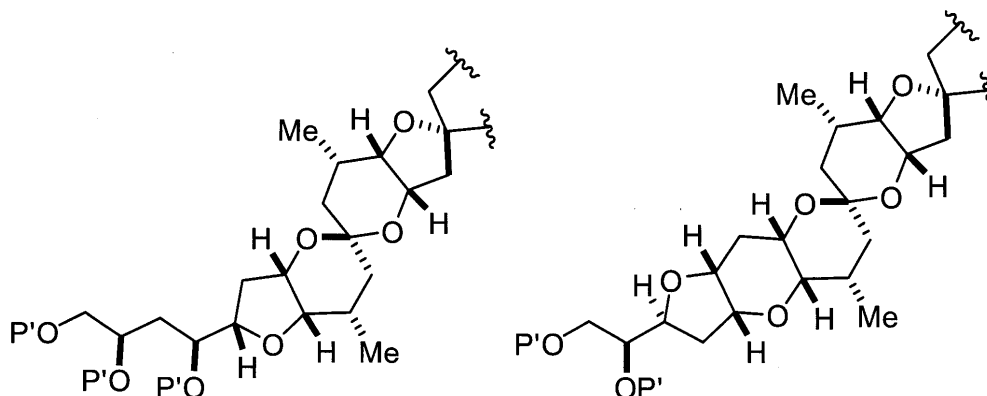
ここで

L は $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

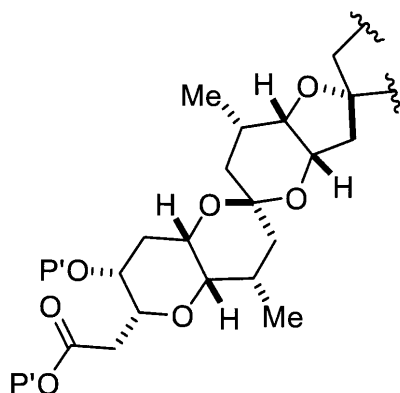
R_1 は H であり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 は H または $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し；

【化 8 1】



および



ここで各 P' は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、O、S、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、H、N-保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)N$

$R_B R_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカルーアルキルであり；

kは0または1であり；

nは0、1、または2であり；

A_1 および R_4 は合わさってオキソを形成し、 R_3 はHまたはヒドロシル保護基であり、そして R_5 はHであり；

あるいは

A_1 はHまたはOP'であり、ここでP'はHまたはヒドロシル保護基であり、そして：

(i) R_3 はHもしくはヒドロシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、

または

(ii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHもしくはOP'であり；

各 P_4 は独立してHまたはヒドロシル保護基であり、そして X_1 はオキソであり、または X_1 は、それが付く炭素原子と一緒にあって $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y は、Hまたはヒドロシル保護基であり；あるいは P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成し；そして

P_5 は、Hまたはヒドロシル保護基である。

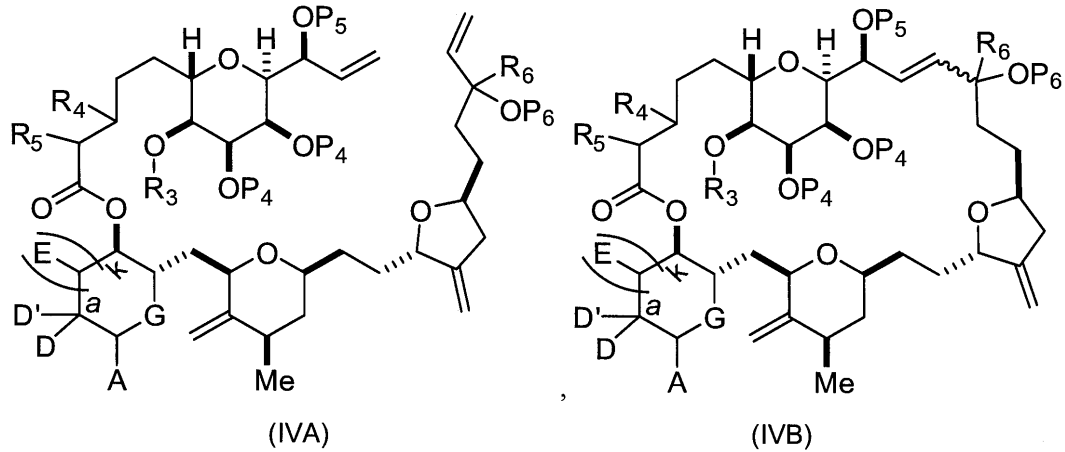
【0040】

第12の態様において、本発明は、式(IVA)、式(IVB)、または式(IVC)の化合物

10

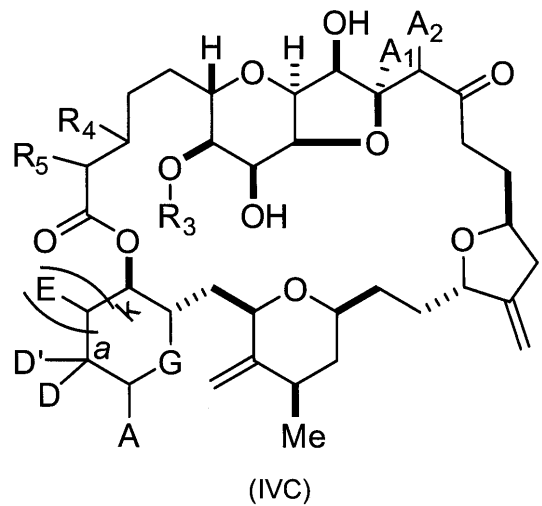
20

【化 8 2】



10

または



20

30

またはその塩を提供し、

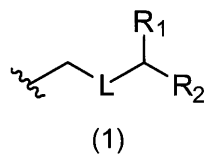
ここで

A₁ および A₂ の各々は H または OP' ' であり、ここで P' ' は H またはヒドロキシル保護基であり；

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP₁ であり、ただし D および D' の 1 つのみが OP₁ であり、ここで P₁ は H、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；A は式 (1) の基または C₁ - 6 飽和もしくは C₂ - 6 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q₁ からなる群から独立して選択される 1 から 10 個の置換基を有し、式 (1) の基は以下の構造を有し：

40

【化 8 3】



ここで

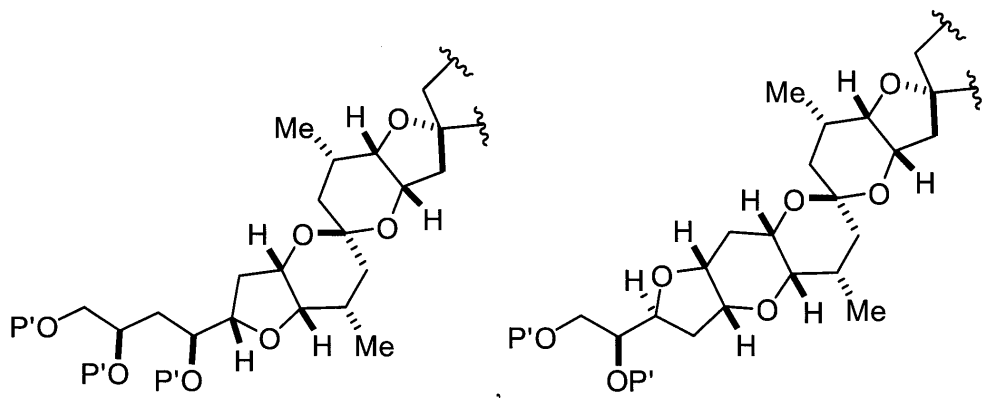
L は - (CH (OP₂)) -、- (C (OH) (OP₂)) - または - C (O) - であり；

50

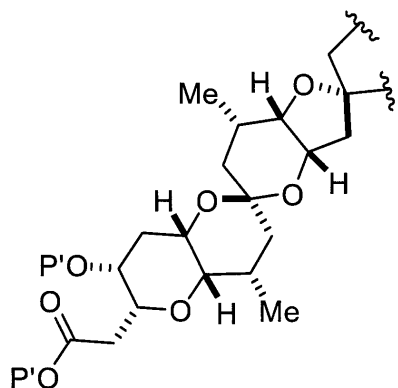
R_1 はHであり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

【化84】



および



ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、O、S、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、H、N-保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロシアリール、アルコシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

k は0または1であり；

n は0、1、または2であり；

(i) R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、 R_4 はアルキルエーテルであり、そして R_5 はHであり；

(ii) R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさ

10

20

30

40

50

て二重結合を形成し；

あるいは

(i i i) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHであり；

P_4 および P_5 の各々は、独立してHまたはヒドロシル保護基であり；そして

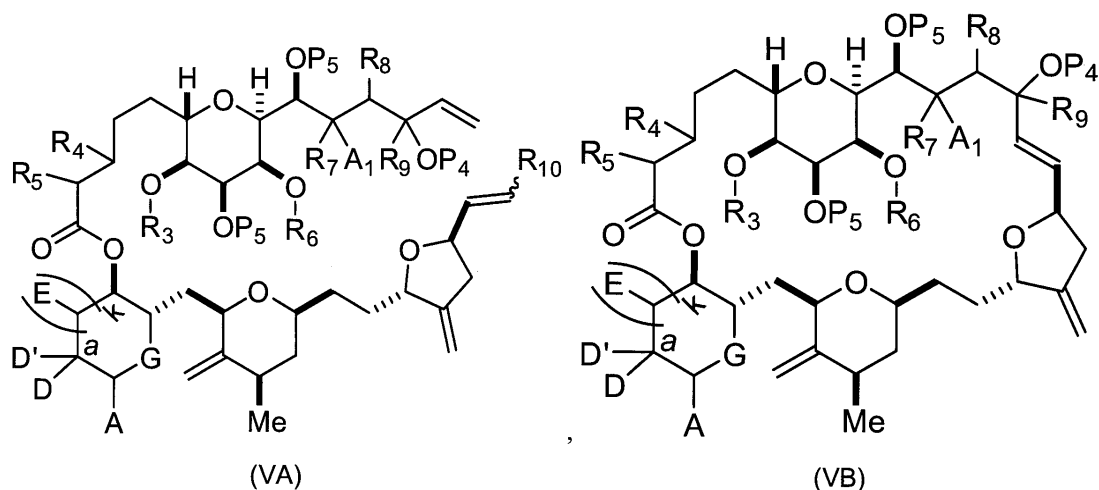
R_6 はHであり、そして P_6 はHもしくはヒドロシル保護基であり；または R_6 および P_6 は合わさって二重結合を形成する。

【0041】

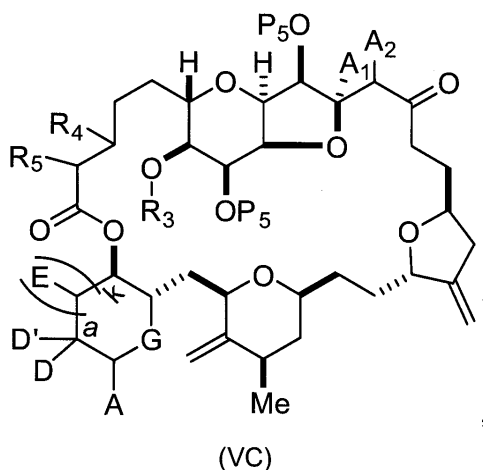
第13の態様において、本発明は、式(VA)、式(VB)または式(VC)の化合物

：

【化85】



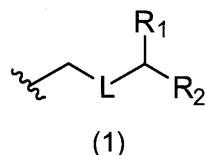
または



またはその塩またはその互変異性体を提供し、
ここで

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の1つのみが OP_1 であり、ここで P_1 はH、アルキル、またはヒドロシル保護基であり； A は式(1)の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

【化 8 6】



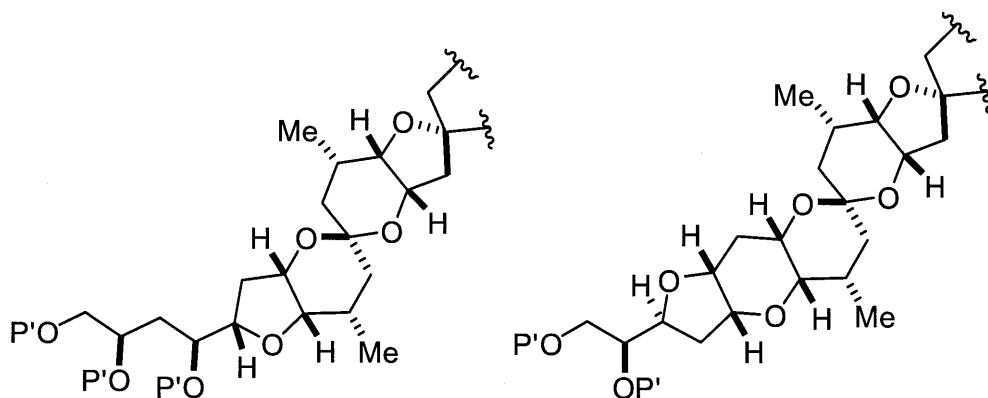
ここで

Lは $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

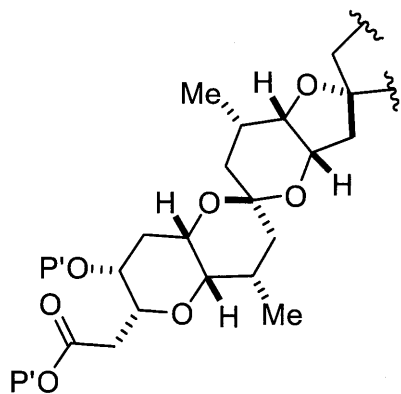
R_1 はHであり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し；

【化 8 7】



および



ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

Eは、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

Gは、O、S、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、H、N-保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)N$

$R_B R_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロシアリール、アルコシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカルーアルキルであり；

kは0または1であり；

nは0、1、または2であり；

(a1) R_3 はHまたはヒドロシル保護基であり、 R_4 はアルキルエーテルであり、そして R_5 はHであり；

(a2) R_3 はHまたはヒドロシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し；

あるいは

(a3) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHであり；

(b1) A_1 および R_7 は合わさってオキソを形成し、 R_6 はHまたはヒドロシル保護基であり、そして R_8 はHであり；

あるいは

(b2) A_1 はHまたは OP'' であり、ここで P'' はHまたはヒドロシル保護基であり、そして；

(i) R_6 はHもしくはヒドロシル保護基であり、そして R_7 および R_8 は合わさって二重結合を形成し

または

(ii) R_6 および R_7 は合わさって結合を形成し、そして R_8 はHもしくは OP'' であり；

(c1) R_9 はHであり、そして P_4 はHまたはヒドロシル保護基であり；

あるいは

(c2) R_9 および P_4 は合わさって二重結合を形成し；

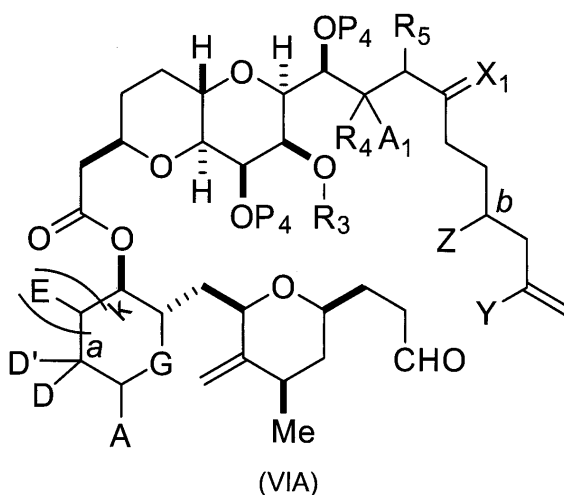
R_{10} はHまたは $-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$ であり、ここで X_1 はO、 $-C(R_{11})_2-$ 、または NP_6 であり、そしてここで各 R_{11} は独立してHまたは $-COOR_{12}$ であり、 P_6 はN-保護基であり、そして R_{12} はアルキルであり；

各 P_5 は独立してHまたはヒドロシル保護基である。

【0042】

第14の態様において、本発明は、式(VIA)の化合物：

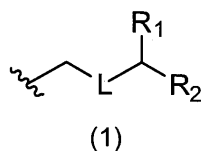
【化88】



またはその塩またはその互変異性体を提供し、
ここで

DおよびD'の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただしDおよびD'の1つのみが OP_1 であり、ここで P_1 はH、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；Aは式(1)の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

【化89】



10

ここで

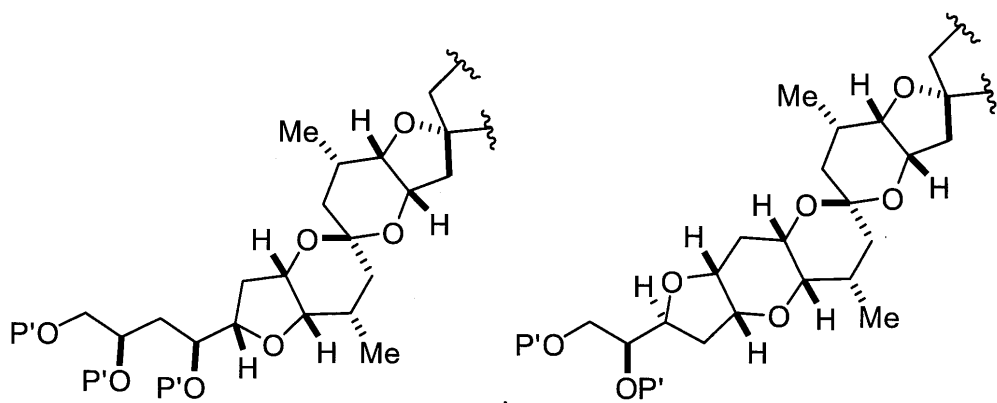
Lは $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 はHであり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

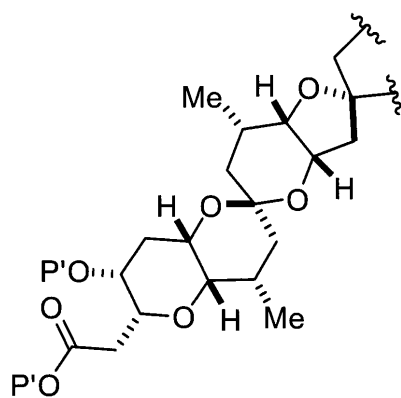
20

【化90】



30

および



40

50

ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

Eは、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

Gは、O、S、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、H、N-保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

kは0または1であり；

nは0、1、または2であり；

Yはヨージド、ブロミド、またはトリフルオロメタンスルホナートであり；

bは(R)-ステレオジェン中心を示し、そしてZはスルホナート、クロリド、ブロミドもしくはヨージドであり；またはbは(S)-ステレオジェン中心を示し、そしてZは OR_6 であり、ここで R_6 はヒドロキシル保護基であり；

A_1 および R_4 は合わさってオキソを形成し、 R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして R_5 はHであり；

あるいは

A_1 はHまたは OP'' であり、ここで P'' はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして：

(i) R_3 はHもしくはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、

または

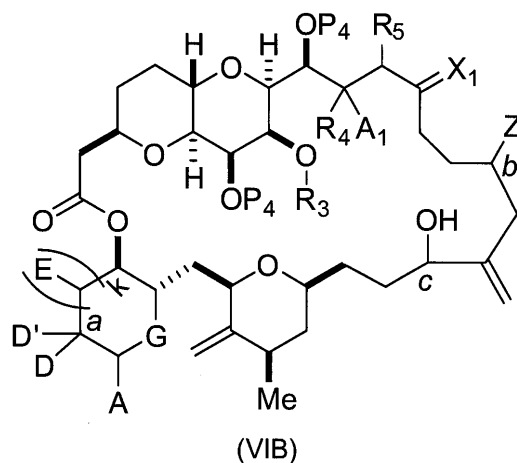
(ii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHもしくは OP'' であり；

各 P_4 は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 はオキソであり、または X_1 は、それが付く炭素原子と一緒に $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y は、Hまたはヒドロキシル保護基であり；あるいは P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタールを形成する。

【0043】

第15の態様において、本発明は、式(VIB)の化合物：

【化91】



またはその塩またはその互変異性体を提供し、

ここで

bは(R)ーステレオジェン中心を示し、cは(S)ーステレオジェン中心を示し、そしてZはスルホナート、クロリド、ブロミドもしくはヨージドであり；

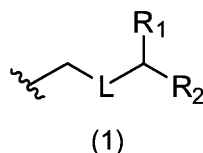
または

bは(S)ーステレオジェン中心を示し、cは(R)ーステレオジェン中心を示し、そしてZはOR₆であり、ここでR₆はヒドロキシル保護基であり；

DおよびD'の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、またはOP₁であり、ただしDおよびD'の1つのみがOP₁であり、ここでP₁はH、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；Aは式(1)の基またはC₁₋₆飽和もしくはC₂₋₆不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、およびQ₁からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

10

【化92】



20

ここで

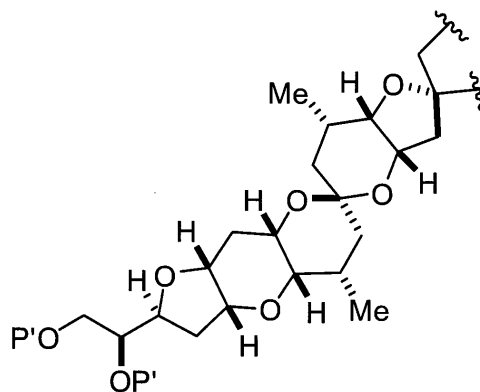
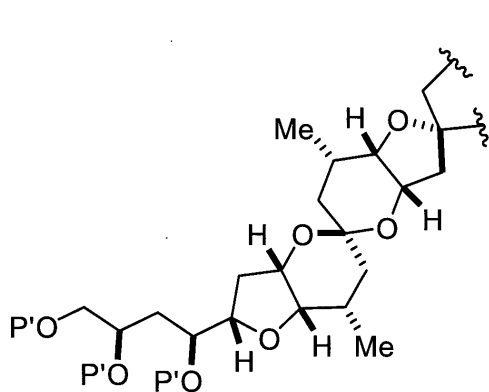
Lは-(CH(OP₂))-、-(C(OH)(OP₂))-または-C(O)-であり；

R₁はHであり、またはR₁およびP₁は合わさって結合を形成し；

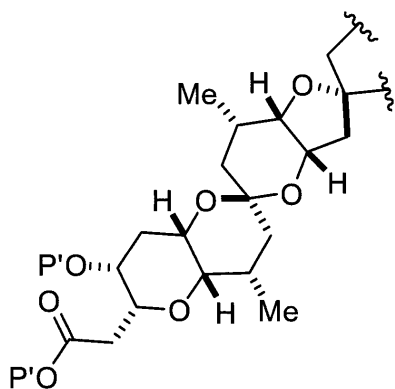
R₂はHまたは-(CH₂)_nOP₃であり、そしてP₂およびP₃の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、またはP₂およびP₃は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニル-ジオキソもしくはシリレン-ジオキソを形成し；あるいはR₂およびP₂は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

30

【化 9 3】



および



ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；
 E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；
 G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

k は0または1であり；

n は0、1、または2であり；

A_1 および R_4 は合わさってオキソを形成し、 R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして R_5 はHであり；

あるいは

A_1 はHまたは OP'' であり、ここで P'' はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして：

(i) R_3 はHもしくはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、

または

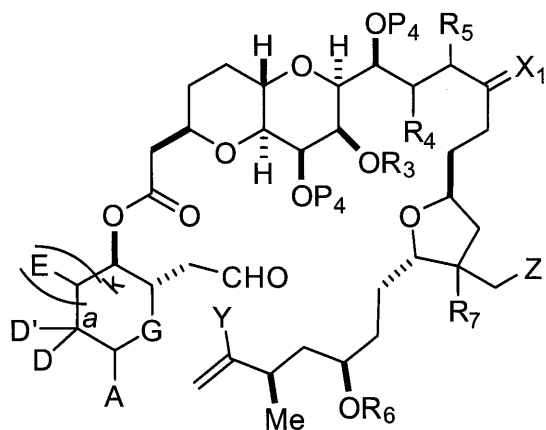
(ii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHもしくは OP'' であり；

各 P_4 は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 はオキソであり、または X_1 は、それが付く炭素原子と一緒にあって $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y は、Hまたはヒドロキシル保護基であり；あるいは P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成する。

【0044】

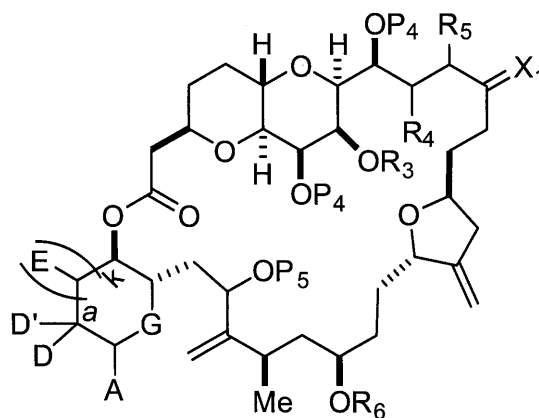
第16の態様において、本発明は、式(VIIA)または式(VIIB)の化合物：

【化 9 4】



(VIIA)

または



(VIIB)

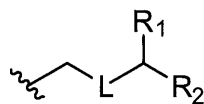
10

またはその塩を提供し、
ここで

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の 1 つのみが OP_1 であり、ここで P_1 は H、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；A は式 (1) の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される 1 から 10 個の置換基を有し、式 (1) の基は以下の構造を有し：

20

【化 9 5】



(1)

30

ここで

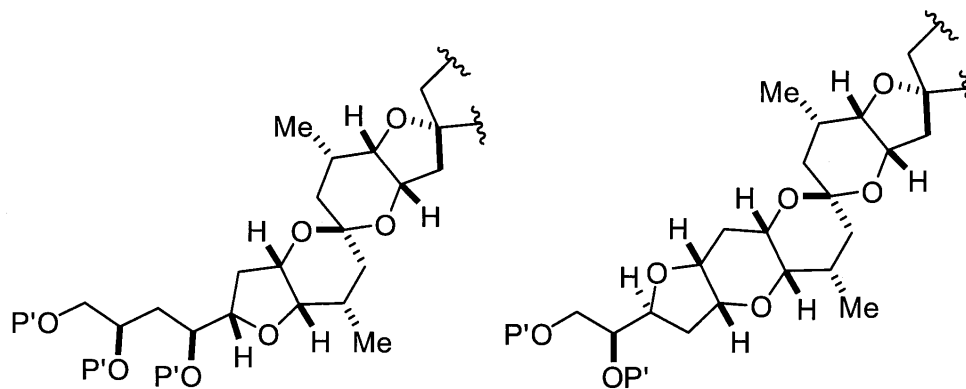
L は $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 は H であり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 は H または $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニル-ジオキソもしくはシリレン-ジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

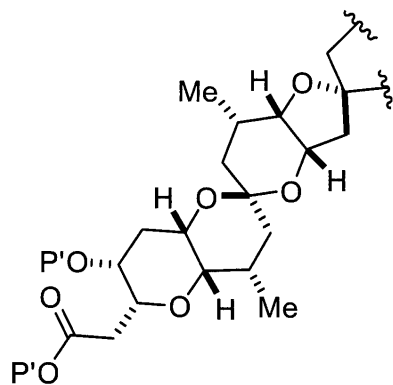
40

【化 9 6】



10

および



20

ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロシアリール、アルコシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

30

k は0または1であり；

n は0、1、または2であり；

(a1) R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、 R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、各 P_4 は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 は、それが付く炭素と一緒に、カルボニルまたは $-(CH(OR_8))-$ を形成し；

40

あるいは

(a2) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、 R_5 はHであり、そして

各 P_4 は独立してHもしくはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 は、それが付く炭素と一緒に、カルボニルもしくは $-(CH(OR_8))-$ を形成し；

または

P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタールを形成し；

(b1) Z はクロリド、ブロミドまたはヨージドであり、そして R_6 および R_7 は合わ

50

さって結合を形成し；

(b2) ZおよびR₇は合わさって二重結合を形成し、そしてR₆はヒドロキシル保護基であり；

あるいは、

(b3) ZおよびR₇が存在しない場合、R₆はHまたはヒドロキシル保護基であり；

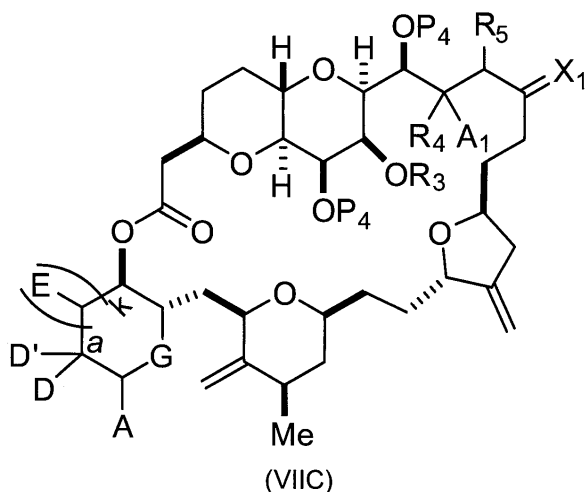
P₅は、Hまたはヒドロキシル保護基であり；

ここでR₈はHまたはヒドロキシル保護基である。

【0045】

第17の態様において、本発明は、式(VIIC)の化合物：

【化97】

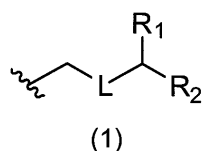


またはその塩またはその互変異性体を提供し、

ここで

DおよびD'の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、またはOP₁であり、ただしDおよびD'の1つのみがOP₁であり、ここでP₁はH、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；Aは式(1)の基またはC₁-6飽和もしくはC₂-6不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、およびQ₁からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

【化98】



ここで

Lは-(CH(OP₂))-、-(C(OH)(OP₂))-または-C(O)-であり；

R₁はHであり、またはR₁およびP₁は合わさって結合を形成し；

R₂はHまたは-(CH₂)_nOP₃であり、そしてP₂およびP₃の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、またはP₂およびP₃は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいはR₂およびP₂は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

10

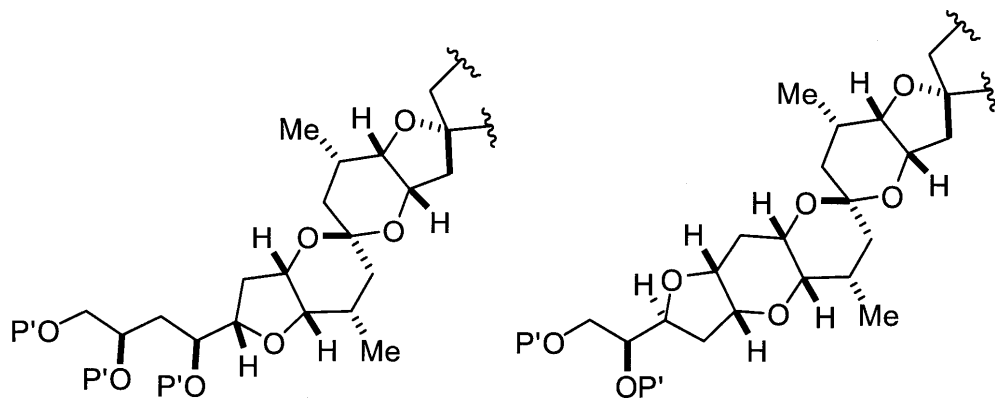
20

30

40

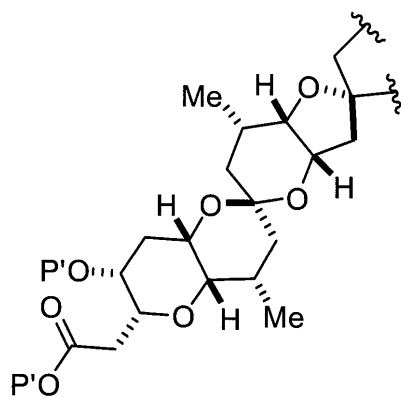
50

【化 9 9】



10

および



20

ここで各 P' は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

30

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 $NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) R_A$ 、 $NR_B (CO) (CO) R_A$ 、 $NR_A (CO) NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) OR_A$ 、 $(CO) OR_A$ 、 $O (CO) R_A$ 、 $(CO) NR_B R_A$ 、または $O (CO) NR_B R_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロシアリール、アルコシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコシアリール) アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

k は 0 または 1 であり；

n は 0、1、または 2 であり；

40

各 P_4 は H またはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 はオキソであり、または X_1 はそれが付く炭素原子と一緒にあって $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y は H またはヒドロキシル保護基であり；あるいは、 P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成し；そして

A_1 および R_4 は合わさってオキソを形成し、 R_3 は H またはヒドロキシル保護基であり、そして R_5 は H であり；

あるいは

A_1 は H または OP'' であり、ここで P'' は H またはヒドロキシル保護基であり、そして；

(i) R_3 は H もしくはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさ

50

って二重結合を形成し、

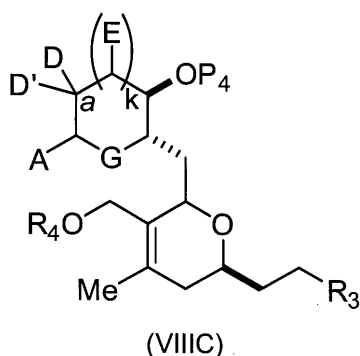
または

(i i) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 は H もしくは OP' である。

【0046】

第18の態様において、本発明は、式(VIIIC)の化合物：

【化100】



10

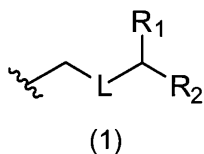
またはその塩を提供し、

ここで

20

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の1つのみが OP_1 であり、ここで P_1 はH、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり； A は式(1)の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

【化101】



30

ここで

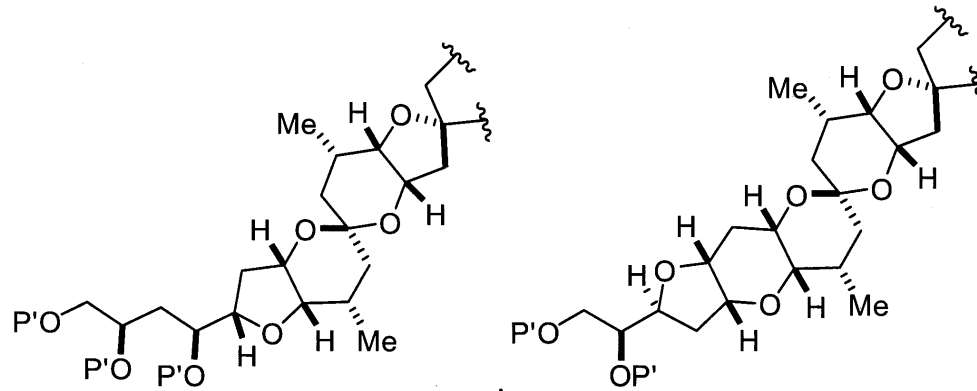
L は $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 はHであり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

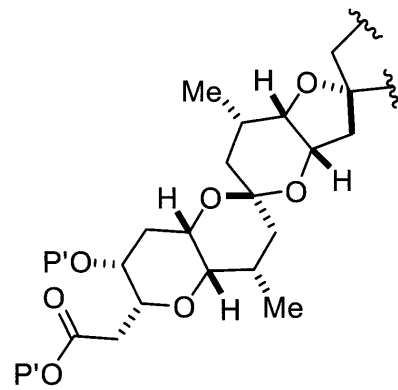
40

【化 1 0 2】



10

および



20

ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

30

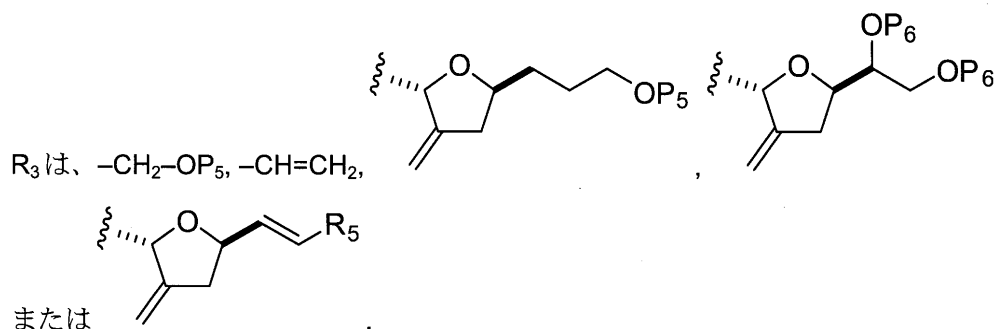
k は0または1であり；

n は0、1、または2であり；

P_4 はHまたはヒドロキシル保護基であり；そして

40

【化 1 0 3】



10

ここで P_5 は H または ヒドロキシル保護基であり；各 P_6 は独立してヒドロキシル保護基であり、または P_6 基の両方は、各々が付く原子と一緒に、合わさって環状保護ジオールを形成し；そして R_5 は H または $-\text{CH}_2\text{X}_1\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ であり、ここで X_1 は、O、 $-\text{CH}_2-$ 、または NP_7 であり、ここで P_7 はスルホニルである。

【0047】

本発明はまた、式 (IA)、(IB)、(IC)、(IE)、(IF)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IICa)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(IVC)、(IVD)、(IVE)、(VA)、(VB)、(VBa)、(VC)、(VIA)、(VIB)、(VIC)、(VIIA)、(VIIB)、(VIIC)、(VIID)、(VIIIE)、(VIIEF)、(VIIIG)、(VIIIA)、(VIIIB)、(VIIIC)、または (VIIID) の化合物を特徴とする。

20

【0048】

上記態様の式 (IA)、(IB)、(IC)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(VIA)、(VIB)、(VIC)、(VIIA)、(VIIB)、および/または (VIIC) のある実施態様において、各 P_4 は独立して H または ヒドロキシル保護基であり、そして、 X_1 はオキソであり、あるいは P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタールを形成する（例えば、各 P_4 は独立して H または ヒドロキシル保護基であり、そして X_1 はオキソである）。

30

【0049】

上記態様の式 (VIIIA) の特定の実施形態において、 X は O であり、または X は、それが付く炭素と一緒に、アセタール（例えば、環状アセタール）を形成する。

【0050】

定義

本発明において有用な化合物は、同位体標識化合物でありえる。有用な同位体には、水素、炭素、窒素、および酸素が含まれる（例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、および ^{17}O ）。同位体標識化合物は、非同位体標識試薬の代わりに容易に利用できる同位体標識試薬を用いて化合物を合成することによって調製することができる。

【0051】

40

以下の化学定義のいずれも、原子記号に続く数字は、特定の化学部分に存在するその元素の原子の総数を示す。理解されるように、本明細書に記載の水素原子または置換基などの他の原子は、原子の原子価を満たすように、必要に応じて存在しうる。例えば、非置換 C_2 アルキル基は、式 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ を有する。本明細書で定義される基と共に使用される場合、炭素原子の数への言及は、アセタールおよびケタール基における二価の炭素を含むが、アシル基、エステル基、カーボナート基またはカルバマート基のカルボニル炭素を含まない。ヘテロアリール基における酸素、窒素または硫黄原子の数への言及は、複素環の一部を形成する原子のみを含む。

【0052】

「アセタール」は、 $-\text{O}-(\text{CHR})-\text{O}-$ を意味し、ここで R は H、置換されてもよ

50

いアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいアリールアルキル、または、ハリコンドリンマクロライドの合成における中間体内の炭素原子鎖への結合である。

【0053】

「アシル」は $-C(O)R$ を意味し、ここでRは、H、アルキル、アルケニル、アリール、またはアリールアルキルである。例示的なアシル基において、RはH、 C_{1-12} アルキル（例えば、 C_{1-8} 、 C_{1-6} 、 C_{1-4} 、 C_{2-7} 、 C_{3-12} 、または C_{3-6} アルキル）、 C_{2-12} アルケニル（例えば、 C_{2-8} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_{3-12} 、または C_{3-6} アルケニル）、 C_{6-20} アリール（例えば、 C_{6-15} 、 C_{6-10} 、 C_{8-20} 、または C_{8-15} アリール）、単環式 C_{1-6} ヘテロアリール（例えば、単環式 C_{1-4} または C_{2-6} ヘテロアリール）、 C_{4-19} ヘテロアリール（例えば、 C_{4-10} ヘテロアリール）、 (C_{6-15}) アリール (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキル、または (C_{4-19}) ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルである。本明細書に記載されるように、アシル基に存在する任意のヘテロアリール基は、O、NおよびSから独立して選択される1から4個のヘテロ原子を有する。アシル基は、非置換または置換でありえる（例えば、置換されてもよいアシル）。置換されてもよいアシル基において、置換基RはH、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアリール、または置換されてもよいアリールアルキルである。いくつかの実施形態において、アシルは、 C_{2-10} アシルである。

【0054】

「アシル化剤」は、アミンまたはヒドロキシル基と反応して、それぞれアミドまたはエステルを生成する化合物を意味する。アシル化剤は、式 $R-LG$ を有し、ここでRはアシルであり、そしてLGは、ハロゲン、カーボナート、または $-OR'$ であり、ここでR'はアシルである。

【0055】

「アルコキシド」は、アニオン性化合物 RO^- を意味し、ここでRはアルキルである。アルコキシドのための対イオンは、アルカリ金属カチオン、アルカリ土類金属カチオン、またはテトラアルキルアンモニウムカチオンでありえる。アルコキシドは、アルキルと同様にして任意にて置換されうる。

【0056】

「アルコキシ」は、 $-OR$ を意味し、ここでRは、アルキルである。アルコキシはアルキルと同様にして任意にて置換されうる。

【0057】

「アルコキシアルキル」は、 $-OR$ を意味し、ここでRはアルコキシにより置換されたアルキルである。アルコキシアルキルの各部分は、アルキルと同様にして任意にて置換されうる。

【0058】

「アルコキシアリール」は、 $-R'(R'')_n$ を意味し、ここでnは1または2であり、本明細書にて定義されるように、R'はアリーレンであり、そしてはR''アルコキシである。R'はアリールと同様にしてさらに任意にて置換されうる。R''はアルキルと同様にして任意にて置換されうる。

【0059】

「アルコキシアリールアルキル」は、 $-R'(R''(R'''))_n$ を意味し、ここでnは1から3の整数であり、R'はアルキレンであり、R''はアリーレンであり、そしてR'''はアルコキシである。R'はアルキルと同様にして任意にて置換されうる。R''はアリールと同様にしてさらに任意にて置換されうる。R'''はアルキルと同様にして任意にて置換されうる。

【0060】

「アルキル」は、特に指定しない限り、直鎖または分岐鎖の飽和の環状（すなわち、シクロアルキル）または非環状の1から12個の炭素の炭化水素を意味する。いくつかの実

施形態において、アルキルは、 $C_1 - 6$ アルキルである。例示的なアルキル基は、 $C_1 - 8$ 、 $C_1 - 6$ 、 $C_1 - 4$ 、 $C_2 - 7$ 、 $C_3 - 12$ 、および $C_3 - 6$ アルキルである。具体的な例としては、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、2-メチル-1-プロピル、1-ブチル、2-ブチルなどが挙げられる。アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、オキソ、アルキルチオ、アルキレンジチオ、アルキルアミノ、[アルケニル] アルキルアミノ、[アリール] アルキルアミノ、[アリールアルキル] アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シリル、スルホニル、シアノ、ニトロ、カルボキシルおよびアジドからなる群から選択される1、2、3または4個の置換基で任意にて置換されうる。

【0061】

10

「アルキルアミノ」は、 $-NHR$ を意味し、ここでRはアルキルである。「[アルケニル] アルキルアミノ」は、 $-NRR'$ を意味し、ここでRはアルキルであり、そしてR'はアルケニルを意味する。「[アリール] アルキルアミノ」は、 $-NRR'$ を意味し、ここでRはアルキルであり、そしてR'はアリールである。「[アリールアルキル] アルキルアミノ」は、 $-NRR'$ を意味し、ここでRはアルキルであり、そしてR'はアリールアルキルである。「ジアルキルアミノ」は、 $-NR_2$ を意味し、ここで各Rは独立して選択されるアルキルである。

【0062】

「アルキルアリール」は、 $-R'(R'')_n$ を意味し、ここでnは1から3の整数であり、R'はアリーレンであり、そしてR''はアルキルである。アルキルアリールは、R'およびR''基の各々が定義されているのと同様にして、任意にて置換されうる。

20

【0063】

「アルキレン」は、多価アルキル基を意味する。アルキレン基は、アルキル基と同様にして任意にて置換されうる。例えば C_1 アルキレン基は、 $-CH_2-$ である。

【0064】

「アルキレンジチオ」は、 $-S-アルキレン-S-$ を意味する。アルキレンジチオは、アルキレン基と同様にして任意にて置換されうる。

【0065】

「アルキルハロアリール」は、 $-R'(R'')_n-R'''$ を意味し、ここでnは1から5の整数であり、そして本明細書にて定義したように、R'はアリーレンであり、R''はハロゲンであり、そしてR'''はアルキレンである。R'は、アリールと同様にしてさらに任意にて置換されうる。R'''は、アルキルと同様にしてさらに任意にて置換されうる。

30

【0066】

「アルキルチオ」は、 $-SR$ を意味し、ここでRはアルキルである。アルキルチオは、アルキル基と同様にして任意にて置換されうる。

【0067】

「アルケニル」は、特に指定しない限り、2から12個の炭素で1以上の炭素-炭素二重結合を含む、直鎖または分岐鎖の環状または非環状の炭化水素基を意味する。いくつかの実施形態において、アルケニルは、 $C_2 - 6$ アルケニルである。例示的なアルケニル基として、 $C_2 - 8$ 、 $C_2 - 7$ 、 $C_2 - 6$ 、 $C_2 - 4$ 、 $C_3 - 12$ 、および $C_3 - 6$ アルケニルが挙げられる。具体的な例として、エテニル（すなわち、ビニル）、1-プロペニル、2-プロペニル（すなわち、アリル）、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル（すなわち、クロチル）などが挙げられる。アルケニル基は、アルキル基と同様にして任意にて置換されうる。アルケニル基はまた、本明細書における任意の文脈にて、アリール基で置換されうる。

40

【0068】

「アミド」は、 $-NHR$ を意味し、ここでRはアシルである。アミドはアシルと同様にして任意にて置換されうる。

【0069】

50

「アミナール」は、 $-O-CR_2-NR'-$ を意味し、ここで各Rは独立して、H、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアリール、または置換されてもよいアリールアルキルであり、あるいはR基の両方が共に置換されてもよいアルキレンであり、R'がHまたはN-保護基である。特にR'は、N-保護基（例えば、Boc）でありえる。

【0070】

「アミノ」は、 $-NR_2$ を意味し、ここでNおよびR₂は合わさってアジドを形成し、または各Rは独立してHもしくはN-保護基であり、または両方のRは合わさってN-保護基を形成する。アミノは、各RはHであるとき、マスキングされないことがありえ、または、少なくとも1つのRがHではないとき、マスキングされることがありえる。したがってマスキングされてもよいアミノは、マスキングされた、またはマスキングされないアミノでありえる。

10

【0071】

「アミノアルキル」は、 $-R'(R'')_n$ を意味し、ここでnは1または2であり、本明細書に定義されているように、R'はアルキレンであり、そしてR''はアミノである。R'は、アルキル基と同様にして、任意にて置換されうる。

【0072】

「アリール」は、1以上の芳香族環を有する単環式または多環式の環系を意味し、ここで環系は炭素環である。例示的なアリール基としては、C₆₋₂₀、C₆₋₁₅、C₆₋₁₀、C₈₋₂₀、およびC₈₋₁₅アリールが挙げられる。好ましいアリール基はC₆₋₁₀アリール基である。炭素環式アリール基の具体例には、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、フェナントリル、アントラシルおよびフルオレニルが挙げられる。アリール基は、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アルキルチオ、アルキレンジチオ、アルキルアミノ、[アルケニル]アルキルアミノ、[アリール]アルキルアミノ、[アリールアルキル]アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シリル、スルホニル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、およびアジドからなる群から選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意にて置換されうる。

20

【0073】

「アリールアルキル」は、 $-R'R''$ を意味し、ここでR'はアルキレンであり、そしてR''はアリールである。アリールアルキルは、R'およびR''基の各々について定義されているのと同様にして任意にて置換されうる。

30

【0074】

「アリールアルキルオキシ」は、 $-OR$ を意味し、ここでRはアリールアルキルである。アリールアルキルオキシは、アリールアルキルについて定義されているのと同様にして任意にて置換されうる。

【0075】

「アリーレン」は、多価アリール基を意味する。アリーレン基は、アリール基と同様にして任意にて置換されうる。例えばC₆アリーレン基は、フェニレンである。

【0076】

「アリールオキシ」は、 $-OR$ を意味し、ここでRはアリールである。アリールオキシはアリールと同様にして任意にて置換されうる。

40

【0077】

「アジド」は、 $-N_3$ を意味する。

【0078】

「ボロナート」は、 $-OBRO-$ を意味し、ここでRはアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルケニル、アルコキシ、または2、6-ジアセタミドフェニルである。ボロナートは、Rが置換アルキル、置換アルケニル、置換アリール、置換アリールアルキル、または置換アルコキシであるとき、置換されうる。あるいは、ボロナートは、Rが非置換アルキル、非置換アルケニル、アリール、非置換アリールアルキル、非置換アルコキシ

50

、または2, 6-ジアセタミドフェニルであるとき、非置換でありえる。

【0079】

「カルバマート」は、ヒドロキシル保護基であるとき、式 $-OC(O)NR_2$ を有する基を意味し、またはアミン保護基であるとき、式 $-NR'-C(O)OR$ を有する基を意味し、ここでRおよびR'の各々は独立して、H、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアリール、または置換されてもよいアリールアルキルである。

【0080】

「カーボナート」は、 $-OC(O)OR$ を意味し、ここでRは、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアリール、または置換されてもよいアリールアルキルである。

10

【0081】

「カルボニル」は、 $-C(O)-$ を意味する。

【0082】

「カルボキシル」は、遊離酸、イオン化または塩形態の $-C(O)OH$ を意味する。

【0083】

「カルボン酸」は、 $R-OH$ を意味し、ここでRは置換されてもよいアシルである。

【0084】

「無水カルボン酸」は、 $R-O-R$ を意味し、ここで各Rは独立して置換されてもよいアシルである。

20

【0085】

「環状カーボナート」は、環の一部である $-OC(O)O-$ を意味する。

【0086】

「ジカルボニル」は、 $-C(O)-C(O)-$ を意味する。ジカルボニル-ジオキソは、 $-OC(O)-COO-$ である。

【0087】

「エステル」は、 $-OC(O)R$ を意味し、ここで $-C(O)R$ は、置換されてもよいアシル基である。

【0088】

「エーテル」は、 $-OR$ を意味し、ここでRは、アルキル、アルケニル、アリールアルキル、シリル、または2-テトラヒドロピラニルである。エーテルは、各R基について定義したように任意にて置換されうる。

30

【0089】

「ハリコンドリマクロライド」は、チャート1に示されるように、炭素1-30の構造を含むラク톤を意味し、ここで炭素29および30は、5員環または6員環の部分を形成する。

【0090】

「ハロアルキル」は、 $-R'(R'')_n$ を意味し、ここでnは1から5の整数であり、本明細書に定義されているように、R'はアルキレンであり、そしてR''はハロゲンである。R'は、アルキルと同様にしてさらに任意にて置換されうる。

40

【0091】

「ハロアリール」は、 $-R'(R'')_n$ を意味し、ここでnは1から5の整数であり、本明細書にて定義されているように、R'はアリーレンであり、そしてR''はハロゲンである。R'は、アリールと同様にしてさらに任意にて置換されうる。

【0092】

「ハロアリールアルキル」は、 $-R'(R''(R''')_n)$ を意味し、ここでnは1から5の整数であり、本明細書にて定義されているように、R'はアルキレンであり、R''はアリーレンであり、そしてR'''はハロゲンである。R'は、アルキルと同様にしてさらに任意にて置換されうる。R''は、アリールと同様にしてさらに任意にて置換されうる。

50

【0093】

「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはイオドを意味する。

【0094】

「複素環式ラジカル」は、特に指定がない限り、窒素、酸素および硫黄を含む群から独立して選択される、1、2、3または4個のヘテロ原子を含む、5員環、6員環、または7員環を意味する。5員環はゼロから1個の二重結合を有し、そして6員環および7員環はゼロから2個の二重結合を有する。ある複素環基は、1から9個の炭素原子を含む。他のそのような基は12個までの炭素原子を含むことがありえる。用語「ヘテロシクリル」はまた、1以上の炭素および／またはヘテロ原子が、短環式環、例えばキヌクリジニル基の2つの非隣接員を架橋する架橋多環式構造を有する複素環化合物を表す。用語「ヘテロシクリル」は、上記複素環のいずれかが、1、2または3個の炭素環、例えばアリール環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロペンタン環、シクロペンテン環、または他の単環式複素環、例えばインドリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニルなどに結合している、二環式、三環式、および四環式基を含む。縮合ヘテロシクリルの例としては、トロパンおよび1, 2, 3, 5, 8, 8a-ヘキサヒドロインドリジンが挙げられる。複素環としては、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピラジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、チエニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソインドアゾイル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、プリニル、チアジアゾリル（例えば、1, 3, 4-チアジアゾール）、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロインドリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ピラニル、ジヒドロピラニル、ジチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルなどが挙げられる。さらに他の例示的なヘテロシクリルとしては、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-オキサゾリル；2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-イミダゾリル；2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-1H-ピラゾリル（例えば、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-フェニル-5-オキソ-1H-ピラゾリル）；2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-1H-イミダゾリル（例えば、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-5-メチル-5-フェニル-1H-イミダゾリル）；2, 3-ジヒドロ-2-チオキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリル（例えば、2, 3-ジヒドロ-2-チオキソ-5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾリル）；4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-トリアゾリル（例えば、4, 5-ジヒドロ-3-メチル-4-アミノ5-オキソ-1H-トリアゾリル）；1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソピリジニル（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-3, 3-ジエチルピリジニル）；2, 6-ジオキソ-ピペリジニル（例えば、2, 6-ジオキソ-3-エチル-3-フェニルピペリジニル）；1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリジミニル；1, 6-ジヒドロ-4-オキソピリミジニル（例えば、2-(メチルチオ)-1, 6-ジヒドロ-4-オキソ-5-メチルピリミジン-1-イル）；1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソピリミジニル（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-3-エチルピリミジニル）；1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-ピリダジニル（例えば、1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-3-エチルピリダジニル）；1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-1, 2, 4-トリアジニル（例えば、1, 6-ジヒドロ-5-イソプロピル-6-オキソ-1, 2, 4-トリアジニル）；2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-インドリル（例えば、3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-インドリルおよび2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-3, 3'-スピロプロパン-1H-インドール-1-イル）；1, 3-ジヒドロ-1-オキソ-2H-イソ-インドリル；1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジ

10

20

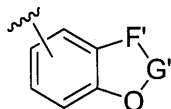
30

40

50

オキソ-2H-イソインドリル；1H-ベンゾピラゾリル（例えば、1-（エトキシカルボニル）-1H-ベンゾピラゾリル）；2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンズイミダゾリル（例えば、3-エチル-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンズイミダゾリル）；2,3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンズオキサゾリル（例えば、5-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンズオキサゾリル）；2,3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンズオキサゾリル；2-オキソ-2H-ベンゾピラニル；1,4-ベンゾジオキサニル；1,3-ベンゾジオキサニル；2,3-ジヒドロ-3-オキソ,4H-1,3-ベンゾチアジニル；3,4-ジヒドロ-4-オキソ-3H-キナゾリニル（例えば、2-メチル-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-3H-キナゾリニル）；1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソ-3H-キナゾリル（例えば、1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソ-3H-キナゾリル）；1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-7H-プリニル（例えば、1,2,3,6-テトラヒドロ-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-7H-プリニル）；1,2,3,6-テトラヒドロ-2,6-ジオキソ-1H-プリニル（例えば、1,2,3,6-テトラヒドロ-3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-1H-プリニル）；2-オキソベンズ[c,d]インドリル；1,1-ジオキソ-2H-ナフス[1,8-c,d]イソチアゾリル；ならびに1,8-ナフチレンジカルボキサミドが挙げられる。複素環基はまた、下記式の基を含み、

【化104】



ここで

F'は、-CH₂-、-CH₂O-および-O-からなる群から選択され、そしてG'は、-C(O)-および-(C(R')(R''))_v-からなる群から選択され、ここでR'およびR''は、水素、1から4個の炭素原子のアルキルからなる群から独立して選択され、そしてvは1から3であり、そして1,3-ベンゾジオキサリル、1,4-ベンゾジオキサニルなどの基を含む。本明細書に記載のヘテロシクリル基のいずれかは、(1) アルカノイル（例えば、ホルミル、アセチルなど）；(2) アルキル（例えば、アルコキシアルキレン、アルキルスルフィニルアルキレン、アミノアルキレン、アジドアルキレン、アシルアルキレン、ハロアルキレン（例えば、ペルフルオロアルキル）、ヒドロキシアルキレン、ニトロアルキレンまたはチオアルコキシアルキレン）；(3) アルケニル；(4) アルキニル；(5) アルコキシ（例えば、ペルフルオロアルコキシ）；(6) アルキルスルフィニル；(7) アリール；(8) アミノ；(9) アリール-アルキレン；(10) アジド；(11) シクロアルキル；(12) シクロアルキル-アルキレン；(13) シクロアルケニル；(14) シクロアルケニル-アルキレン；(15) ハロ；(16) ヘテロシクリル（例えば、ヘテロアリール）；(17) (ヘテロシクリル) オキシ；(18) (ヘテロシクリル) アザ；(19) ヒドロキシ；(20) オキソ；(21) ニトロ；(22) スルフィド；(23) チオアルコキシ；(24) -(CH₂)_qCO₂R^A、ここでqは0から4の整数であり、そしてR^Aは(a) アルキル、(b) アリール、(c) 水素および(d) アリール-アルキレンからなる群から選択され；(25) -(CH₂)_qCONR^BR^C、ここでqは0から4の整数であり、そしてここでR^BおよびR^Cは、(a) 水素、(b) アルキル、(c) アリール、および(d) アリール-アルキレンからなる群から独立して選択され；(26) -(CH₂)_qSO₂R^D、ここでqは0から4の整数であり、そしてここでR^Dは(a) アルキル、(b) アリール、および(c) アリール-アルキレンからなる群から選択され；(27) -(CH₂)_qSO₂NR^ER^F、ここでqは0から4の整数であり、そしてここでR^EおよびR^Fの各々は、(a) 水素、(b) アルキル、(c) アリール、および(d) アリール-アルキレンからなる群から独立して選択され；(28) チオール；(29) アリールオキシ；(30) シクロアルコキシ

；（３１）アリーールアルコキシ；（３１）ヘテロシクリル－アルキレン（例えば、ヘテロアリーール－アルキレン）；（３２）シリル；（３３）シアノ；ならびに（３４）－S（O）R^H、ここでR^Hは、（a）水素、（b）アルキル、（c）アリーールおよび（d）アリーール－アルキレンからなる群から選択される；からなる群から独立して選択される１、２、３、４または５個の置換基で任意にて置換されうる。いくつかの実施形態において、これらの基の各々は、本明細書に記載のようにさらに置換されうる。例えば、アリーール－C₁－アルキレンまたはヘテロシクリル－C₁－アルキレンのアルキレン基は、オキソ基でさらに置換され、それぞれのアリーロイルおよび（ヘテロシクリル）オイル置換基をもたらさう。加えて、ヘテロシクリル基が本発明のバイオリパーシブル基にあるとき、本明細書に定義されているように、接合部分、親水性官能基、または補助部分に結合しているエステル、チオエステル、またはジスルフィド基で置換されうる。

10

【００９５】

本明細書で使用する「複素環式ラジカルアルキル」は、複素環式ラジカルで置換されたアルキル基を表す。複素環式ラジカルおよびアルキル部分は、本明細書に記載の個々の基として置換されうる。

【００９６】

「ヒドロキシアルキル」は、－R'（R''）_nを意味し、ここでnは１または２であり、本明細書で定義されているように、R'はアルキレンであり、そしてR''はヒドロキシルである。R'はアルキルと同様にしてさらに任意にて置換されうる。

【００９７】

「ヒドロキシアリーール」は、－R'（R''）_nを意味し、ここでnは１または２であり、本明細書に定義されているように、R'はアリーレンであり、そしてR''はヒドロキシルである。R'は、アリーールと同様にしてさらに任意にて置換されうる。

20

【００９８】

「ヒドロキシル」は、－OHを意味する。

【００９９】

「ヒドロキシル保護基」は、それが付いた酸素原子を反応または結合から保護することができる任意の基を意味する。ヒドロキシル保護基は、例えばWuts、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis、Wiley-Interscience、第４版、２００６年などに記載されているように、当該技術分野で公知である。例示的な保護基（それらが付いている酸素原子を有する）は、エステル、カーボナート、カルバマート、スルホナートおよびエーテルからなる群から独立して選択される。例示的なエステルヒドロキシル保護基において、アシル基のRは、C₁₋₁₂アルキル（例えば、C₁₋₈、C₁₋₆、C₁₋₄、C₂₋₇、C₃₋₁₂、およびC₃₋₆アルキル）、C₂₋₁₂アルケニル（例えば、C₂₋₈、C₂₋₆、C₂₋₄、C₃₋₁₂、およびC₃₋₆アルケニル）、炭素環C₆₋₂₀アリーール（例えば、C₆₋₁₅、C₆₋₁₀、C₈₋₂₀、およびC₈₋₁₅アリーール）、単環式C₁₋₆ヘテロアリーール（例えば、C₁₋₄およびC₂₋₆ヘテロアリーール）、C₄₋₁₉ヘテロアリーール（例えば、C₄₋₁₀ヘテロアリーール）、（C₆₋₁₅）アリーール（C₁₋₆）アルキル、（C₄₋₁₉）ヘテロアリーール（C₁₋₆）アルキル、または（C₁₋₆）ヘテロアリーール（C₁₋₆）アルキルである。エステルに用いられるアシル基の具体例としては、ホルミル、ベンゾイルホルミル、アセチル（例えば、非置換またはクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、トリフェニルメトキシアセチル、およびp-クロロフェノキシアセチル）、３-フェニルプロピオニル、４-オキソペンタノイル、４，４-（エチレンジチオ）ペンタノイル、ピバロイル（Piv）、ビニルピバロイル、クロトノイル、４-メトキシクロトノイル、ナフトイル（例えば、１-または２-ナフトイル）、およびベンゾイル（例えば、非置換または置換の、例えば、p-メトキシベンゾイル、フタロイル（トリエチルアミンおよびカリウムのような塩を含む）、p-プロモベンゾイル、および２，４，６-トリメチルベンゾイル）が挙げられる。本明細書で定義するように、エステル基に存在する任意のヘテロアリーール基は、O、N、およびSから独立して選択される１から４個のヘテロ原子を有する。例示的なカーボナート

30

40

50

ヒドロキシル保護基において、Rは、 C_{1-12} アルキル（例えば、 C_{1-8} 、 C_{1-6} 、 C_{1-4} 、 C_{2-7} 、 C_{3-12} 、および C_{3-6} アルキル）、 C_{2-12} アルケニル（例えば、 C_{2-8} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_{3-12} 、および C_{3-6} アルケニル）、炭素環 C_{6-20} アリール（例えば、 C_{6-15} 、 C_{6-10} 、 C_{8-20} 、および C_{8-15} アリール）、単環式 C_{1-6} ヘテロアリール（例えば、 C_{1-4} および C_{2-6} ヘテロアリール）、 C_{4-19} ヘテロアリール（例えば、 C_{4-10} ヘテロアリール）、（ C_{6-15} ）アリール（ C_{1-6} ）アルキル、（ C_{4-19} ）ヘテロアリール（ C_{1-6} ）アルキル、または（ C_{1-6} ）ヘテロアリール（ C_{1-6} ）アルキルである。具体的な例として、メチル、9-フルオレニルメチル、エチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-（トリメチルシリル）エチル、2-（フェニルスルホニル）エチル、ビニル、アリル、 t -ブチル、 p -ニトロベンジルおよびベンジルカーボナートが挙げられる。本明細書で定義するように、カーボナート基に存在するヘテロアリール基は、O、N、およびSから独立して選択される1から4個のヘテロ原子を有する。例示的なカルバマートヒドロキシル保護基において、各Rは、独立して、H、 C_{1-12} アルキル（例えば、 C_{1-8} 、 C_{1-6} 、 C_{1-4} 、 C_{2-7} 、 C_{3-12} 、および C_{3-6} アルキル）、 C_{2-12} アルケニル（例えば、 C_{2-8} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_{3-12} 、および C_{3-6} アルケニル）、炭素環 C_{6-20} アリール（例えば、 C_{6-15} 、 C_{6-10} 、 C_{8-20} 、および C_{8-15} アリール）、単環式 C_{1-6} ヘテロアリール（例えば、 C_{1-4} および C_{2-6} ヘテロアリール）、 C_{4-19} ヘテロアリール（例えば、 C_{4-10} ヘテロアリール）、（ C_{6-15} ）アリール（ C_{1-6} ）アルキル、（ C_{4-19} ）ヘテロアリール（ C_{1-6} ）アルキル、または（ C_{1-6} ）ヘテロアリール（ C_{1-6} ）アルキルである。具体的な例としては、N-フェニルおよびN-メチル-N-（ o -ニトロフェニル）カルバマートが挙げられる。本明細書で定義するように、カルバマート基に存在する任意のヘテロアリール基は、O、N、およびSから独立して選択される1から4個のヘテロ原子を有する。例示的なエーテルヒドロキシル保護基としては、 C_{1-12} アルキル（例えば、 C_{1-8} 、 C_{1-6} 、 C_{1-4} 、 C_{2-7} 、 C_{3-12} 、および C_{3-6} アルキル）、 C_{2-12} アルケニル（例えば、 C_{2-8} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_{3-12} 、および C_{3-6} アルケニル）、（ C_{6-15} ）アリール（ C_{1-6} ）アルキル、（ C_{4-19} ）ヘテロアリール（ C_{1-6} ）アルキル、（ C_{1-6} ）ヘテロアリール（ C_{1-6} ）アルキル、（ C_{1-6} ）アルコキシ（ C_{1-6} ）アルキル、（ C_{1-6} ）アルキルチオ（ C_{1-6} ）アルキル、（ C_{6-10} ）アリール（ C_{1-6} ）アルコキシ（ C_{1-6} ）アルキル、およびシリル（例えば、トリ（ C_{1-6} アルキル）シリル、トリ（ C_{6-10} アリールまたは C_{1-6} ヘテロアリール）シリル、ジ（ C_{6-10} アリールまたは C_{1-6} ヘテロアリール）（ C_{1-6} アルキル）シリル、および（ C_{6-10} アリールまたは C_{1-6} ヘテロアリール）ジ（ C_{1-6} アルキル）シリル）が挙げられる。アルキルエーテルの具体的な例としては、メチルおよび t -ブチルが挙げられ、そしてアルケニルエーテルの例は、アリルである。エーテルヒドロキシル保護基は、カルボキシ基（例えば、 C_{1-12} アルキル（例えば、 C_{1-8} 、 C_{1-6} 、 C_{1-4} 、 C_{2-7} 、 C_{3-12} 、および C_{3-6} アルキル）、（ C_{6-15} ）アリール（ C_{1-6} ）アルキル、（ C_{1-6} ）アルコキシ（ C_{1-6} ）アルキル、（ C_{1-6} ）アルキルチオ（ C_{1-6} ）アルキル、または（ C_{6-10} ）アリール（ C_{1-6} ）アルコキシ（ C_{1-6} ）アルキル）を保護するために使用することができる。エーテルヒドロキシル保護基として使用することができるアルコキシアルキルおよびアルキルチオアルキルの例として、メトキシメチル、メチルチオメチル、（2-メトキシエトキシ）メチルおよび β -（トリメチルシリル）エトキシメチルが挙げられる。エーテルヒドロキシル保護基として使用できるアリールアルキル基の例としては、ベンジル、 p -メトキシベンジル（MPM）、3, 4-ジメトキシベンジル、トリフェニルメチル（トリチル）、 o -ニトロベンジル、 p -ニトロベンジル、 p -ハロベンジル、2, 6-ジクロロベンジル、 p -シアノベンジル、ナフチルメチル、ならびに2-および4-ピコリルエーテルが挙げられる。シリルエーテルの具体例としては、トリメチルシリル（TMS）、トリエチルシリル（TES）、 t -ブチルジメチルシリル（TBS）、 t -

10

20

30

40

50

ブチルジフェニルシリル (TBDPS)、トリイソプロピルシリル (TIPS) およびトリフェニルシリル (TPS) エーテルが挙げられる。アリアルアルキルオキシアルキルエーテルの例は、ベンジルオキシメチルエーテルである。本明細書で定義するように、エーテル基に存在する任意のヘテロアリアル基は、O、N、およびSから独立して選択される1から4個のヘテロ原子を有する。ビシナルまたは1, 3-ジオールは、アセタール（例えば、C₁ - C₆ アルキレンを含む）、ケタール（例えば、C₃ - C₆ アルキレンまたはC₃ - C₆ シクロアルキルを含む）、環状シリレン、環状カーボナート、および環状ボロナートなどのジオール保護基により（例えば、「環状保護ジオール」を生成して）保護されうる。アセタールおよびケタール基の例としては、メチレン-ジオキソ、エチリデン-ジオキソ、ベンジリデン-ジオキソ、イソプロピリデン-ジオキソ、シクロヘキシリデン-ジオキソおよびシクロペンチリデン-ジオキソが挙げられる。環状シリレンの例は、ジ-tert-ブチルシリレンである。別のジオール保護基は、1, 1, 3, 3-テトライソプロピルシロキサンジイルである。環状ボロナートの例としては、メチル、エチル、フェニル、および2, 6-ジアセトアミドフェニルボロナートが挙げられる。保護基は、当該技術分野で知られているように置換されることがありえ、例えば、フェニル、ベンジル、ナフチルまたはピリジニルのようなアリアルおよびアリアルアルキル基は、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシルまたはハロゲンで置換されることがありえる。アルキル基、例えばメチル、エチル、イソプロピル、n-プロピル、tert-ブチル、n-ブチル、およびsec-ブチル、ならびにアルケニル基、例えばビニルおよびアリルなどもまた、オキソ、アリアルスルホニル、ハロゲン、およびトリアルキルシリル基で置換されることがありえる。好ましい保護基は、TBSおよびPivである。オルソゴナルである保護基は、当該技術分野で知られているように、異なる条件下で除去される。

【0100】

「イミド」は、-NR₂を意味し、ここで各Rは独立して置換されてもよいアシルである。

【0101】

「ケタール」は、-O-CR₂-O-を意味し、ここで各Rは、独立して、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアリアル、置換されてもよいアリアルアルキル、またはハリコンドリンマクロライドの合成における中間体内の炭素原子鎖への結合であり、あるいは両方のR基は共に置換されてもよいアルキレンである。

【0102】

「大環状化」は、非大環状化合物を、nが16以上であるn員環を少なくとも1つ含む化合物に変換する反応を意味する。

【0103】

「MNBA」は、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物を意味する。

【0104】

「エノール化できない」とは、単独で、またはそれが付く基と合わせて、脱プロトン化/再プロトン化順序によりエノールを形成することができない基を意味する。例えば、「エノール化できないアルキル」は、第4級炭素原子（すなわち、水素原子に結合していない炭素原子）を介してスルホン基またはカルボニル基に結合することができる。

【0105】

「非大環状」は、環を含まないか、またはmが15以下であるm員環を1つ以上含む化合物を意味する。

【0106】

「N-保護基」は、分子中の窒素原子が、化学合成（例えば、酸化反応またはある求核および求電子置換）における1以上の望ましくない反応に関与することを防ぐ基を意味する。一般的に使用されているN-保護基は、Wuts、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis、Wiley-Interscience、第4版、2006年に開示されている。例示的なN-保護基としては、アシル（例えば、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピ

10

20

30

40

50

オニル、ピバロイル、 t -ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、 o -ニトロフェノキシアセチル、 α -クロロブチリル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイルおよび4-ブロモベンゾイル)；スルホニル含有基(例えば、ベンゼンスルホニル、 p -トルエンスルホニル、 o -ニトロベンゼンスルホニル、および p -ニトロベンゼンスルホニル)；カルバマート形成基(例えば、ベンジルオキシカルボニル、 p -クロロベンジルオキシカルボニル、 p -メトキシベンジルオキシカルボニル、 p -ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、 p -ブロモベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-(p -ビフェニリル)-1-メチルエトキシカルボニル、 α , α -ジメチル-3, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、 t -ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、およびフェニルチオカルボニル)、アリールアルキル(例えば、トリフェニルメチル)；シリル基(例えば、トリメチルシリル)；ならびにイミン形成基(例えば、ジフェニルメチレン)が挙げられる。好ましい N -保護基は、アセチル、ベンゾイル、フェニルスルホニル、 p -トルエンスルホニル、 p -ニトロベンゼンスルホニル、 o -ニトロベンゼンスルホニル、 t -ブチルオキシカルボニル(Boc)およびベンジルオキシカルボニル(Cbz)である。

【0107】

「オキソ」または(O)は、 $=O$ を意味する。

【0108】

「薬学的に許容される塩」は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずにヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適し、そして妥当なベネフィット／リスク比に見合った健全な医学的判断の範囲内の塩を意味する。薬学的に許容される塩は、当該技術分野において周知である。例えば、薬学的に許容される塩は、Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977年およびPharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (P.H. StahlおよびC.G. Wermuth編)、Wiley-VCH、2008年に開示されている。代表的な酸付加塩としては、アセタート、アジペート、アルギナート、アスコルベート、アスパルタート、ベンゼンスルホナート、ベンゾエート、ビスルファート、ボラート、ブチラート、カンフォラート、カンファースルホナート、シトラート、シクロペンタンプロピオナート、ジグルコナート、ドデシルサルファート、エタンスルホナート、フマラート、グルコヘプトナート、グリセロホスファート、ヘミサルファート、ヘプタノアート、ヘキサノアート、ヒドロブロミド、ヒドロクロリド、ヒドロヨージド、2-ヒドロキシーエタンスルホナート、ラクチデオナート、ラクタート、ラウラート、ラウリルサルファート、マラート、マレアート、マロナート、メタンスルホナート、2-ナフタレンスルホナート、ニコチナート、ニトラート、オレアート、オキサラート、パルミタート、パモアート、ペクチナート、ペルサルファート、3-フェニルプロピオナート、ホスファート、ピクラート、ピバラート、プロピオナート、ステアラート、スクシナート、サルファート、タートラート、チオシアナート、トルエンスルホナート、ウンデカノアート、バレラートの塩などが挙げられる。好ましい塩はメシル酸塩である。

【0109】

「シリル」は、 $-SiR_3$ を意味し、ここで各Rは、独立してアルキル、アルケニル、アリールまたはアリールアルキルである。シリル基の例としては、トリ(C_{1-6} アルキル)シリル、トリ(C_{6-10} アリールまたは C_{1-6} ヘテロアリール)シリル、ジ(C

10

20

30

40

50

C_{6-10} アリールまたは C_{1-6} ヘテロアリール) (C_{1-6} アルキル) シリル、および (C_{6-10} アリールまたは C_{1-6} ヘテロアリール) ジ (C_{1-6} アルキル) シリルが挙げられる。シリル基が2つ以上のアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはアリールアルキル基を含む場合、これらの基は独立して選択されることが理解されよう。本明細書で定義するように、シリル基に存在する任意のヘテロアリール基は、O、N、およびSから独立して選択される1から4個のヘテロ原子を有する。シリルは、各R基について定義したのと同様にして、任意にて置換されうる。

【0110】

「シリレン」は、 $-SiR_2-$ を意味し、ここで各Rは独立してアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキルまたはアルコキシである。「ジアルキルシリレン」は、シリレンを意味し、ここで各Rはアルキルである。シリレンは、各R基について定義したのと同様にして、任意にて置換されうる。シリレンージオキソは、式 $-O-SiR_2-O-$ を有する基である。

10

【0111】

「強塩基」とはブレンステッド塩基を意味し、その共役酸は13以上のpKaを有する。強塩基の非限定的な例としては、アルキルアルカリ金属（例えば、ブチルリチウムまたはシュロサー塩基）、グリニャール試薬（例えば、アルキルマグネシウムハライド）、アルコキシド（例えば、t-ブトキシドなどの第3級アルコキシド）、アミド（例えば、ジイソプロピルアミド、テトラメチルピペリジド、またはビス（トリメチルシリル）アミド）、およびホスファゼン塩基（例えば、Schweisinger塩基）が挙げられる。

20

【0112】

「スルホンアミド」は、 $-NR$ を意味し、ここでRはスルホニルである。

【0113】

「スルホナート」は、 $-OS(O)_2R$ を意味し、ここでRは、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアリール、または置換されてもよいアリールアルキルである。例示的なスルホナートにおいて、Rは、 C_{1-12} アルキル（例えば、 C_{1-8} 、 C_{1-6} 、 C_{1-4} 、 C_{2-7} 、 C_{3-12} 、または C_{3-6} アルキル）、 C_{2-12} アルケニル（例えば、 C_{2-8} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_{3-12} 、または C_{3-6} アルケニル）、炭素環 C_{6-20} アリール（例えば、 C_{6-15} 、 C_{6-10} 、 C_{8-20} 、または C_{8-15} アリール）、単環式 C_{1-6} ヘテロアリール（例えば、 C_{1-4} および C_{2-6} ヘテロアリール）、 C_{4-19} ヘテロアリール（例えば、 C_{4-10} ヘテロアリール）、(C_{6-15}) アリール (C_{1-6}) アルキル、(C_{4-19}) ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキル、または (C_{1-6}) ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルである。本明細書で定義するように、スルホナート基に存在するヘテロアリール基は、O、N、およびSから独立して選択される1から4個のヘテロ原子を有する。

30

【0114】

「スルホニル」は、 $-S(O)_2R$ を意味し、ここでRは、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいアリールアルキル、またはシリルである。スルホニルに好ましいR基は、スルホナート基について上述したものと同一である。

40

【0115】

「チオアセタール」は、 $-S-(CHR)-S-$ を意味し、ここでRは、H、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアリール、または置換されてもよいアリールアルキルである。

【0116】

「チオケタール」は、 $-S-(CR_2)-S-$ を意味し、ここで各Rは、独立して、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアリール、または置換されてもよいアリールアルキルである。

【0117】

「トリフラート」は、トリフルオロメタンスルホナートを意味する。

50

【0118】

本明細書に記載のpKa値は、別段の記載がない限り、室温での水中の共役ブレンステッド酸のpKa値を指す。

【図面の簡単な説明】

【0119】

【図1】図1は、Horner-Wadsworth-Emmonsオレフィン化によるC. 2-C. 3結合形成大環状化を含むハリコンドリンマクロライドの調製を示すスキームである。

【0120】

【図2】図2は、閉環オレフィンメタセシスによるC. 2-C. 3結合形成大環状化を含むハリコンドリンマクロライドの調製を示すスキームである。

10

【0121】

【図3】図3は、閉環オレフィンメタセシスによるC. 3-C. 4結合形成大環状化を含むハリコンドリンマクロライドの調製を示すスキームである。

【0122】

【図4】図4は、閉環オレフィンメタセシスによるC. 12-C. 13結合形成大環状化を含むハリコンドリンマクロライドの調製を示すスキームである。

【0123】

【図5】図5は、閉環オレフィンメタセシスによるC. 15-C. 16結合形成大環状化を含むハリコンドリンマクロライドの調製を示すスキームである。

20

【0124】

【図6】図6は、野崎-檜山-岸反応によるC. 19-C. 20結合形成大環状化を含むハリコンドリンマクロライドの調製を示すスキームである。

【0125】

【図7】図7は、野崎-檜山-岸反応によるC. 26-C. 27結合形成大環状化を含むハリコンドリンマクロライドの調製を示すスキームである。

【発明を実施するための形態】

【0126】

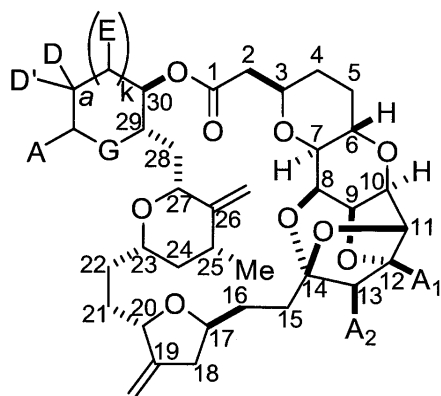
詳細な説明

本発明は、大環状化によるハリコンドリンマクロライド（チャート1参照）を合成する方法を提供する。好ましくは、ハリコンドリンマクロライドはハリコンドリンBマクロライドである。本発明の大環状化は、非大環状中間体を炭素-炭素結合形成反応（例えば、オレフィン化反応（例えば、Horner-Wadsworth-Emmonsオレフィン化）、触媒的閉環オレフィンメタセシス、または野崎-檜山-岸反応）に供して、大環状中間体（例えば、式（IB）、（IIIB）、（IVB）、（VB）、（VIB）または（VII B）の化合物）を得ることを含む。炭素-炭素結合形成反応は、ハリコンドリンマクロライドの構造におけるC. 2-C. 3、C. 3-C. 4、C. 12-C. 13、C. 15-C. 16、C. 19-C. 20、またはC. 26-C. 27結合を提供する。ハリコンドリンマクロライドの炭素原子ナンバリングスキームをチャート1に示す。

30

【化 1 0 5】

チャート 1



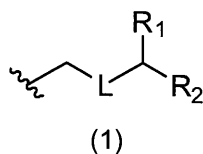
10

ここで

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の 1 つのみが OP_1 であり、ここで P_1 は H、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；A は式 (1) の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される 1 から 10 個の置換基を有し、式 (1) の基は以下の構造を有し：

20

【化 1 0 6】



30

ここで

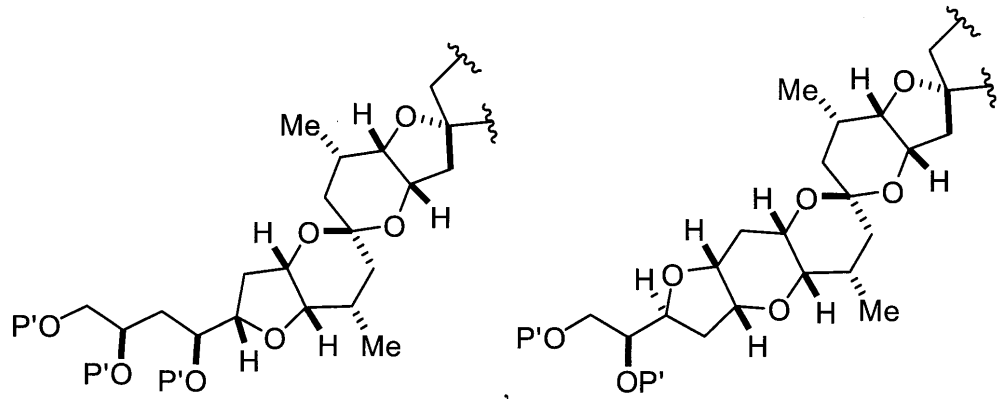
L は $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 は H であり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 は H または $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

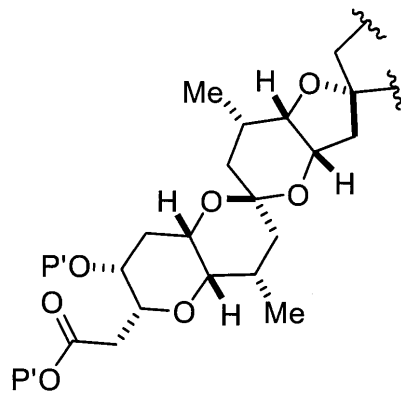
40

【化 1 0 7】



10

および



20

ここで各 P' は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

A_1 および A_2 の各々は、独立して H または OP' であり、ここで各 P' は独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

30

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 $NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) R_A$ 、 $NR_B (CO) (CO) R_A$ 、 $NR_A (CO) NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) OR_A$ 、 $(CO) OR_A$ 、 $O (CO) R_A$ 、 $(CO) NR_B R_A$ 、または $O (CO) NR_B R_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール) アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

40

k は 0 または 1 であり；

n は 0、1、または 2 である。

【0 1 2 7】

ハリコンドリンマクロライドのいくつかの実施形態において、 C および D' は同一ではなく、そして a は、 (S) -ステレオジェン中心を示す。ハリコンドリンマクロライドのある実施態様において、 D および D' の 1 つは置換されてもよいアルキルまたは OP_1 であり、 D および D' のその他は H であり、そして G は O である。ハリコンドリンマクロライドの特定の実施形態では、 D および D' の 1 つのみは、 OP_1 であり、ここで P_1 は、 H 、アルキル、またはヒドロキシル保護基である。ハリコンドリンマクロライドの一実施形態において、 k は 1 であり、 E は置換されてもよいアルキル（例えば、 Me ）であり；

50

そしてDは式(1)の基であり；さらなる実施態様において、Lは $-(CH(OP_2))_n-$ であり、そして R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し、 R_2 は $-(CH_2)_nOP_3$ であり、 P_2 および P_3 の各々はHであり、そしてnは1または2（例えばnは2）である。

【0128】

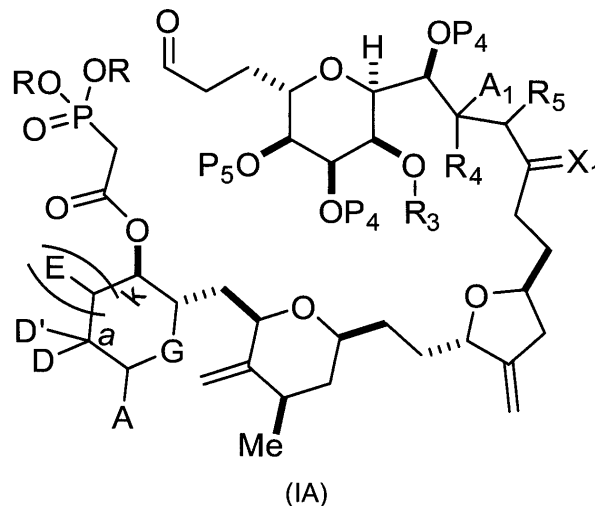
本発明はまた、本明細書に記載されるような、ハリコンドリンおよびハリコンドリンの構造におけるマクロライドの類縁体の合成における中間体ならびにその調製方法を提供する。

【0129】

C. 2-C. 3結合形成大環状化

本発明の大環状化反応は、ハリコンドリンマクロライドにC. 2-C. 3結合を提供する炭素-炭素結合形成反応（例えば、Horner-Wadsworth-Emmonsオレフィン化）でありえる。ハリコンドリンマクロライドを調製するために使用することができるHorner-Wadsworth-Emmonsオレフィン化を含む一般的な合成順序を図1に示す。図1に示すように、ハリコンドリンマクロライドの合成における非大環状中間体は、式(IA)の化合物：

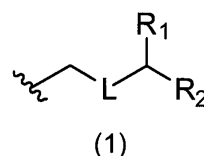
【化108】



またはその塩またはその互変異性体でありえ、
ここで

各Rは、独立して置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアリールであり；
DおよびD'の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただしDおよびD'の1つのみが OP_1 であり、ここで P_1 はH、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；Aは式(1)の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

【化109】



10

20

30

40

50

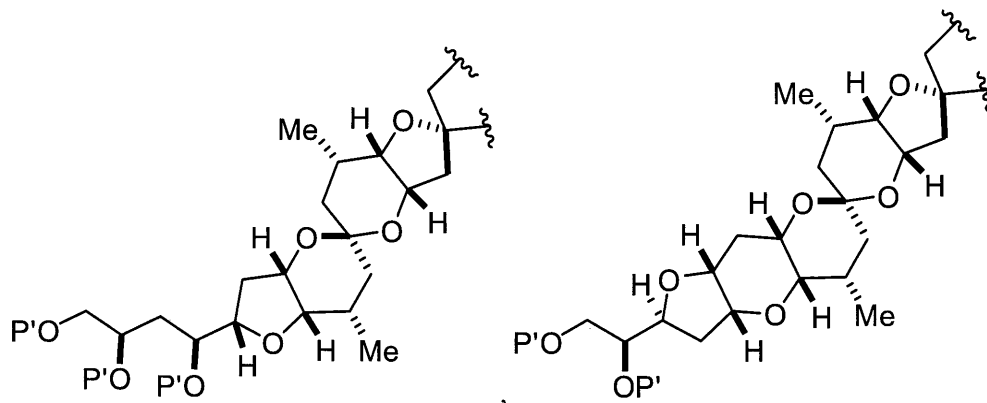
ここで

Lは $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

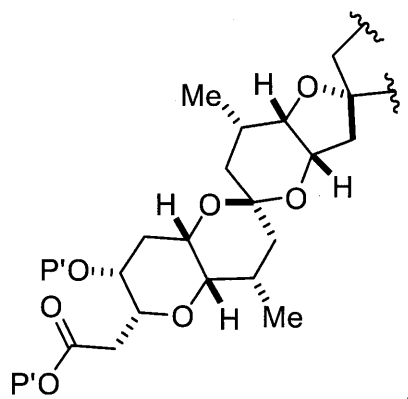
R_1 はHであり、または R_1 はHであり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し；

【化110】



および



ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

Eは、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

Gは、O、S、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、H、N-保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアリール、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

kは0または1であり；

n は 0、1、または 2 であり；

A_1 および R_4 は合わさってオキソを形成し、 R_3 は H またはヒドロキシル保護基であり、そして R_5 は H であり；

あるいは

A_1 は H または OP'' であり、ここで P'' は H またはヒドロキシル保護基であり、そして；

(i) R_3 は H もしくはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、

または

(ii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 は H もしくは OP'' であり；

各 P_4 は独立して H またはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 はオキソであり、または X_1 は、それが付く炭素原子と一緒にあって $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y は、H またはヒドロキシル保護基であり；あるいは P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成し；そして

P_5 は、H またはヒドロキシル保護基である。

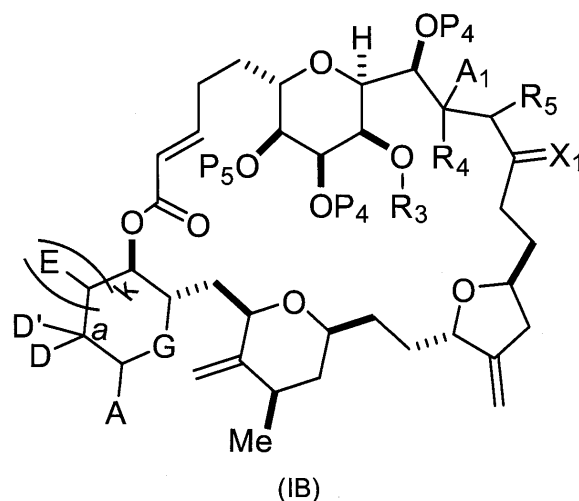
【0130】

式 (IA) の化合物のある実施形態において、 R_3 は H またはヒドロキシル保護基であり、 R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、 P_4 は独立して H またはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 はオキソである。式 (IA) の化合物の他の実施形態において、 R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 は H である。

【0131】

ハリコンドリシマクロライドの合成における大環状中間体は、式 (IA) の化合物を有機塩基およびルイス酸と反応させることにより生成することができる、式 (IB) の化合物でありえる。式 (IB) の化合物は以下の構造：

【化111】



またはその塩またはその互変異性体を有し、

ここですべての変数は、式 (IA) の化合物にて定義したとおりである。

【0132】

式 (IA) の化合物を式 (IB) の化合物に変換するために使用することができる反応条件には、Horner-Wadsworth-Emmons 反応、例えば Masamune-Roush 条件または Helquist プロトコルとして、当該技術分野で公知の反応条件が含まれる。特に、式 (IA) の化合物は、有機塩基（例えば、その共役酸が 11 ± 2 の pK_a を有する有機塩基）およびルイス酸（例えば、Li、Mg、または Zn の塩）を含む。Horner-Wadsworth-Emmons 反応において使用するこ

とができる有機塩基の非限定的な例としては、トリアルキルアミン（例えば、トリエチルアミンまたはヒューニツヒ塩基）、DBUおよびDBNが挙げられる。Horner-Wadsworth-Emmons反応において使用することができるルイス酸の非限定的な例としては、 LiCl 、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 、および MgCl_2 が挙げられる。

【0133】

例えば P_5 がヒドロキシル保護基である、式(I B)の化合物は、式(I B)の化合物をヒドロキシル保護基除去剤（例えば、ヒドロキシル保護基がシリル基である場合、フッ化物源）と反応させることによってハリコンドリノマクロライドに変換することができる。

【0134】

式(I B)の化合物において、各 P_4 がHであり、そして X_1 がオキソである場合、合成はさらに、式(I B)の化合物のヒドロキシル保護基除去剤（例えば、 P_4 をヒドロキシル保護基からHに変換する）との反応の後に、ブレンステッド酸（例えば、 pK_a が 5 ± 3 であるブレンステッド酸）との反応を含むことができる。

【0135】

式(I B)の化合物において、 X_1 がオキソであり、 R_3 がヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 が合わさって二重結合を形成する場合、ヒドロキシル保護基除去剤による処理は、 R_3 および R_4 が合わさって結合を形成し、そして R_5 がHである、式(I B)化合物を提供することができる。

【0136】

X_1 がそれが付く炭素原子と一緒にあって $-(\text{CH}(\text{OP}_Y))-$ であり、ここで P_Y がHである、式(I A)または式(I B)の化合物は、ヒドロキシル基をカルボニル基（例えばDesse-Martinペルヨージナンまたはジメチルスルホニウム化合物）に酸化することができる酸化剤で処理され、 X_1 がオキソである式(I A)または式(I B)の化合物を得ることができる。

【0137】

式(I B)のある化合物の調製はさらに、 A_1 がHでありそして R_4 および R_5 が合わさって二重結合を形成する式(I B)の化合物を、 R_4 および A_1 が合わさってオキソを形成する式(I B)へ変換することを含むことができる。非限定的な例において、 R_4 および R_5 が合わさって二重結合を形成する式(I B)の化合物におけるエノンは、求核性過酸化剤、例えば t -ブチルヒドロペルオキシドを用いて $\text{C}_{12}-\text{C}_{13}$ エポキシドに変換されることができ、そして、当該技術分野で公知の方法を用いて、例えば、二座ホスフィン配位子およびPd(O)源と反応させることにより（例えば、Muzart, J., Eur. J. Org. Chem., 4717-4741, 2011を参照）、 A_1 および R_4 が合わさってオキソを形成する式(I B)の化合物に変換されることができる。このようにして、 A_1 が OP'' である式(I B)の化合物を調製することができる。他の変換としては、 R_5 が OP'' である式(VI B)の化合物を生成する α -酸素化を含むことができる。

【0138】

本明細書に記載されるように、当業者は、式(I B)の化合物をハリコンドリノマクロライドに変換するためのヒドロキシル保護基除去剤およびブレンステッド酸を含む反応の順序を決めることができる。

【0139】

$\text{C}_{12}-\text{C}_{13}$ 結合形成大環状化

本発明の大環状化反応は、ハリコンドリノマクロライド中に $\text{C}_{12}-\text{C}_{13}$ 結合を提供する炭素-炭素結合形成反応（例えば、触媒的閉環オレフィンメタセシス(RCM))でありえる。ハリコンドリノマクロライドの調製に使用できるRCMを含む一般的な合成順序を図2に示す。図2に示すように、ハリコンドリノマクロライドの合成における非大環状中間体は、式(IIA)の化合物：

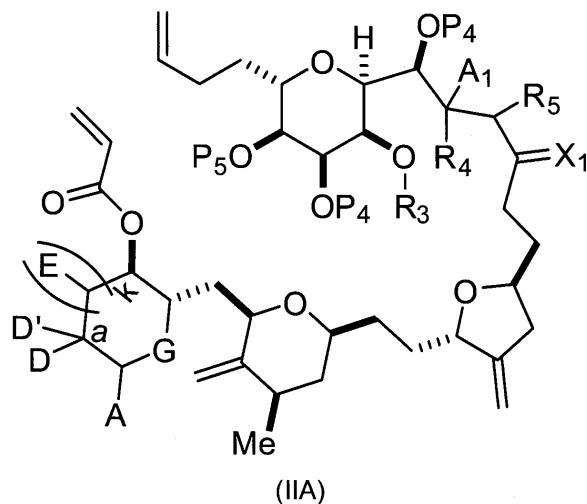
10

20

30

40

【化 1 1 2】



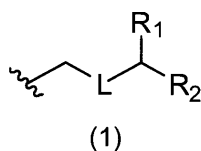
10

またはその塩またはその互変異性体でありえ、
ここで

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の 1 つのみが OP_1 であり、ここで P_1 は H、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；A は式 (1) の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される 1 から 10 個の置換基を有し、式 (1) の基は以下の構造を有し：

20

【化 1 1 3】



30

ここで

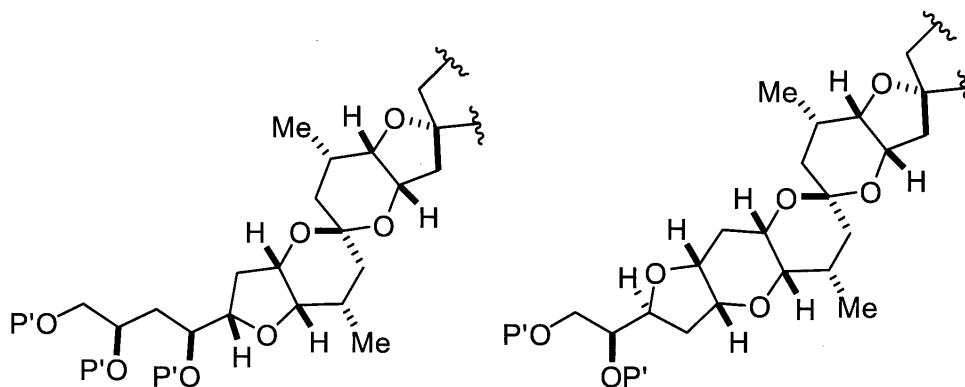
L は $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 は H であり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 は H または $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニル-ジオキソもしくはシリレン-ジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

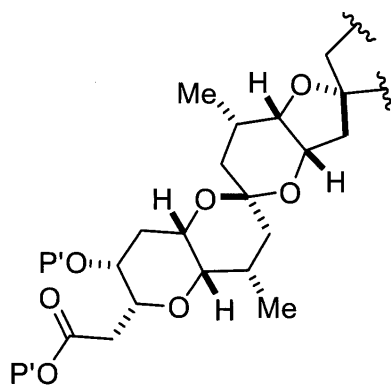
40

【化 1 1 4】



10

および



20

ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

30

k は0または1であり；

n は0、1、または2であり；

A_1 および R_4 は合わさってオキソを形成し、 R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして R_5 はHであり；

40

あるいは

A_1 はHまたは OP'' であり、ここで P'' はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして；

(i) R_3 はHもしくはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、

または

(ii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHもしくは OP'' であり；

各 P_4 は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 はオキソであり、ま

50

たは X_1 は、それが付く炭素原子と一緒にあって $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y は、H またはヒドロキシル保護基であり；あるいは P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成し；そして

P_5 は、H またはヒドロキシル保護基である。

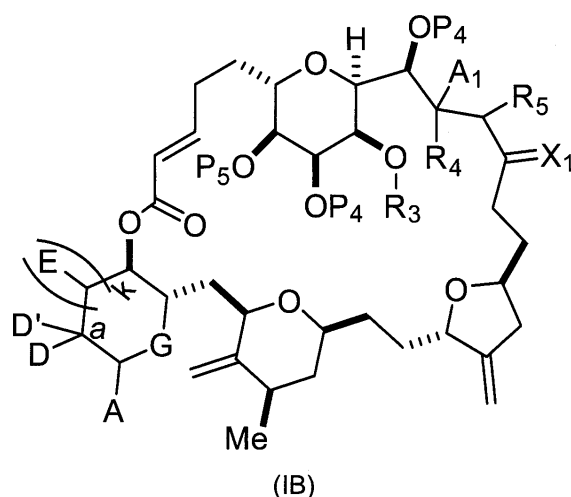
【0140】

式 (IIA) の化合物のある実施形態において、 R_3 は H またはヒドロキシル保護基であり、 R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、 P_4 は独立して H またはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 はオキソである。式 (IIA) の特定の実施形態において、 X_1 は、それが付く炭素原子と一緒にあって、 $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y は H である。式 (IIA) のいくつかの実施形態において、 X_1 はオキソである。式 (IIA) の化合物の他の実施形態において、 R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 は H である。

【0141】

ハリコンドリンマクロライドの合成における大環状中間体は、式 (IIA) の化合物をオレフィンメタセシス触媒と反応させることによって生成することができる式 (IB) の化合物でありえる。式 (IB) の化合物は以下の構造：

【化115】



またはその塩またはその互変異性体を有し、

ここですべての変数は、式 (IIA) の化合物にて定義したとおりである。

【0142】

式 (IIA) の化合物を式 (IB) の化合物に変換するために使用することができる触媒は、当該技術分野において公知の触媒でありえる。オレフィンメタセシス触媒としては、 Ru -カルベン錯体（例えば、Grubbs および Hoveyda-Grubbs 触媒）が挙げられる。この反応で使用することができるオレフィンメタセシスに適格な触媒は、当該技術分野において知られている（例えば、第2世代 Hoveyda-Grubbs 型触媒、例えば、 Ru -ベンジリデン部分が電子吸引基および／または電子供与基を含むように修飾されたもの）。

【0143】

X_1 がそれに付く炭素原子と一緒にあって $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y が H である式 (IIA) または式 (IB) の化合物は、ヒドロキシルをカルボニル基に酸化することができる酸化剤（例えば、Dess-Martin ペルヨージナンまたはジメチルスルホニウム化合物）で処理して、 X_1 がオキソである式 (IIA) または式 (IB) の化合物を得ることができる。

【0144】

ハリコンドリンマクロライドは、本明細書に記載の式 (IB) の化合物から調製するこ

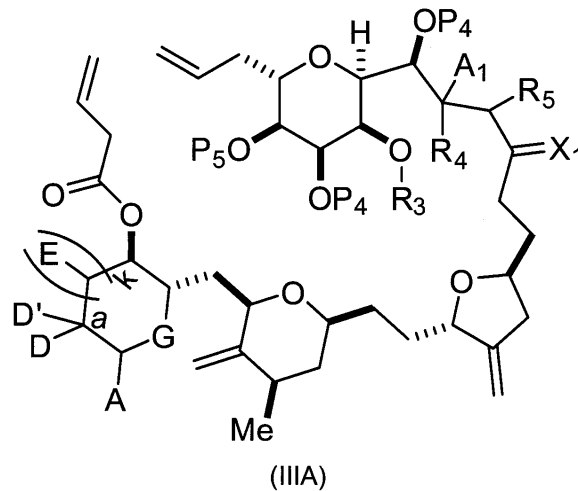
とができる。

【0145】

C. 3-C. 4 結合形成大環状化

本発明の大環状化反応は、ハリコンドリンマクロライド中にC. 3-C. 4 結合を提供する炭素-炭素結合形成反応（例えば、触媒的閉環オレフィンメタセシス（RCM））でありえる。ハリコンドリンマクロライドの調製に使用できるRCMを含む一般的な合成順序を図3に示す。図3に示すように、ハリコンドリンマクロライドの合成における非大環状中間体は、式（III A）の化合物：

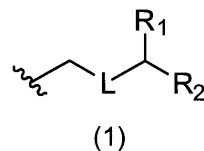
【化116】



またはその塩またはその互変異性体でありえ、
ここで

DおよびD'の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、またはOP₁であり、ただしDおよびD'の1つのみがOP₁であり、ここでP₁はH、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；Aは式（1）の基またはC₁-6 飽和もしくはC₂-6 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、およびQ₁からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式（1）の基は以下の構造を有し：

【化117】



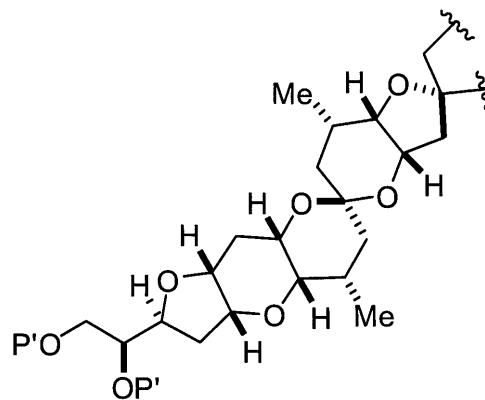
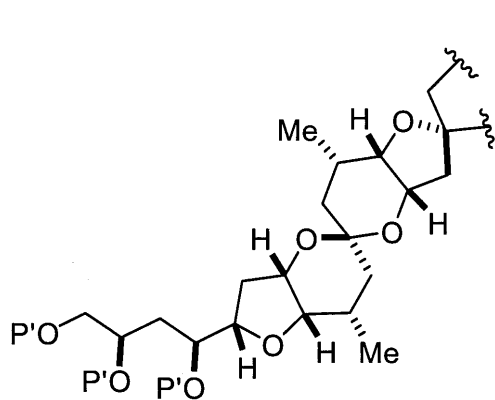
ここで

Lは-(CH(OP₂))-、-(C(OH)(OP₂))-または-C(O)-であり；

R₁はHであり、またはR₁およびP₁は合わさって結合を形成し；

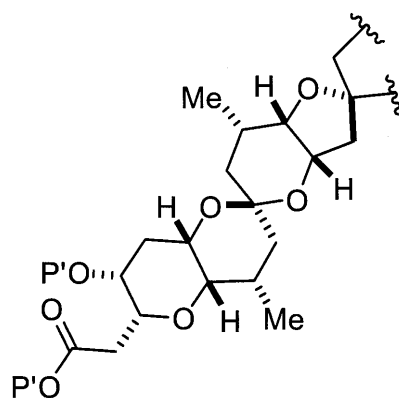
R₂はHまたは-(CH₂)_nOP₃であり、そしてP₂およびP₃の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、またはP₂およびP₃は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニル-ジオキソもしくはシリレン-ジオキソを形成し；あるいはR₂およびP₂は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

【化 1 1 8】



10

および



20

ここで各 P' は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

30

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロシアリール、アルコシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

k は 0 または 1 であり；

n は 0、1、または 2 であり；

40

A_1 および R_4 は合わさってオキソを形成し、 R_3 は H またはヒドロキシル保護基であり、そして R_5 は H であり；

あるいは

A_1 は H または OP'' であり、ここで P'' は H またはヒドロキシル保護基であり、そして；

(i) R_3 は H もしくはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、

または

(ii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 は H もしくは OP'' であり；

50

各 P_4 は独立して H またはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 はオキソであり、または X_1 は、それが付く炭素原子と一緒にあって $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y は、H またはヒドロキシル保護基であり；あるいは P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成し；そして

P_5 は、H またはヒドロキシル保護基である。

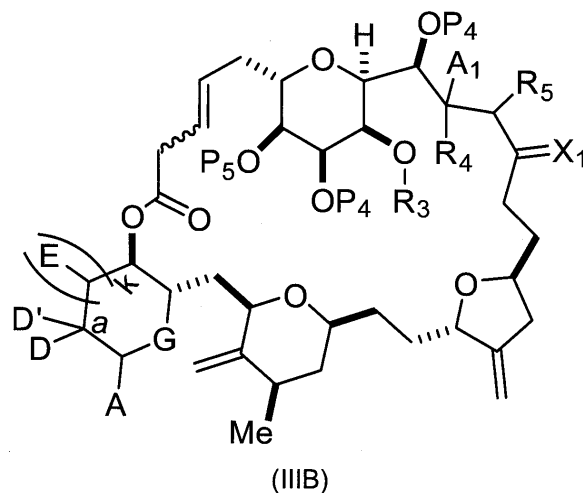
【0146】

式 (III A) の化合物のある実施形態において、 R_3 は H またはヒドロキシル保護基であり、 R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、 P_4 は独立して H またはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 はオキソである。式 (III A) の化合物の他の実施形態において、 R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 は H である。式 (III A) の特定の実施形態において、 X_1 は、それが付く炭素原子と一緒にあって $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y は H である。式 (III A) のいくつかの実施形態において、 X_1 はオキソである。

【0147】

ハリコンドリンマクロライドの合成における大環状中間体は、式 (III A) の化合物をオレフィンメタセシス触媒と反応させることによって生成することができる、式 (III B) の化合物でありえる。式 (III B) の化合物は以下の構造：

【化119】



またはその塩またはその互変異性体を有し、

ここですべての変数は、式 (III A) の化合物にて定義したとおりである。

【0148】

式 (III A) の化合物を式 (III B) の化合物に変換するために使用することができる触媒は、当該技術分野で公知の触媒でありえる。オレフィンメタセシス触媒としては、Ru-カルベン錯体（例えば、Grubbs および Hoveyda-Grubbs 触媒）が挙げられる。この反応で使用することができるオレフィンメタセシスに適格な触媒は、当該技術分野において知られている（例えば、第2世代 Hoveyda-Grubbs 型触媒、例えば、Ru-ベンジリデン部分が電子吸引基および／または電子供与基を含むように修飾されたもの）。

【0149】

ハリコンドリンマクロライドは式 (III B) の化合物から調製することができ、式 (I B) の化合物を含む合成について記載したように、塩基性（例えば、フッ化物源などのヒドロキシル保護基除去剤によって媒介される異性化）または酸性（例えば、プレンスレッド酸によって媒介される異性化）条件に曝されて、C. 3-C. 4 二重結合が異性化を受けて本明細書に記載の式 (I B) の化合物を得ることができる

【0150】

X_1 がそれが付く炭素原子と一緒にあって $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y が H である式 (I I I A) または式 (I I I B) の化合物は、ヒドロキシルをカルボニル基に酸化することができる酸化剤で処理して、 X_1 がオキソである式 (I I I A) または式 (I I I B) の化合物を得ることができる。

【0151】

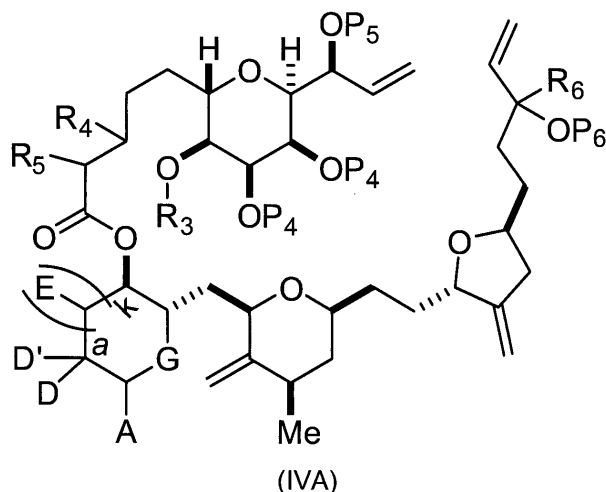
ハリコンドリンマクロライドの調製はさらに、 A_1 が H でありそして R_4 および R_5 が合わさって二重結合を形成する式 (I I I B) の化合物の、 R_4 および A_1 が合わさってオキソを形成する式 (V I B) の化合物への変換を含むことができる。非限定的な例において、 R_4 および R_5 が合わさって二重結合を形成する式 (I I I B) の化合物のエノンは、求核性過酸化剤、例えば、 t -ブチルヒドロペルオキシドを用いて $C.12-C.13$ エポキシドに変換することができ、そして当該技術分野で公知の方法を用いて、例えば二座ホスフィン配位子および $Pd(O)$ 源と反応させることにより、次に A_1 および R_4 が合わさってオキソを形成する式 (I I I B) の化合物に変換することができる（例えば、Muzart, J., Eur. J. Org. Chem., 4717-4741, 2011参照）。このようにして、 A_1 が OP'' であるハリコンドリンマクロライドを調製することができる。他の変換としては、 R_5 が OP'' であるハリコンドリンマクロライドを生成する α -酸素化を含むことができる。

【0152】

$C.12-C.13$ 結合形成大環状化

本発明の大環状化反応は、ハリコンドリンマクロライド中に $C.12-C.13$ 結合を提供する炭素-炭素結合形成反応（例えば、触媒的閉環オレフィンメタセシス (RCM)）でありえる。ハリコンドリンマクロライドを調製するために使用することができる RCM を含む一般的な合成順序を図 4 に示す。図 4 に示すように、ハリコンドリンマクロライドの合成における非大環状中間体は、式 (I V A) の化合物：

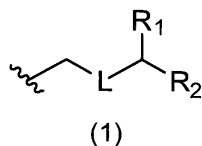
【化120】



またはその塩でありえ、
ここで

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の 1 つのみが OP_1 であり、ここで P_1 は H、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり； A は式 (1) の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される 1 から 10 個の置換基を有し、式 (1) の基は以下の構造を有し：

【化 1 2 1】



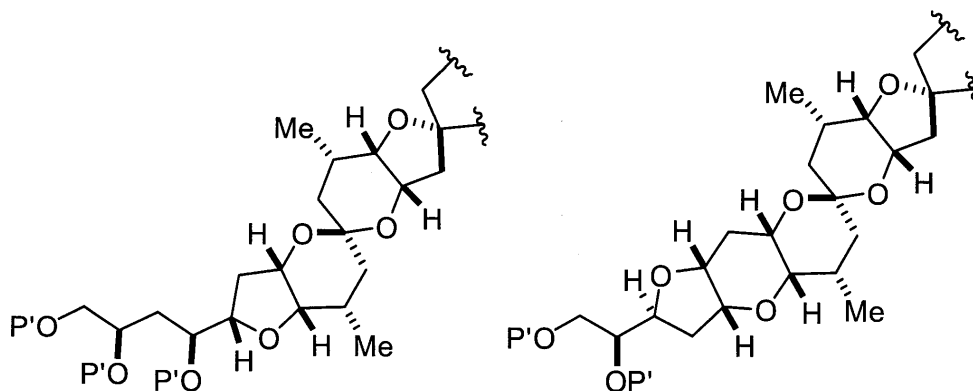
ここで

Lは $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

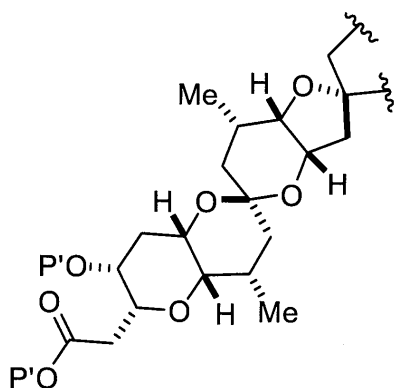
R_1 はHであり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し；

【化 1 2 2】



および



ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

Eは、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

Gは、O、S、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、H、N-保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)N$

$R_B R_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロシアリール、アルコシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカルーアルキルであり；

k は0または1であり；

n は0、1、または2であり；

(i) R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、 R_4 はアルキルエーテルであり、そして R_5 はHであり；

(ii) R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し；

あるいは

(iii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHであり；

P_4 および P_5 の各々は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；そして

R_6 はHであり、そして P_6 はHもしくはヒドロキシル保護基であり；または R_6 および P_6 は合わさって二重結合を形成する。

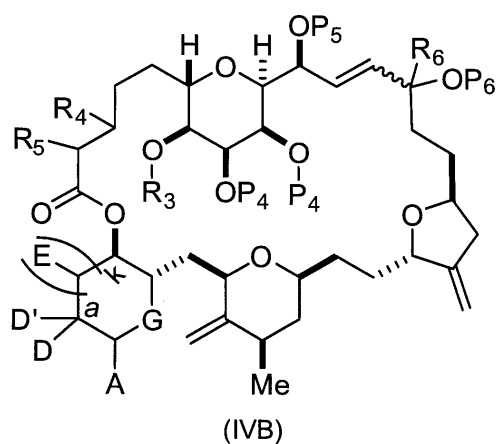
【0153】

式(IVA)の化合物のある実施形態では、 P_5 はHである。式(IVA)の化合物の特定の実施形態では、 R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、 R_5 はHである。いくつかの実施形態では、 R_6 はHであり、 P_6 はHまたはヒドロキシル保護基である。他の実施形態では、 R_6 および P_6 が合わさって二重結合を形成する。

【0154】

ハリコンドリンマクロライドの合成における大環状中間体は、式(IVA)の化合物をオレフィンメタセシス触媒と反応させることによって生成することができる、式(IVB)の化合物でありえる。式(IVB)の化合物は以下の構造：

【化123】



またはその塩を有し、

ここですべての変数は、式(IVA)の化合物にて定義したとおりである。

【0155】

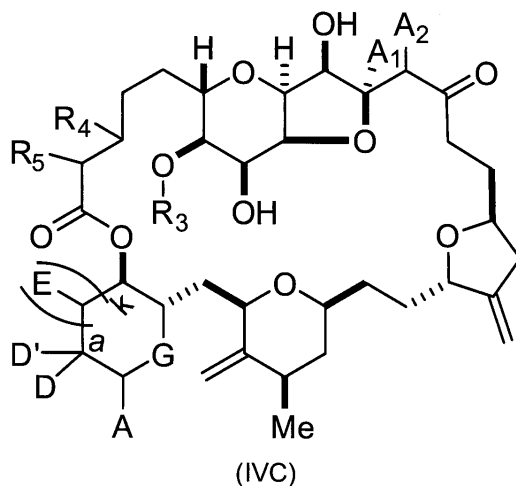
式(IVA)の化合物を式(IVB)の化合物に変換するために使用することができる触媒は、当該技術分野において公知の触媒でありえる。オレフィンメタセシス触媒としては、Ru-カルベン錯体(例えば、GrubbsおよびHoveyda-Grubbs触媒)が挙げられる。この反応で使用することができるオレフィンメタセシスに適格な触媒は、当該技術分野において知られている(例えば、第2世代Hoveyda-Grubbs型触媒、例えば、Ru-ベンジリデン部分が電子吸引基および/または電子供与基を含むように修飾されたもの)。

【0156】

式（IVB）の化合物（例えば、 R_6 および P_6 が合わさって二重結合を形成する式（IVB）の化合物）は、ブレンステッド酸との反応によってハリコンドリンマクロライドに変換することができる（ P_4 および P_5 の各々が独立してHまたはブレンステッド酸によって脱保護され得るヒドロキシル保護基である場合）。あるいは、少なくとも1つの P_4 または P_5 が、ブレンステッド酸によって脱保護することができないヒドロキシル保護基である場合、式（IVB）の化合物をヒドロキシル保護基除去剤と反応させて、少なくとも1つのヒドロキシル保護基の除去を行うことができ、ただし反応の生成物は式（IVC）の化合物：

【化124】

10



20

またはその塩であり、

ここで A_1 および A_2 の各々はHまたは OP'' であり、ここで P'' はHまたはヒドロキシル保護基であり；

そして残りの変数は、式（IVA）の化合物にて定義したとおりである。

【0157】

30

式（IVC）の化合物を得るための式（IVB）の化合物の変換の非限定的な例において、 P_4 および P_5 の少なくとも1つはシリルであり、ヒドロキシル保護基除去剤はフッ化物源である。

【0158】

次いで、式（IVC）の化合物を、ブレンステッド酸との反応によってハリコンドリンマクロライドに変換することができる。

【0159】

式（IVB）または（IVC）の化合物において、 R_3 がヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 が結合して二重結合を形成する場合、ヒドロキシル保護基除去剤による処理により、 R_3 および R_4 が合わさって結合を形成しそして R_5 がHである式（IVB）または式（IVC）の化合物を得ることができる。

40

【0160】

式（IVB）の化合物からの式（IVC）の化合物の調製は、式（IVB）の化合物中の P_6 をHに変換するためのヒドロキシル保護基除去剤との反応、およびヒドロキシル基をカルボニルに変換することができる（例えば、アリルアルコールを酸化してエノンにすることができる）酸化剤を用いた後続反応をさらに含むことができる。非限定的な例において、酸化により形成された式（IVB）の化合物中のエノンを、求核過氧化物剤、例えば t -ブチルヒドロペルオキシドを用いて、C. 12-C. 13エポキシドに変換することができ、そして当該技術分野で公知の方法を用いて、例えば、二座ホスフィン配位子および $Pd(0)$ 源と反応させることにより、次に A_1 および R_4 が合わさってオキソを形

50

成する式 (I V B) の化合物に変換することができる (例えば、Muzart, J., Eur. J.Org. Chem., 4717-4741, 2011参照)。したがって、 A_1 が OP'' である式 (I V C) の化合物を調製することができる。他の変換としては、 A_2 が OP'' である式 (I V C) の化合物を生成する α -酸素化を含むことができる。

【0161】

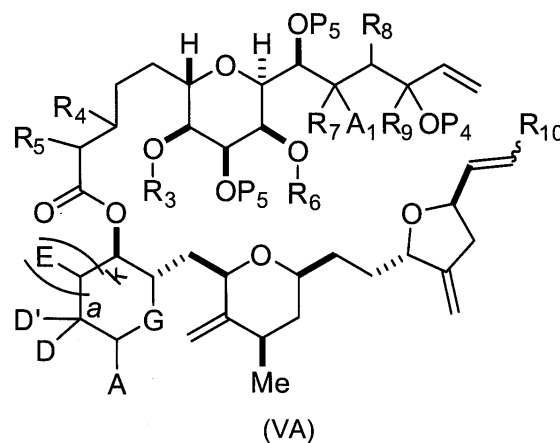
本明細書に記載されているように、当業者は、式 (I V C) の化合物の単離を伴うまたは伴わずに、式 (I V B) の化合物をハリコンドリンマクロライドに変換するための上記反応を含む反応の順序を決めることができる。

【0162】

C. 15-C. 16 結合形成大環状化

本発明の大環状化反応は、ハリコンドリンマクロライド中に C. 15-C. 16 結合を提供する炭素-炭素結合形成反応 (例えば触媒的閉環オレフィンメタセシス (RCM)) でありえる。ハリコンドリンマクロライドを調製するために使用できる RCM を含む一般的な合成順序を図 5 に示す。図 5 に示すように、ハリコンドリンマクロライドの合成における非大環状中間体は、式 (V A) の化合物：

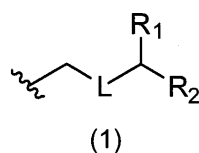
【化125】



またはその塩またはその互変異性体でありえ、
ここで

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の 1 つのみが OP_1 であり、ここで P_1 は H、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；A は式 (1) の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される 1 から 10 個の置換基を有し、式 (1) の基は以下の構造を有し：

【化126】



ここで

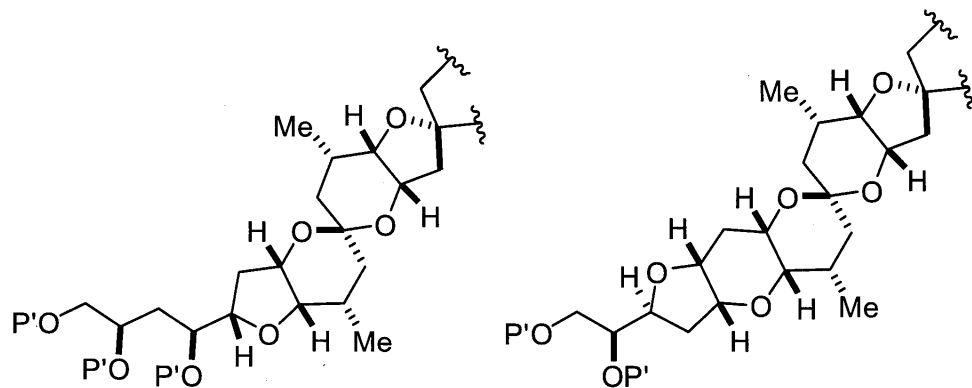
L は $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 は H であり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

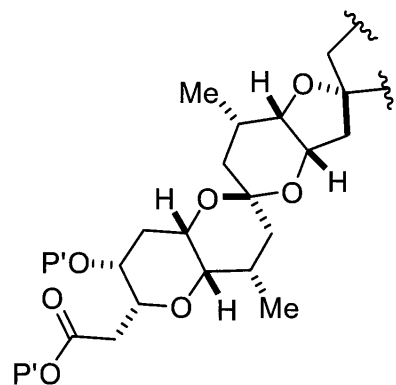
R_2 は H または $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立

して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

【化 1 2 7】



および



ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；
Eは、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；
Gは、O、S、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、H、N-保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 $NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) R_A$ 、 $NR_B (CO) (CO) R_A$ 、 $NR_A (CO) NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) OR_A$ 、 $(CO) OR_A$ 、 $O (CO) R_A$ 、 $(CO) NR_B R_A$ 、または $O (CO) NR_B R_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

kは0または1であり；

nは0、1、または2であり；

(a1) R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、 R_4 はアルキルエーテルであり、そして R_5 はHであり；

(a2) R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し；

あるいは

(a3) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHであり；

(b1) A_1 および R_7 は合わさってオキソを形成し、 R_6 はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして R_8 はHであり；

あるいは

(b2) A_1 はHまたは OP'' であり、ここで P'' はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして：

(i) R_6 はHもしくはヒドロキシル保護基であり、そして R_7 および R_8 は合わさって二重結合を形成し

または

(ii) R_6 および R_7 は合わさって結合を形成し、そして R_8 はHもしくは OP'' であり；

10

(c1) R_9 はHであり、そして P_4 はHまたはヒドロキシル保護基であり；

あるいは

(c2) R_9 および P_4 は合わさって二重結合を形成し；

R_{10} はHまたは $-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$ であり、ここで X_1 はO、 $-C(R_{11})_2-$ 、または NP_6 であり、そしてここで各 R_{11} は独立してHまたは $-COOR_{12}$ であり、 P_6 はN-保護基であり、そして R_{12} はアルキルであり；そして各 P_5 は独立してHまたはヒドロキシル保護基である。

【0163】

式(VA)の化合物のある実施形態において、 R_6 および R_7 は合わさって結合を形成し、そして R_8 はHである。式(VA)の化合物の特定の実施形態において、 R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHである。式(VA)の化合物のいくつかの実施形態では、各 P_5 は独立してヒドロキシル保護基である。式(VA)の化合物のさらなる実施形態において、 R_9 はHであり、そして P_4 はヒドロキシル保護基である。他の実施形態において、 A_1 はHである。

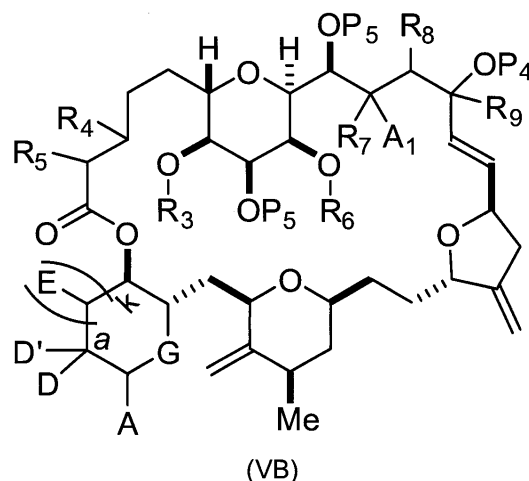
20

【0164】

ハリコンドリンマクロライドの合成における大環状中間体は、式(VA)の化合物をオレフィンメタセシス触媒と反応させることによって生成することができる、式(VB)の化合物でありえる。式(VB)の化合物は以下の構造：

【化128】

30



40

またはその塩またはその互変異性体を有し、

ここですべての変数は、式(VA)の化合物にて定義したとおりである。

【0165】

式(VA)の化合物を式(VB)の化合物に変換するために使用することができる触媒は、当該技術分野で公知の触媒でありえる。オレフィンメタセシス触媒としては、Ru-カルベン錯体（例えば、Grubbs および Hoveyda-Grubbs 触媒）が挙げ

50

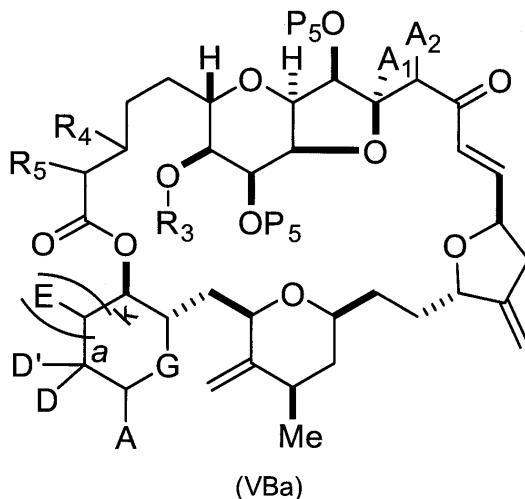
られる。この反応で使用するすることができるオレフィンメタセシスに適格な触媒は、当該技術分野において知られている（例えば、第2世代Hoveyda-Grubbs型触媒、例えば、Ru-ベンジリデン部分が電子吸引基および／または電子供与基を含むように修飾されたもの）。

【0166】

式(VB)の化合物は、ヒドロシル保護基除去剤、および任意にて、アルコールをカルボニル基に変換することができる（例えば、アリルアルコールをエノンに変換することができる）酸化剤（例えば、式(VB)の化合物においてR₉がHである場合）と反応させて、式(VBa)の化合物：

【化129】

10



20

またはその塩を得ることができ、

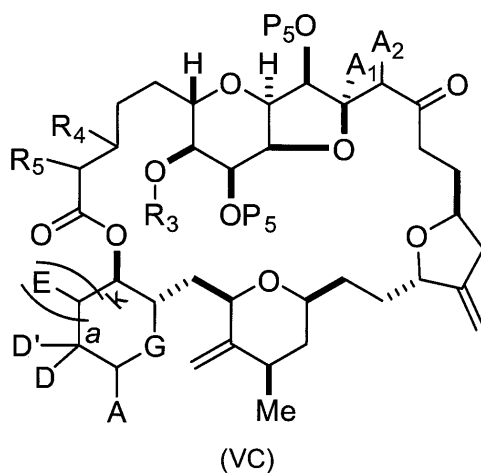
ここでA₂はHまたはOP'であり、そして残りの変数は、式(VA)の化合物にて定義したとおりである。

【0167】

式(VBa)の化合物を1, 4-還元剤と反応させて式(VC)の化合物：

30

【化130】



40

またはその塩を得ることができ、

ここですべての変数は、式(VBa)の化合物にて定義したとおりである。

【0168】

1, 4-還元剤は、単離することができ（例えば、Stryker試薬）、またはその場で（例えば、銅(I)または銅(II)塩および水素化物源から）調製することができ

50

る水素化銅（Ⅰ）を含む。水素化物源（例えば、水素化ホウ素塩、ボラン、PMHS、またはヒドロシラン（例えば、 Ph_2SiH_2 ））の化学量論的または超化学量論的量和組み合わせた触媒量の銅塩（銅（Ⅰ）または銅（Ⅱ）塩のいずれか）。式（VB）の化合物から式（VC）の化合物への反応順序で使用する反応条件の非限定的な例は、例えばBaker et al., Org. Lett., 10:289-292, 2008に記載されており、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。他の金属、例えばRu、PdおよびIr化合物を1, 4-還元を触媒するために使用することができる。

【0169】

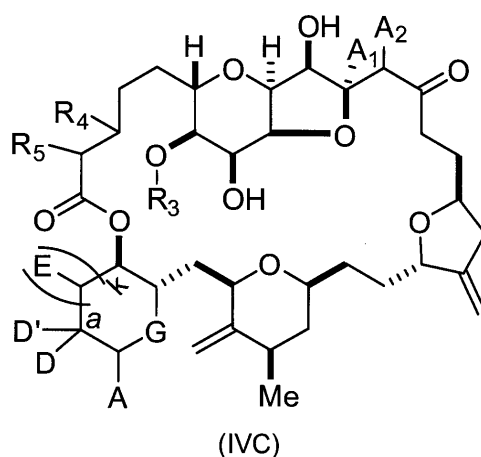
あるいは、式（VB）の化合物で R_9 および P_4 が合わさって二重結合を形成する場合、式（VB）の化合物とヒドロキシル保護基除去剤との反応により、式（VC）の化合物

10

【0170】

式（VC）の化合物が P_5 としてヒドロキシル保護基を含む場合、これらのヒドロキシル保護基をヒドロキシル保護基除去剤で除去して、式（IVC）の化合物：

【化131】



20

またはその塩を得ることができ、

30

ここですべての変数は、式（VBa）の化合物にて定義したとおりである。

【0171】

ハリコンドリンマクロライドは、本明細書に記載の式（IVC）の化合物から調製することができる。

【0172】

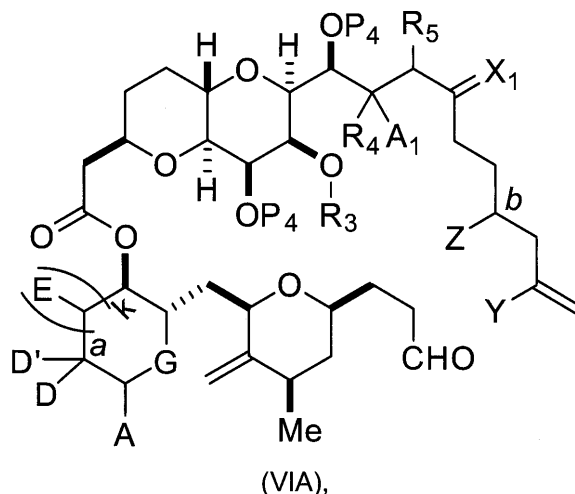
C. 19-C. 20 結合形成大環状化

本発明の大環状化反応は、ハリコンドリンマクロライド中にC. 19-C. 20 結合を提供する炭素-炭素結合形成反応（例えば、野崎-檜山-岸反応（NHK））でありえる。ハリコンドリンマクロライドを調製するために使用できるNHKを含む一般的な合成順序を図6に示す。図6に示すように、ハリコンドリンマクロライドの合成における非大環

40

状中間体は、式（VIA）の化合物：

【化 1 3 2】



10

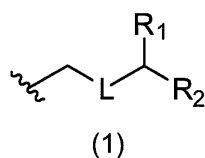
またはその塩またはその互変異性体でありえ、
ここで

bは(R)ーステレオジェン中心を示し、そしてZはスルホナート、クロリド、ブロミドもしくはヨージドであり；またはbは(S)ーステレオジェン中心を示し、そしてZはOR₆であり、ここでR₆はヒドロキシル保護基であり；

20

DおよびD'の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、またはOP₁であり、ただしDおよびD'の1つのみがOP₁であり、ここでP₁はH、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；Aは式(1)の基またはC₁ー₆飽和もしくはC₂ー₆不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、およびQ₁からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

【化 1 3 3】



30

ここで

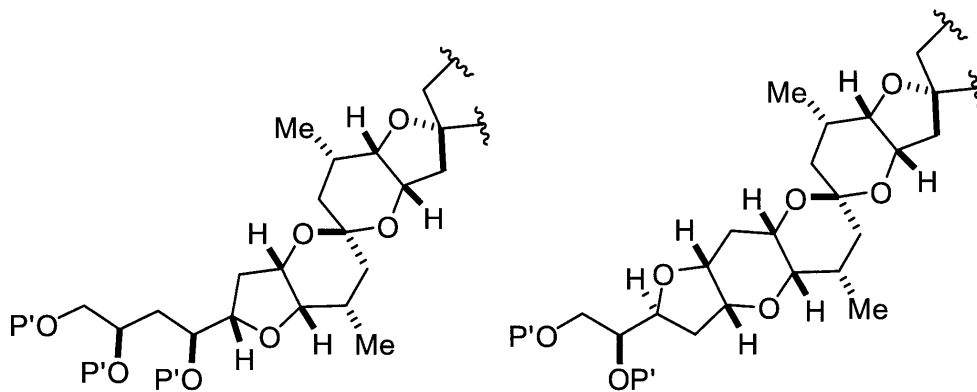
Lはー(CH(OP₂))ー、ー(C(OH)(OP₂))ーまたはーC(O)ーであり；

R₁はHであり、またはR₁およびP₁は合わさって結合を形成し；

R₂はHまたはー(CH₂)_nOP₃であり、そしてP₂およびP₃の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、またはP₂およびP₃は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルージオキソもしくはシリレンージオキソを形成し；あるいはR₂およびP₂は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

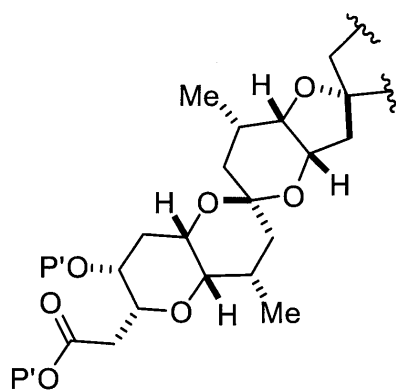
40

【化 1 3 4】



10

および



20

ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

30

k は0または1であり；

n は0、1、または2であり；

Y はヨージド、ブロミド、またはトリフルオロメタンスルホナートであり；

40

A_1 および R_4 は合わさってオキソを形成し、 R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして R_5 はHであり；

あるいは

A_1 はHまたは OP'' であり、ここで P'' はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして；

(i) R_3 はHもしくはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し；

または

(ii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHもしくは OP'' であり；

50

そして

各 P_4 は独立して H もしくはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 はオキソであり；
または P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成する。

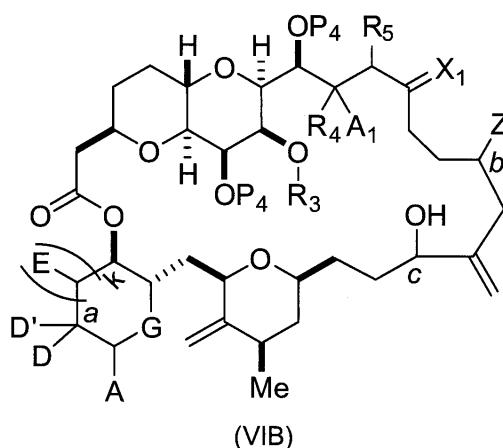
【0173】

式 (VIA) の化合物の特定の実施形態において、 R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 は H である。式 (VIA) の化合物のいくつかの実施形態において、 P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成する。

【0174】

ハリコンドリンマクロライドの合成における中間体は、式 (VIA) の化合物を野崎－檜山－岸反応条件に付すことにより（例えば、Cr (II) 塩および Ni (II) 塩と反応させることにより）生成することができる、式 (VIB) の化合物でありえる。式 (VIB) の化合物は以下の構造：

【化135】



またはその塩またはその互変異性体を有し、
ここで

b は (R)－ステレオジェン中心を示し、 c は (S)－ステレオジェン中心を示し、
そして Z はスルホナート、クロリド、ブロミドもしくはヨージドであり；

または

b は (S)－ステレオジェン中心を示し、 c は (R)－ステレオジェン中心を示し、
そして Z は OR_6 であり、ここで R_6 はヒドロキシル保護基であり；

そして残りの変数は、式 (VIA) の化合物にて定義したとおりである。

【0175】

式 (VIA) の化合物から式 (VIB) の化合物を調製するために使用され得る野崎－檜山－岸反応条件は、当該技術分野で公知のものでありえる。式 (VIA) の化合物における野崎－檜山－岸反応は、式 (VIA) の化合物を Cr (II) 塩および Ni (II) 塩と反応させることを含むことができる。補助配位子は、金属塩と組み合わせて使用することができる。非限定的な例において、置換 1, 10－フェナントロリンを Ni (II) 塩と組み合わせて使用することができる。反応を立体選択的にするために、キラル補助配位子を使用することができる。非限定的な例において、キラル N－（ジヒドロオキサゾリルフェニル）－スルホンアミドを Cr (II) 塩とともに使用して、野崎－檜山－岸反応の過程でビニル求核試薬が加えられるカルボニル炭素の立体化学を制御することができる。

【0176】

式 (VIB) の化合物の求核閉環ステップを用いて、式 (VIB) の化合物をハリコン

ドリンマクロライドに変換することができる。

【0177】

特に、式(VIB)の化合物(式中、Zはスルホナート、クロリド、ブロミドまたはヨージドであり；bは(R)ーステレオジェン中心を示し、そしてcは(S)ーステレオジェン中心を示す)は、例えば、野崎-檜山-岸反応混合物から単離することにより(例えば、塩基での処理によって)、または野崎-檜山-岸反応の生成物を含む混合物をシリカゲルと接触させることによって、ハリコンドリンマクロライドに直接変換することができる。さらに、例えばP₄の各々がヒドロキシル保護基であり、任意にてブレンステッド酸との後続反応により、P₄基およびX₁の両方が、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成する化合物を生成するとき、式(VIB)の化合物は、(求核閉環ステップの前または後に)ヒドロキシル保護基除去剤と反応させることができる。

10

【0178】

あるいは、式(VIB)の化合物において、bが(S)ーステレオジェン中心を示し、cが(R)ーステレオジェン中心を示し、ZがOR₆であり、ここでR₆がヒドロキシル保護基であるとき、式(VIB)の化合物の求核閉環のステップは、cで示される炭素原子に付いたヒドロキシル基が脱離基(例えば、スルホニル求電子剤、例えばスルホニルクロリドまたはスルホニル無水物との反応によるスルホナート)に変換された後に行うことができる。これらの実施形態において、求核閉環のステップは、例えば、まずヒドロキシルの脱離基への変換後の式(VIB)の化合物を、ヒドロキシル保護基除去剤と反応させてR₆をHに変換し、次に生成物を塩基と反応させることにより行うことができる。

20

【0179】

式(VIB)の特定の化合物の調製は、A₁がHでありそしてR₄およびR₅は合わさって二重結合を形成する式(VIB)の化合物の、R₄およびA₁が合わさってオキソを形成する式(VIB)の化合物への変換をさらに含むことができる。非限定的な例において、R₄およびR₅が合わさって二重結合を形成する式(VIB)の化合物のエノンは、求核過酸化剤、例えばt-ブチルヒドロペルオキシドを用いてC₁₂-C₁₃エポキシドに変換することができ、そして当該技術分野で公知の方法を用いて、例えば、二座ホスフィン配位子およびPd(0)源と反応させることにより、A₁およびR₄が合わさってオキソを形成する式(VIB)の化合物に変換することができる(例えば、Muzart, J., Eur. J. Org. Chem., 4717-4741, 2011参照)。このようにして、A₁がOP''である式(VIB)の化合物を調製することができる。他の変換は、R₅がOP''である式(VIB)の化合物を生成するα-酸素化を含むことができる。

30

【0180】

当業者であれば、保護されていないヒドロキシル基が求核閉環ステップにおいて反応することを意図していない場合には、いずれの保護されていないヒドロキシル基もヒドロキシル保護基で保護され得ることがわかるであろう。

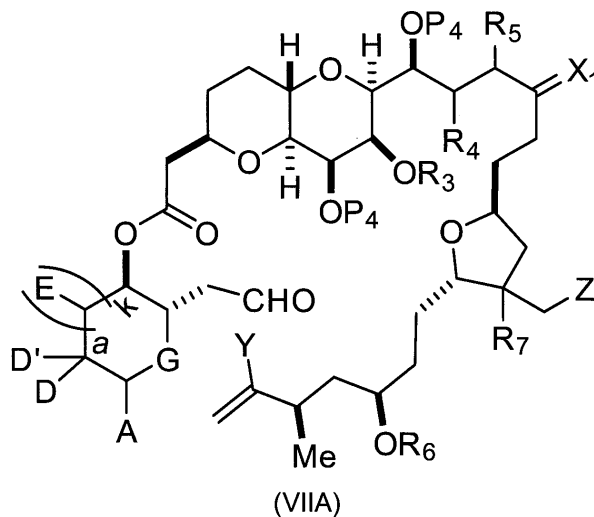
【0181】

C₂₆-C₂₇結合形成大環状化

本発明の大環状化反応は、ハリコンドリンマクロライド中にC₂₆-C₂₇結合を提供する炭素-炭素結合形成反応(例えば、野崎-檜山-岸反応(NHK))でありえる。ハリコンドリンマクロライドを調製するために使用できるNHKを含む一般的な合成順序を図7に示す。図7に示すように、ハリコンドリンマクロライドの合成における非大環状中間体は、式(VIIA)の化合物でありえる：

40

【化 1 3 6】



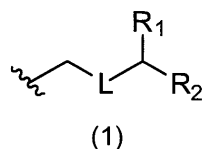
10

ここで

D および D' の各々は、独立して、 H 、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の1つのみが OP_1 であり、ここで P_1 は H 、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり； A は式(1)の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

20

【化 1 3 7】



30

ここで

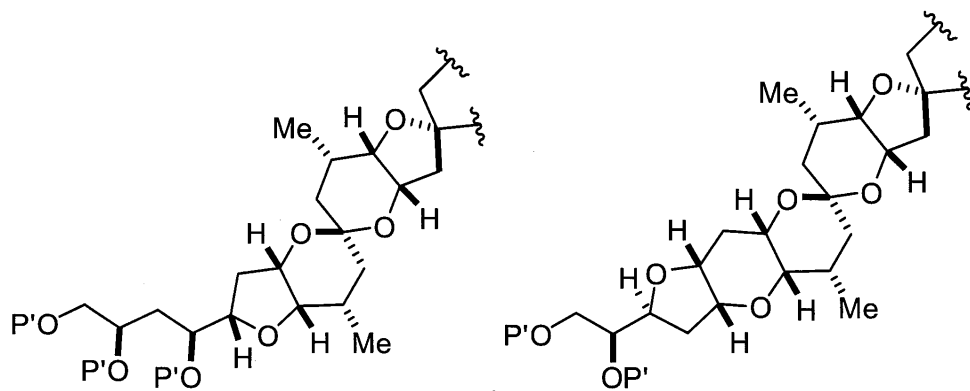
L は $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 は H であり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 は H または $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、 H 、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニル-ジオキソもしくはシリレン-ジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

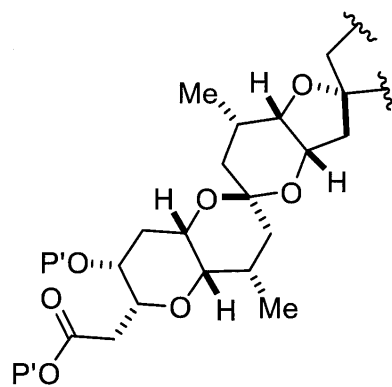
40

【化 1 3 8】



10

および



20

ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロシアリール、アルコシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

30

k は0または1であり；

n は0、1、または2であり；

Y はヨージド、ブロミド、またはトリフルオロメタンスルホネートであり；そして

40

(a1) R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、 R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、各 P_4 は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 は、それが付く炭素と一緒に、カルボニルまたは $-(CH(OR_8))-$ を形成し、ここで R_8 はHまたはヒドロキシル保護基であり；

あるいは

(a2) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、 R_5 はHであり、そして

各 P_4 は独立してHもしくはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 は、それが付く炭素と一緒に、カルボニルもしくは $-(CH(OR_8))-$ を形成し；

または

P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタールを

50

形成し；

(b1) Zはクロリド、ブロミドまたはヨージドであり、そしてR₆およびR₇は合わさって結合を形成し；

あるいは

(b2) ZおよびR₇は合わさって二重結合を形成し、そしてR₆はHまたはヒドロキシル保護基である。

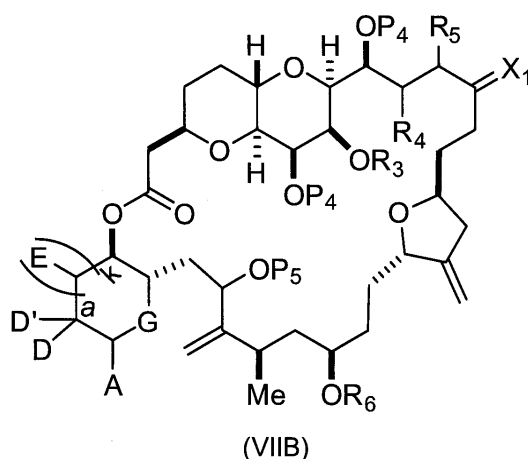
【0182】

式(VIIA)の化合物の特定の実施形態において、ZおよびR₇は合わさって二重結合を形成し、そしてR₆はヒドロキシル保護基である。式(VIIA)の化合物のいくつかの実施形態において、各P₄は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり、そして、X₁は、それが付く炭素と一緒に、カルボニルまたは-(CH(OR₈))-を形成する。式(VIIA)の化合物のある実施形態において、R₃はHまたはヒドロキシル保護基であり、R₄およびR₅は合わさって二重結合を形成する。

【0183】

ハリコンドリンマクロライドの合成における中間体は、式(VIIB)の化合物でありえる。式(VIIA)の化合物を野崎-檜山-岸反応条件に付すことにより(例えば、Cr(II)塩およびNi(II)塩と反応させることにより)生成することができる。式(VIIB)の化合物は以下の構造：

【化139】



またはその塩を有し、

ここでP₅およびR₆の各々は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり、そして残りの変数は、式(VIIA)の化合物にて定義したとおりである。

【0184】

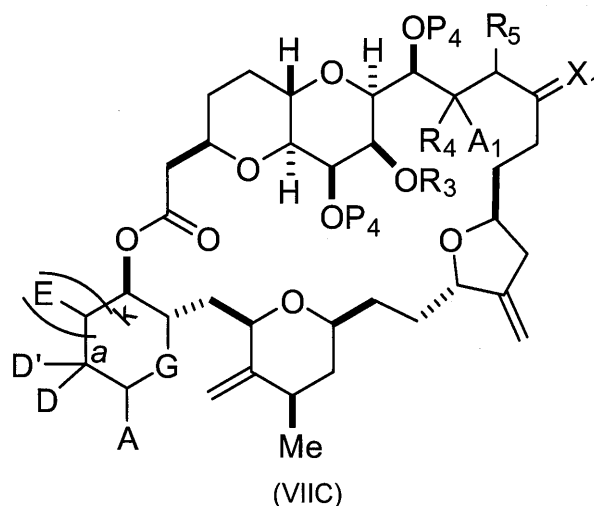
式(VIIA)の化合物から式(VIIB)の化合物を調製するために使用され得る野崎-檜山-岸反応条件は、当該技術分野で公知のものでありえる。式(VIIA)の化合物における野崎-檜山-岸反応条件は、式(VIIA)の化合物をCr(II)塩およびNi(II)塩と反応させることを含むことができる。補助配位子は、金属塩と組み合わせて使用することができる。非限定的な例において、置換1,10-フェナントロリンをNi(II)塩と組み合わせて使用することができる。反応を立体選択的にするために、キラル補助配位子を使用することができる。非限定的な例において、野崎-檜山-岸反応の過程でビニル求核試薬が加えられるカルボニル炭素の立体化学を制御するために、キラルN-(ジヒドロオキサゾリル-フェニル)-スルホンアミドをCr(II)塩と共に使用することができる。

【0185】

式(VIIB)の化合物の求核閉環ステップを介して、式(VIIB)の化合物を式(VIIC)の化合物に変換することができ、ここで式(VIIC)の化合物は以下の構造

：

【化 1 4 0】



10

またはその塩またはその互変異性体を有し、

ここで各 P_4 はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 はオキソであり；あるいは P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成し；

20

A_1 および R_4 は合わさってオキソを形成し、 R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして R_5 はHであり；

あるいは

A_1 はHまたは OP'' であり、ここで P'' はHまたはヒドロキシル保護基であり、そして：

(i) R_3 はHもしくはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、

または

30

(ii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHもしくは OP'' であり；

そして残りの変数は、式 (VIIA) の化合物にて定義したとおりである。

【0186】

式 (VII B) の化合物の求核閉環ステップは、NHK反応によって生成したヒドロキシル基が、脱離基（例えば、スルホニル求電子剤、例えば、スルホニルクロリドまたはスルホニル無水物などとの反応によるスルホナート）に変換された後に行うことができる。これらの実施形態において、求核閉環のステップは、 R_6 がHである式 (VII B) の化合物を、ヒドロキシルの脱離基への変換後に、強塩基（例えば、アルコキシド）と反応させることにより行うことができる。

40

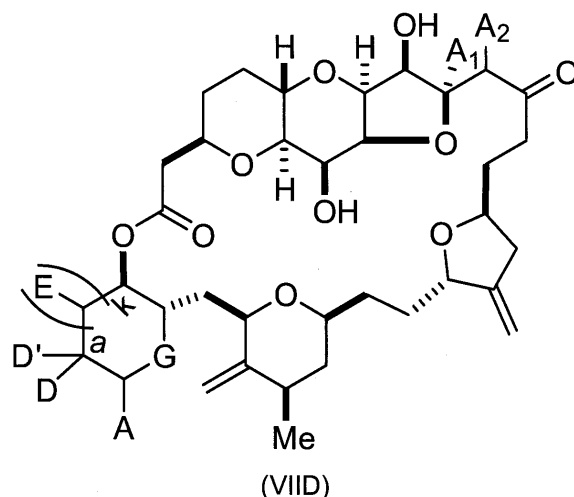
【0187】

式 (VII C) の化合物の調製は、式 (VII B) の化合物においてZおよび R_7 が合わさって二重結合を形成し、そして R_6 がヒドロキシル保護基である場合、求核閉環ステップの前に、Vasella断片化 (Vasellafragmentation) を含むことができる。

【0188】

式 (VII C) の化合物をヒドロキシル保護基除去剤と反応させて式 (VII D) の化合物：

【化 1 4 1】



10

またはその塩を得ることができ、

ここで A_1 および A_2 の各々は、独立して H または OP'' であり、そして残りの変数は、式 (VIIC) の化合物にて定義したとおりである。

【0189】

20

式 (VIID) の化合物は、プレnstेटド酸（例えばピリジニウム塩、例えばピリジニウム p-トルエンスルホナート）と反応させることによってハリコンドリンマクロライドに変換することができる。

【0190】

いくつかの実施形態において、式 (VIA) の化合物からのハリコンドリンマクロライドの調製は、酸化反応（例えば、 X_1 が $-(CH(OR_8))-$ であり、そして R_8 が H である式 (VIA)、(VIIB) または (VIIC) の化合物を、アルコールをカルボニル基に酸化することができる酸化剤と接触させること）をさらに含むことができる。

【0191】

30

式 (VIIB) の化合物からの式 (VIID) の化合物の調製は、 R_4 および R_5 が合わさって二重結合を形成する式 (VIIB) の化合物を、 R_4 および A_1 が合わさってオキソを形成する式 (VIIC) の化合物へ変換することをさらに含むことができる。非限定的な例において、 R_4 および R_5 が合わさって二重結合を形成する式 (VIIB) の化合物におけるエノン、求核性過酸化剤、例えば α -ブチルヒドロペルオキシドを用いて C-12-C-13 エポキシドに変換することができ、そして次に当該技術分野で公知の方法を用いて、例えば、二座ホスフィン配位子および Pd(O) 源と反応させることにより、 A_1 および R_4 が合わさってオキソを形成する式 (VIIC) の化合物に変換することができる（例えば、Muzart, J., Eur. J. Org. Chem., 4717-4741, 2011 参照）。このようにして、 A_1 が OP'' である式 (VIID) の化合物を調製することができる。他の変換は、 A_2 が OP'' である式 (VIID) の化合物を生成するための α -酸化を含むことができる。

40

【0192】

当業者であれば、保護されていないヒドロキシル基が求核閉環ステップにおいて反応することを意図していない場合には、いずれの保護されていないヒドロキシル基もヒドロキシル保護基で保護され得ることがわかるであろう。

【0193】

非大環状中間体の合成

式 (IA)、(IIA)、(IIIA)、(IVA)、(VIA)、(VIA) および (VIIA) の化合物は、例えば、各々が参照によりその全体が本明細書に取り込まれる

50

、米国特許第5,338,865号および第5,436,238号；国際特許出願番号PCT/US2014/063960；
ならびにTowle et al., Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, April 6-10, 2002, 5721；Wanget al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 10:1029-1032, 2000；Aicher et al., J. Am. Chem. Soc., 114:3162-3164, 1992；Ueda et al., J. Am. Chem. Soc., 136:5171-5176；およびYamamoto et al., J. Am. Chem. Soc., 134:893-896, 2012に記載の方法および中間体を用いて調製することができる。

【0194】

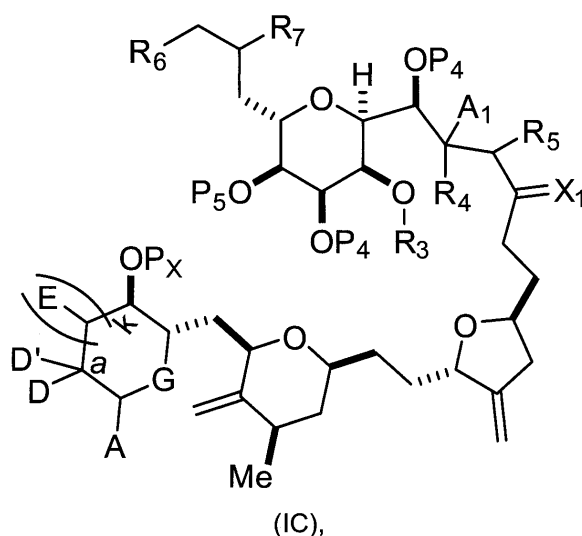
化合物（IA）

式（IA）の化合物は、上記の参照により取り込まれる文献に記載の方法を用いて調製することができる。特に、式（IA）の化合物は、例えば、エステル化反応条件（例えば、
10 椎名エステル化反応条件（例えばMNBAを使用）または山口エステル化反応条件、例えば、Aicher et al., J. Am. Chem. Soc., 114:3162-3164, 1992に記載の反応条件）を使用して、 P_x がHである化合物（IC）および化合物（ID）から調製することができる。

【0195】

式（IC）の化合物は以下の構造を有する：

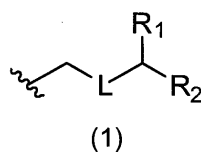
【化142】



ここで

DおよびD'の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただしDおよびD'の1つのみが OP_1 であり、ここで P_1 はH、アルキル、またはヒドロシル保護基であり；Aは式（1）の基または C_1-6 飽和もしくは C_2-6 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式（1）の基は以下の構造を有し：

【化143】



ここで

Lは $-(CH(OP_2))-$ 、または $-C(O)-$ であり；

R_1 はHであり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

10

20

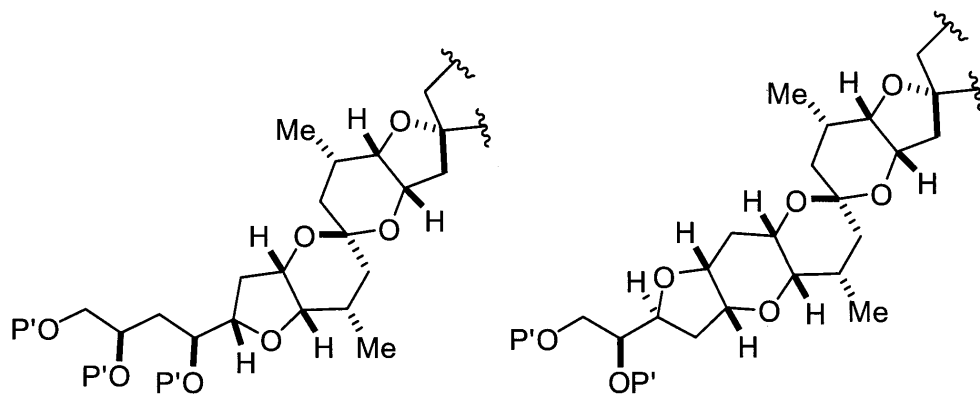
30

40

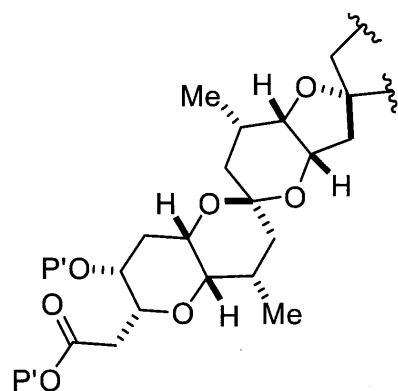
50

R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

【化144】



および



ここで各 P' は、独立してヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアリール、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

P_X は H またはヒドロキシル保護基であり；

k は0または1であり；

n は0、1、または2であり；

A_1 および R_4 は合わさってオキソを形成し、 R_3 は H またはヒドロキシル保護基であり、そして R_5 は H であり；

あるいは

A_1 はHまたはOP' 'であり、そして：

(i) R_3 はHもしくはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、

または

(ii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHもしくはOP' 'であり；

R_6 はOP' 'であり、そして R_7 はHであり、または R_6 および R_7 は合わさって二重結合を形成し；

各 P_4 は独立してヒドロキシル保護基であり、そして X_1 はオキソであり、または X_1 は、それが付く炭素原子と一緒にあって $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y は、Hまたはヒドロキシル保護基であり；あるいは P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成し；そして

P_5 は、ヒドロキシル保護基であり；そして

ここで各P' 'は独立してHまたはヒドロキシル保護基である。

【0196】

X_1 がオキソである式(I C)の化合物は、ヒドロキシルをカルボニル基に酸化することができる酸化剤(例えば、Dess-Martinペルヨージナン)を、 X_1 がそれが付く炭素原子と一緒にあって $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y がHである式(I C)の化合物と反応させることによって調製することができる。

【0197】

式(I D)の化合物は以下の構造を有する： $(RO)_2P(O)CH_2COOH$ 、ここで各Rは、独立して置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアリールである。

【0198】

式(I C)の化合物および式(I D)の化合物からの式(I A)の化合物の調製は、式(I C)の化合物において R_6 および R_7 が合わさって二重結合を形成する場合には、エステル化反応後に式(I A)の化合物にアルデヒド基を与えるためのヒドロホウ素化／酸化反応を含むことができる。あるいは、式(I C)の化合物および式(I D)の化合物からの式(I A)の化合物の調製は、式(I C)の化合物において、 R_6 がOPであり、 R_7 がHである場合には、エステル化生成物をヒドロキシル保護基除去剤と反応させ、そして生成物をヒドロキシル基をカルボニルに変換する酸化剤と反応させて、式(I A)の化合物にアルデヒド基を与えることを含むことができる。

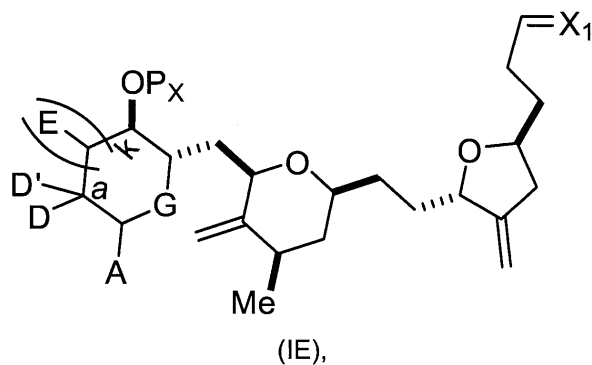
【0199】

式(I C)の化合物は、本明細書に記載されているように、例えば、野崎—檜山—岸反応条件を使用して、式(I E)の化合物および式(I F)の化合物から調製することができる。次のエステル化反応に使用されるヒドロキシル基は、ヒドロキシル保護基除去剤を用いて脱保護することができる。具体的には、 P_X がHである式(I C)の化合物の調製は、 P_X がヒドロキシル保護基である式(I C)の化合物をヒドロキシル保護基除去剤で処理することをさらに含むことができる。

【0200】

式(I E)の化合物は以下の構造を有する：

【化 1 4 5】



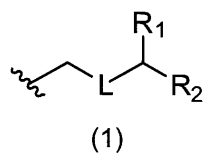
10

ここで

DおよびD'の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただしDおよびD'の1つのみが OP_1 であり、ここで P_1 はH、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；Aは式(1)の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

20

【化 1 4 6】



ここで

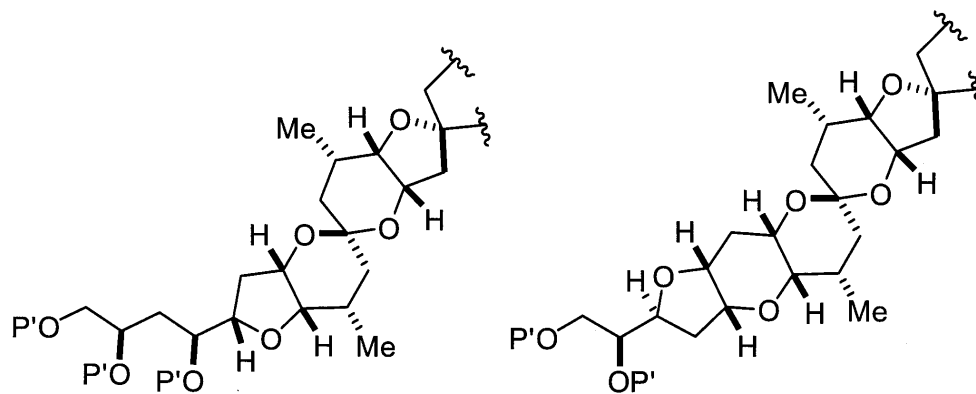
Lは $-(CH(OP_2))-$ 、または $-C(O)-$ であり；

R_1 はHであり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニル-ジオキソもしくはシリレン-ジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

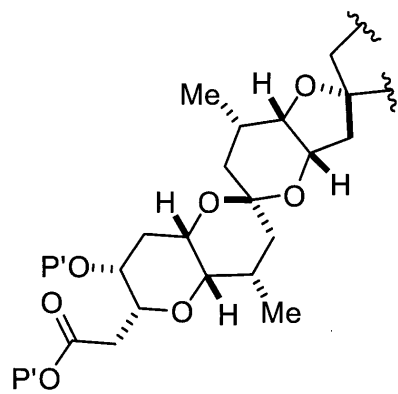
30

【化 1 4 7】



10

および



20

各 P' は、独立してヒドロキシル保護基であり；
 E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；
 G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

30

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

P_X はヒドロキシル保護基であり；

k は 0 または 1 であり；

n は 0、1、または 2 であり；そして

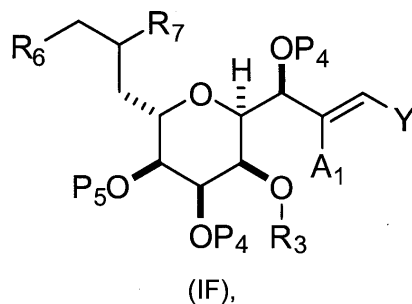
X_1 はオキソである。

40

【0201】

式 (IF) の化合物は以下の構造を有する：

【化 1 4 8】



10

ここで

R₃、P₄ および P₅ の各々は、独立して、ヒドロキシル保護基であり；A₁ はHまたはOP' 'であり、ここでP' 'はヒドロキシル保護基であり；R₆ はOP₅ であり、そしてR₇ はHであり、またはR₆ およびR₇ は合わさって二重結合を形成し；

そして

Yはクロロ、ブロモ、ヨード、トリフルオロメタンスルホナートまたはトリアルキルシランである。

【0 2 0 2】

20

X₁ がオキソである式 (I E) の化合物は、本明細書に記載されているように、野崎一檜山一岸反応条件下で式 (I F) の化合物と反応させることができる。

【0 2 0 3】

式 (I E) の化合物は、例えば式 (V I I I D) の化合物から得ることができる。

【0 2 0 4】

式 (I F) の化合物は、当該技術分野で公知の方法、例えばW02015/066729に記載の方法を用いて調製することができる。

【0 2 0 5】

化合物 (I A) の調製は、本明細書に記載の方法を用いて、保護されたヒドロキシル基を脱保護する反応または保護されていないヒドロキシル基を保護する反応をさらに含むことができる。

30

【0 2 0 6】

化合物 (I I A)

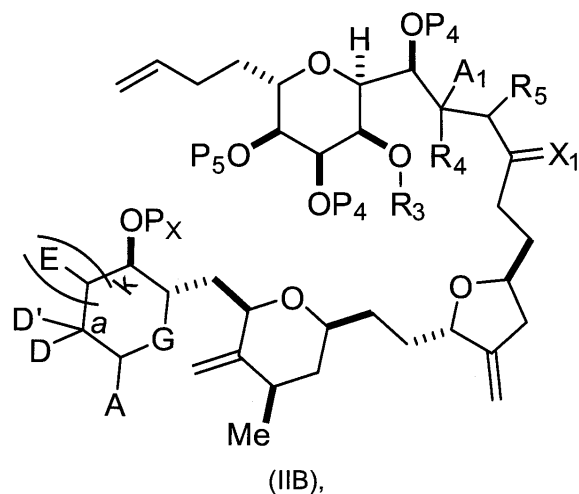
式 (I I A) の化合物は、上記の参照により取り込まれる文献に記載の方法を用いて調製することができる。特に、式 (I I I A) の化合物は、例えば、エステル化反応条件（例えば、椎名エステル化反応条件（例えばMNB Aを使用）または山口エステル化反応条件、例えば、Aicher et al., J. Am. Chem. Soc., 114:3162-3164, 1992に記載の反応条件）を使用して、アクリル酸、式 (I I B) の化合物から調製することができる。

【0 2 0 7】

式 (I I B) の化合物は以下の構造を有する：

40

【化 1 4 9】



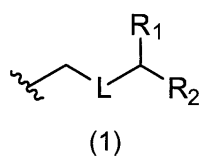
10

ここで

DおよびD'の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただしDおよびD'の1つのみが OP_1 であり、ここで P_1 はH、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；Aは式(1)の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

20

【化 1 5 0】



(1)

30

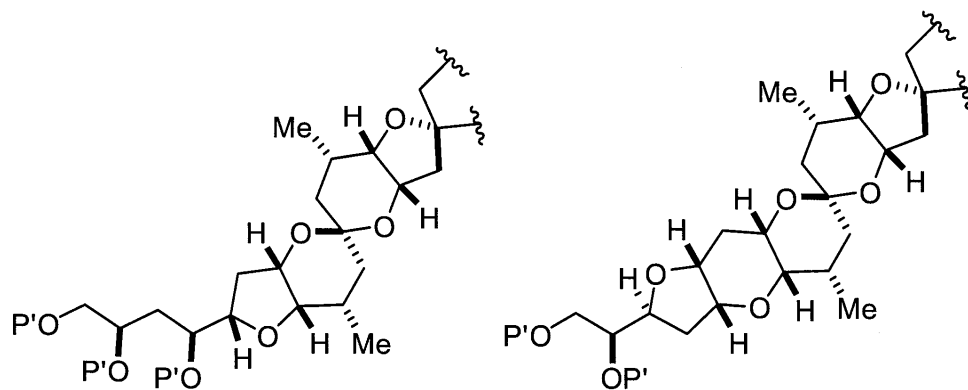
ここで

L は $-(CH(OP_2))-$ 、または $-C(O)-$ であり；

R_1 はHであり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

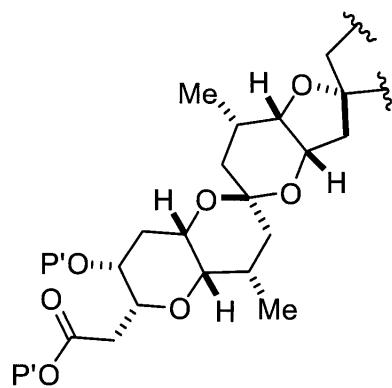
R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニル-ジオキソもしくはシリレン-ジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

【化 1 5 1】



10

および



20

ここで各 P' は、独立してヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

30

P_X は H またはヒドロキシル保護基であり；

k は 0 または 1 であり；

n は 0、1、または 2 であり；

40

A_1 および R_4 は合わさってオキソを形成し、 R_3 は H またはヒドロキシル保護基であり、そして R_5 は H であり；

あるいは

A_1 は H または OP'' であり、ここで P'' は H またはヒドロキシル保護基であり、そして；

(i) R_3 は H もしくはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、

または

(ii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 は H もしくは OP'' であり；

50

各 P_4 は独立してヒドロキシル保護基であり、そして X_1 はオキソであり、または X_1 は、それが付く炭素原子と一緒にあって $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y は、H またはヒドロキシル保護基であり；あるいは P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成し；そして

P_5 は、ヒドロキシル保護基である。

【0208】

X_1 がオキソである式 (IIB) の化合物は、ヒドロキシルをカルボニル基に酸化することができる酸化剤（例えば、Dess-Martin ペルヨージナンまたはジメチルスルホニウム化合物）を、 X_1 がそれが付く炭素原子と一緒にあって $-(CH(OP_Y))-$ であり、ここで P_Y が H である式 (IIB) の化合物と反応させることによって調製することができる。

10

【0209】

P_X が H である式 (IIB) の化合物は、ヒドロキシル保護基除去剤を、 P_X がヒドロキシル保護基である式 (IIB) の化合物と反応させることによって調製することができる。

【0210】

非限定的な例において、式 (IIB) の化合物は、式 (IE) の化合物および式 (IIC) の化合物から（例えば、式 (IICa) の化合物を介して）調製することができる。

【0211】

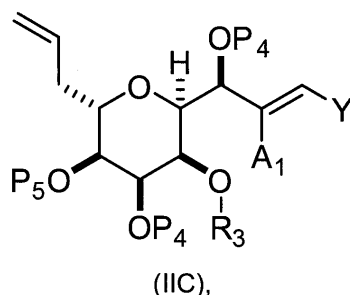
式 (IIB) の化合物の調製は、続くオレフィン化（例えば、末端アルケンをもたらす Wittig 反応（例えば、 Ph_3PCH_2 を用いる））を伴うヒドロホウ素化／酸化反応をさらに含むことができる。例えば、式 (IIC) の化合物をヒドロホウ素化／酸化順序に付してアルデヒドを生成し、 Ph_3PCH_2 での処理にて、式 (IICa) の化合物を生成することができる。

20

【0212】

式 (IIC) の化合物は以下の構造を有する：

【化152】



30

ここで

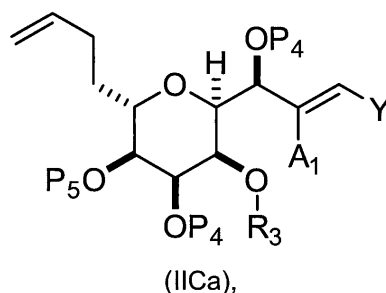
A_1 は H または OP'' であり、ここで P'' は H またはヒドロキシル保護基であり；
 R_3 、 P_4 および P_5 の各々は、独立して、ヒドロキシル保護基であり；そして
 Y は、クロロ、ブロモ、ヨードまたはトリフルオロメタンスルホナートである。

40

【0213】

式 (IICa) の化合物は以下の構造を有する：

【化 1 5 3】



10

ここですべての変数は、式 (I I C) にて定義した通りである。

【0 2 1 4】

X₁ がオキソである式 (I E) の化合物は、本明細書に記載されるように、野崎—檜山一岸反応条件下で式 (I I C) の化合物と反応させることができる。

【0 2 1 5】

式 (I I C) の化合物は、当該技術分野で公知の方法、例えばW02015/066729に記載されている方法を用いて調製することができる。

【0 2 1 6】

化合物 (I I A) の調製はまた、本明細書に記載の方法を使用して、保護されたヒドロキシル基を脱保護する反応または保護されていないヒドロキシル基を保護する反応を含むことができる。

20

【0 2 1 7】

化合物 (I I I A)

式 (I I I A) の化合物は、上記の参照により取り込まれる文献に記載されている方法を用いて調製することができる。特に、式 (I I I A) の化合物は、例えば、エステル化反応条件 (例えば、椎名エステル化反応条件 (例えばMNB Aを使用) または山口エステル化反応条件、例えば、Aicher et al., J. Am. Chem. Soc., 114:3162-3164, 1992に記載の反応条件) を使用して、ブト-3-エン酸、R₆ および R₇ が合わさって二重結合を形成する式 (I C) の化合物から調製することができる。化合物 (I I I A) の調製はまた、本明細書に記載の方法を用いて、保護されたヒドロキシル基を脱保護する反応または保護されていないヒドロキシル基を保護する反応を含むことができる。

30

【0 2 1 8】

化合物 (I V A)

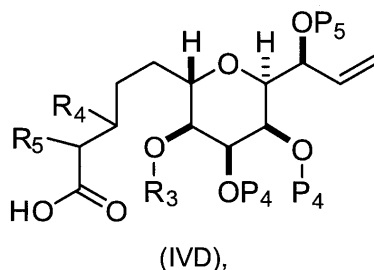
式 (I V A) の化合物は、上記の参照により取り込まれる文献に記載の方法を用いて調製することができる。特に、式 (I V A) の化合物は、例えば、エステル化反応条件 (例えば、椎名エステル化反応条件 (例えばMNB Aを使用) または山口エステル化反応条件、例えば、Aicher et al., J. Am. Chem. Soc., 114:3162-3164, 1992に記載の反応条件) を使用して、式 (I V D) の化合物および式 (I V E) の化合物から調製することができる。

40

【0 2 1 9】

式 (I V D) の化合物は以下の構造を有する：

【化 1 5 4】



10

ここで

(i) R_3 はヒドロキシル保護基であり、 R_4 はアルキルエーテルであり、そして R_5 はHであり；

(ii) R_3 はヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し；

または

(iii) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 はHであり；

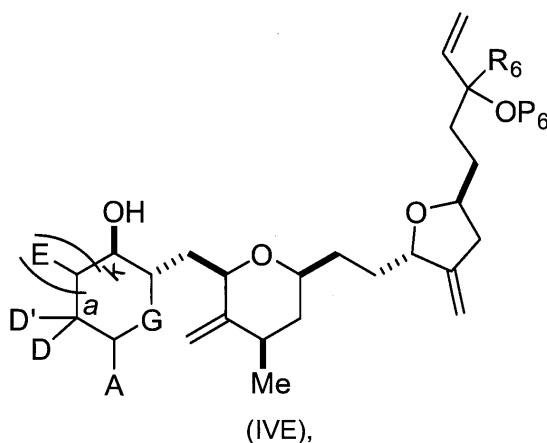
P_4 および P_5 の各々は、独立して、ヒドロキシル保護基である。

【0 2 2 0】

式 (IVE) の化合物は以下の構造を有する：

20

【化 1 5 5】



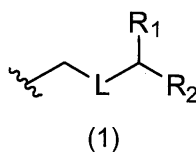
30

ここで

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり；A は式 (1) の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される 1 から 10 個の置換基を有し、式 (1) の基は以下の構造を有し：

40

【化 1 5 6】



ここで

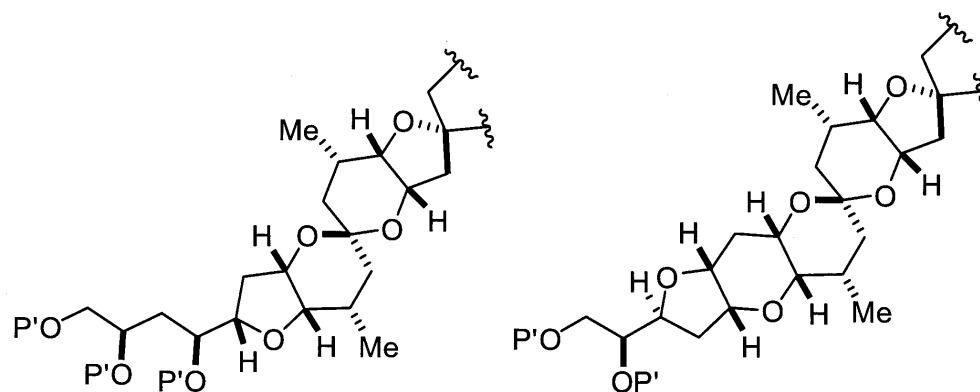
L は $-(CH(OP_2))-$ 、または $-C(O)-$ であり；

50

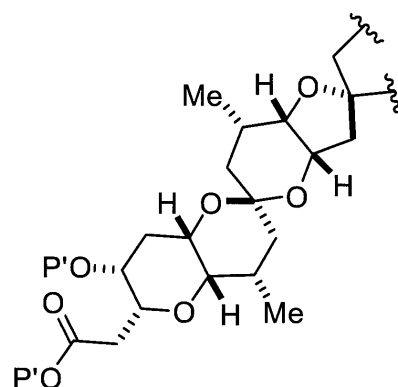
R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し、または R_1 は H であり、そして P_1 はアルキルであり；

R_2 は H または $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

【化 157】



および



ここで各 P' は、独立してヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

k は 0 または 1 であり；

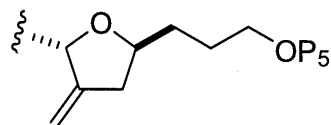
n は 0、1、または 2 であり；そして

R_6 は H であり、そして P_6 は H もしくはヒドロキシル保護基であり；または R_6 および P_6 は合わさって二重結合を形成する。

【0221】

化合物 (I V E) は、当該技術分野で公知の方法を用いて、または本明細書に記載の *allene-Prins* 法を用いて調製することができる。特に、*allene-Prins* 反応およびアリル還元後に、 R_3 が

【化 1 5 8】



10

である基質は、アルコールをカルボニルに酸化することができる酸化剤との反応およびカルボニルへのビニルの付加を含む反応順序に供されることができる。

【0 2 2 2】

化合物 (I V A) の調製はまた、本明細書に記載の方法を用いて、保護されたヒドロキシル基を脱保護する反応または保護されていないヒドロキシル基を保護する反応を含むことができる。

【0 2 2 3】

化合物 (V A)

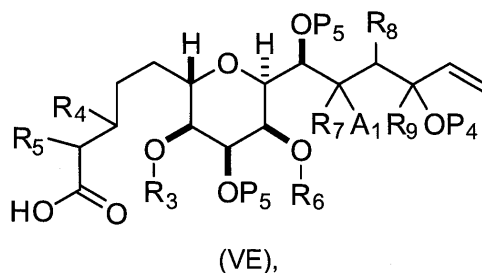
式 (V A) の化合物は、上記の参照により取り込まれる文献に記載の方法を用いて調製することができる。特に、式 (V A) の化合物は、例えば、エステル化反応条件（例えば、椎名エステル化反応条件（例えば M N B A を使用）または山口エステル化反応条件、例えば、Aicher et al., J. Am. Chem. Soc., 114:3162-3164, 1992 に記載の反応条件）を使用して、式 (V E) の化合物および P_X が H である式 (V D) の化合物から調製することができる。

20

【0 2 2 4】

式 (V E) の化合物は以下の構造を有する：

【化 1 5 9】



30

ここで

(a 1) R_3 は H またはヒドロキシル保護基であり、 R_4 はアルキルエーテルであり、そして R_5 は H であり；

(a 2) R_3 は H またはヒドロキシル保護基であり、そして R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し；

40

あるいは

(a 3) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、そして R_5 は H であり；

(b 1) R_6 はヒドロキシル保護基であり、そして R_7 および R_8 は合わさって二重結合を形成し；

あるいは

(b 2) R_6 および R_7 は合わさって結合を形成し、そして R_8 は H であり；

(c 1) R_9 は H であり、そして P_4 はヒドロキシル保護基であり；

あるいは

(c 2) R_9 および P_4 は合わさって二重結合を形成し；

50

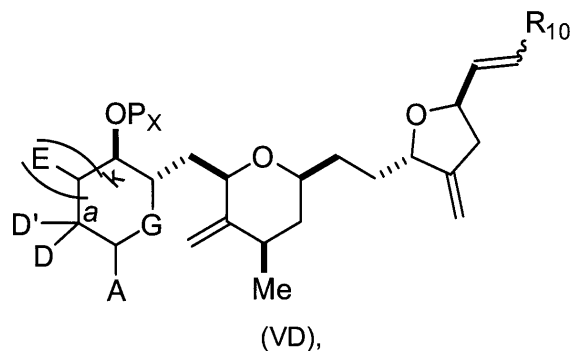
各 P_5 は独立してヒドロキシル保護基であり；そして

A_1 は H または OP'' であり、ここで P'' はヒドロキシル保護基である。

【0225】

式 (VD) の化合物は以下の構造を有する：

【化160】



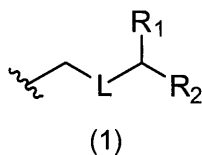
10

ここで

D および D' の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり；A は式 (1) の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される 1 から 10 個の置換基を有し、式 (1) の基は以下の構造を有し：

20

【化161】



ここで

L は $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

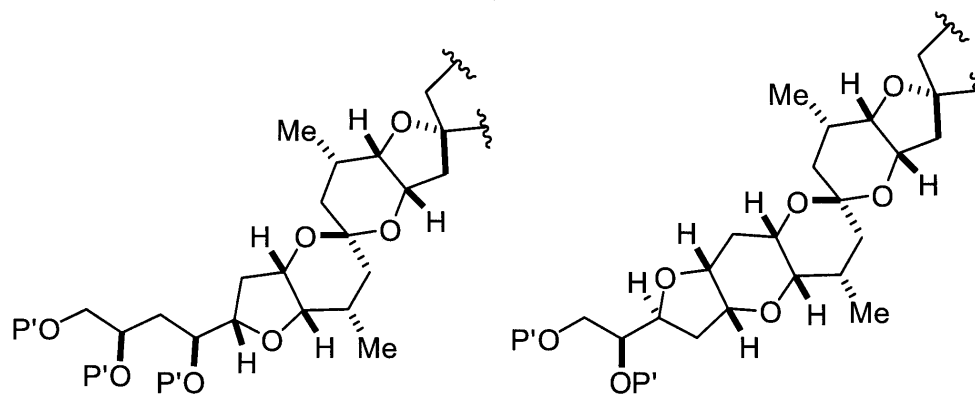
R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；または R_1 は H であり、そして P_1 はヒドロキシル保護基もしくはアルキルであり；

R_2 は H または $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

30

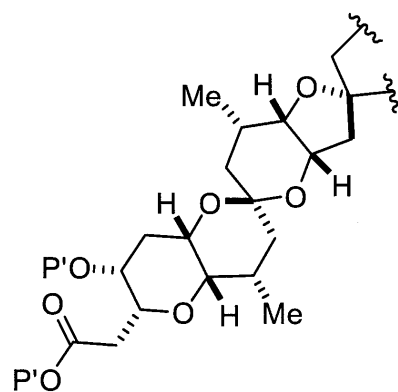
40

【化 1 6 2】



10

および



20

ここで各 P' は、独立してヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

30

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロシアリール、アルコシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

P_X は H またはヒドロキシル保護基であり；

k は 0 または 1 であり；

40

n は 0、1、または 2 であり；そして

R_{10} は H または $-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$ であり、ここで X_1 は O 、 $-C(R_{11})_2-$ 、または NP_6 であり、ここで各 R_{11} は、独立して、 H または $-COOR_{12}$ であり、 P_6 は N -保護基であり、そして R_{12} はアルキルである。

【0226】

P_X が H である式 (VD) の化合物は、ヒドロキシル保護基除去剤を、 P_X がヒドロキシル保護基である式 (VD) の化合物と反応させることによって調製することができる。

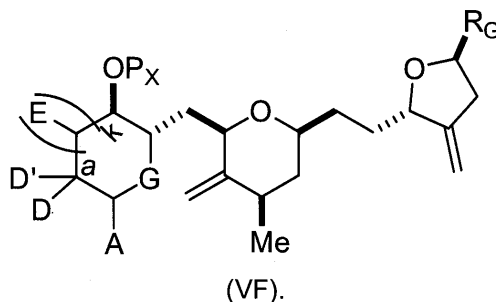
【0227】

式 (VD) の化合物は、当該技術分野で公知の方法を用いて、または本明細書に記載の $allene-Prins$ 法を用いて調製することができる。例えば、 R_{10} が $-CH_2$

50

$X_1CH_2CH=CH_2$ である式(VD)の化合物は、式(VF)の化合物から調製することができる：

【化163】



10

ここで R_G は $-CHO$ 、 $-CH=CH-COOR_H$ であり、ここで R_H はHまたはヒドロキシル保護基であり、そしてすべての残りの変数は式(VD)の化合物にて定義されたとおりである。

【0228】

このようにして、非限定的な例において、 R_G が $-CHO$ である式(VF)の化合物は、Horner-Wadsworth-Emmons反応条件(例えば、 $(EtO)_2P(O)-CH_2-COOR_H$ を用いる)に供されて、 R_G が $-CH=CH-COOR_H$ である式(VF)の化合物を生成することができる。後者の化合物は、1, 2-還元剤(例えば、DIBAL)で処理した後、アリルハライド(例えば、アリルブロミド)でクエンチして、式(VD)の化合物を得ることができる。

20

【0229】

式(VF)の化合物は、式(VIID)の化合物から調製することができる。非限定的な例において、 R_3 が $-CH_2-OP_5$ であり、 P_5 がヒドロキシル保護基である式(VIID)の化合物は、ヒドロキシル保護基除去剤(例えば、 P_5 がPivの場合、ヒドロキシル保護基除去剤はDIBALでありえる)、続いてヒドロキシルをカルボニル基に酸化することができる酸化剤(例えば、Dess-Martinペルヨージナン)で処理され、 R_G が $-CHO$ である式(VF)の化合物を得ることができる。

30

【0230】

化合物(VA)の調製はまた、本明細書に記載の方法を用いて、保護されたヒドロキシル基を脱保護する反応または保護されていないヒドロキシル基を保護する反応を含むことができる。

【0231】

化合物(VIA)

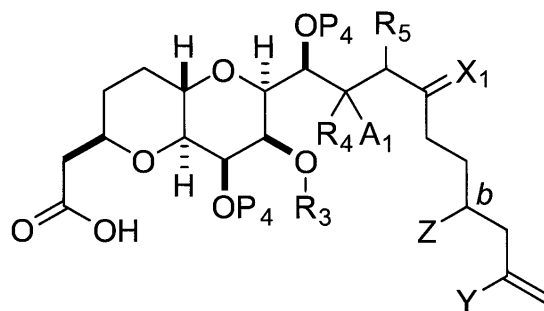
式(VIA)の化合物は、上記の参照により取り込まれる文献に記載の方法を用いて調製することができる。特に、式(VIA)の化合物は、例えば、エステル化反応条件(例えば、椎名エステル化反応条件(例えばMNB Aを使用)または山口エステル化反応条件、例えば、Aicher et al., J. Am. Chem. Soc., 114:3162-3164, 1992に記載の反応条件)を使用して、式(VIC)の化合物および式(VID)の化合物から調製することができる。

40

【0232】

式(VIC)の化合物は以下の構造：

【化 1 6 4】



(VIC),

10

またはその互変異性体を有し、

ここで

bは(R)ーステレオジェン中心を示し、そしてZはスルホナート、クロリド、ブロミドもしくはヨージドであり；またはbは(S)ーステレオジェン中心を示し、そしてZはOR₆であり、ここでR₆はヒドロキシル保護基であり；

Yはヨージド、ブロミド、またはトリフルオロメタンスルホナートであり；

(i) R₃はHもしくはヒドロキシル保護基であり、そしてR₄およびR₅は合わさって二重結合を形成し、

20

または

(ii) R₃およびR₄は合わさって結合を形成し、そしてR₅はHであり；

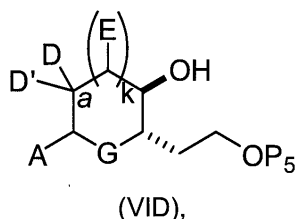
各P₄は独立してヒドロキシル保護基であり、そしてX₁はオキソであり、またはX₁は、それが付く炭素原子と一緒にあって—(CH(OP_Y))—であり、ここでP_Yは、Hまたはヒドロキシル保護基であり；あるいはP₄基およびX₁の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成する。

【0 2 3 3】

式(VID)の化合物は以下の構造を有する：

【化 1 6 5】

30



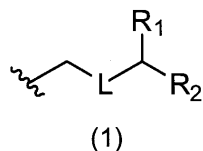
(VID),

ここで

DおよびD'の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、またはOP₁であり、ただしDおよびD'の1つのみがOP₁であり、ここでP₁はH、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；Aは式(1)の基またはC₁₋₆飽和もしくはC₂₋₆不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、およびQ₁からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

40

【化 1 6 6】



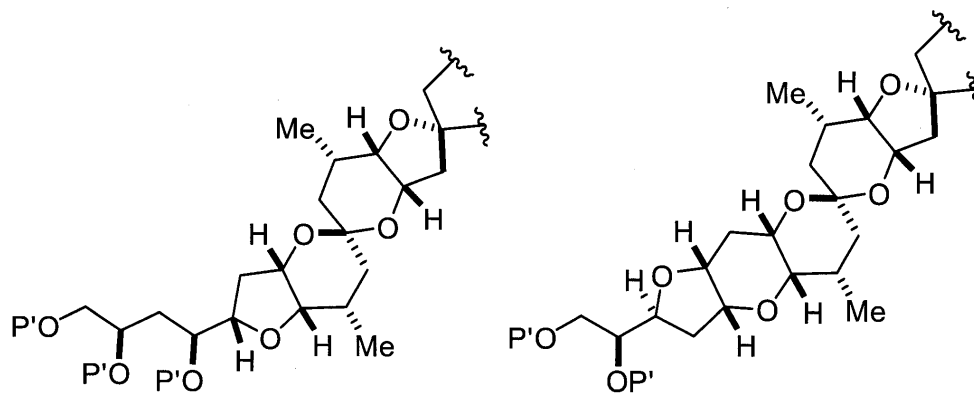
ここで

Lは $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

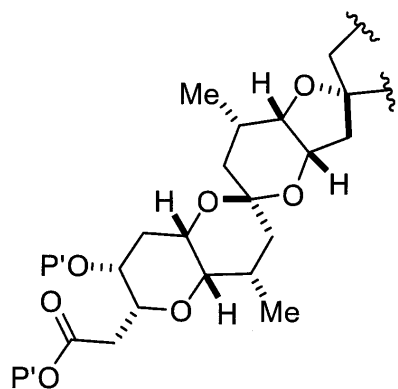
R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；または R_1 は存在しないか、もしくはHであり、そして P_1 は存在しないか、ヒドロキシル保護基もしくはアルキルであり；

R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

【化 1 6 7】



および



ここで各 P' は、独立してヒドロキシル保護基であり；

Eは、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

Gは、O、S、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、H、N-保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)$

10

20

30

40

50

) OR_A 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_B R_A$ 、または $O(CO)NR_B R_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカルーアルキルであり；

kは0または1であり；

nは0、1、または2であり；そして

P_5 はヒドロシル保護基である。

【0234】

式(VIC)の化合物は、W02015/066729に記載の方法を用いて調製することができる。

10

【0235】

化合物(VIA)の調製はまた、本明細書に記載の方法を用いて、保護されたヒドロシル基を脱保護する反応または保護されていないヒドロシル基を保護する反応を含むことができる。

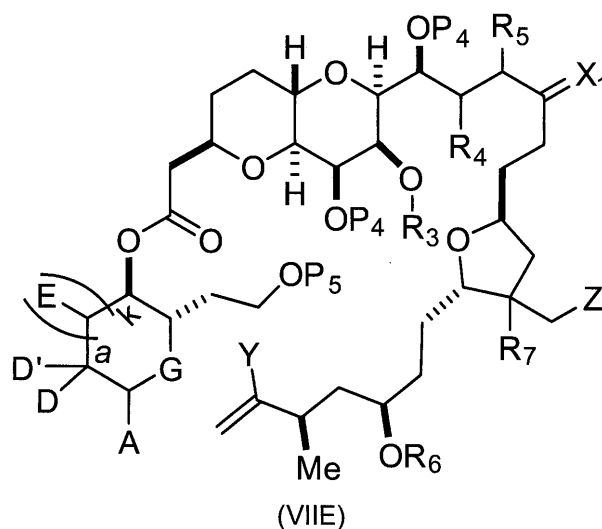
【0236】

化合物(VIIA)

式(VIIA)の化合物は、上記の参照により取り込まれる文献に記載の方法を用いて調製することができる。特に、式(VIIA)の化合物は、式(VIIE)の化合物：

20

【化168】



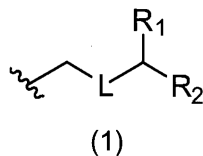
30

またはその塩またはその互変異性体から調製することができ、
ここで

DおよびD'の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただしDおよびD'の1つのみが OP_1 であり、ここで P_1 はH、アルキル、またはヒドロシル保護基であり；Aは式(1)の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

40

【化 1 6 9】



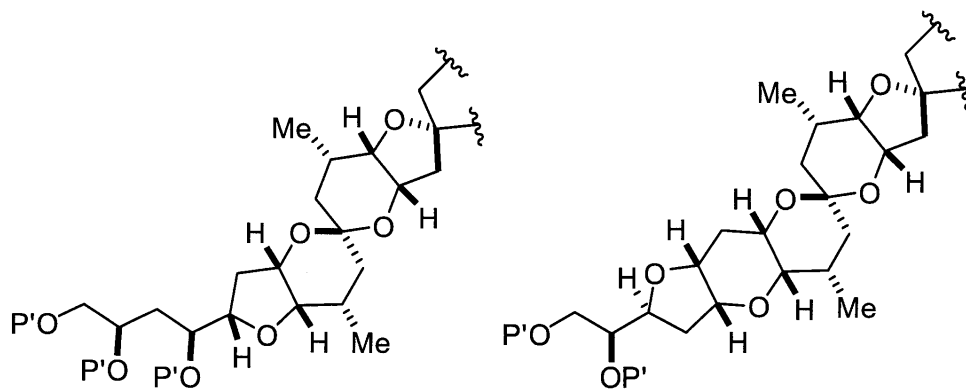
ここで

Lは $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり； 10

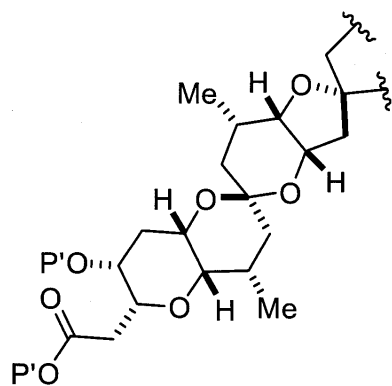
R_1 はHであり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し；

【化 1 7 0】



および



ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

Eは、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

Gは、O、S、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、H、N-保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)$ 50

) OR_A 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_B R_A$ 、または $O(CO)NR_B R_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカルーアルキルであり；

kは0または1であり；

nは0、1、または2であり；

Yはヨージド、ブロミドまたはトリフルオロメタンスルホナートであり；

P_5 はHまたはヒドロキシル保護基であり；そして

10

(a1) R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、 R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、各 P_4 は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 は、それが付く炭素と一緒に、カルボニルまたは $-(CH(OR_8))-$ を形成し、ここで R_8 はHまたはヒドロキシル保護基であり；

あるいは

(a2) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、 R_5 はHであり、そして

各 P_4 は独立してHもしくはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 は、それが付く炭素と一緒に、カルボニルもしくは $-(CH(OR_8))-$ を形成し；

または

P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタールを形成し；

20

(b1) Zはクロリド、ブロミドまたはヨージドであり、そして R_6 および R_7 は合わさって結合を形成し；

あるいは

(b2) Zおよび R_7 は合わさって二重結合を形成し、そして R_6 はHまたはヒドロキシル保護基である。

【0237】

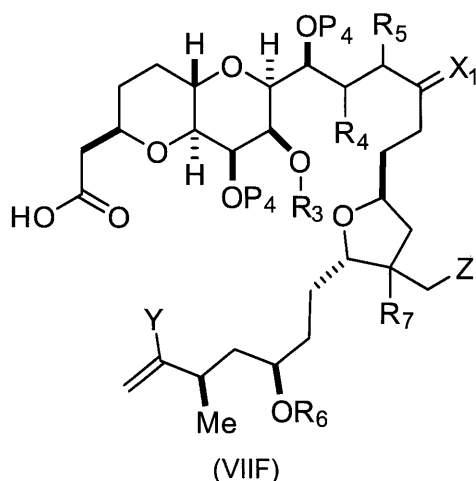
式(VIIA)の化合物の調製は、例えば、ヒドロキシルをカルボニル基に酸化することができる酸化剤と反応させることにより、式(VIIE)の化合物(例えば、 P_5 がHまたはヒドロキシル保護基である式(VIIE)の化合物)を酸化することを含むことができる。酸化剤を含有する混合物はまた、ヒドロキシル保護基除去剤として作用することができる。

30

【0238】

式(VIIE)の化合物は、式(VIIF)の化合物を式(VIIG)の化合物と反応させることによって形成することができる。式(VIIF)の化合物は以下の構造：

【化171】



40

50

またはその塩またはその互変異性体を有し、
ここで

Yはヨージド、ブロミドまたはトリフルオロメタンスルホナートであり；そして

(a 1) R_3 はHまたはヒドロキシル保護基であり、 R_4 および R_5 は合わさって二重結合を形成し、各 P_4 は独立してHまたはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 は、それが付く炭素と一緒にあって、カルボニルまたは $-(CH(OR_8))-$ を形成し、ここで R_8 はHまたはヒドロキシル保護基であり；

あるいは

(a 2) R_3 および R_4 は合わさって結合を形成し、 R_5 はHであり、そして

各 P_4 は独立してHもしくはヒドロキシル保護基であり、そして X_1 は、それが付く炭素と一緒にあって、カルボニルもしくは $-(CH(OR_8))-$ を形成し；

または

P_4 基および X_1 の両方は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタールを形成し；

(b 1) Zはクロリド、ブロミドまたはヨージドであり、そして R_6 および R_7 は合わさって結合を形成し；

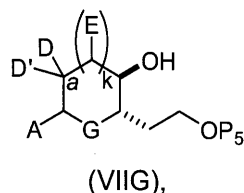
あるいは

(b 2) Zおよび R_7 は合わさって二重結合を形成し、そして R_6 はHまたはヒドロキシル保護基である。

【0 2 3 9】

式 (V I I G) の化合物は以下の構造：

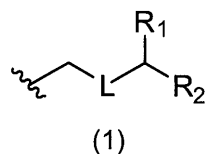
【化 1 7 2】



またはその塩を有し、

DおよびD'の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただしDおよびD'の1つのみが OP_1 であり、ここで P_1 はH、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり；Aは式(1)の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

【化 1 7 3】



ここで

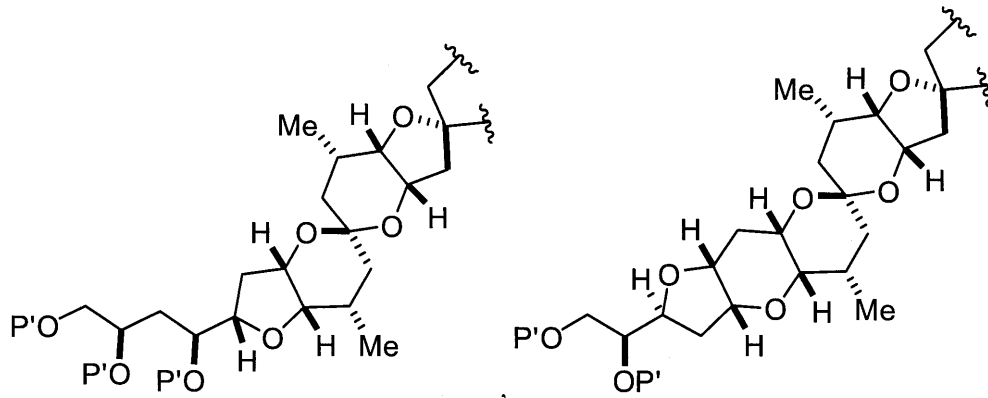
Lは $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 はHであり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2

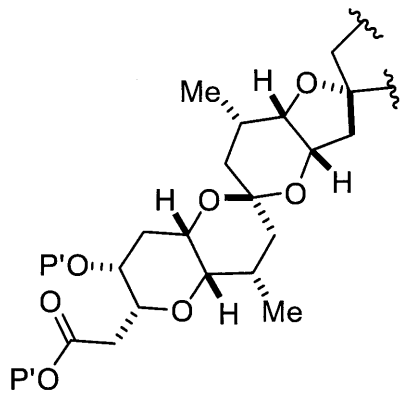
および P_3 は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

【化174】



10

および



20

30

ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 $NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) R_A$ 、 $NR_B (CO) (CO) R_A$ 、 $NR_A (CO) NR_B R_A$ 、 $NR_B (CO) OR_A$ 、 $(CO) OR_A$ 、 $O (CO) R_A$ 、 $(CO) NR_B R_A$ 、または $O (CO) NR_B R_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール) アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

40

k は0または1であり；

n は0、1、または2であり；そして

P_5 はHまたはヒドロキシル保護基である。

【0240】

ハリコンドリンのフラグメント（例えば、 $C_{14}-C_{38}$ フラグメント）の調製における $Allenene-Prins$ 反応

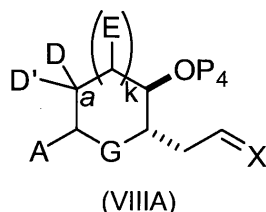
本発明はさらに、ハリコンドリンマクロライドまたはその塩の合成における中間体でありえる、ハリコンドリンマクロライドのフラグメント（例えば、 $C_{20}-C_{35}$ 、 $C_{35}-C_{50}$ 、 $C_{50}-C_{65}$ 、 $C_{65}-C_{80}$ 、 $C_{80}-C_{95}$ 、 $C_{95}-C_{110}$ 、 $C_{110}-C_{125}$ 、 $C_{125}-C_{140}$ 、 $C_{140}-C_{155}$ 、 $C_{155}-C_{170}$ 、 $C_{170}-C_{185}$ 、 $C_{185}-C_{200}$ 、 $C_{200}-C_{215}$ 、 $C_{215}-C_{230}$ 、 $C_{230}-C_{245}$ 、 $C_{245}-C_{260}$ 、 $C_{260}-C_{275}$ 、 $C_{275}-C_{290}$ 、 $C_{290}-C_{305}$ 、 $C_{305}-C_{320}$ 、 $C_{320}-C_{335}$ 、 $C_{335}-C_{350}$ 、 $C_{350}-C_{365}$ 、 $C_{365}-C_{380}$ 、 $C_{380}-C_{395}$ 、 $C_{395}-C_{410}$ 、 $C_{410}-C_{425}$ 、 $C_{425}-C_{440}$ 、 $C_{440}-C_{455}$ 、 $C_{455}-C_{470}$ 、 $C_{470}-C_{485}$ 、 $C_{485}-C_{500}$ 、 $C_{500}-C_{515}$ 、 $C_{515}-C_{530}$ 、 $C_{530}-C_{545}$ 、 $C_{545}-C_{560}$ 、 $C_{560}-C_{575}$ 、 $C_{575}-C_{590}$ 、 $C_{590}-C_{605}$ 、 $C_{605}-C_{620}$ 、 $C_{620}-C_{635}$ 、 $C_{635}-C_{650}$ 、 $C_{650}-C_{665}$ 、 $C_{665}-C_{680}$ 、 $C_{680}-C_{695}$ 、 $C_{695}-C_{710}$ 、 $C_{710}-C_{725}$ 、 $C_{725}-C_{740}$ 、 $C_{740}-C_{755}$ 、 $C_{755}-C_{770}$ 、 $C_{770}-C_{785}$ 、 $C_{785}-C_{800}$ 、 $C_{800}-C_{815}$ 、 $C_{815}-C_{830}$ 、 $C_{830}-C_{845}$ 、 $C_{845}-C_{860}$ 、 $C_{860}-C_{875}$ 、 $C_{875}-C_{890}$ 、 $C_{890}-C_{905}$ 、 $C_{905}-C_{920}$ 、 $C_{920}-C_{935}$ 、 $C_{935}-C_{950}$ 、 $C_{950}-C_{965}$ 、 $C_{965}-C_{980}$ 、 $C_{980}-C_{995}$ 、 $C_{995}-C_{1010}$ 、 $C_{1010}-C_{1025}$ 、 $C_{1025}-C_{1040}$ 、 $C_{1040}-C_{1055}$ 、 $C_{1055}-C_{1070}$ 、 $C_{1070}-C_{1085}$ 、 $C_{1085}-C_{1100}$ 、 $C_{1100}-C_{1115}$ 、 $C_{1115}-C_{1130}$ 、 $C_{1130}-C_{1145}$ 、 $C_{1145}-C_{1160}$ 、 $C_{1160}-C_{1175}$ 、 $C_{1175}-C_{1190}$ 、 $C_{1190}-C_{1205}$ 、 $C_{1205}-C_{1220}$ 、 $C_{1220}-C_{1235}$ 、 $C_{1235}-C_{1250}$ 、 $C_{1250}-C_{1265}$ 、 $C_{1265}-C_{1280}$ 、 $C_{1280}-C_{1295}$ 、 $C_{1295}-C_{1310}$ 、 $C_{1310}-C_{1325}$ 、 $C_{1325}-C_{1340}$ 、 $C_{1340}-C_{1355}$ 、 $C_{1355}-C_{1370}$ 、 $C_{1370}-C_{1385}$ 、 $C_{1385}-C_{1400}$ 、 $C_{1400}-C_{1415}$ 、 $C_{1415}-C_{1430}$ 、 $C_{1430}-C_{1445}$ 、 $C_{1445}-C_{1460}$ 、 $C_{1460}-C_{1475}$ 、 $C_{1475}-C_{1490}$ 、 $C_{1490}-C_{1505}$ 、 $C_{1505}-C_{1520}$ 、 $C_{1520}-C_{1535}$ 、 $C_{1535}-C_{1550}$ 、 $C_{1550}-C_{1565}$ 、 $C_{1565}-C_{1580}$ 、 $C_{1580}-C_{1595}$ 、 $C_{1595}-C_{1610}$ 、 $C_{1610}-C_{1625}$ 、 $C_{1625}-C_{1640}$ 、 $C_{1640}-C_{1655}$ 、 $C_{1655}-C_{1670}$ 、 $C_{1670}-C_{1685}$ 、 $C_{1685}-C_{1700}$ 、 $C_{1700}-C_{1715}$ 、 $C_{1715}-C_{1730}$ 、 $C_{1730}-C_{1745}$ 、 $C_{1745}-C_{1760}$ 、 $C_{1760}-C_{1775}$ 、 $C_{1775}-C_{1790}$ 、 $C_{1790}-C_{1805}$ 、 $C_{1805}-C_{1820}$ 、 $C_{1820}-C_{1835}$ 、 $C_{1835}-C_{1850}$ 、 $C_{1850}-C_{1865}$ 、 $C_{1865}-C_{1880}$ 、 $C_{1880}-C_{1895}$ 、 $C_{1895}-C_{1910}$ 、 $C_{1910}-C_{1925}$ 、 $C_{1925}-C_{1940}$ 、 $C_{1940}-C_{1955}$ 、 $C_{1955}-C_{1970}$ 、 $C_{1970}-C_{1985}$ 、 $C_{1985}-C_{2000}$ 、 $C_{2000}-C_{2015}$ 、 $C_{2015}-C_{2030}$ 、 $C_{2030}-C_{2045}$ 、 $C_{2045}-C_{2060}$ 、 $C_{2060}-C_{2075}$ 、 $C_{2075}-C_{2090}$ 、 $C_{2090}-C_{2105}$ 、 $C_{2105}-C_{2120}$ 、 $C_{2120}-C_{2135}$ 、 $C_{2135}-C_{2150}$ 、 $C_{2150}-C_{2165}$ 、 $C_{2165}-C_{2180}$ 、 $C_{2180}-C_{2195}$ 、 $C_{2195}-C_{2210}$ 、 $C_{2210}-C_{2225}$ 、 $C_{2225}-C_{2240}$ 、 $C_{2240}-C_{2255}$ 、 $C_{2255}-C_{2270}$ 、 $C_{2270}-C_{2285}$ 、 $C_{2285}-C_{2300}$ 、 $C_{2300}-C_{2315}$ 、 $C_{2315}-C_{2330}$ 、 $C_{2330}-C_{2345}$ 、 $C_{2345}-C_{2360}$ 、 $C_{2360}-C_{2375}$ 、 $C_{2375}-C_{2390}$ 、 $C_{2390}-C_{2405}$ 、 $C_{2405}-C_{2420}$ 、 $C_{2420}-C_{2435}$ 、 $C_{2435}-C_{2450}$ 、 $C_{2450}-C_{2465}$ 、 $C_{2465}-C_{2480}$ 、 $C_{2480}-C_{2495}$ 、 $C_{2495}-C_{2510}$ 、 $C_{2510}-C_{2525}$ 、 $C_{2525}-C_{2540}$ 、 $C_{2540}-C_{2555}$ 、 $C_{2555}-C_{2570}$ 、 $C_{2570}-C_{2585}$ 、 $C_{2585}-C_{2600}$ 、 $C_{2600}-C_{2615}$ 、 $C_{2615}-C_{2630}$ 、 $C_{2630}-C_{2645}$ 、 $C_{2645}-C_{2660}$ 、 $C_{2660}-C_{2675}$ 、 $C_{2675}-C_{2690}$ 、 $C_{2690}-C_{2705}$ 、 $C_{2705}-C_{2720}$ 、 $C_{2720}-C_{2735}$ 、 $C_{2735}-C_{2750}$ 、 $C_{2750}-C_{2765}$ 、 $C_{2765}-C_{2780}$ 、 $C_{2780}-C_{2795}$ 、 $C_{2795}-C_{2810}$ 、 $C_{2810}-C_{2825}$ 、 $C_{2825}-C_{2840}$ 、 $C_{2840}-C_{2855}$ 、 $C_{2855}-C_{2870}$ 、 $C_{2870}-C_{2885}$ 、 $C_{2885}-C_{2900}$ 、 $C_{2900}-C_{2915}$ 、 $C_{2915}-C_{2930}$ 、 $C_{2930}-C_{2945}$ 、 $C_{2945}-C_{2960}$ 、 $C_{2960}-C_{2975}$ 、 $C_{2975}-C_{2990}$ 、 $C_{2990}-C_{3005}$ 、 $C_{3005}-C_{3020}$ 、 $C_{3020}-C_{3035}$ 、 $C_{3035}-C_{3050}$ 、 $C_{3050}-C_{3065}$ 、 $C_{3065}-C_{3080}$ 、 $C_{3080}-C_{3095}$ 、 $C_{3095}-C_{3110}$ 、 $C_{3110}-C_{3125}$ 、 $C_{3125}-C_{3140}$ 、 $C_{3140}-C_{3155}$ 、 $C_{3155}-C_{3170}$ 、 $C_{3170}-C_{3185}$ 、 $C_{3185}-C_{3200}$ 、 $C_{3200}-C_{3215}$ 、 $C_{3215}-C_{3230}$ 、 $C_{3230}-C_{3245}$ 、 $C_{3245}-C_{3260}$ 、 $C_{3260}-C_{3275}$ 、 $C_{3275}-C_{3290}$ 、 $C_{3290}-C_{3305}$ 、 $C_{3305}-C_{3320}$ 、 $C_{3320}-C_{3335}$ 、 $C_{3335}-C_{3350}$ 、 $C_{3350}-C_{3365}$ 、 $C_{3365}-C_{3380}$ 、 $C_{3380}-C_{3395}$ 、 $C_{3395}-C_{3410}$ 、 $C_{3410}-C_{3425}$ 、 $C_{3425}-C_{3440}$ 、 $C_{3440}-C_{3455}$ 、 $C_{3455}-C_{3470}$ 、 $C_{3470}-C_{3485}$ 、 $C_{3485}-C_{3500}$ 、 $C_{3500}-C_{3515}$ 、 $C_{3515}-C_{3530}$ 、 $C_{3530}-C_{3545}$ 、 $C_{3545}-C_{3560}$ 、 $C_{3560}-C_{3575}$ 、 $C_{3575}-C_{3590}$ 、 $C_{3590}-C_{3605}$ 、 $C_{3605}-C_{3620}$ 、 $C_{3620}-C_{3635}$ 、 $C_{3635}-C_{3650}$ 、 $C_{3650}-C_{3665}$ 、 $C_{3665}-C_{3680}$ 、 $C_{3680}-C_{3695}$ 、 $C_{3695}-C_{3710}$ 、 $C_{3710}-C_{3725}$ 、 $C_{3725}-C_{3740}$ 、 $C_{3740}-C_{3755}$ 、 $C_{3755}-C_{3770}$ 、 $C_{3770}-C_{3785}$ 、 $C_{3785}-C_{3800}$ 、 $C_{3800}-C_{3815}$ 、 $C_{3815}-C_{3830}$ 、 $C_{3830}-C_{3845}$ 、 $C_{3845}-C_{3860}$ 、 $C_{3860}-C_{3875}$ 、 $C_{3875}-C_{3890}$ 、 $C_{3890}-C_{3905}$ 、 $C_{3905}-C_{3920}$ 、 $C_{3920}-C_{3935}$ 、 $C_{3935}-C_{3950}$ 、 $C_{3950}-C_{3965}$ 、 $C_{3965}-C_{3980}$ 、 $C_{3980}-C_{3995}$ 、 $C_{3995}-C_{4010}$ 、 $C_{4010}-C_{4025}$ 、 $C_{4025}-C_{4040}$ 、 $C_{4040}-C_{4055}$ 、 $C_{4055}-C_{4070}$ 、 $C_{4070}-C_{4085}$ 、 $C_{4085}-C_{4100}$ 、 $C_{4100}-C_{4115}$ 、 $C_{4115}-C_{4130}$ 、 $C_{4130}-C_{4145}$ 、 $C_{4145}-C_{4160}$ 、 $C_{4160}-C_{4175}$ 、 $C_{4175}-C_{4190}$ 、 $C_{4190}-C_{4205}$ 、 $C_{4205}-C_{4220}$ 、 $C_{4220}-C_{4235}$ 、 $C_{4235}-C_{4250}$ 、 $C_{4250}-C_{4265}$ 、 $C_{4265}-C_{4280}$ 、 $C_{4280}-C_{4295}$ 、 $C_{4295}-C_{4310}$ 、 $C_{4310}-C_{4325}$ 、 $C_{4325}-C_{4340}$ 、 $C_{4340}-C_{4355}$ 、 $C_{4355}-C_{4370}$ 、 $C_{4370}-C_{4385}$ 、 $C_{4385}-C_{4400}$ 、 $C_{4400}-C_{4415}$ 、 $C_{4415}-C_{4430}$ 、 $C_{4430}-C_{4445}$ 、 $C_{4445}-C_{4460}$ 、 $C_{4460}-C_{4475}$ 、 $C_{4475}-C_{4490}$ 、 $C_{4490}-C_{4505}$ 、 $C_{4505}-C_{4520}$ 、 $C_{4520}-C_{4535}$ 、 $C_{4535}-C_{4550}$ 、 $C_{4550}-C_{4565}$ 、 $C_{4565}-C_{4580}$ 、 $C_{4580}-C_{4595}$ 、 $C_{4595}-C_{4610}$ 、 $C_{4610}-C_{4625}$ 、 $C_{4625}-C_{4640}$ 、 $C_{4640}-C_{4655}$ 、 $C_{4655}-C_{4670}$ 、 $C_{4670}-C_{4685}$ 、 $C_{4685}-C_{4700}$ 、 $C_{4700}-C_{4715}$ 、 $C_{4715}-C_{4730}$ 、 $C_{4730}-C_{4745}$ 、 $C_{4745}-C_{4760}$ 、 $C_{4760}-C_{4775}$ 、 $C_{4775}-C_{4790}$ 、 $C_{4790}-C_{4805}$ 、 $C_{4805}-C_{4820}$ 、 $C_{4820}-C_{4835}$ 、 $C_{4835}-C_{4850}$ 、 $C_{4850}-C_{4865}$ 、 $C_{4865}-C_{4880}$ 、 $C_{4880}-C_{4895}$ 、 $C_{4895}-C_{4910}$ 、 $C_{4910}-C_{4925}$ 、 $C_{4925}-C_{4940}$ 、 $C_{4940}-C_{4955}$ 、 $C_{4955}-C_{4970}$ 、 $C_{4970}-C_{4985}$ 、 $C_{4985}-C_{5000}$ 、 $C_{5000}-C_{5015}$ 、 $C_{5015}-C_{5030}$ 、 $C_{5030}-C_{5045}$ 、 $C_{5045}-C_{5060}$ 、 $C_{5060}-C_{5075}$ 、 $C_{5075}-C_{5090}$ 、 $C_{5090}-C_{5105}$ 、 $C_{5105}-C_{5120}$ 、 $C_{5120}-C_{5135}$ 、 $C_{5135}-C_{5150}$ 、 $C_{5150}-C_{5165}$ 、 $C_{5165}-C_{5180}$ 、 $C_{5180}-C_{5195}$ 、 $C_{5195}-C_{5210}$ 、 $C_{5210}-C_{5225}$ 、 $C_{5225}-C_{5240}$ 、 $C_{5240}-C_{5255}$ 、 $C_{5255}-C_{5270}$ 、 $C_{5270}-C_{5285}$ 、 $C_{5285}-C_{5300}$ 、 $C_{5300}-C_{5315}$ 、 $C_{5315}-C_{5330}$ 、 $C_{5330}-C_{5345}$ 、 $C_{5345}-C_{5360}$ 、 $C_{5360}-C_{5375}$ 、 $C_{5375}-C_{5390}$ 、 $C_{5390}-C_{5405}$ 、 $C_{5405}-C_{5420}$ 、 $C_{5420}-C_{5435}$ 、 $C_{5435}-C_{5450}$ 、 $C_{5450}-C_{5465}$ 、 $C_{5465}-C_{5480}$ 、 $C_{5480}-C_{5495}$ 、 $C_{5495}-C_{5510}$ 、 $C_{5510}-C_{5525}$ 、 $C_{5525}-C_{5540}$ 、 $C_{5540}-C_{5555}$ 、 $C_{5555}-C_{5570}$ 、 $C_{5570}-C_{5585}$ 、 $C_{5585}-C_{5600}$ 、 $C_{5600}-C_{5615}$ 、 $C_{5615}-C_{5630}$ 、 $C_{5630}-C_{5645}$ 、 $C_{5645}-C_{5660}$ 、 $C_{5660}-C_{5675}$ 、 $C_{5675}-C_{5690}$ 、 $C_{5690}-C_{5705}$ 、 $C_{5705}-C_{5720}$ 、 $C_{5720}-C_{5735}$ 、 $C_{5735}-C_{5750}$ 、 $C_{5750}-C_{5765}$ 、 $C_{5765}-C_{5780}$ 、 $C_{5780}-C_{5795}$ 、 $C_{5795}-C_{5810}$ 、 $C_{5810}-C_{5825}$ 、 $C_{5825}-C_{5840}$ 、 $C_{5840}-C_{5855}$ 、 $C_{5855}-C_{5870}$ 、 $C_{5870}-C_{5885}$ 、 $C_{5885}-C_{5900}$ 、 $C_{5900}-C_{5915}$ 、 $C_{5915}-C_{5930}$ 、 $C_{5930}-C_{5945}$ 、 $C_{5945}-C_{5960}$ 、 $C_{5960}-C_{5975}$ 、 $C_{5975}-C_{5990}$ 、 $C_{5990}-C_{6005}$ 、 $C_{6005}-C_{6020}$ 、 $C_{6020}-C_{6035}$ 、 $C_{6035}-C_{6050}$ 、 $C_{6050}-C_{6065}$ 、 $C_{6065}-C_{6080}$ 、 $C_{6080}-C_{6095}$ 、 $C_{6095}-C_{6110}$ 、 $C_{6110}-C_{6125}$ 、 $C_{6125}-C_{6140}$ 、 $C_{6140}-C_{6155}$ 、 $C_{6155}-C_{6170}$ 、 $C_{6170}-C_{6185}$ 、 $C_{6185}-C_{6200}$ 、 $C_{6200}-C_{6215}$ 、 $C_{6215}-C_{6230}$ 、 $C_{6230}-C_{6245}$ 、 $C_{6245}-C_{6260}$ 、 $C_{6260}-C_{6275}$ 、 $C_{6275}-C_{6290}$ 、 $C_{6290}-C_{6305}$ 、 $C_{6305}-C_{6320}$ 、 $C_{6320}-C_{6335}$ 、 $C_{6335}-C_{6350}$ 、 $C_{6350}-C_{6365}$ 、 $C_{6365}-C_{6380}$ 、 $C_{6380}-C_{6395}$ 、 $C_{6395}-C_{6410}$ 、 $C_{6410}-C_{6425}$ 、 $C_{6425}-C_{6440}$ 、 $C_{6440}-C_{6455}$ 、 $C_{6455}-C_{6470}$ 、 $C_{6470}-C_{6485}$ 、 $C_{6485}-C_{6500}$ 、 $C_{6500}-C_{6515}$ 、 $C_{6515}-C_{6530}$ 、 $C_{6530}-C_{6545}$ 、 $C_{6545}-C_{6560}$ 、 $C_{6560}-C_{6575}$ 、 $C_{6575}-C_{6590}$ 、 $C_{6590}-C_{6605}$ 、 $C_{6605}-C_{6620}$ 、 $C_{6620}-C_{6635}$ 、 $C_{6635}-C_{6650}$ 、 $C_{6650}-C_{6665}$ 、 $C_{6665}-C_{6680}$ 、 $C_{6680}-C_{6695}$ 、 $C_{6695}-C_{6710}$ 、 $C_{6710}-C_{6725}$ 、 $C_{6725}-C_{6740}$ 、 $C_{6740}-C_{6755}$ 、 $C_{6755}-C_{6770}$ 、 $C_{6770}-C_{6785}$ 、 $C_{6785}-C_{6800}$ 、 $C_{6800}-C_{6815}$ 、 $C_{6815}-C_{6830}$ 、 $C_{6830}-C_{6845}$ 、 $C_{6845}-C_{6860}$ 、 $C_{6860}-C_{6875}$ 、 $C_{6875}-C_{6890}$ 、 $C_{6890}-C_{6905}$ 、 $C_{6905}-C_{6920}$ 、 $C_{6920}-C_{6935}$ 、 $C_{6935}-C_{6950}$ 、 $C_{6950}-C_{6965}$ 、 $C_{6965}-C_{6980}$ 、 $C_{6980}-C_{6995}$ 、 $C_{6995}-C_{7010}$ 、 $C_{7010}-C_{7025}$ 、 $C_{7025}-C_{7040}$ 、 $C_{7040}-C_{7055}$ 、 $C_{7055}-C_{7070}$ 、 $C_{7070}-C_{7085}$ 、 $C_{7085}-C_{7100}$ 、 $C_{7100}-C_{7115}$ 、 $C_{7115}-C_{7130}$ 、 $C_{7130}-C_{7145}$ 、 $C_{7145}-C_{7160}$ 、 $C_{7160}-C_{7175}$ 、 $C_{7175}-C_{7190}$ 、 $C_{7190}-C_{7205}$ 、 $C_{7205}-C_{7220}$ 、 $C_{7220}-C_{7235}$ 、 $C_{7235}-C_{7250}$ 、 $C_{7250}-C_{7265}$ 、 $C_{7265}-C_{7280}$ 、 $C_{7280}-C_{7295}$ 、 $C_{7295}-C_{7310}$ 、 $C_{7310}-C_{7325}$ 、 $C_{7325}-C_{7340}$ 、 $C_{7340}-C_{7355}$ 、 $C_{7355}-C_{7370}$ 、 $C_{7370}-C_{7385}$ 、 $C_{7385}-C_{7400}$ 、 $C_{7400}-C_{7415}$ 、 $C_{7415}-C_{7430}$ 、 $C_{7430}-C_{7445}$ 、 $C_{7445}-C_{7460}$ 、 $C_{7460}-C_{7475}$ 、 $C_{7475}-C_{7490}$ 、 $C_{7490}-C_{7505}$ 、 $C_{7505}-C_{7520}$ 、 $C_{7520}-C_{7535}$ 、 $C_{7535}-C_{7550}$ 、 $C_{7550}-C_{7565}$ 、 $C_{7565}-C_{7580}$ 、 $C_{7580}-C_{7595}$ 、 $C_{7595}-C_{7610}$ 、 $C_{7610}-C_{7625}$ 、 $C_{7625}-C_{7640}$ 、 $C_{7640}-C_{7655}$ 、 $C_{7655}-C_{7670}$ 、 $C_{7670}-C_{7685}$ 、 $C_{7685}-C_{7700}$ 、 $C_{7700}-C_{7715}$ 、 $C_{7715}-C_{7730}$ 、 $C_{7730}-C_{7745}$ 、 $C_{7745}-C_{7760}$ 、 $C_{7760}-C_{7775}$ 、 $C_{7775}-C_{7790}$ 、 $C_{7790}-C_{7805}$ 、 $C_{7805}-C_{7820}$ 、 $C_{7820}-C_{7835}$ 、 $C_{7835}-C_{7850}$ 、 $C_{7850}-C_{7865}$ 、 $C_{7865}-C_{7880}$ 、 $C_{7880}-C_{7895}$ 、 $C_{7895}-C_{7910}$ 、 $C_{7910}-C_{7925}$ 、 $C_{7925}-C_{7940}$ 、 $C_{7940}-C_{7955}$ 、 $C_{7955}-C_{7970}$ 、 $C_{7970}-C_{7985}$ 、 $C_{7985}-C_{8000}$ 、 $C_{8000}-C_{8015}$ 、 $C_{8015}-C_{8030}$ 、 $C_{8030}-C_{8045}$ 、 $C_{8045}-C_{8060}$ 、 $C_{8060}-C_{8075}$ 、 $C_{8075}-C_{8090}$ 、 $C_{8090}-C_{8105}$ 、 $C_{8105}-C_{8120}$ 、 $C_{8120}-C_{8135}$ 、 $C_{8135}-C_{8150}$ 、 $C_{8150}-C_{8165}$ 、 $C_{8165}-C_{8180}$ 、 $C_{8180}-C_{8195}$ 、 $C_{8195}-C_{8210}$ 、 $C_{8210}-C_{8225}$ 、 $C_{8225}-C_{8240}$ 、 $C_{8240}-C_{8255}$ 、 $C_{8255}-C_{8270}$ 、 $C_{8270}-C_{8285}$ 、 $C_{8285}-C_{8300}$ 、 $C_{8300}-C_{8315}$ 、 $C_{8315}-C_{8330}$ 、 $C_{8330}-C_{8345}$ 、 $C_{8345}-C_{8360}$ 、 $C_{8360}-C_{8375}$ 、 $C_{8375}-C_{8390}$ 、 $C_{8390}-C_{8405}$ 、 $C_{8405}-C_{8420}$ 、 $C_{8420}-C_{8435}$ 、 $C_{8435}-C_{8450}$ 、 $C_{8450}-C_{8465}$ 、 $C_{8465}-C_{8480}$ 、 $C_{8480}-C_{8495}$ 、 $C_{8495}-C_{8510}$ 、 $C_{8510}-C_{8525}$ 、 $C_{8525}-C_{8540}$ 、 $C_{8540}-C_{8555}$ 、 $C_{8555}-C_{8570}$ 、 $C_{8570}-C_{8585}$ 、 $C_{8585}-C_{8600}$ 、 $C_{8600}-C_{8615}$ 、 $C_{8615}-C_{8630}$ 、 $C_{8630}-C_{8645}$

． 20-C. 38、C. 16-C. 35、C. 16-C. 38、C. 14-C. 35、およびC. 14-C. 38フラグメント）を調製する方法を特徴とする。ハリコンドリンのC. 14-C. 35、C. 14-C. 38、C. 16-C. 35、C. 16-C. 38、C. 20-C. 35、およびC. 20-C. 38フラグメントの現在の合成と比較した当該方法の利点は、C. 23脱離基を使用しない非金属媒介アセンブリを含む。さらに、当該方法は、キラル配位子の必要性をなくす。当該方法は、式(VIIIA)の化合物、式(VIIIB)の化合物、および R_4OH においてallene-Prins反応を行って、ハリコンドリンマクロライドの合成において中間体を得ることを含み、

ここで R_4 は置換されてもよいアシルであり；

ここで式(VIIIA)の化合物は以下の構造：

【化175】

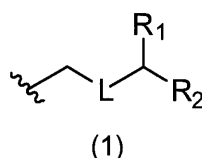


またはその塩を有し、

ここで

DおよびD'の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただしDおよびD'の1つのみが OP_1 であり、ここで P_1 はH、アルキル、またはヒドロシル保護基であり；Aは式(1)の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

【化176】



ここで

Lは $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 はHであり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

R_2 はHまたは $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、H、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒にあって、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

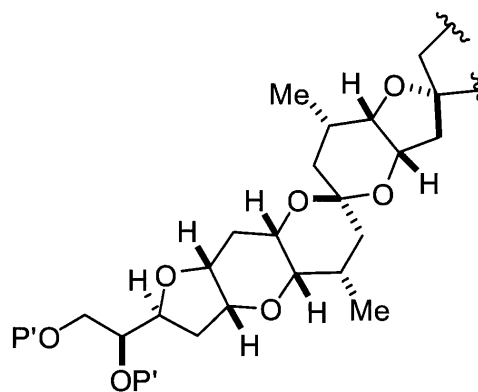
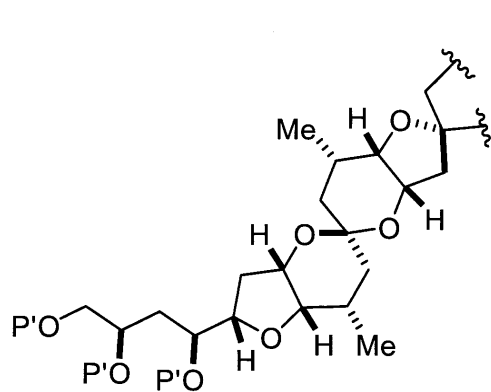
10

20

30

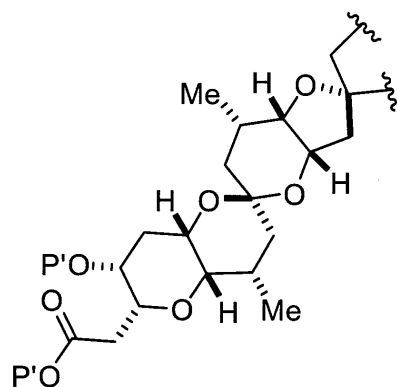
40

【化 1 7 7】



10

および



20

ここで各 P' は、独立して H またはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

30

k は 0 または 1 であり；

n は 0 、 1 、または 2 であり；

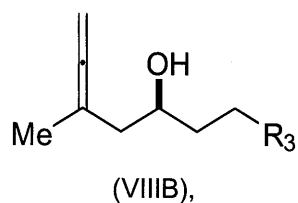
X は O であり、または X は、それが付く炭素原子と一緒に、 $-(C(OP_Z)_2)_-$ を形成し、ここで各 P_Z は、独立して、置換されてもよいアルキルもしくは置換されてもよいアリールであり、または P_Z の両方が合わさって置換されてもよいアルキレンまたは置換されてもよいアリーレンを形成し；そして

40

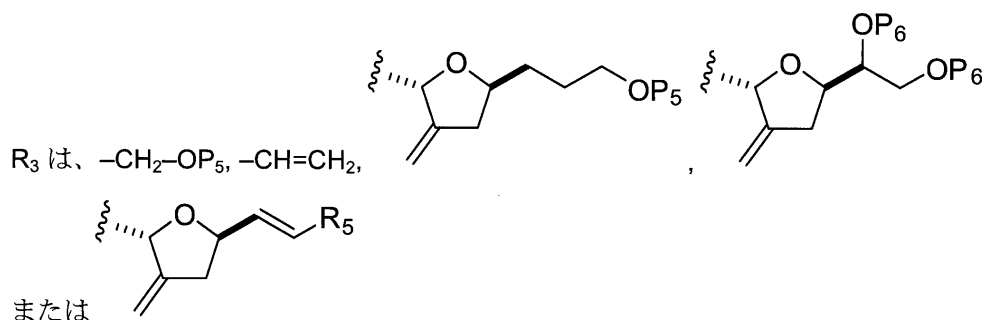
P_4 は H またはヒドロキシル保護基であり；

ここで式 (VIIIB) の化合物は以下の構造を有し：

【化 1 7 8】

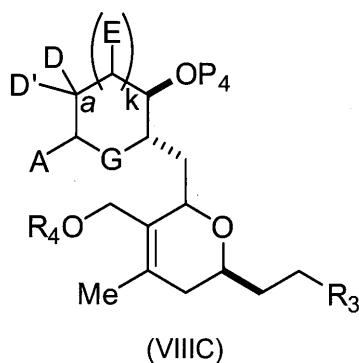


ここで
【化 1 7 9】



ここで P_5 は H または ヒドロキシル保護基であり；各 P_6 は独立してヒドロキシル保護基であり、または P_6 基の両方は、各々が付く原子と一緒に、合わさって環状保護ジオールを形成し；そして R_5 は H または $-\text{CH}_2\text{X}_1\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ であり、ここで X_1 は、O、 $-\text{CH}_2-$ 、または NP_7 であり、ここで P_7 はスルホニルであり；そしてここで中間体は、式 (VIII C) の化合物；

【化 1 8 0】



またはその塩であり、

ここで a は、(R) -ステレオジェン中心または (S) -ステレオジェン中心を示す。

【0 2 4 1】

いくつかの実施形態において、 a は、(S) -ステレオジェン中心を示す。ある実施形態において、 D および D' の 1 つのみは、置換されてもよいアルキルまたは OP_1 である。他の実施形態において、 D および D' の 1 つのみは、 OP_1 であり、ここで P_1 は、H、アルキル、またはヒドロキシル保護基である。さらに他の実施形態において、 A は式 (1) の基である。さらに他の実施形態において、 L は $-(\text{CH}(\text{OP}_2))-$ である。特定の実施形態において、 R_1 および P_1 は合わさって結合を形成する。ある実施形態において、 G は O である。さらなる実施形態において、 E は、置換されてもよいアルキル (例

えば、メチル)である。いくつかの実施形態において、 k は1である。特定の実施形態において、 R_2 は、 $-(CH_2)_nOP_3$ (例えば、 n は1または2)である。さらなる実施形態において、 P_2 および P_3 の少なくとも1つは、ヒドロキシル保護基である。

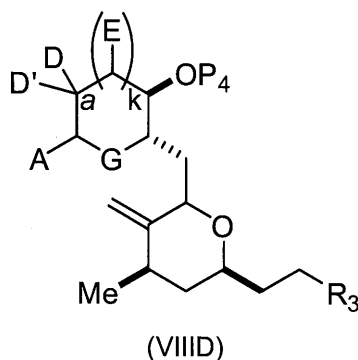
【0242】

allene-Prins反応を使用した式(VIIIC)の化合物を調製するために使用することができる反応条件は、Prins反応として当該技術分野で公知の反応条件であり、そして式(VIIIA)の化合物、式(VIIIB)の化合物、および R_4OH をルイス酸 (例えば、三フッ化ホウ素またはその溶媒和物) と反応させることを含むことができる。

【0243】

式(VIIIC)の化合物をアリル還元条件に付して、式(VIIID)の化合物：

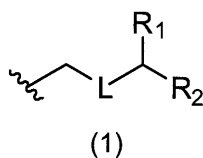
【化181】



またはその塩を得ることができ、
ここで

D および D' の各々は、独立して、 H 、置換されてもよいアルキル、または OP_1 であり、ただし D および D' の1つのみが OP_1 であり、ここで P_1 は H 、アルキル、またはヒドロキシル保護基であり； A は式(1)の基または C_{1-6} 飽和もしくは C_{2-6} 不飽和の炭化水素骨格であり、当該骨格は、非置換、またはシアノ、ハロ、アジド、オキソ、および Q_1 からなる群から独立して選択される1から10個の置換基を有し、式(1)の基は以下の構造を有し：

【化182】



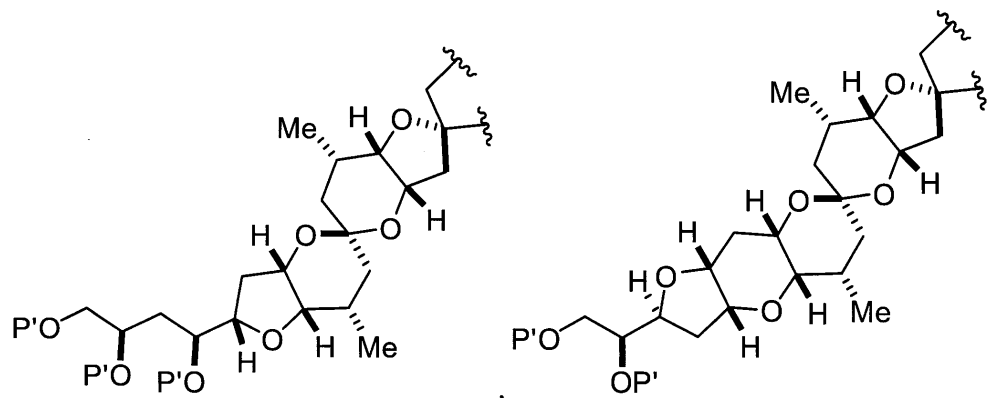
ここで

L は $-(CH(OP_2))-$ 、 $-(C(OH)(OP_2))-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 は H であり、または R_1 および P_1 は合わさって結合を形成し；

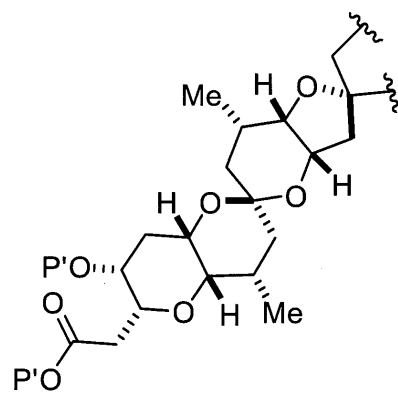
R_2 は H または $-(CH_2)_nOP_3$ であり、そして P_2 および P_3 の各々は、独立して、 H 、置換されてもよいアルキル、もしくはヒドロキシル保護基であり、または P_2 および P_3 は、各々が付く原子と一緒に、合わさってケタール、環状カーボナート、ジカルボニルジオキソもしくはシリレンジオキソを形成し；あるいは R_2 および P_2 は合わさって、置換されてもよいエチレンまたは下記からなる群から選択される構造を形成し：

【化 1 8 3】



10

および



20

ここで各 P' は、独立してHまたはヒドロキシル保護基であり；

E は、置換されてもよいアルキルまたは置換されてもよいアルコキシであり；

G は、 O 、 S 、 CH_2 または NR_N であり、ここで R_N は、 H 、 N -保護基、または置換されてもよいアルキルであり；

各 Q_1 は、独立して OR_A 、 SR_A 、 SO_2R_A 、 OSO_2R_A 、 NR_BR_A 、 $NR_B(CO)R_A$ 、 $NR_B(CO)(CO)R_A$ 、 $NR_A(CO)NR_BR_A$ 、 $NR_B(CO)OR_A$ 、 $(CO)OR_A$ 、 $O(CO)R_A$ 、 $(CO)NR_BR_A$ 、または $O(CO)NR_BR_A$ であり、ここで R_A および R_B の各々は、独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アリール、ハロアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ハロアリールアルキル、アルキルハロアリール、(アルコキシアリール)アルキル、複素環式ラジカル、または複素環式ラジカル-アルキルであり；

30

k は0または1であり；

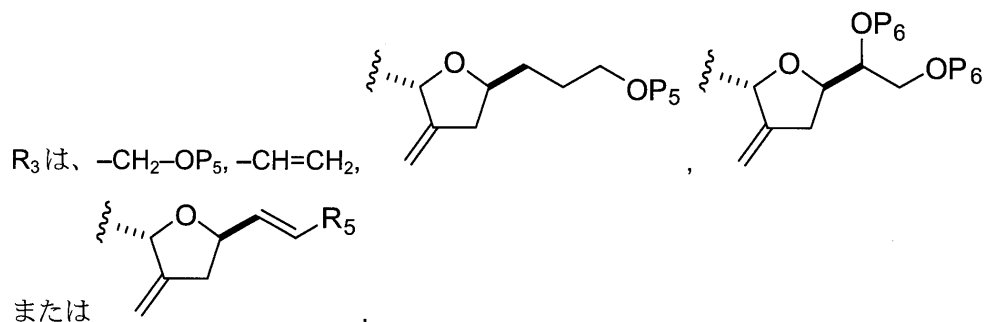
n は0、1、または2であり；

そして

P_4 はHまたはヒドロキシル保護基であり；そして

40

【化 1 8 4】



10

ここで P_5 はHまたはヒドロキシル保護基であり；各 P_6 は独立してヒドロキシル保護基であり、または P_6 基の両方は、各々が付く原子と一緒に、合わさって環状保護ジオールを形成し；そして R_5 はHまたは $-\text{CH}_2\text{X}_1\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ であり、ここで X_1 は、O、 $-\text{CH}_2-$ 、または NP_7 であり、ここで P_7 はスルホニルである。

【0 2 4 4】

式 (V I I I B) の化合物の調製は、国際特許出願番号PCT/US2014/063960に詳細に記載されており、その調製の開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0 2 4 5】

20

化合物

本発明はまた、ハリコンドリンマクロライドの合成に用いることができる化合物、例えば、式 (I A)、(I B)、(I C)、(I E)、(I F)、(I I A)、(I I B)、(I I C)、(I I C a)、(I I I A)、(I I I B)、(I V A)、(I V B)、(I V C)、(I V D)、(I V E)、(V A)、(V B)、(V B a)、(V C)、(V I A)、(V I B)、(V I C)、(V I I A)、(V I I B)、(V I I C)、(V I I D)、(V I I E)、(V I I F)、(V I I G)、(V I I I A)、(V I I I B)、(V I I I C)、または (V I I I D) の化合物を提供する。

【0 2 4 6】

アルコールをカルボニル基に変換することができる酸化剤

30

アルコールをカルボニル基に変換することができる酸化剤は、当該技術分野において知られている。非限定的なこれらの酸化剤としては、Des s -M a r t i nペルヨージナン、TEMPO (ブリーチまたはB A I Bの存在下)、ジメチルスルホニウム化合物 (例えば、ジメチルクロロスルホニウムクロライド)、過剰のケトン (例えば、アセトン) を有するアルミニウムトリアルコキシド、および触媒性テトラプロピルアンモニウムペルルテナート (T P A P) (N-メチルモルホリンオキシドの存在下) が挙げられる。ジメチルスルホニウム化合物は、P a r i k h -D o e r i n g酸化、S w e r n酸化、C o r e y -K i m酸化、またはP f i t z n e r -M o f f a t t酸化として知られている条件下でその場で調製することができる。アルコールのカルボニル基 (例えば、ケトン) への酸化反応は、アルミニウムトリアルコキシドおよび過剰のケトン (例えば、アセトン)

40

【0 2 4 7】

還元剤

本発明の方法において使用することができる還元剤は、当該技術分野で公知の還元剤である。還元剤は、電子移動還元剤、金属水素化物、またはメタロイド水素化物でありえる。電子移動還元剤の非限定的な例としては、酸化状態 (0) のアルカリ金属、酸化状態 (0) のアルカリ土類金属、アルカリヒ化物 (alkali arenides)、ランタニド (I I) 塩 (例えば、 SmI_2)、 $\text{Zn}(0)$ 、 $\text{Fe}(0)$ 、および $\text{Mn}(0)$ が挙げられる。金属水素化物およびメタロイド水素化物の非限定的な例には、水素化ホウ素化合物 (例えば、

50

NaBH_4 、 LiBH_4 、 $\text{LiB}(\text{Et})_3\text{H}$ 、セレクトリド（例えば、*L-selectride*）、およびボラン（例えば、9-BBNおよびアルピンボラン）、アルミニウムヒドリド化合物（例えば、 LiAlH_4 、Red-Al（登録商標）、およびアラン（例えば、DIBAL））、ヒドロシラン（例えば、PMHSおよび Ph_2SiH_2 ）、ヒドロスタンナン（例えば、 Bu_3SnH ）、銅ヒドリド錯体（例えば、Stryker試薬）、パラジウムヒドリド錯体、白金ヒドリド錯体、イリジウムヒドリド錯体、ロジウムヒドリド錯体、ならびにルテニウムヒドリド錯体が挙げられる。還元剤はその場で形成することができ、例えば、銅ヒドリド錯体は、銅塩と、例えば、水素化ホウ素化合物またはヒドロシランとの反応によって形成することができる。したがって、いくつかの還元試薬（例えば、水素化ホウ素化合物、ヒドロシランおよびヒドロスタンナン）は、触媒量の金属塩（例えば、Cu、Pd、Pt、Ir、Rh、またはRu塩）と組み合わせて、使用することができる。あるいは、触媒還元剤は、金属水素化物の介在なしにカルボニル含有化合物の移動水素化を受けるアルコールと組み合わせた金属塩（例えば、アルミニウムイソプロポキシドまたはルテニウム錯体）でありえる。移動水素化反応の非限定的な例には、Meerwein-Ponndorf-Verley還元（例えば、アルミニウムイソプロポキシド／イソプロパノールを使用）およびRu触媒移動水素化（例えば、Hashiguchi et al., J. Am. Chem. Soc., 117:7562-7563, 1995）が挙げられる。

10

【0248】

基質が α 、 β -不飽和カルボニル化合物（例えば、 α 、 β -エノン）である場合、還元剤は、1, 2-還元剤または1, 4-還元剤でありえる。例えば、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物と1, 2-還元剤との反応は、例えば、アリルアルコール（または、出発化合物がエナミドであればアリルアミン）をもたらすことができ、一方で、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物と1, 4-還元剤との反応は、 α 、 β -飽和化合物をもたらすことができ、そして反応混合物の処理後にカルボニル基をそのままにすることができる。1, 2-還元剤の非限定的な例としては、金属水素化物およびメタロイド水素化物、例えば、水素化アルミニウム化合物、水素化ホウ素化合物（例えば、 NaBH_4 での CeCl_3 ）およびルテニウムヒドリド錯体が挙げられる。1, 4-還元剤の非限定的な例には、水素化ホウ素化合物、ヒドロスタンナン、銅ヒドリド錯体（例えば、Stryker試薬）、パラジウムヒドリド錯体、白金ヒドリド錯体、イリジウムヒドリド錯体、ロジウムヒドリド錯体およびルテニウムヒドリド錯体が挙げられる。

20

30

【0249】

アリル脱離基を有する化合物（例えば、カルボキシラート、ハライドまたはスルホナート）は、アリル還元剤で処理して、脱離基を水素原子で置換することができる。アリル還元剤の非限定的な例は、ギ酸塩（例えば、トリアルキルアンモニウムホルマート）と組み合わせたパラジウム塩である。

【0250】

ヒドロキシル保護基およびヒドロキシル保護基除去剤

ヒドロキシル保護基は、本明細書で定義される通りでありえる。特に、ヒドロキシル保護基は、アシル、スルホニル、アリールアルキル（例えば、ベンジルまたはp-メトキシベンジル）、アリール（例えば、p-メトキシフェニル）、または置換されてもよいシリル（例えば、TMS、TES、TBS、TIPS、TBDPS、DMPS、またはTPS）でありえる。ヒドロキシル保護基、ヒドロキシル保護剤、およびヒドロキシル保護反応条件は、化合物中のあるヒドロキシル基を選択的に保護し、他のヒドロキシル基を保護しないままにするように選択されうる。化合物のためのヒドロキシル保護基の選択は、いくつかのヒドロキシル保護基が適切なヒドロキシル保護基除去剤を使用して他のものの存在下で除去され得るので、続く脱保護戦略を容易にすることができる。シリルヒドロキシル保護基の選択を含むこれらの戦略のいくつかは、例えば、Silicon-Based Blocking Agents, Gelest, Inc., 2011に記載されている。

40

【0251】

ヒドロキシル保護基除去剤は、保護されたヒドロキシル基を有する化合物と反応して、

50

脱保護されたヒドロキシル基を有する化合物をもたらすことができる薬剤である。ヒドロキシル保護基除去剤および脱保護反応条件は、当該技術分野で公知のものでありえる。非限定的な例では、シリルエーテルとしてマスクングされたヒドロキシルは、フッ化物源（例えば、KFまたはTBAFのようなフッ化物塩）との反応によって脱マスクングされることができる。あるいは、TMSまたはTESエーテルとして保護されたヒドロキシルは、ブレンステッド酸（例えば、カルボン酸）との反応によって脱保護されることができる。別の非限定的な例において、エステルとして保護されたヒドロキシルは、C₁ - 6 アルコキシド（例えば、アルカリC₁ - 6 アルコキシドまたはアルカリ土類C₁ - 6 アルコキシド）との反応によって脱保護されることができる。さらに別の非制限的な例において、アリールアルキルエーテル（例えば、1-アリールアルキル-1-イルエーテル）として保護されたヒドロキシルは、例えば、Pd/CおよびH₂、またはNa/NH₃を用いた還元反応を用いて脱保護されることができる。あるいは、アルコキシ-アリールアルキルエーテル（例えば、MPMエーテル）として保護されたヒドロキシルは、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン（DDQ）との反応によって脱保護されることができる。さらに別の非限定的な例において、アルコキシアルキルエーテル（例えば、1-アルコキシアルキル-1-イル）またはTHPエーテルとして保護されたヒドロキシルは、ブレンステッド酸との反応によって脱保護されることができる。アセタールまたはケタール（例えば、2-アルキル-1, 3-ジオキサラン、2, 2-ジアルキル-1, 3-ジオキサラン、2-アルキル-1, 3-ジオキサランまたは2, 2-ジアルキル-1, 3-ジオキサラン）などの環状保護ジオールは、ブレンステッド酸（例えば、カルボン酸）との反応によって脱保護されることができる。

10

20

【0252】

ジヒドロキシル化および酸化炭素-炭素結合開裂

ジヒドロキシル化反応は、オレフィンからジオールを生成する。反応条件は、当該技術分野で公知のものでありえる。ジヒドロキシル化反応は、直接的（例えば、Sharplessジヒドロキシル化、Upjohnジヒドロキシル化、もしくはMillsジヒドロキシル化）、または間接的（例えば、エポキシ化/加水分解、ジボリル化/酸化、もしくはカルボキシル化/加水分解（例えば、ウッドワード反応またはプレボスト反応）を介して）であってよい。直接ジヒドロキシル化反応は、オスミウム錯体（例えば、OsO₄またはオスメート塩）を用いて行うことができる。触媒量のオスミウム錯体は、追加の酸化剤（例えば、N-メチルモルホリンN-オキシドまたは過酸化水素）と組み合わせてジヒドロキシル化反応に使用することができる。ジヒドロキシル化反応は、キラル配位子（例えば、オスメートとキラル配位子との混合物であるAD-混合物中）を含むことにより、立体選択的にすることができる。

30

【0253】

酸化剤としてオスミウム錯体および過ヨウ素酸塩を用いてジヒドロキシル化反応を行う場合、オレフィンの炭素-炭素二重結合を切断して2つのカルボニル基をもたらすことができる。オレフィンの2つのカルボニル基への変換は、本明細書において開裂反応と称される。開裂反応条件は、当該技術分野で公知のものでありえる。開裂反応条件の非限定的な例は、オゾン分解反応条件またはオスミウム錯体（例えば、OsO₄またはオスメート塩）および過ヨウ素酸塩との反応でありえる。ビシナルジオールは、過ヨウ素酸ナトリウムまたは過マンガン酸カリウムによって開裂されることができる。

40

【0254】

エピマー化

エピマー化反応を使用して、望ましくない立体化学的同一性を有するステレオジェン中心を反転させることができる。例えば、エピマー化により、Rステレオジェン中心はSステレオジェン中心に変換することができる、その逆も可能である。1つの水素原子および1つのヒドロキシル基に結合したステレオジェンsp³-炭素のエピマー化は、ヒドロキシル基のカルボニル基への酸化およびそれに続く1, 2-還元反応を含む反応順序によって達成することができる。1, 2-還元反応は、ジアステレオ選択的に所望の立体化学的同

50

一性を提供することができ、またはキラル触媒、キラル補助剤、またはキラル還元剤を用いて反応を実施することができる。キラル還元剤の非限定的な例としては、アルピンボランおよびプラピンボランが挙げられる。キラル触媒を含む1, 2-還元反応の非限定的な例は、Corey-Bakshi-Shibata還元、野依水素化、および野依水素移動である。酸化／還元反応順序は、動的速度論的光学分割を用いてその場で行うことができる。動的速度論的光学分割は、還元／酸化平衡から所望の立体異性体を除去するヒドロキシル保護剤との反応をさらに含むことができる。非限定的な例において、キラル2級アルコールの動的速度論的光学分割は、リパーゼ酵素によって触媒されるイソプロペニルアセテートを用いたエナンチオ選択的エステル化と組み合わせた $\eta^5\text{-Ph}_5\text{CpRu}(\text{CO})_2\text{H}$ を用いた還元／酸化平衡を含むことができる（例えば、CandidaAntarcticaからのリパーゼB、例えば、Martin-Matute et al., J. Am. Chem. Soc., 127:8817-8825, 2005を参照）。

10

【0255】

エピマー化はまた、ピラン環の炭素2が望ましくない立体化学的同一性を示すテトラヒドロピラン-2-イルアセトアルデヒド部分を含む化合物で実施することもできる。この化合物をL-プロリンと接触させることにより、2つの立体異性体の間の平衡が得られる。他の非平衡ステレオジェン中心が化合物中に存在する場合、最も安定な立体異性体は、最も安定な立体異性体と平衡状態にある他の立体異性体よりも多量に存在することになる。

【0256】

20

以下の実施例は、本発明を説明するためのものである。それらは決して発明を限定することを意図するものではない。

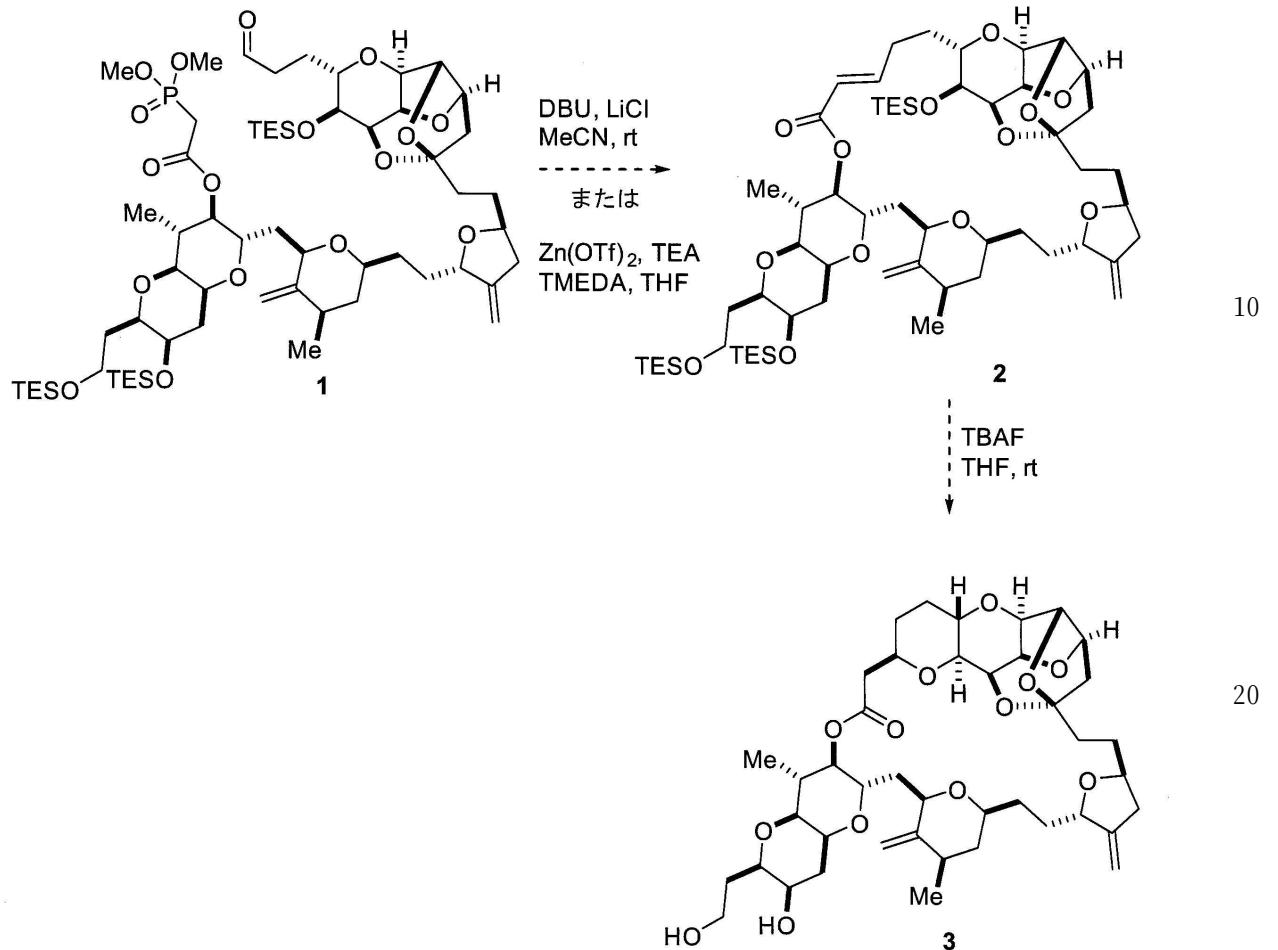
【0257】

実施例

実施例1-Horner-Wadsworth-Emmonsオレフィン化によるC. 2-C. 3大環状化

ハリコンドリンマクロライド3は、以下の順序に従って調製することができる。

【化 1 8 5】

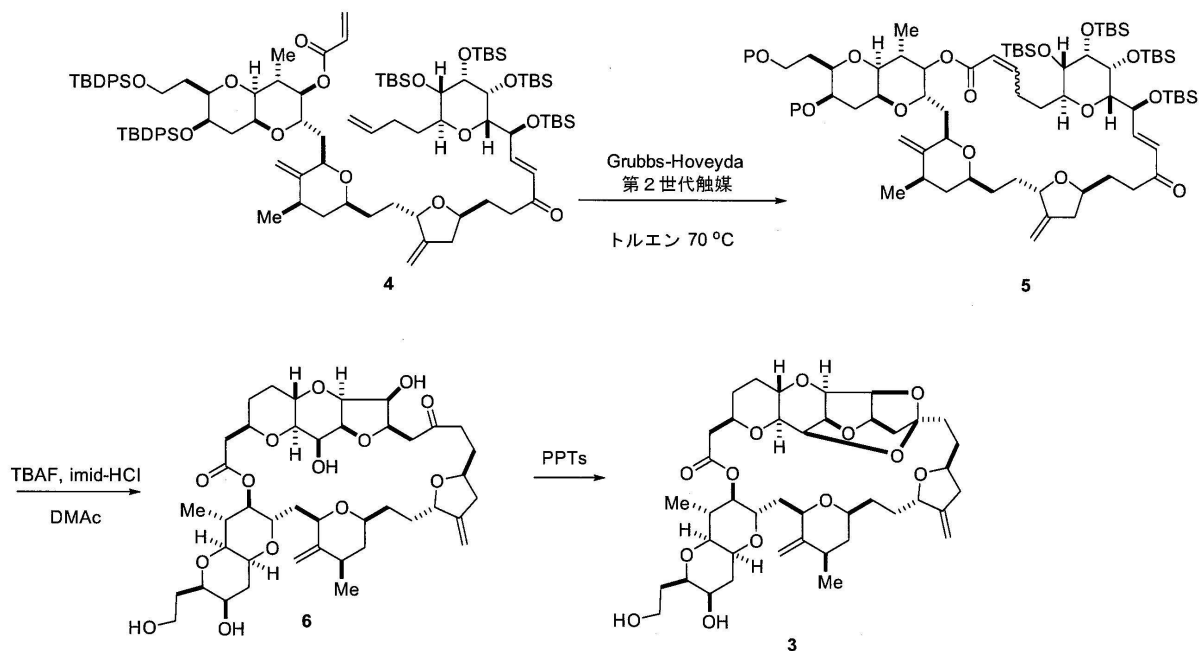


化合物 1 は、Horner-Wadsworth-Emmons オレフィン化（例えば、Masamune 条件下または Helquist プロトコルに従って）を介して化合物 2 に変換することができる。化合物 2 は、全体的脱保護（例えば、TBAF のようなフッ化物源によるシリル基の除去）後に化合物 3 に変換することができる。

【0 2 5 8】

実施例 2 - 閉環オレフィンメタセシスによる C. 2 - C. 3 大環状化
ハリコンドリマクロライド 3 は、以下の順序に従って調製された。

【化 1 8 6】



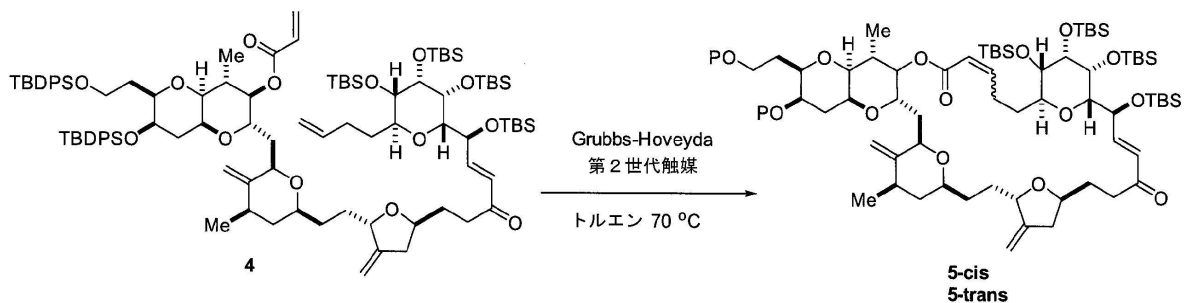
10

【 0 2 5 9】

閉環オレフィンメタセシス

20

【化 1 8 7】



30

化合物 4 (0.047 g、0.027 mmol) をトルエン (57.0 mL) および 1, 4-ベンゾキノン (1 mg、10 μ mol) に溶解し、そして Hoveyda-Grubbs 第 2 世代触媒 (3 mg、5.3 μ mol) を添加した。反応混合物を 70 °C に加熱した。完了 (2 時間) 後、DMSO (9.51 μ L、0.134 mmol) を加え、そして溶液を室温で 16 時間攪拌した。濃縮後、得られた緑色残渣をカラムクロマトグラフィー (Biotage Ultra カートリッジ、10 g、ヘプタン/EtOAc) により精製して、シス不純物を有する 2 つの RCM 付加物、5-シスおよび 5-トランスを得た (合計 19 mg、0.011 mmol、41%、3:1 のシス/トランス比)。

40

5-cis: ^1H NMR (400 MHz, BENZENE- d_6) δ = 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.80 (dd, J =2.9, 6.4 Hz, 2H), 7.76 - 7.66 (m, 4H), 7.28 - 7.17 (m, 12H), 6.66 - 6.55 (m, 1H), 6.04 (d, J =15.6 Hz, 1H), 5.30 (dd, J =3.7, 6.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.92 (t, J =1.0 Hz, 1H), 4.89 (br. s., 1H), 4.87 (s, 1H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 4.47 (br. s., 1H), 4.20 (dd, J =3.7, 6.8 Hz, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 4.03 - 3.89 (m, 3H), 3.80 - 3.66 (m, 3H), 3.43 (d, J =9.4 Hz, 4H), 3.33 (d, J =3.5 Hz, 1H), 3.22 (d, J =9.4 Hz, 1H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.63 - 2.44 (m, 1H), 2.31 (d, J =5.5 Hz, 1H), 2.25 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 1.57 (m, 1H), 1.52 - 1.23 (m, 1H), 1.21 (s, 1H), 1.15 - 1.13 (m, 1H), 1.08 (s, 1H), 1.15 (s, 1H), 0.99 - 0.97 (m, 1H), 0.93 (s, 1H), 0.85 - 0.85 (m, 1H), 0.

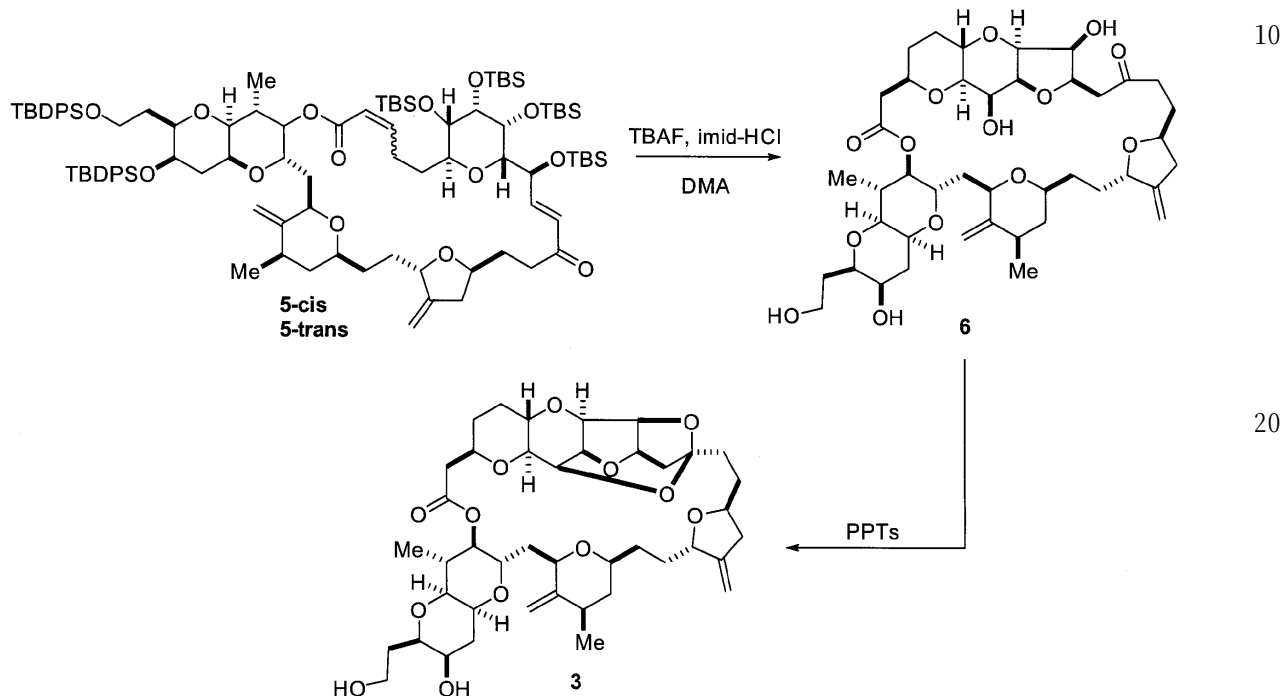
50

85 (s, 1H), 0.92 (s, 1H), 0.81 (br. s., 1H), 0.39 (s, 1H), 0.32 - 0.30 (m, 1H), 0.30 (s, 1H), 0.30 - 0.29 (m, 1H), 0.30 (s, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.14 (s, 9H), 1.13 - 1.12 (m, 3H), 1.08 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.97 - 0.95 (m, J=2.0 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.30 (s, 3H), 0.30 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), -0.11 (s, 3H)

【0260】

化合物 3

【化188】



化合物 5-シスおよび5-トランスの混合物 (0.019 g、0.011 mmol) を N, N-ジメチルアセトアミド (0.304 mL、3.27 mmol) に溶解した。イミ
 ダゾール塩酸塩 (5.76 mg、0.055 mmol) および TBAF (0.110 mL、0.11 mmol) を加え、反応を LCMS でモニターした。完了時に、水 (5 mL) を添加した。ヘプタンで抽出して親油性不純物を除去した。次いで、水層をトルエン (5 mL)、続いてトルエン/THF (3:1 v/v、4×8 mL) で抽出した。水層にブラインを加えて、3 回目の抽出後の回収を支援した。有機層を合わせ、飽和 NaCl (2×6 mL) で洗浄した。次いで、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。無色の残渣を 30℃ でアセトニトリル/水 (3:1、v/v) と共沸させて、薄黄褐色固体として化合物 6 (27 mg、310% 質量回収) を得、これを次のステップに直接使用した。LCMS (CI): 計算 790、実測、Na イオン 813 (M+1+22(Na))。
 粗成物 6 を DCM (0.087 mL、1.352 mmol) に溶解し、そして PPTS (0.028 g、0.11 mmol) を添加した。反応を LCMS によりモニターした。2 時間で、生成物は 773 の M+1 によって決定されるように形成する。

【0261】

残渣 (8.70 mg、11.00 μmol) を周囲温度でジクロロメタン (0.5 mL) に溶解し、そして PPTS (18 mg、72 μmol) を添加した。反応混合物を EtOAc/MeOH を用いて SiO₂ プラグ (0.75 cm×2 cm) で濾過し、濃縮後に 5.5 mg の残渣を得た。この構造は、真正標準物質との LCMS 比較によって確認された。

【表 1】

UPLC カラム:	ウォーターズAcquity UPLC HSS T3 1.8 μ m、 2.1*50mm、部品番号186003538、 シリアル番号 01753602015820		
温度:	50 °C		
流速:	0.8 mL/分		
勾配:	時間, 分	%-溶媒 A	%-溶媒 B
	当初	97	3
	0.1	97	3
	2.0	1	99
	2.5	1	99
	2.51	97	3
	3.0	97	3
注入量:	1 μ L		
UV検出:	PDA 210-400 nm		
質量検出(SQD):	ES(+), 質量スキャン 100.00 から 2000.00		
実行時間:	3 分		

10

20

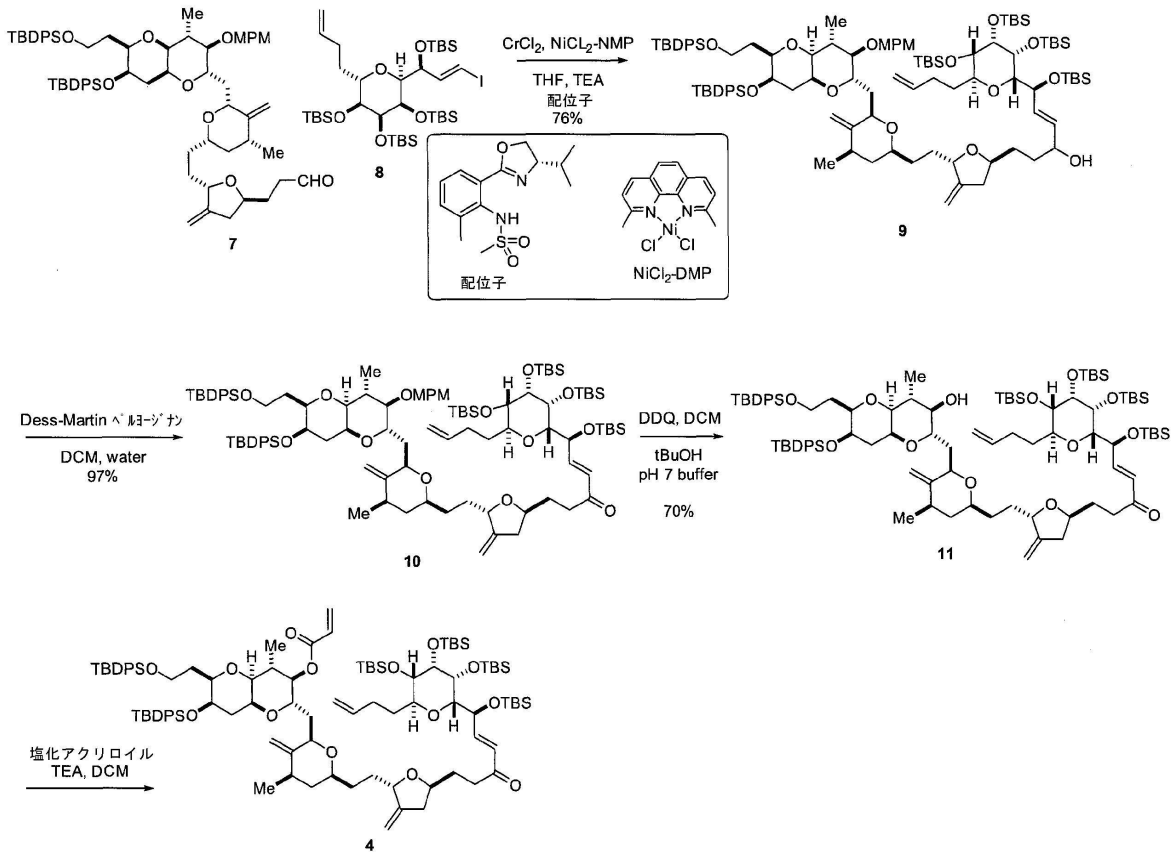
化合物 3 標準、RT 1.90分、ES+(M+1) 773

測定、RT 1.90分、ES+ (M+1) 773

【 0 2 6 2 】

化合物 4 は、以下の順序に従って調製した。

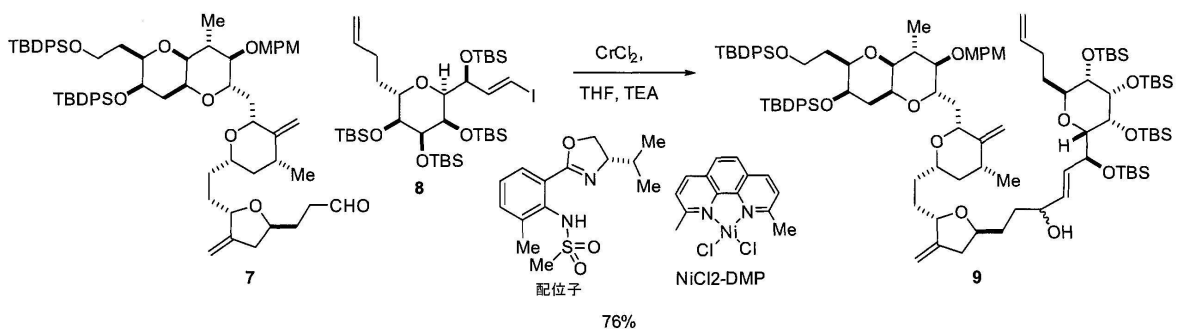
【化 1 8 9】



【0 2 6 3】

(6*S*, *E*)-6-((2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S*)-6-(ブト-3-エン-1-イル)-3, 4, 5-トリス((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)テトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イル)-6-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-((2*S*, 5*S*)-5-(2-((2*S*, 4*R*, 6*R*)-6-((2*S*, 3*R*, 4*R*, 4*aS*, 6*R*, 7*R*, 8*aS*)-7-((*tert*-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-6-(2-((*tert*-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル)-3-((4-メトキシベンジル)オキシ)-4-メチルオクタヒドロピラノ[3, 2-*b*]ピラン-2-イル)メチル)-4-メチル-5-メチレンテトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イル)エチル)-4-メチレンテトラヒドロフラン-2-イル)ヘクス-4-エン-3-オール

【化 1 9 0】



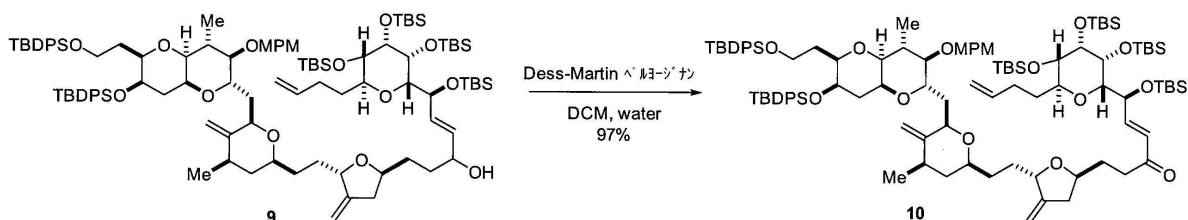
化合物 8 (0.200 g、0.242 mmol) および化合物 7 (0.175 g、0.156 mmol) を N_2 スパージされた THF (0.5 mL) に溶解した。別のフラスコにおいて、配位子 (0.255 g、0.86 mmol) および塩化クロム (III) (0.106 g、0.862 mmol) を N_2 スパージされた THF (1.5 mL) 中に 30 °C

で懸濁させた。トリエチルアミン (0.12 mL, 0.861 mmol) を加え、0℃に冷却する前に当該緑色溶液を30分間攪拌し、その時点でNi-DMP錯体 (8.00 g, 0.024 mmol) を添加した。化合物7および化合物8の溶液を加え、反応物を室温に温めた。完了時に、反応物を0℃に冷却し、エチレンジアミン (0.158 mL, 2.345 mmol) を加え、1時間攪拌した。水 (2 mL) を添加し、続いて10分後にヘプタン (10 mL) を添加した。相を分離し、水相をMTBEで2回抽出した。合わせた抽出物をHCl (1 N)、水およびブラインで連続的に洗浄した。MgSO₄で乾燥した後、濾液を濃縮して淡緑色の固体を得た。ヘプタン分解により、Rediseperカートリッジ (4 g、ヘプタン/EtOAc) に直接装填される溶液を得て、そして化合物9 (217 mg, 0.119 mmol, 76%、(推定、3:1の比のジアステレオマー)) を得た。生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0264】

(S, E)-6-((2S, 3R, 4S, 5S, 6S)-6-(ブト-3-エン-1-イル)-3, 4, 5-トリス((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-((2S, 5S)-5-(2-((2S, 4R, 6R)-6-((2S, 3R, 4R, 4aS, 6R, 7R, 8aS)-7-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-6-(2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル)-3-((4-メトキシベンジル)オキシ)-4-メチルオクタヒドロピラノ[3, 2-b]ピラン-2-イル)メチル)-4-メチル-5-メチレンテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)-4-メチレンテトラヒドロフラン-2-イル)ヘクス-4-エン-3-オン

【化191】



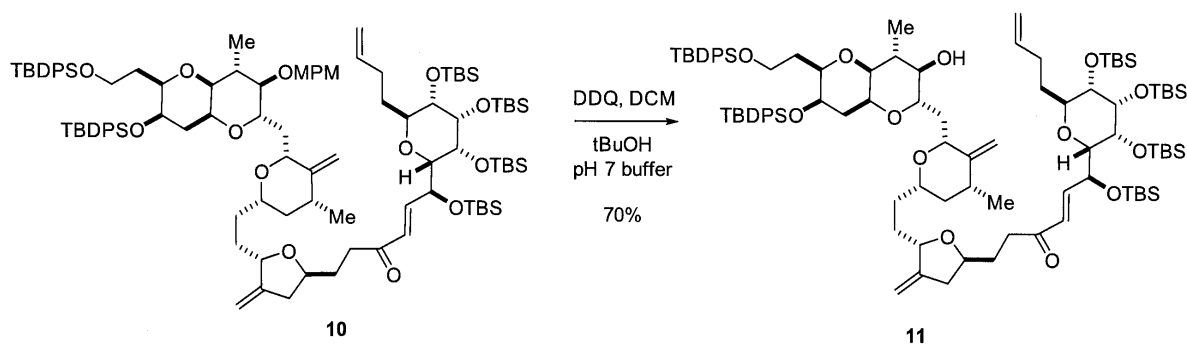
化合物9 (0.217 g, 0.119 mmol) をDCM (2.170 mL) に溶解し、水 (0.107 μL)、続いてDess-Martinペルヨージナン (0.061 g, 0.143 mmol) を添加した。完了したら、重炭酸ナトリウム水溶液 (2 mL) を添加し、混合物を15分間攪拌した後、DCM (3×2 mL) で抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、246 mgの粗生成物を白色泡状物として得た。当該物質を、Rediseperカートリッジ (4 g、9:1 ヘプタン/EtOAcでコンディショニングし、1:1 ヘプタン/DCMを装填し、ヘプタン/EtOAc (9:1、v/v) の単一の30 mL画分で溶出) を使用して精製した。濃縮後、15 (211 mg, 0.116 mmol, 97%) を白色のクランチャー泡状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = d = 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.79 (dd, J=2.9, 6.4 Hz, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 4H), 7.34 - 7.16 (m, 14H), 6.78 (d, J=1.0 Hz, 2H), 6.62 (d, J=1.0 Hz, 1H), 5.96- 5.81 (m, 1H), 5.88 (d, J=5.9 Hz, 1H), 5.39 - 5.30 (m, 1H), 5.35 (dd, J=4.1, 6.8 Hz, 1H), 5.11 - 5.03 (m, 1H), 5.12 - 5.02 (m, 1H), 4.96 (d, J=10.9 Hz, 1H), 5.00 - 4.92 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.82 - 4.79 (m, 1H), 4.79 - 4.76 (m, 1H), 4.79 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.50 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.40 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.96 (dd, J=5.1, 9.4 Hz, 1H), 3.85 - 3.67 (m, 1H), 3.61 - 3.41 (m, 2H), 3.34 - 3.25 (m, 3H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 2.85 - 2.57 (m, 1H), 2.55 - 2.30 (m, 2H), 2.28 - 1.89 (m, 7H), 1.89 - 1.76 (m, 4H), 1.76 - 1.28 (m, 3H), 1.18 (s, 7H), 1.24 - 1.16 (m, 6H), 1.15 (s, 10H), 1.09 (s, 9H), 0.97 (s, 11H), 0.96 (br. s., 4H), 0.93 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.85

(t, J=6.8 Hz, 4H), 0.33 (br. s., 3H), 0.32 (br. s., 3H), 0.19 - 0.17 (m, 3H), 0.14 (br. s., 3H), 0.14 - 0.13 (m, 3H), 0.12 (s, 6H), 0.07 - 0.05 (m, 3H), 0.07 - 0.05 (m, 3H), 0.01 - -0.03 (m, 1H), -0.01 (s, 3H).

【0265】

(S, E) - 6 - ((2R, 3R, 4S, 5S, 6S) - 6 - (ブト-3-エン-1-イル) - 3, 4, 5-トリス(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 6 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 1 - ((2S, 5S) - 5 - (2 - ((2S, 4R, 6R) - 6 - (((2S, 3R, 4R, 4aS, 6R, 7R, 8aS) - 7 - (tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 6 - (2 - (tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ) エチル) - 3-ヒドロキシ-4-メチルオクタヒドロピラノ [3, 2-b] ピラン-2-イル) メチル) - 4-メチル-5-メチレンテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) エチル) - 4-メチレンテトラヒドロフラン-2-イル) ヘクス-4-エン-3-オン

【化192】

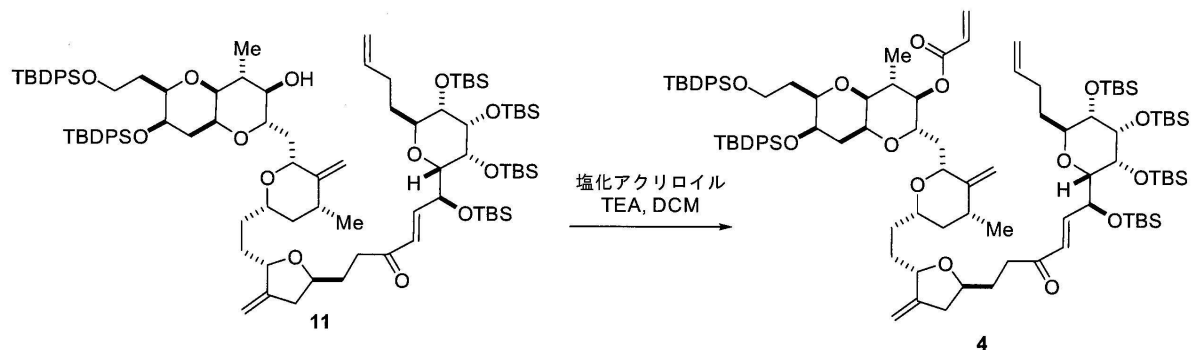


化合物10 (0.211g, 0.116mmol) をDCM (4.22mL) に溶解し、t-BuOH (0.042mL) およびpH7リン酸緩衝液 (0.422mL) を添加した。DDQ (53mg, 0.23mmol) を添加した。完了したら、重炭酸ナトリウム水溶液 (10mL) を加え、溶液を10分間攪拌した後、ヘプタン (3×5mL) で抽出した。合わせた抽出物を重炭酸ナトリウム水溶液および水で洗浄し、その後、Na₂SO₄で乾燥させた。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Biotage Ultraカートリッジ、10g、ヘプタン/EtOAc) により精製して、16 (139mg, 0.083mmol, 70%) を得た。¹H NMR (400MHz, BENZENE-d₆) δ = 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.84 - 7.67 (m, 7H), 7.34 - 7.14 (m, 11H), 6.62 (d, J=1.0 Hz, 1H), 5.96 - 5.82 (m, 1H), 5.35 (dd, J=4.3, 7.4 Hz, 1H), 5.08 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.97 (d, J=10.2 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.89 (s, 3H), 4.86 (s, 3H), 4.75 (s, 3H), 4.48 - 4.34 (m, 2H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.60 (m, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 4H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.12 - 3.08 (m, 1H), 2.86 - 2.72 (m, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 3H), 2.54 - 2.00 (m, 11H), 1.98 - 1.20 (m, 11H), 1.12 (s, 9H), 1.28 - 1.11 (m, 60H), 1.10 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.93 - 0.91 (m, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.33 (br. s., 3H), 0.32 (br. s., 3H), 0.18 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (br. s., 3H), 0.12 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), -0.01 (s, 3H)

【0266】

(2S, 3R, 4S, 4aS, 6R, 7R, 8aS) - 2 - (((2R, 4R, 6S) - 6 - (2 - ((2S, 5S) - 5 - ((S, E) - 6 - ((2R, 3R, 4S, 5S, 6S) - 6 - (ブト-3-エン-1-イル) - 3, 4, 5-トリス(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 6 - (tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 3-オキソヘクス-4-エン-1-イル) - 3-メチレンテトラヒドロフラン-2-イル) エチル) - 4-メチル-3-メチレンテトラヒドロ

ー2H-ピランー2-イル)メチル)ー7-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ー6-(2-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル)ー4-メチルオクタヒドロピラノ[3,2-b]ピランー3-イルアクリラート
【化193】

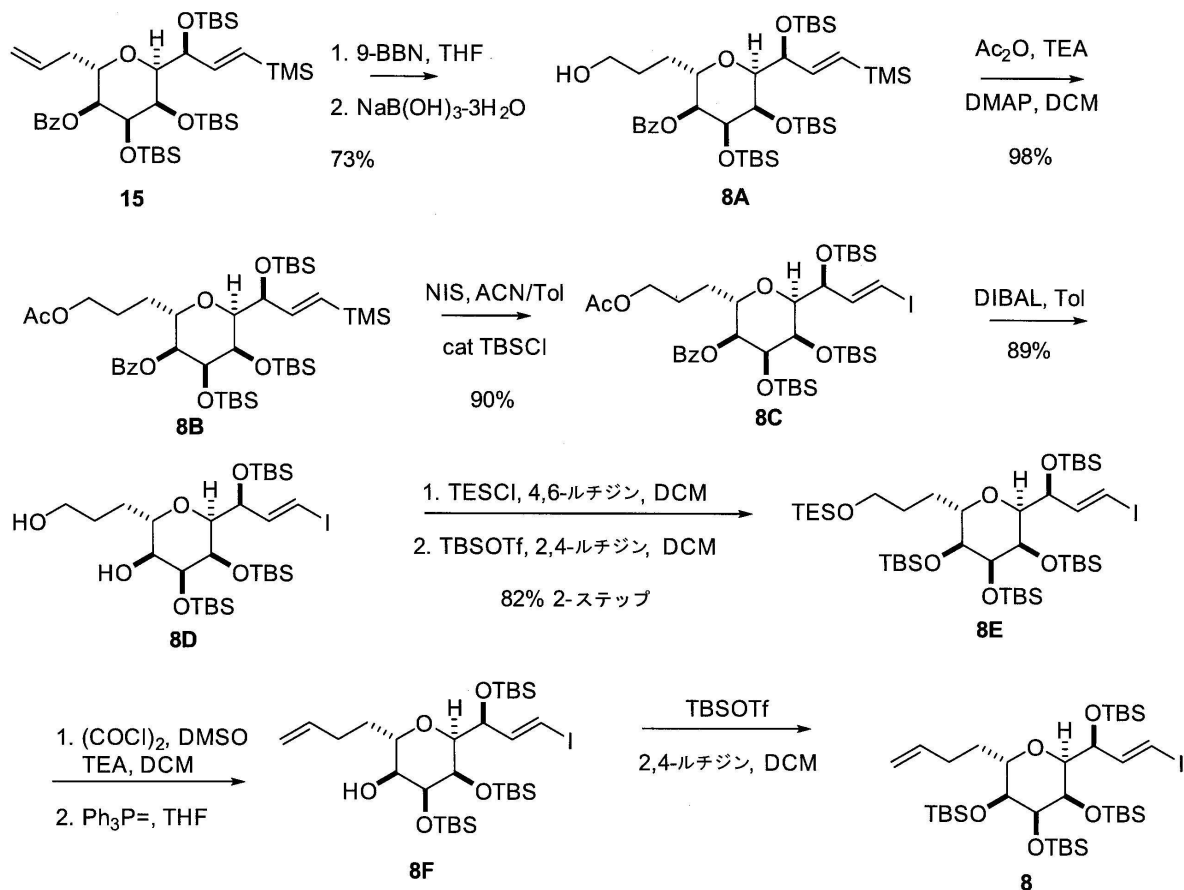


化合物11(0.082g、0.048mmol)をDCM(820 μ L)に溶解し、得られた溶液を0 $^{\circ}$ Cに冷却した。トリエチルアミン(0.05mL、0.359mmol)、続いて塩化アクリロイル(4 μ L、0.049mmol)を添加した。追加の0.05mLのTEAおよび6 μ Lの塩化アクリロイルを添加した。反応が完了したら、飽和重炭酸ナトリウム(5mL)を加え、反応混合物をヘプタン(3 $\times$ 3mL)で抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄し、乾燥させた(Na_2SO_4)。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(Biotage Ultraカートリッジ、10g、ヘプタン/EtOAc)により精製して、化合物4(48mg、0.027mmol、57%)ならびに化合物16および化合物17の混合物(35mg)を得た。 ^1H NMR(400MHz, BENZENE- d_6) δ = 7.95 - 7.86 (m, 3H), 7.79 (dd, J =3.1, 6.6 Hz, 3H), 7.73 - 7.66 (m, 7H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 7H), 6.66 - 6.57 (m, 1H), 6.34 (dd, J =1.6, 17.6 Hz, 1H), 5.99 (dd, J =10.2, 17.2 Hz, 1H), 5.94 - 5.80 (m, 1H), 5.35 (dd, J =4.1, 7.2 Hz, 1H), 5.31 - 5.25 (m, 1H), 5.15 - 4.92 (m, 1H), 4.91 - 4.83 (m, 3H), 4.77 (s, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.34 (t, J =1.0 Hz, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 4H), 3.89 (dt, J =4.7, 9.4 Hz, 1H), 3.80 (t, J =8.8 Hz, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.66 (br. s., 2H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.29 (d, J =1.0 Hz, 1H), 2.95 (t, J =1.6 Hz, 1H), 2.86 - 2.61 (m, 2H), 2.56 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 1.34 (m, 15H), 2.30 - 2.00 (m, 2H), 1.12 (s, 9H), 1.09 (s, 9H), 1.06 (d, J =1.0 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.95 (d, J =1.0 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.32 (br. s., 3H), 0.18 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (br. s., 3H), 0.12 (s, 3H), 0.07 - 0.05 (m, 3H), 0.06 (s, 3H), -0.01 (s, 3H)

【0267】

化合物8は、次の順序で示すように調製した。

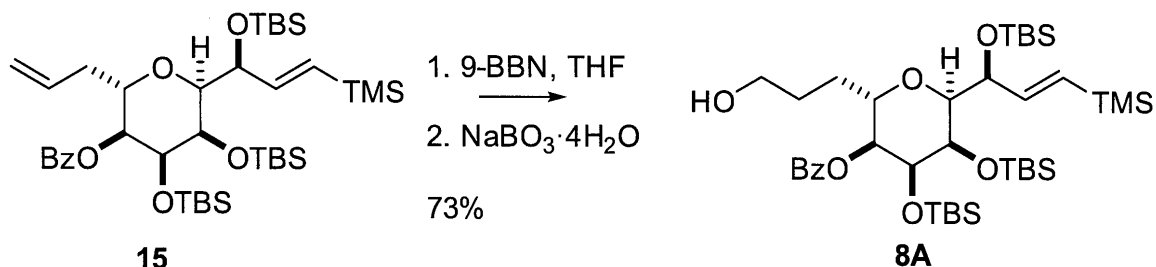
【化 1 9 4】



【 0 2 6 8 】

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 4, 5-ビス((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 6 - ((S, E) - 1 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 3 - (トリメチルシリル)アリル) - 2 - (3-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾアート

【化 1 9 5】



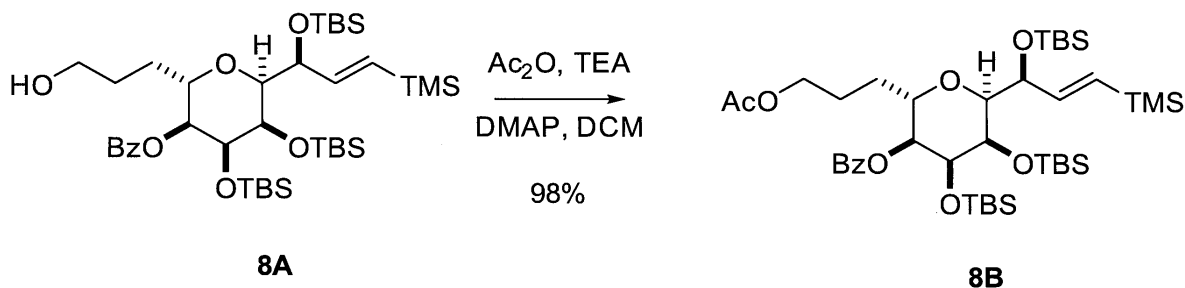
化合物 15 (1.160 g、1.548 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン (5.0 mL、2.50 mmol) を添加した。完了したら、溶液を 0℃ に冷却し、水 (10 mL)、続いて過ホウ酸ナトリウム四水和物 (1.429 g、9.288 mmol) を添加した。混合物を 12 時間攪拌した。重炭酸ナトリウム水溶液を加え、混合物をヘプタン/MTBE (1:1 (v/v)) で 2 回抽出した。合わせた有機層を重炭酸ナトリウム水溶液、続いて水で洗浄し、それから硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた溶液を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、0.820 g (1.13 mmol、73%) の化合物 8A を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.09 (br. s., 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 5.96 (br. s., 1H), 5.21 (br. s., 1H), 4.47 (br. s., 1H), 4.11

(br. s., 2H), 4.01 - 3.91 (m, 3H), 3.65 (br. s., 3H), 3.30 (br. s., 1H), 0.96 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.16 - 0.08 (m, 27 H).

【0269】

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (3-アセトキシプロピル) - 4, 5-ビス((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 6 - ((S, E) - 1 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 3 - (トリメチルシリル)アリル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾアート

【化196】

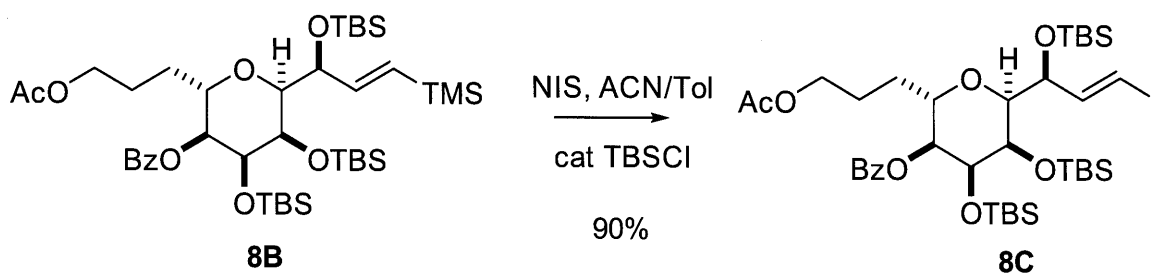


化合物 8A (0.870 g、1.134 mmol) を DCM (8.70 mL) に溶解し、0℃に冷却した。トリエチルアミン (1 mL、7.175 mmol) および DMAP (0.014 g、0.113 mmol)、続いて Ac₂O (0.214 mL、2.268 mmol) を添加した。完了したら、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (30 mL) を添加した。混合物を MTBE (3×20 mL) で抽出した。合わせた抽出物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次いで水、次いでブラインで洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥した後、溶液を濃縮して化合物 8B (0.895 g、1.106 mmol、98%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 8.12 - 8.04 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 6.49 - 6.44 (m, 1H), 5.97 - 5.89 (m, 1H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 3H), 3.96 - 3.89 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.00 - 2.97 (m, 1H), 2.35 - 2.33 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.64 - 1.54 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.18 - 0.08 (m, 9H), 0.07 (s, 6H), 0.04 (s, 6H), -0.05 - -0.11 (m, 23)

【0270】

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (3-アセトキシプロピル) - 4, 5-ビス((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 6 - ((S, E) - 1 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 3-ヨードアリル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルベンゾアート

【化197】



化合物 8B (0.895 g、1.106 mmol) をトルエン (5.37 mL) およびアセトニトリル (10.74 mL、205.633 mmol) に溶解した。tert-ブチルジメチルクロロシラン (0.017 g、0.111 mmol) を加え、溶液を 30℃に加熱した。NIS (1.990 g、8.846 mmol) を添加した。完了したら、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (40 mL) でのチオ硫酸ナトリウム (2 g) の溶液に

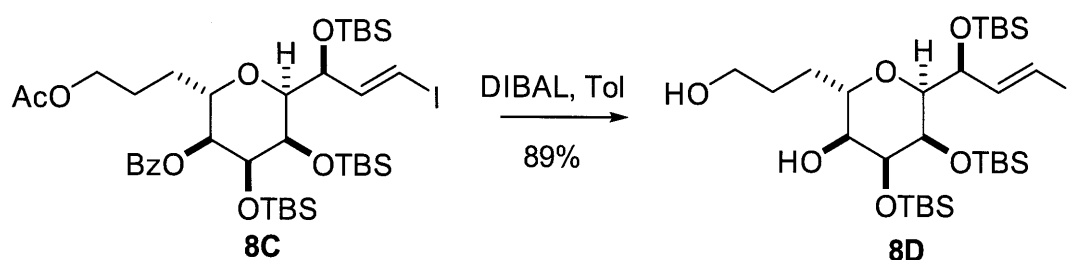
注いだ。MTBE (20 mL) を加え、混合物を45分間攪拌した。MTBE層を減圧にて除去し、水層をMTBE (2×20 mL) で抽出した。合わせたMTBE抽出物を10% (w/v) チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、続いて水で洗浄し、それからブラインで洗浄した。溶液をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して、粗生成8C (857 g、0.993 mmol、90%) を淡黄色の油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 8.06 (br. s., 2H), 7.53 (br. s., 1H), 7.40 (br. s., 2H), 6.73 (br. s., 1H), 6.38 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.20 (br. s., 1H), 5.01 (br. s., 1H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 4.17 - 3.98 (m, 3H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.34 - 3.19 (m, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.14 - 1.88 (m, 3H), 1.88 - 1.50 (m, 4H), 1.37 - 1.17 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 10H), 0.05 (s, 18 H)

10

【0271】

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 4, 5-ビス((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 6 - ((S, E) - 1 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 3-ヨードアシル) - 2 - (3-ヒドロキシプロピル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化198】



20

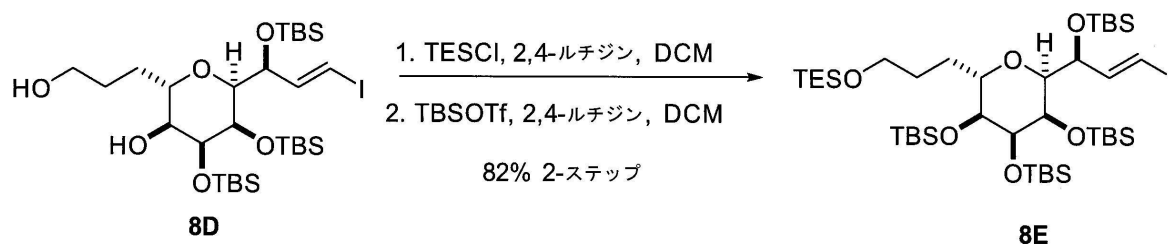
化合物8C (0.814 g、0.943 mmol) をトルエン (8.14 mL) に溶解し、そして-10℃に冷却した。DIBAL (4.72 mL、4.716 mmol) を添加した。15分後、メタノール (0.191 mL、4.716 mmol)、続いてHCl水溶液 (0.1 N、20 mL) を添加した。混合物を15分間攪拌し、MTBEで3回抽出した。合わせた抽出物を水およびブラインで洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥させた。得られた溶液を減圧で濃縮し、そして残渣をカラムクロマトグラフィー (Biotage Ultraカートリッジ、25 g; ヘプタン/EtOAc) で精製して化合物8D (601 g、0.838 mmol、89%) を得た。

30

【0272】

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 4, 5-ビス((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 6 - ((S, E) - 1 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 3-ヨードアシル) - 2 - (3-((トリエチルシリル)オキシ)プロピル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化199】



40

ステップ1. DCM (6.01 mL) における化合物8D (0.601 g、0.838

50

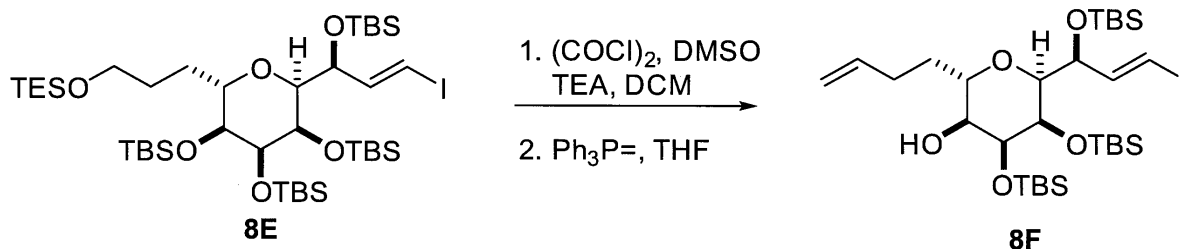
mmol)を0℃に冷却した。2, 4-ルチジン(0.291mL、2.515mmol)、続いてクロロトリエチルシラン(0.148mL、0.88mmol)を添加した。完了したら、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(20mL)を加え、混合物をDCM(3×20mL)で抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥させた後、有機層を濃縮して、粗生成TES-エーテル(0.697g)を得た。

ステップ2. T E S -エーテル (0. 6 9 7 g) を D C M (6. 9 7 m L) に溶解し、0 °C に冷却した。2, 4-ジメチルピリジン (0. 3 8 8 m L、3. 3 5 4 m m o l)、続いて *t*-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート (0. 2 3 1 m L、1. 0 0 6 m m o l) を添加した。完了してから、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 0 m L) を添加し、混合物を M T B E (3 × 2 0 m L) で抽出した。合わせた抽出物を水、H C l (0. 1 N)、水、次いで重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。乾燥後、濾液を濃縮して無色の油状物とし、カラムクロマトグラフィー (B i o t a g e S n a p 2 5 カートリッジ、ヘプタン/E t O A c) により精製し、化合物 8 E (0. 6 5 0 g、0. 6 8 7 m m o l、8 2 %) を得た。¹H NMR (400MHz, C D C l ₃) δ = 6.80 - 6.57 (m, 1H), 6.26 (dd, J=0.8, 14.5 Hz, 1H), 4.58 - 4.25 (m, 1H), 3.92 - 3.66 (m, 3H), 3.64-3.55 (m, 3H), 3.05 (d, J=8.6 Hz, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 1H), 1.49 - 1.33 (m, 2H), 1.00 - 0.83 (m, 36H), 0.60 (q, J=8.2 Hz, 6H), 0.13 - -0.03 (m, 33H)

【 0 2 7 3 】

(((2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - ((S , E) - 1 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - ヨードアリル) - 6 - (3 - ((トリエチルシリル) オキシ) プロピル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイル) トリス (オキシ)) トリス (t e r t - ブチルジメチルシラン)

【化 2 0 0】



ステップ1 (S w e r n酸化) : D C M (0 . 4 m L) 中のD M S O (0 . 1 9 m L 、 1 . 6 8 5 m m o l) を、D C M (1 m L) 中の塩化オキサリル (D C M 中 2 M 、 0 . 3 5 7 m L 、 0 . 7 1 5 m m o l) に -78°C で添加した。10分後、D C M (1 m L 、 1 m L すぎ液を伴う) 中の化合物 8 E (0 . 1 6 9 g 、 0 . 1 7 9 m m o l) の溶液を -78°C で滴下した。溶液を -40°C に加温し、30分間攪拌した。溶液を -78°C に冷却し、トリエチルアミン (0 . 2 9 9 m L 、 2 . 1 4 5 m m o l) を添加した。反応混合物を 0°C に加温し、H C l (0 . 1 N) を加えた。混合物をD C M で3回抽出した。有機層を合わせ、水で洗浄し、次いでN a ₂ S O ₄ で乾燥させた。濃縮して、アルデヒド (1 7 1 m g 、 1 3 4 % 質量回収) を淡黄色の油状物として得、これをステップ2で直接使用した。

ステップ2 (Wittig 反応) : メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (0.255 g、0.715 mmol) を THF (1.6 mL) に懸濁し、0 °C に冷却した。ブチルリチウム (シクロヘキサン中 2 M、0.349 mL、0.697 mmol) を加え、得られた溶液を 30 分間攪拌した。アルデヒドを THF (1.6 mL) に溶解し、イリド混合物に加えた。完了してから、HCl (0.1 N) を添加し、混合物をヘプタン (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機物を水、続いて重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥した後、濾液を濃縮して、粗化合物 8F (0.155 g、0.217 mmol、122 % 質量回収、PPh₃ でコンタミ) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

10

20

30

40

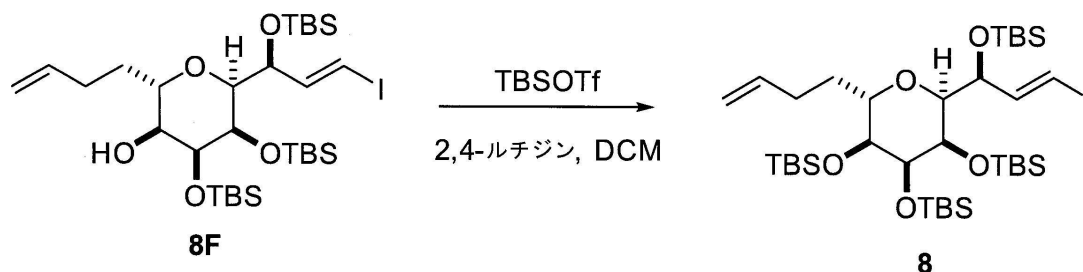
50

= 6.70 (q, J=6.3 Hz, 1H), 6.38 - 6.22 (m, 1H), 5.88- 5.71 (m, 1H), 5.13 - 4.96 (m, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.69 -3.62 (m, 2H), 3.06 - 3.01 (m, 1H), 2.21 - 2.01 (m, 1H), 2.20 - 2.00 (m, 1H), 1.82 - 1.63 (m, 1H), 1.45 - 1.20 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H)

【0274】

(((2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (ブト-3-エン-1-イル) - 6 - ((S, E) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3-ヨードアリル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイル) トリス (オキシ)) トリス (tert-ブチルジメチルシラン)

【化201】



10

20

化合物 8F (0.127 g、0.178 mmol) をジクロロメタン (1.270 mL) に溶解し、0℃に冷却した。2, 4-ジメチルピリジン (0.057 g、0.534 mmol)、次いで tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート (0.049 mL、0.214 mmol) を添加した。3 時間後、追加の 2, 4-ジメチルピリジン (0.4 mL) および tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート (0.1 mL) を添加した。完了したら、重炭酸ナトリウム水溶液を添加し、反応物を 15 分間攪拌した。生成物をヘプタン (3×10 mL) で抽出した。合わせた抽出物を水、HCl (1N、2×10 mL)、および水で洗浄した。Na₂SO₄/MgSO₄ で乾燥させた後、濾液を濃縮して淡黄色の油状物を得、これをカラムクロマトグラフィー (Biotage Ultra カートリッジ、10 g、H/EtOAc) で精製して化合物 8 (141 mg、0.17 mmol、3つのステップ (Swern、Wittig、TBS-保護) で 95%) を得た。

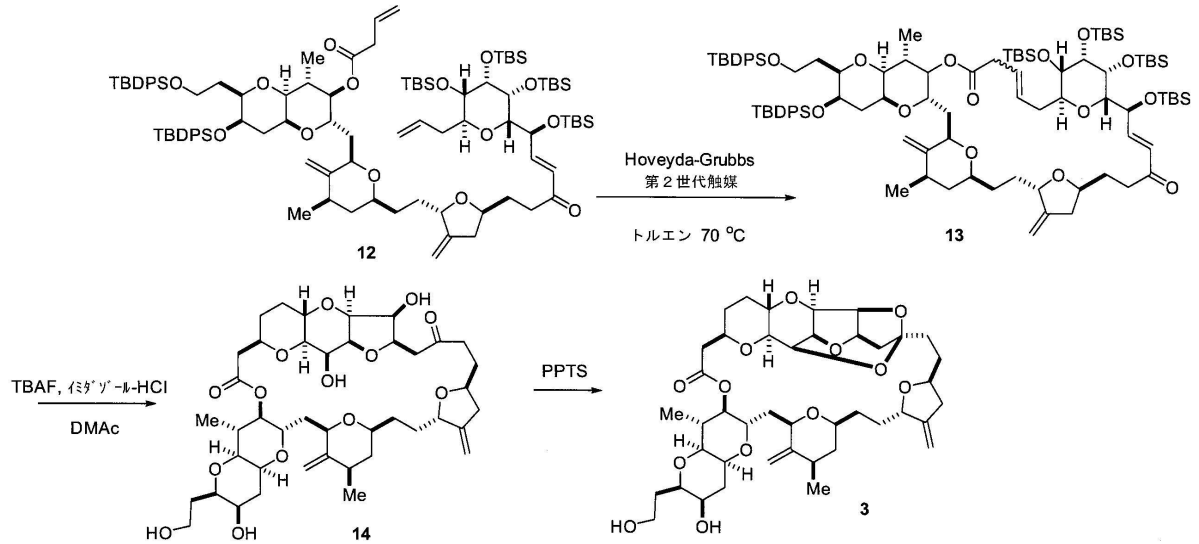
【0275】

実施例 3-閉環オレフィンメタセシスによる C. 3-C. 4 大環状化

ハリコンドリンマクロライド 3 は、以下の順序に従って調製することができる。

30

【化 2 0 2】

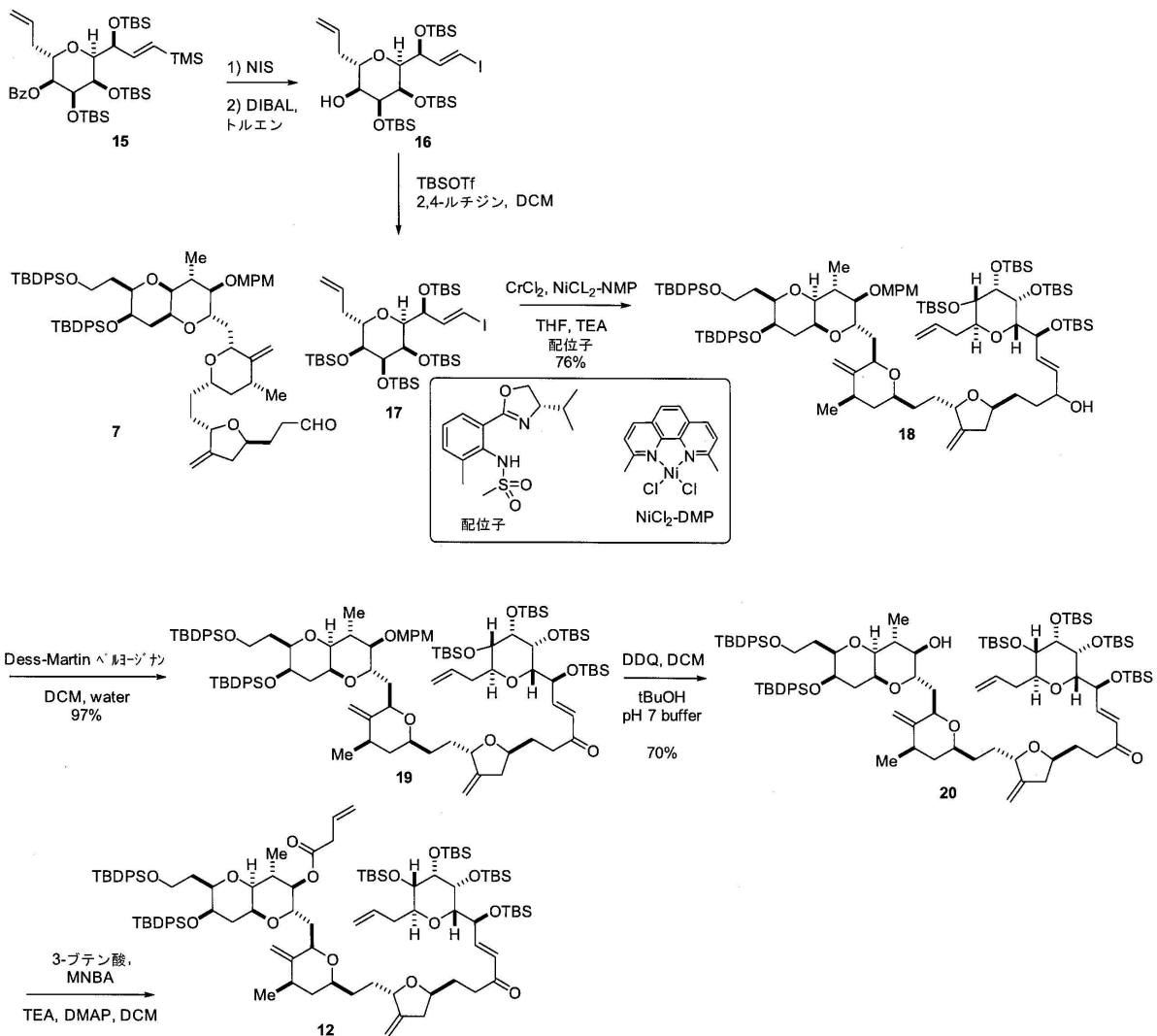


10

【 0 2 7 6】

化合物 1 2 は、以下の順序に従って調製することができる。

【化 2 0 3】



20

30

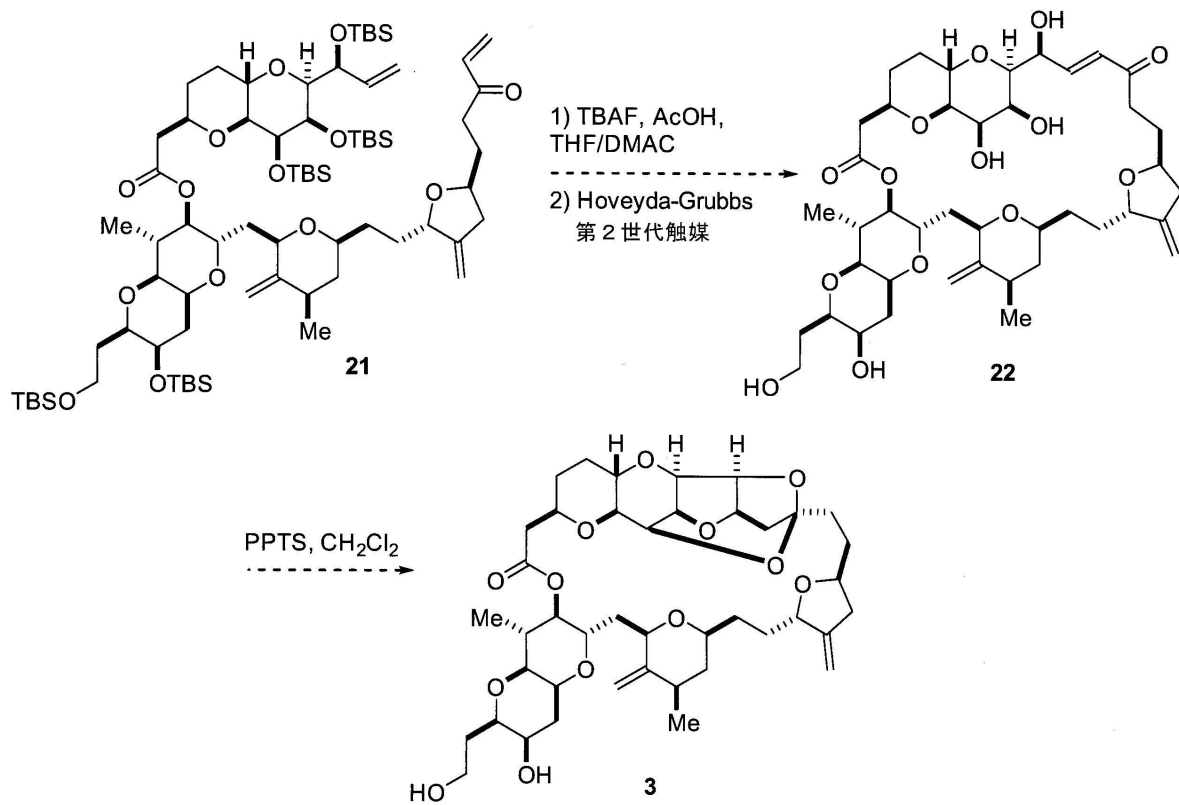
40

【 0 2 7 7】

実施例 4－閉環オレフィンメタセシスによる C. 1 2－C. 1 3 大環状化

50

ハリコンドリンマクロライド 3 は、以下の順序に従って調製することができる。
【化 204】



10

20

【0278】

化合物 21 は、触媒的閉環オレフィンメタセシス（例えば、Hoveyda-Grubbs 第2世代触媒の触媒量）を介して化合物 22 に変換することができる。化合物 22 は、全体的脱保護（例えば、TBAFなどのフッ化物源によるシリル基の除去）の後、化合物 3 に変換することができる。

【0279】

実施例 5－閉環オレフィンメタセシスによる C. 15－C. 16 大環状化

ハリコンドリンマクロライド 3 は、以下の順序に従って調製することができる。

30

23 $\xrightarrow[\text{トルエン, pH 7 buffer}]{\text{TEMPO, NaOCl, NaClO}_2}$ 24

24 $\xrightarrow[\text{1) } \text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2, \text{MeOCH}_2\text{COOH, DCM, } -35 \sim -20^\circ\text{C}]{\text{2) } \text{HCO}_2\text{H, TEA, Pd(PPh}_3)_4, \text{PPh}_3, \text{THF, } 60^\circ\text{C}}$ 25

25 $\xrightarrow[\text{1) TESCl, イミダザール}]{\text{2) DIBAL}}$ 26

26 $\xrightarrow[\text{3) Dess-Martin ペルヨージナン}]{\text{1) TESCl, イミダザール, 2) DIBAL}}$ 27

27 $\xrightarrow[\text{2) アリルBr}]{\text{1) DIBAL}}$ 28

28 $\xrightarrow[\text{3) 80\% aq AcOH}]{\text{1) DIBAL, 2) アリルBr}}$ 29

29 $\xrightarrow[\text{3) 80\% aq AcOH}]{\text{1) DIBAL, 2) アリルBr}}$ 30

30 $\xrightarrow[\text{R = TBDPS}]{\text{1) DIBAL, 2) アリルBr}}$ 31

24 $\xrightarrow[\text{椎名エステル化}]{\text{1) DIBAL, 2) アリルBr}}$ 31

2-((2R, 3S, 3aR, 4aS, 7R, 8aS, 9S, 9aR)-3, 9-ビス(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-((2-((トリエチルシリル)オキシ)ブト-3-エン-1-イル)デカヒドロフロ[3, 2-b]ピラノ[2, 3-e]ピラン-7-イル)酢酸

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound **23** to compound **24**. The reaction conditions are TEMPO, NaOCl, NaClO₂, Tol, pH 7 buffer. Compound **23** is a complex bicyclic molecule with a hydroxyl group, an OTBDPS group, and a TES-protected alcohol. Compound **24** is the product, where the hydroxyl group has been oxidized to a carboxylic acid group (CO₂H).

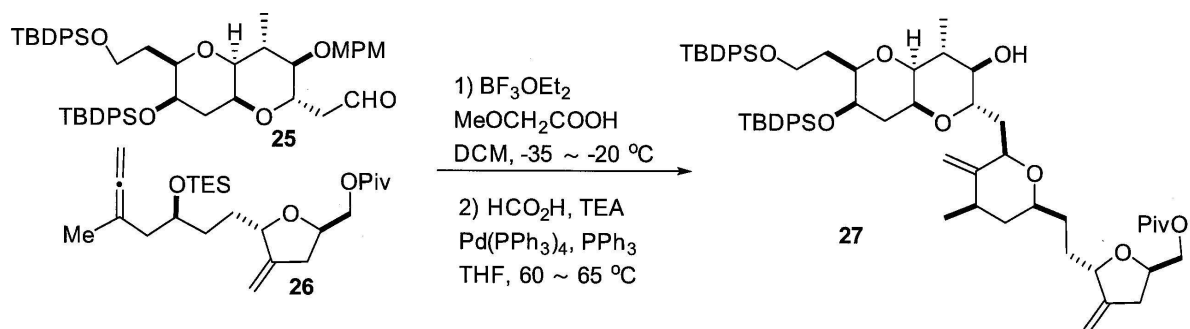
2-((2R, 3S, 3aR, 4aS, 7R, 8aS, 9S, 9aR)-3, 9-bis((tert-butylzefenylsilyl)oxy)-2-((2-((triethylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)decahydrofuro[3, 2-b]pyrano[2, 3-e]pyran-7-yl)ethanol (化合物23、70mg、0.076mmol)およびTEMPO (1.187mg、7.597μmol)を周囲温度でトルエン(2mL)に溶解した。得られた溶液に、pH7リン酸緩衝液(1mL)、水(1mL)中の亜塩素酸ナトリウム(42.9mg、0.38mmol)の溶液および4%漂白剤(水中の次亜塩

素酸ナトリウム溶液) (0.012 mL、7.597 μ mol) をゆっくりと添加した。一晩攪拌した後、反応混合物を重亜硫酸ナトリウム (63.2 mg、0.608 mmol) および水 (5 mL) で処理した。得られた混合物を MTBE (各回 10 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層を 30% NaCl 水溶液 (2.0 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過し、減圧で濃縮し、n-ヘプタン中の酢酸エチルの 25-66% 勾配を溶離液として用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製により、54 mg の目的生成物を白色の泡状固体として得た。¹H NMR (1:1 diastereomeric mixture, 400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.50 - 0.66 (m, 6 H) 0.86 - 1.01 (m, 9 H) 1.05 - 1.17 (m, 18 H) 1.30 - 1.45 (m, 3 H) 1.55 - 1.65 (m, 1.5H) 1.68 - 1.79 (m, 1.5H) 1.87 - 1.99 (m, 1 H) 2.09 - 2.25 (m, 1.5 H) 2.38 (d, J=5.5 Hz, 1 H) 2.94 (dd, J=9.4, 4.3 Hz, 0.5 H) 3.11 (dd, J=9.6, 6.4 Hz, 0.5 H) 3.34 (t, J=4.9 Hz, 0.5 H) 3.46-3.54 (m, 1 H) 3.58 (t, J=4.7 Hz, 0.5 H) 3.62 - 3.78 (m, 2 H) 3.88 (t, J=6.3 Hz, 0.5 H) 3.95 - 4.09 (m, 1 H) 4.16 - 4.25 (m, 2 H) 4.26-4.42 (m, 1.5 H) 4.95 - 5.18 (m, 2 H) 5.71 (m, J=6.3 Hz, 1 H) 7.27 - 7.45 (m, 12 H) 7.64 - 7.77 (m, 8 H)

【0281】

((2R, 5S) - 5 - (2 - ((2S, 4R, 6R) - 6 - ((2S, 3R, 4R, 4aS, 6R, 7R, 8aS) - 7 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 6 - (2 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) エチル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタヒドロピラノ [3, 2-b] ピラン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチル - 5 - メチレンテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル) - 4 - メチレンテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルピバレート

【化207】



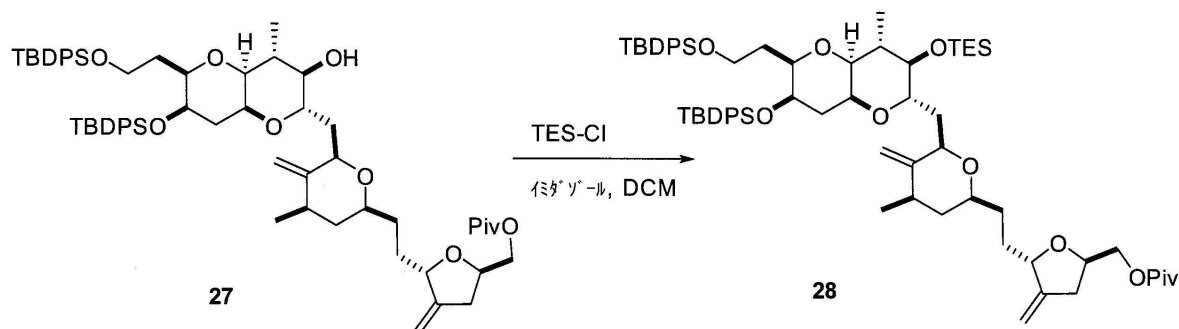
2 - ((2S, 3R, 4R, 4aS, 6R, 7R, 8aS) - 7 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 6 - (2 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) エチル) - 3 - ((4-メトキシベンジル) オキシ) - 4 - メチルオクタヒドロピラノ [3, 2-b] ピラン - 2 - イル) アセトアルデヒド (化合物 25; 340 mg、0.347 mmol) および ((2R, 5S) - 5 - ((S) - 5 - メチル - 3 - ((トリエチルシリル) オキシ) ヘプター - 5, 6 - ジエン - 1 - イル) - 4 - メチレンテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルピバレート (化合物 26; 197 mg、0.452 mmol) のジクロロメタン (10 mL) における溶液を -37 °C に冷却した。メトキシ酢酸 (0.533 mL、6.946 mmol) および BF₃ · OEt₂ (0.132 mL、1.042 mmol) を添加し、得られた溶液を -20 °C から -35 °C の間で 3 時間攪拌した。次いで、反応混合物を飽和 NaHCO₃ (15 mL) で処理し、MTBE (それぞれ 30.3 mL) で 2 回抽出した。有機層を合わせ、30% NaCl 水溶液 (15 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過し、減圧で濃縮し、n-ヘプタン中の酢酸エチルの 20-50% 勾配を溶離液として用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製により、0.367 g の目的生成物と副生成物との混合物を得て、MPM 脱保護を受けた化合物 25 および TES 脱保護を受けた化合物 26 と同定された。さらに精製することなく、混合物を THF (7.5 mL) に溶解した。別の反応器で、Pd(PPh₃)₄ (0.

0.37 g、0.032 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.034 g、0.128 mmol) を THF (2 mL) に溶解し、ギ酸 (0.123 mL、3.204 mmol) およびトリエチルアミン (0.447 mL、3.204 mmol) で処理した。得られた溶液を上記で調製した基質溶液に添加した。60 から 65 °C で 20 時間攪拌した後、反応混合物を MTBE (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) および 30% NaCl 水溶液 (5 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧で濃縮した。残渣を、溶離液として n-ヘプタン中の酢酸エチルの 20-100% 勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、98 mg の目的生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.01 (s, 9 H) 1.05 (s, 9 H) 1.10 (d, J=6.3 Hz, 3 H) 1.13 (d, J=7.8 Hz, 3 H) 1.20 (s, 9 H) 1.28 - 1.37 (m, 1 H) 1.45 - 1.73 (m, 8 H) 1.77 - 1.85 (m, 1H) 1.91 - 2.15 (m, 5 H) 2.24 - 2.33 (m, 1 H) 2.37 - 2.47 (m, 1 H) 2.63 - 2.74 (m, 1 H) 3.22 (t, J=2.5 Hz, 1 H) 3.29 - 3.38 (m, 1 H) 3.49 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 3.55 - 3.64 (m, 2 H) 3.68 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 3.72 - 3.82 (m, 3 H) 3.91 (t, J=5.9 Hz, 1 H) 4.01 (dd, J=11.7, 4.7 Hz, 1 H) 4.05 - 4.10 (m, 1 H) 4.13 (dd, J=11.7, 4.7 Hz, 1 H) 4.22 - 4.34 (m, 1 H) 4.41 - 4.52 (m, 1 H) 4.77 - 4.84 (m, 2 H) 4.90 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 4.99 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.28 - 7.44 (m, 12 H) 7.60 (dq, J=8.1, 1.5 Hz, 4 H) 7.66 - 7.69 (m, 2 H) 7.75 - 7.78 (m, 2 H)

【0282】

((2R, 5S) - 5 - (2 - ((2S, 4R, 6R) - 6 - (((2S, 3R, 4S, 4aS, 6R, 7R, 8aS) - 7 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 6 - (2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) エチル) - 4-メチル-3 - ((トリエチルシリル) オキシ) オクタヒドロピラノ [3, 2-b] ピラン-2-イル) メチル) - 4-メチル-5-メチレンテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) エチル) - 4-メチレンテトラヒドロフラン-2-イル) メチルピバレート

【化208】



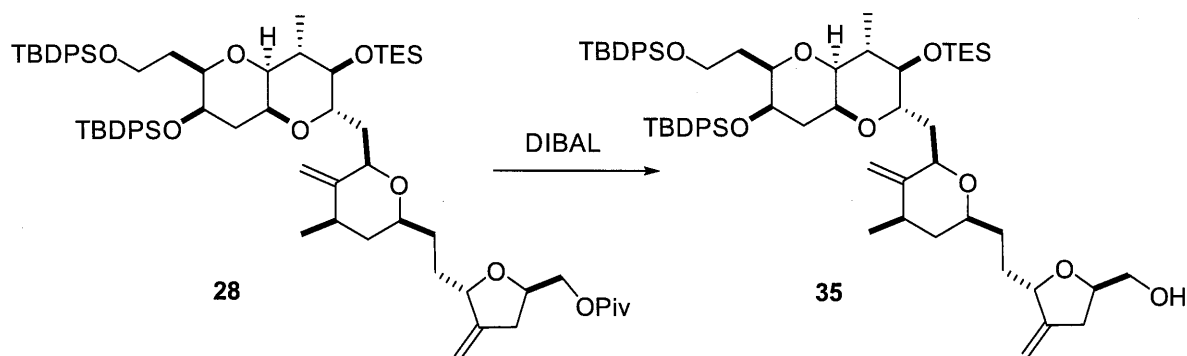
((2R, 5S) - 5 - (2 - ((2S, 4R, 6R) - 6 - (((2S, 3R, 4R, 4aS, 6R, 7R, 8aS) - 7 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 6 - (2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) エチル) - 3-ヒドロキシ-4-メチルオクタヒドロピラノ [3, 2-b] ピラン-2-イル) メチル) - 4-メチル-5-メチレンテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) エチル) - 4-メチレンテトラヒドロフラン-2-イル) メチルピバレート (化合物 27: 98 mg、0.093 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、イミダゾール (31.5 mg、0.463 mmol) およびクロロトリエチルシラン (0.047 mL、0.278 mmol) にて周囲温度で処理した。15 時間後、反応を飽和 NH₄Cl 水溶液 (27% (w/v)) (10 mL) で停止した。得られた混合物を MTBE (20 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層を 30% NaCl 水溶液 (5.0 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過し、減圧で濃縮し、n-ヘプタン中の酢酸エチルの 10-50% 勾配を溶離液として用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製により、94 mg の目的生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.65 (q, J=7.8 Hz, 6 H) 0.97 (t, J=7.8 Hz

, 9 H) 1.02 (s, 9 H) 1.04 (s, 9 H) 1.06 - 1.10 (m, 6 H) 1.20 (s, 9 H) 1.44 - 1.52 (m, 2 H) 1.58 - 1.68 (m, 4H) 1.71 - 1.84 (m, 3 H) 1.85 - 2.01 (m, 2 H) 2.07 - 2.23 (m, 2 H) 2.35 - 2.45 (m, 1 H) 2.63 - 2.75 (m, 1 H) 3.18 - 3.28 (m, 2 H) 3.43 - 3.51 (m, 2 H) 3.57 - 3.61 (m, 2 H) 3.64 - 3.72 (m, 1 H) 3.74 - 3.85 (m, 3 H) 4.01 (dd, J=11.7, 4.7Hz, 1 H) 4.12 (dd, J=11.3, 5.1 Hz, 1 H) 4.23 - 4.31 (m, 1 H) 4.39 - 4.47 (m, 1H) 4.78 (s, 1 H) 4.84 (br. s., 1 H) 4.86 (br. s., 1 H) 4.97 (s, 1 H) 7.29 - 7.44 (m, 12 H) 7.61 - 7.71 (m, 8 H)

【0283】

((2R, 5S) - 5 - (2 - ((2S, 4R, 6R) - 6 - (((2S, 3R, 4S, 4aS, 6R, 7R, 8aS) - 7 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 6 - (2 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) エチル) - 4 - メチル - 3 - ((トリエチルシリル) オキシ) オクタヒドロピラノ [3, 2-b] ピラン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチル - 5 - メチレンテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) エチル) - 4 - メチレンテトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノール

【化209】

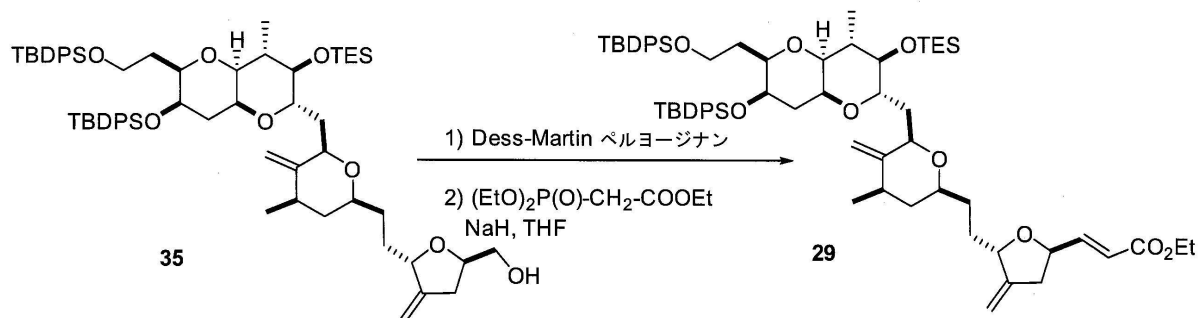


((2R, 5S) - 5 - (2 - ((2S, 4R, 6R) - 6 - (((2S, 3R, 4S, 4aS, 6R, 7R, 8aS) - 7 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 6 - (2 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) エチル) - 4 - メチル - 3 - ((トリエチルシリル) オキシ) オクタヒドロピラノ [3, 2-b] ピラン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチル - 5 - メチレンテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) エチル) - 4 - メチレンテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルピバレート (化合物 28; 94 mg, 0.08 mmol) は、ジクロロメタン (3.0 mL) に溶解し、-78℃に冷却した。この温度で、トルエン中の DIBAL (1.0 M, 0.24 mL) を入れた。-65℃から -78℃で 1 時間攪拌した後、反応混合物を MeOH (0.5 mL) およびロッシェル塩溶液 (5.0 mL) で処理した。得られた混合物を周囲温度に温め、MTBE (15 mL) で抽出した。有機層を 30% NaCl 水溶液 (5.0 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過し、減圧で濃縮して目的生成物 (86 mg) を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.65 (q, J=8.1 Hz, 6 H) 0.97 (t, J=7.8 Hz, 9 H) 1.02 (s, 9 H) 1.04 (s, 9 H) 1.06 - 1.10 (m, 6 H) 1.45 - 1.52 (m, 2 H) 1.58 - 1.69 (m, 4 H) 1.72 - 1.83 (m, 3 H) 1.83 - 1.98 (m, 3 H) 2.09 - 2.25 (m, 2 H) 2.37 - 2.46 (m, 1 H) 2.56 - 2.65 (m, 1 H) 3.18 - 3.27 (m, 2 H) 3.43 - 3.53 (m, 3 H) 3.55 - 3.64 (m, 3 H) 3.65 - 3.72 (m, 1 H) 3.74 - 3.85 (m, 1 H) 4.10 - 4.21 (m, 1 H) 4.37 - 4.44 (m, 1 H) 4.78 (s, 1 H) 4.84 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 4.86 (s, 1 H) 4.97 (d, J=2.3 Hz, 1H) 7.30 - 7.42 (m, 12 H) 7.61 - 7.71 (m, 8 H)

【0284】

(E) - エチル 3 - ((2R, 5S) - 5 - (2 - ((2S, 4R, 6R) - 6 - (((2S, 3R, 4S, 4aS, 6R, 7R, 8aS) - 7 - (tert-ブチルジフェ

ニルシリル) オキシ) - 6 - (2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) エチル) - 4 - メチル - 3 - ((トリエチルシリル) オキシ) オクタヒドロピラノ [3, 2-b] ピラン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチル - 5 - メチレンテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) エチル) - 4 - メチレンテトラヒドロフラン - 2 - イル) アクリラート
【化 2 1 0】



10

((2R, 5S) - 5 - (2 - ((2S, 4R, 6R) - 6 - ((2S, 3R, 4S, 4aS, 6R, 7R, 8aS) - 7 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 6 - (2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) エチル) - 4 - メチル - 3 - ((トリエチルシリル) オキシ) オクタヒドロピラノ [3, 2-b] ピラン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチル - 5 - メチレンテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) エチル) - 4 - メチレンテトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノール (化合物 35; 86 mg, 0.079 mmol) のジクロロメタン (3.0 mL) での周囲温度の溶液に、重炭酸ナトリウム (26.6 mg, 0.316 mmol) および Dess-Martin ペルヨージナン (50.3 mg, 0.119 mmol) を添加した。2 時間攪拌後、反応混合物を MTBE (20 mL) で希釈し、飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (10 mL) および水 (5.0 mL) で処理した。得られた混合物を周囲温度で 0.5 時間攪拌し、層を分離した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) で 2 回および 30% NaCl 水溶液 (5.0 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過し、続いて減圧で濃縮して、油状の目的生成物 ((2R, 5S) - 5 - (2 - ((2S, 4R, 6R) - 6 - ((2S, 3R, 4S, 4aS, 6R, 7R, 8aS) - 7 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 6 - (2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) エチル) - 4 - メチル - 3 - ((トリエチルシリル) オキシ) オクタヒドロピラノ [3, 2-b] ピラン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチル - 5 - メチレンテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) エチル) - 4 - メチレンテトラヒドロフラン - 2 - カルバルデヒド、80 mg) が得られた。さらに精製することなく、粗生成物を THF (4.0 mL) に溶解し、0℃に冷却した。別の反応フラスコで、エチル 2 - (ジエトキシホスホリル) アセタート (73.7 μL, 0.368 mmol) を THF (2.7 mL) に溶解し、0℃に冷却し、60% 水素化ナトリウム (13.26 mg, 0.332 mmol) で処理した。0℃で 20 分後、得られた溶液を出発物質反応器に加えた。30 分後、飽和 NH₄Cl 水溶液 (27% (w/v)) (8.0 mL)、水 (2.8 mL) および MTBE (20 mL) を添加し、得られた混合物を周囲温度まで温めた。層を分離し、水層を MTBE (12 mL) で抽出した。合わせた有機層を 30% NaCl 水溶液 (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過し、減圧で濃縮し、溶離液として n-ヘプタン中の酢酸エチルの 20 - 50% 勾配を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製により、71 mg の目的生成物 (化合物 29) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.65 (q, J=8.1 Hz, 6 H) 0.97 (t, J=8.2 Hz, 9 H) 1.02 (s, 9 H) 1.04 (s, 9 H) 1.06 - 1.10 (m, 6 H) 1.45 - 1.52 (m, 2 H) 1.57 - 1.70 (m, 5 H) 1.72 - 1.83 (m, 3 H) 1.83 - 1.98 (m, 2 H) 2.08 - 2.23 (m, 2 H) 2.38 - 2.47 (m, 1 H) 2.76 - 2.86 (m, 1 H) 3.18 - 3.28 (m, 2 H) 3.43 - 3.51 (m, 2 H) 3.56 - 3.62 (m, 2 H) 3.64 - 3.71 (m, 1 H) 3.73 - 3.85 (m, 3

20

30

40

50

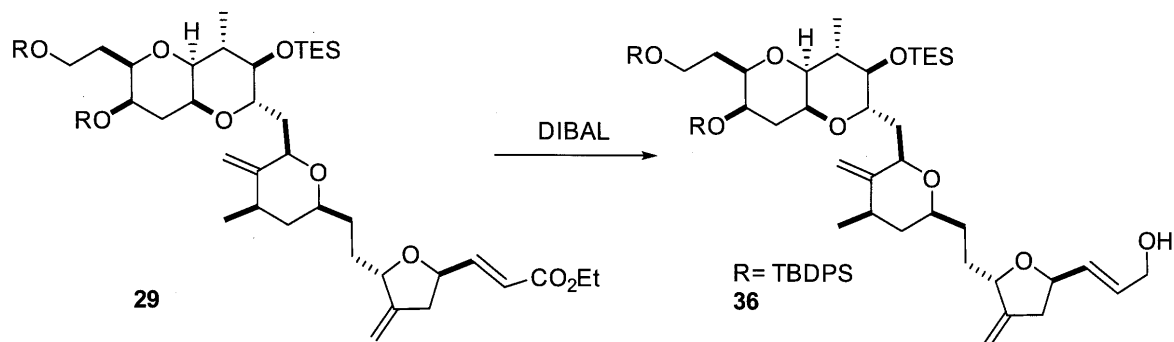
H) 4.19 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 4.40 - 4.47(m, 1 H) 4.60 - 4.69 (m, 1 H) 4.78 (s, 1 H) 4.86 (s, 2 H) 4.98 (d, J=2.0 Hz, 1H) 6.00 (dd, J=15.6, 1.6 Hz, 1 H) 6.87 (dd, J=15.6, 5.1 Hz, 1 H) 7.30 - 7.42(m, 12 H) 7.61 - 7.71 (m, 8 H)

【0285】

(E) - 3 - ((2 R, 5 S) - 5 - (2 - ((2 S, 4 R, 6 R) - 6 - ((2 S, 3 R, 4 S, 4 a S, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 6 - (2 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) エチル) - 4 - メチル - 3 - ((トリエチルシリル) オキシ) オクタヒドロピラノ [3, 2-b] ピラン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチル - 5 - メチレンテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル) - 4 - メチレンテトラヒドロフラン - 2 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オール

10

【化211】



20

(E) - エチル 3 - ((2 R, 5 S) - 5 - (2 - ((2 S, 4 R, 6 R) - 6 - ((2 S, 3 R, 4 S, 4 a S, 6 R, 7 R, 8 a S) - 7 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 6 - (2 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) エチル) - 4 - メチル - 3 - ((トリエチルシリル) オキシ) オクタヒドロピラノ [3, 2-b] ピラン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチル - 5 - メチレンテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル) - 4 - メチレンテトラヒドロフラン - 2 - イル) アクリラート (化合物 29 ; 71 mg, 0.061 mmol) のジクロロメタン (4 mL) での -78 °C の溶液に、DIBAL-H のトルエンでの溶液 (1.0 M, 0.246 mL, 0.246 mmol) を添加した。-65 から -78 °C で 1 時間攪拌した後、反応混合物を MeOH (0.5 mL) およびロッシェル塩溶液 (5.0 mL) で処理した。得られた混合物を周囲温度に温め、MTBE (15 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層を 30% NaCl 水溶液 (5.0 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過し、減圧で濃縮して目的生成物 (化合物 36、68 mg) を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.65 (q, J=8.1 Hz, 6 H) 0.97 (t, J=8.2 Hz, 9 H) 1.02 (s, 9 H) 1.04 (s, 9 H) 1.06 - 1.10 (m, 6 H) 1.45 - 1.52 (m, 2 H) 1.57 - 1.70 (m, 4 H) 1.72 - 1.83(m, 3 H) 1.84 - 1.98 (m, 2 H) 2.08 - 2.22 (m, 2 H) 2.34 - 2.42 (m, 1 H) 2.68 - 2.76 (m, 1 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.43 - 3.50 (m, 2 H) 3.56 - 3.62 (m, 2 H) 3.64 - 3.71 (m, 1 H) 3.73 - 3.85 (m, 3 H) 4.14 (br s, 2 H) 4.40 - 4.43 (m, 1 H) 4.49 (q, J=6.6 Hz, 1 H) 4.78 (s, 1 H) 4.83 (d, J=1.9 Hz, 1 H) 4.86 (s, 1 H) 4.97 (d, J=1.9 Hz, 1 H) 5.70 - 5.76 (m, 1 H) 5.83 - 5.89 (m, 1 H) 7.30 - 7.43 (m, 12 H) 7.61 - 7.72 (m, 8 H)

30

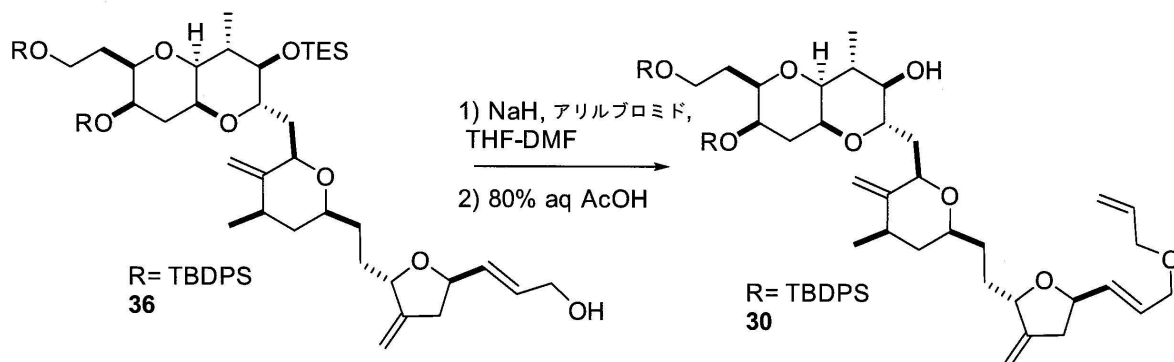
40

【0286】

(((2 R, 3 R, 4 a S, 6 S, 7 R, 8 S, 8 a S) - 6 - (((2 R, 4 R, 6 S) - 6 - (2 - ((2 S, 5 R) - 5 - (E) - 3 - (アリルオキシ) プロプ - 1 - エン - 1 - イル) - 3 - メチレンテトラヒドロフラン - 2 - イル) エチル) - 4 - メチル - 3 - メチレンテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) メチル) - 2 - (2 - (tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) エチル) - 8 - メチル - 7 - ((トリエチルシリル) オキシ) エチル) - 8 - メチル - 7 - ((トリエチルシリル) オキシ) エチル) - 8 - メチル - 7 - ((トリエチルシリル) オキシ) エチル)

50

ル) オキシ) オクタヒドロピラノ [3, 2-b] ピラン-3-イル) オキシ) (tert-ブチル) ジフェニルシラン
【化 2 1 2】



10

(E)-3-((2R, 5S)-5-(2-((2S, 4R, 6R)-6-(((2S, 3R, 4S, 4aS, 6R, 7R, 8aS)-7-(tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)-6-(2-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)ethyl)-4-methyl-3-((triethylsilyl)oxy)octahydro-pyran[3, 2-b]pyran-2-yl)methyl)-4-methyl-5-methylenetetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethyl)-4-methylenetetrahydrofuran-2-yl)prop-1-en-1-yl)oxy-3-methylenetetrahydrofuran-2-yl)ethyl)-4-methyl-3-methylenetetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl)-2-(2-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)ethyl)-8-methyl-7-((triethylsilyl)oxy)octahydro-pyran[3, 2-b]pyran-3-yl)oxy(tert-butyl)diphenylsilane (72 mg) を、酢酸 (4.0 mL) に溶解し、周囲温度で水 (1.0 mL) で処理した。5 時間後、反応混合物を減圧で濃縮した。得られた残渣を、溶離液として n-ヘプタン中の酢酸エチルの 20-33% 勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、54 mg の目的生成物 (化合物 30) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.00 (s, 9 H) 1.04 - 1.06 (m, 9 H) 1.08 - 1.15 (m, 6 H) 1.45 - 1.76 (m, 11 H) 1.80 (br. s., 1 H) 1.91 - 2.15 (m, 5 H) 2.24 - 2.34 (m, 1 H) 2.36 - 2.45 (m, 1 H) 2.67 - 2.76 (m, 1 H) 3.22 (br. s., 1 H) 3.33 (br. s., 1 H) 3.49 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 3.55 - 3.65 (m, 2 H) 3.68 (br. s., 1 H) 3.72 - 3.83 (m, 3 H) 3.91 (t, J=5.9 Hz, 1 H) 3.95 - 3.99 (m, 4 H) 4.07 (q, J=5.6 Hz, 1 H) 4.41 - 4.53 (m, 2 H) 4.81 (br. s., 1 H) 4.81 - 4.84 (m, 1 H) 4.88 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 4.98 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 5.18 (d, J=10.2 Hz, 1 H) 5.27 (dd, J=17.2, 1.6 Hz, 1 H) 5.73 (dd, J=16.0, 5.1 Hz, 1 H) 5.79 (dd, J=15.2, 5.1 Hz, 1 H) 5.85 - 5.97 (m, 1 H) 7.30 - 7.43 (m, 12 H) 7.57 - 7.79 (m, 8 H)

20

30

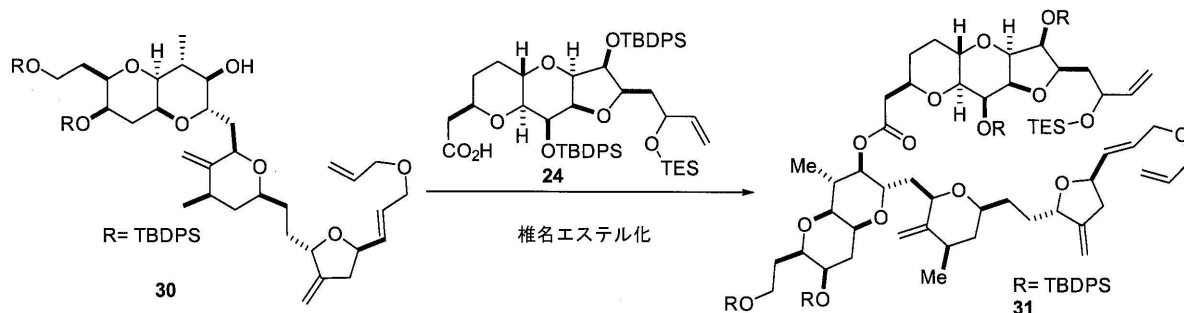
40

【0 2 8 7】

50

(2S, 3R, 4S, 4aS, 6R, 7R, 8aS) - 2 - (((2R, 4R, 6S) - 6 - (2 - ((2S, 5R) - 5 - (E) - 3 - (アリルオキシ) プロプ-1-エン-1-イル) - 3-メチレンテトラヒドロフラン-2-イル) エチル) - 4-メチル-3-メチレンテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メチル) - 7 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 6 - (2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) エチル) - 4-メチルオクタヒドロピラノ [3, 2-b] ピラン-3-イル 2 - ((2R, 3S, 3aR, 4aS, 7R, 8aS, 9S, 9aR) - 3, 9-ビス ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - (2 - ((トリエチルシリル) オキシ) ブト-3-エン-1-イル) デカヒドロフロ [3, 2-b] ピラノ [2, 3-e] ピラン-7-イル) アセタート

【化 2 1 3】

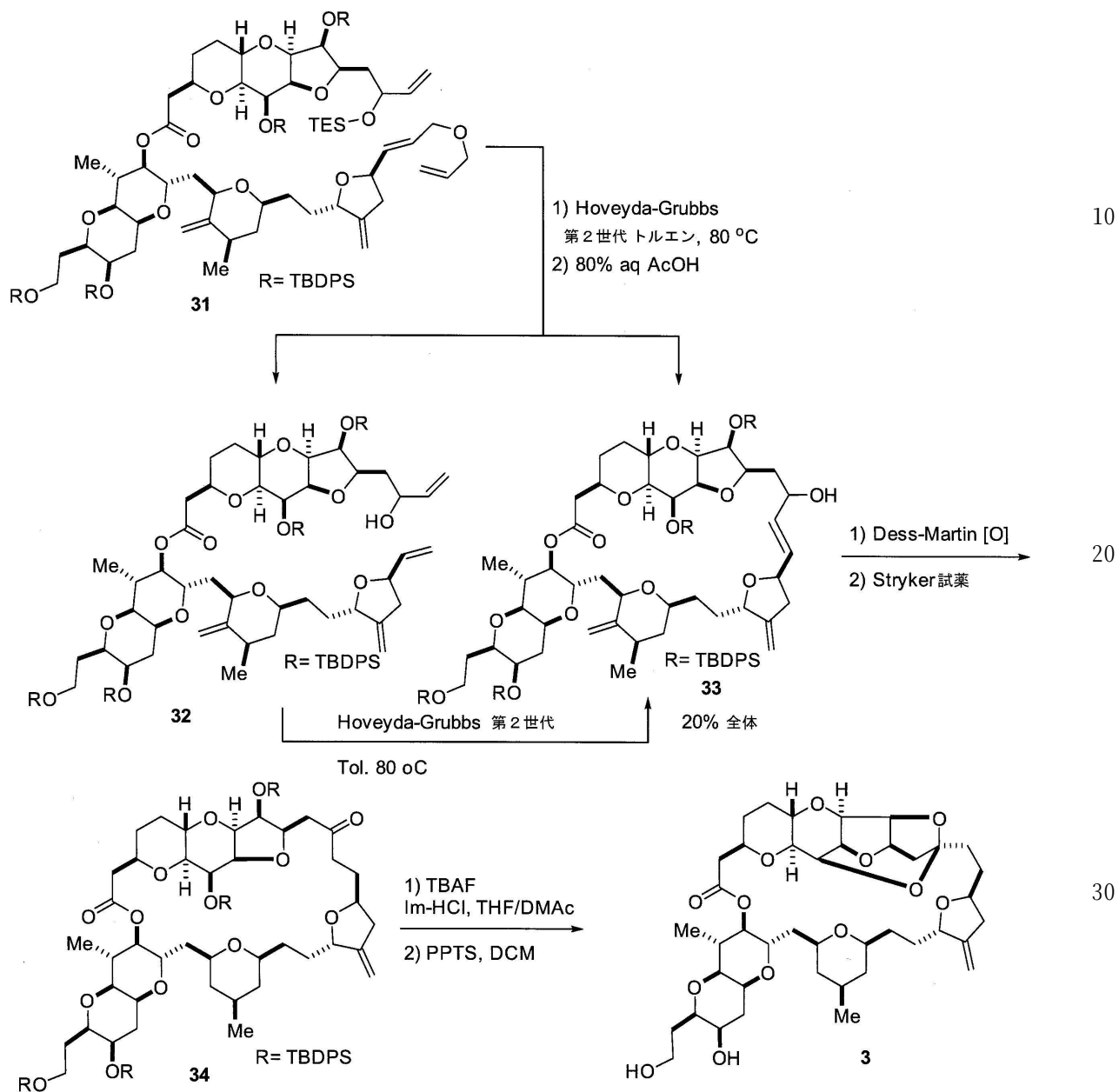


2 - ((2R, 3S, 3aR, 4aS, 7R, 8aS, 9S, 9aR) - 3, 9-ビス ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - (2 - ((トリエチルシリル) オキシ) ブト-3-エン-1-イル) デカヒドロフロ [3, 2-b] ピラノ [2, 3-e] ピラン-7-イル) 酢酸 (化合物 24、66 mg、0.071 mmol) のジクロロメタン (2 mL) での周囲温度の溶液に、TEA (0.022 mL、0.156 mmol)、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物 (26.8 mg、0.078 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (3.17 mg、0.026 mmol) を添加した。10 分後、得られた溶液を、(2S, 3R, 4R, 4aS, 6R, 7R, 8aS) - 2 - (((2R, 4R, 6S) - 6 - (2 - ((2S, 5R) - 5 - (E) - 3 - (アリルオキシ) プロプ-1-エン-1-イル) - 3-メチレンテトラヒドロフラン-2-イル) エチル) - 4-メチル-3-メチレンテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メチル) - 7 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 6 - (2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) エチル) - 4-メチルオクタヒドロピラノ [3, 2-b] ピラン-3-オール (化合物 30、54 mg、0.052 mmol) のジクロロメタン (1.0 mL) での溶液に添加した。一晚攪拌した後、反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (5.0 mL) で処理した。得られた混合物を 30 分間攪拌し、MTBE (各 10 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層を 30% NaCl 水溶液 (5.0 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過し、減圧で濃縮し、溶離液として n-ヘプタン中の酢酸エチルの 10-33% 勾配を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製により、87 mg の目的生成物 (化合物 31) を得た。¹H NMR (1:1 diastereomeric mixture, 400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.46 - 0.62 (m, 6 H) 0.83 - 0.98 (m, 12 H) 1.00 (s, 9 H) 1.06 (s, 9 H) 1.07 - 1.15 (m, 6 H) 1.25 - 2.04 (m, 19 H) 2.08-2.24 (m., 2.5 H) 2.32 - 2.44 (m, 1.5 H) 2.66 - 2.76 (m, 1 H) 2.86 - 2.96 (m, 1 H) 3.22 - 3.28 (m, 1 H) 3.37-3.42 (m, 0.5 H) 3.46 - 3.71 (m, 6.5 H) 3.73 - 3.86 (m, 4 H) 3.93 - 4.00 (m, 4H) 4.05 - 4.23 (m., 3 H) 4.27 - 4.34 (m, 1 H) 4.40 - 4.46 (m, 1 H) 4.49 (q, J=6.4 Hz, 1 H) 4.58 - 4.68 (m, 1 H) 4.70 (s, 1 H) 4.76 (s, 1 H) 4.84 (br. s., 1H) 4.90 - 5.14 (m, 2 H) 4.95 - 4.97 (m, 1 H) 5.17 (d, J=10.6 Hz, 1 H) 5.27 (dd, J=17.4, 1.8 Hz, 1 H) 5.59 - 5.70 (m, 1 H) 5.73 (dd, J=15.6, 5.1 Hz, 1 H) 5.80 (dd, J=15.6, 5.1 Hz, 1 H) 5.84 - 5.97 (m, 1 H) 7.27 - 7.43 (m, 24 H) 7.55 - 7.79 (m, 16H)

【0288】

化合物 31 は、以下の順序に従って化合物 3 に変換することができる：

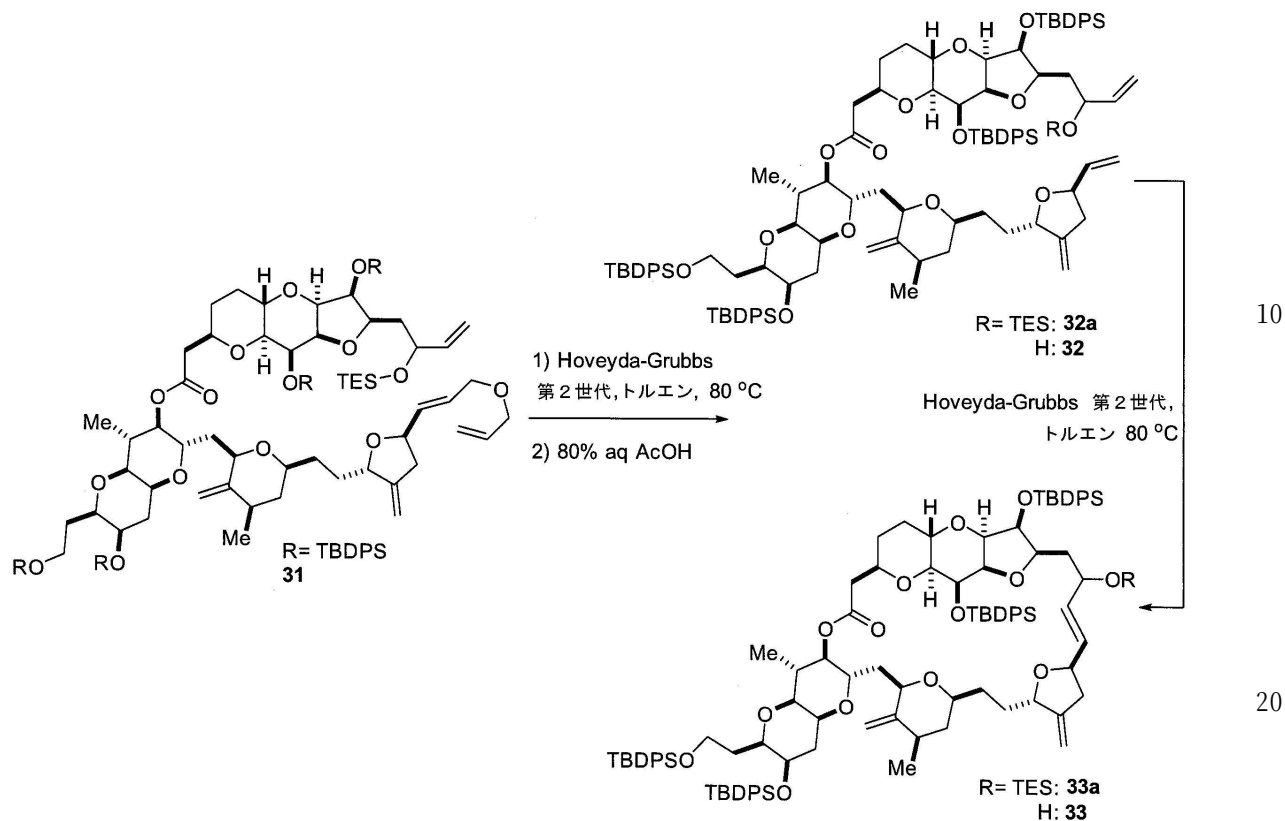
【化214】



【0289】

閉環オレフィンメタセシス

【化 2 1 5】



(2S, 3R, 4S, 4aS, 6R, 7R, 8aS) - 2 - (((2R, 4R, 6S) - 6 - (2 - ((2S, 5R) - 5 - ((E) - 3 - (アリルオキシ) プロプ-1-エン-1-イル) - 3-メチレンテトラヒドロフラン-2-イル) エチル) - 4-メチル-3-メチレンテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メチル) - 7 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 6 - (2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) エチル) - 4-メチルオクタヒドロピラノ [3, 2-b] ピラン-3-イル 2 - ((2R, 3S, 3aR, 4aS, 7R, 8aS, 9S, 9aR) - 3, 9-ビス ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - (2 - ((トリエチルシリル) オキシ) ブト-3-エン-1-イル) デカヒドロフロ [3, 2-b] ピラノ [2, 3-e] ピラン-7-イル) アセタート (化合物 31, 87mg, 0.044mmol) のトルエン (61mL) での 80 °C の溶液に、キノン (4.8mg, 0.044mmol) および Hoveyda-Grubbs 第2世代触媒 (5.59mg, 8.891μmol) のトルエン (10mL) での溶液を添加した。80 °C で 8 時間攪拌した後、反応混合物を周囲温度に冷却し、DMSO (0.063mL, 0.889mmol) で処理した。得られた溶液を一晩攪拌し、減圧濃縮した。溶離液として n-ヘプタン中の酢酸エチルの 20-33% 勾配を用いた残渣のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、目的生成物 (化合物 33a) および化合物 32a の 71mg の混合物を得た: MS m/z 1908.0 および 1936.0 [M+Na]⁺。この混合物を周囲温度で THF (2.0mL) に溶解した。この溶液に、酢酸 (3.2mL) および水 (0.8mL) を添加した。周囲温度で 3 時間攪拌した後、得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を、n-ヘプタン中の酢酸エチルの 10-33% 勾配を溶離剤として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 33 および化合物 32 の混合物 46mg を得た。混合物をジクロロメタン (45mL) に溶解し、還流下 (45 °C の油浴) で Hoveyda-Grubbs 第2世代触媒 (2.91mg, 4.63μmol) で 15 時間処理した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧濃縮した。溶離液として n-ヘプタン中の酢酸エチルの 15-33% 勾配を使用して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、15mg の目的生成物 (化合物 33) を得た。¹H

NMR (major isomer, 400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.99 - 1.10 (m, 42 H) 1.25-2.27 (m, 19 H) 2.32-2.42 (m, $J=7.4$ Hz, 3 H) 2.45 - 2.51 (m, 1 H) 2.55 (dd, $J=14.9$, 3.1 Hz, 1 H) 2.69 - 2.79 (m, 1 H) 2.85(t, $J=9.0$ Hz, 1 H) 3.17 - 3.27 (m, 1 H) 3.33 - 3.55 (m, 4 H) 3.59 - 3.81 (m, 11H) 3.87 - 3.95 (m, 1 H) 4.15 (dd, $J=8.6$, 3.9 Hz, 1 H) 4.29 - 4.39 (m, 2 H) 4.41- 4.48 (m, 1 H) 4.49 - 4.55 (m, 1 H) 4.58 - 4.67 (m, 2 H) 4.76 (s, 1 H) 4.83(s, 1 H) 4.92 (br. s., 2 H) 5.77 (ddd, $J=15.6$, 7.6, 1.4 Hz, 1 H) 6.31 (dd, $J=15.4$, 4.5 Hz, 1 H) 7.30 - 7.43 (m, 24 H) 7.58 - 7.77 (m, 16 H)

【0290】

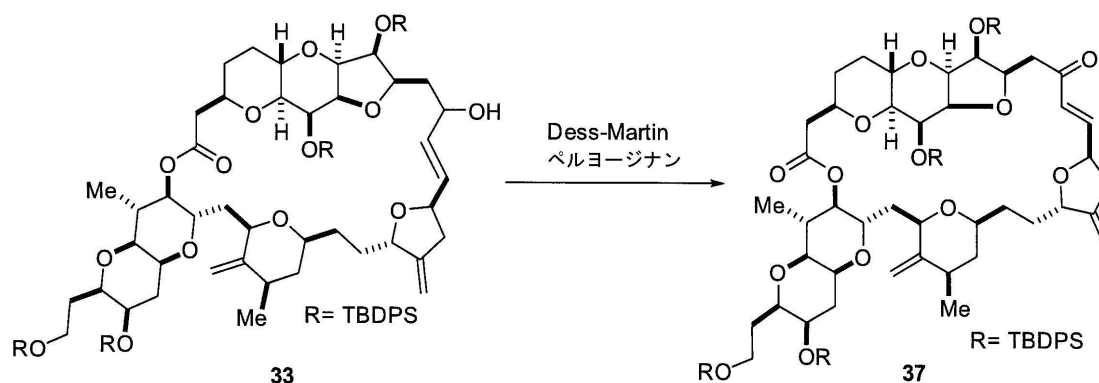
(2S, 3R, 4S, 4aS, 6R, 7R, 8aS) - 7 - ((tert-butylジフェニルシリル) オキシ) - 6 - (2 - ((tert-butylジフェニルシリル) オキシ) エチル) - 4 - メチル - 2 - (((2R, 4R, 6S) - 4 - メチル - 3 - メチレン - 6 - (2 - ((2S, 5R) - 3 - メチレン - 5 - ビニルテトラヒドロフラン - 2 - イル) エチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) メチル) オクタヒドロピラノ [3, 2-b] ピラン - 3 - yl) 2 - ((2R, 3S, 3aR, 4aS, 7R, 8aS, 9S, 9aR) - 3, 9 - ビス ((tert-butylジフェニルシリル) オキシ) - 2 - (2 - ヒドロキシブト - 3 - エン - 1 - イル) デカヒドロフロ [3, 2-b] ピラノ [2, 3-e] ピラン - 7 - イル) アセタート

^1H NMR (compound 32, 400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.00-1.11 (m, 42 H) 1.25 - 2.03 (m, 19 H) 2.12 - 2.22 (m, 2 H) 2.33 - 2.42 (m, 2 H) 2.72 (ddd, $J=15.3$, 6.7, 1.8 Hz, 1 H) 2.95 (dd, $J=9.8$, 4.3 Hz, 1 H) 3.24(dd, $J=5.7$, 3.7 Hz, 1 H) 3.47 - 3.56 (m, 3 H) 3.59 - 3.69 (m, 5 H) 3.72 - 3.80(m, 3 H) 3.81 - 3.88 (m, 1 H) 3.99 - 4.08 (m, 1 H) 4.10 - 4.20 (m, 2 H) 4.25(dd, $J=6.3$, 4.3 Hz, 1 H) 4.41 - 4.50 (m, 2 H) 4.67 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 4.72 (s, 1 H) 4.78 (s, 1 H) 4.85 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 4.96 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 5.04 (d, $J=10.2$ Hz, 1 H) 5.10 (d, $J=10.2$ Hz, 1 H) 5.16 (d, $J=16.8$ Hz, 1 H) 5.23 (d, $J=17.2$ Hz, 1 H) 5.72 (ddd, $J=16.9$, 10.6, 6.1 Hz, 1 H) 5.84 (ddd, $J=17.0$, 10.4, 6.3 Hz, 1 H) 7.27 - 7.45 (m, 24 H) 7.56 - 7.78 (m, 16 H)

【0291】

化合物 37

【化216】



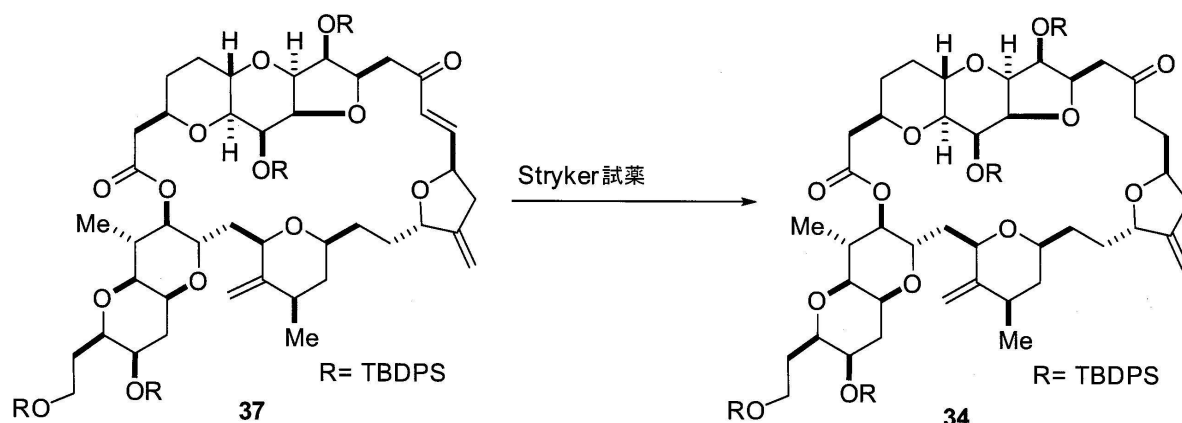
化合物 33 (25.5 mg, 0.015 mmol) を周囲温度でジクロロメタン (1.0 ml) に溶解した。重炭酸ナトリウム (12.3 mg, 0.146 mmol) および Dess-Martin ペルヨージナン (18.6 mg, 0.044 mmol) を添加し、得られた混合物を周囲温度で一晩攪拌した。MTBE (10.0 ml)、水 (2.0 ml) および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (5 ml) を添加した。得られた混合物を周囲温度で 30 分にわたって攪拌した。有機層を分離し、30% NaCl 水溶液 (3.0 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過し、減圧で濃縮し、*n*-ヘプタン中の酢酸エチルの 10-33% 勾配を溶離剤として用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる

精製により、17 mg の目的生成物（化合物 37）を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.97 - 1.17 (m, 42 H) 1.28 - 2.25 (m, 20 H) 2.49 (dd, J=16.0, 7.0 Hz, 1 H) 2.56 (dd, J=15.0, 10.0 Hz, 1 H) 2.72 (dd, J=15.2, 3.5 Hz, 1 H) 2.75 - 2.82 (m, 1 H) 2.98 (t, J=8.8 Hz, 1 H) 3.19 - 3.25 (m, 1 H) 3.36 (d, J=12.5 Hz, 1 H) 3.42 (t, J=4.3 Hz, 1 H) 3.48 - 3.57 (m, 4 H) 3.60 - 3.70 (m, 5 H) 3.71 - 3.82 (m, 3 H) 3.90 (td, J=10.4, 3.9 Hz, 1 H) 4.01 (ddd, J=10.6, 7.4, 3.1 Hz, 1 H) 4.08 (dd, J=8.0, 4.5 Hz, 1 H) 4.24 - 4.35 (m, 2 H) 4.55 - 4.59 (m, 1 H) 4.62 (t, J=7.4 Hz, 1 H) 4.66 - 4.73 (m, 1 H) 4.76 (s, 1 H) 4.85 (s, 1 H) 4.91 (s, 1 H) 5.00 (d, J=1.6 Hz, 1 H) 6.41 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.86 (dd, J=16.2, 5.7 Hz, 1 H) 7.28 - 7.43 (m, 24 H) 7.57 - 7.77 (m, 16 H)

【0292】

化合物 34

【化217】

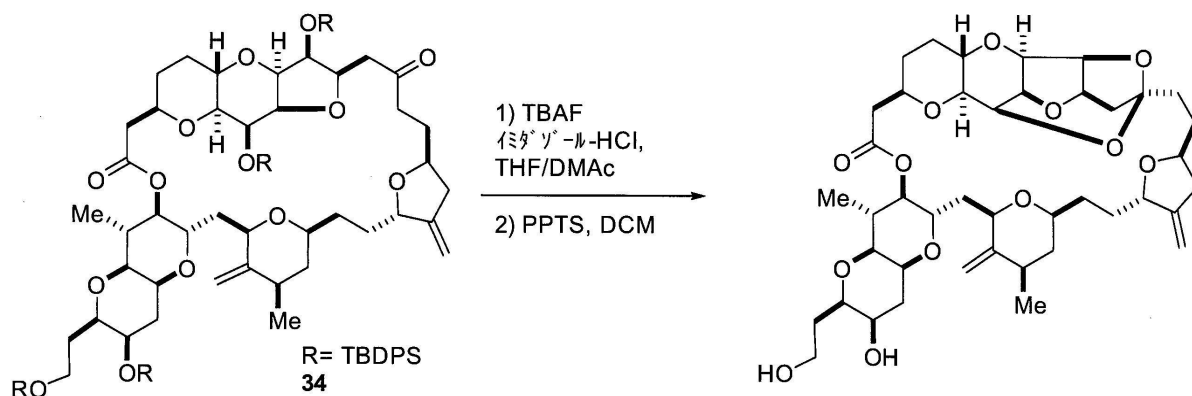


化合物 37 (4.0 mg、2.3 μmol) を、周囲温度で脱酸素トルエン (0.6 mL) に溶解した。脱酸素化（窒素で40分間バージ）した水 (2.4 μL、0.13 mmol)、続いてヒドリド（トリフェニルホスフィン）銅（I）ヘキサマー（9.0 mg、4.6 μmol）を添加した。1時間攪拌した後、反応混合物を空気で処理した。銅含有分解生成物が沈殿した。減圧で濃縮し、続いて溶離液としてn-ヘプタン中の酢酸エチルの10-33%勾配を使用したカラムクロマトグラフィーによる精製によって、3.0 mg の目的生成物（化合物 34）を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.98 - 1.14 (m, 42 H) 1.28 - 2.40 (m, 22 H) 2.55 - 2.77 (m, 4 H) 2.81 - 2.90 (m, 1 H) 2.91 (t, J=9.2 Hz, 1 H) 3.06 (t, J=11.7 Hz, 1 H) 3.20 (dd, J=6.3, 3.9 Hz, 1 H) 3.39 - 3.47 (m, 2 H) 3.50 - 3.57 (m, 2 H) 3.62 - 3.69 (m, 3 H) 3.72 (dd, J=6.1, 4.5 Hz, 1 H) 3.75 - 3.85 (m, 3 H) 3.94 - 4.02 (m, 1 H) 4.09 (dd, J=8.4, 3.7 Hz, 2 H) 4.26 - 4.32 (m, 1 H) 4.33 - 4.39 (m, 1 H) 4.43 - 4.48 (m, 1 H) 4.64 (t, J=7.0 Hz, 1 H) 4.77 (s, 1 H) 4.84 (s, 1 H) 4.86 (s, 1 H) 4.93 (s, 1 H) 7.28 - 7.44 (m, 24 H) 7.57 - 7.77 (m, 16 H)

【0293】

化合物 3

【化 2 1 8】



10

バイアル中の化合物 34 (3.0 mg、1.72 μmol) に、周囲温度で THF (0.6 mL) および N, N-ジメチルアセトアミド (0.21 mL) を添加した。TBAF (THF 中 1.0 M、52 μL 、0.052 mmol) および イミダゾール塩酸塩 (2.7 mg、0.026 mmol) の混合物を添加し、得られた混合物を周囲温度で 3 日間攪拌した。30% NaCl 水溶液 (2.0 mL) を添加し、得られた混合物を THF (5.0 mL) と トルエン (5.0 mL) の混合物で 2 回抽出した。合わせた有機層を窒素流で濃縮した。残渣を周囲温度でジクロロメタン (1.0 mL) に溶解し、PPTS (18 mg、72 μmol) を添加した。全ての出発物質が消費され (2 時間)、反応混合物を、溶離剤として酢酸エチル中のメタノールの 0-10% 勾配を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、0.9 mg の目的生成物 (化合物 3) を得た。その構造は報告されたスペクトルとの ^1H NMR 比較によって確認された。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.10 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.18 (d, $J=7.8$ Hz, 3 H) 1.27 - 2.40 (m, 25 H) 2.41 (dd, $J=16.8, 2.7$ Hz, 1 H) 2.53 (dd, $J=17.2, 10.2$ Hz, 1 H) 2.76 - 2.86 (m, 1 H) 2.90 (dd, $J=9.8, 2.3$ Hz, 1 H) 3.29 (s, 1 H) 3.52 - 3.57 (m, 2 H) 3.64 (d, $J=10.9$ Hz, 1 H) 3.69 - 3.89 (m, 5 H) 4.04 (dd, $J=6.3, 4.3$ Hz, 1 H) 4.10 - 4.15 (m, 1 H) 4.18 (dd, $J=6.4, 4.5$ Hz, 1 H) 4.21 - 4.28 (m, 1 H) 4.36 (d, $J=11.7$ Hz, 1 H) 4.38 - 4.44 (m, 2 H) 4.50 (t, $J=2.3$ Hz, 1 H) 4.58 - 4.62 (m, 1 H) 4.68 (t, $J=4.5$ Hz, 1 H) 4.80 (br. s., 2 H) 4.98 (br. s., 1 H) 5.08 (s, 1 H)

20

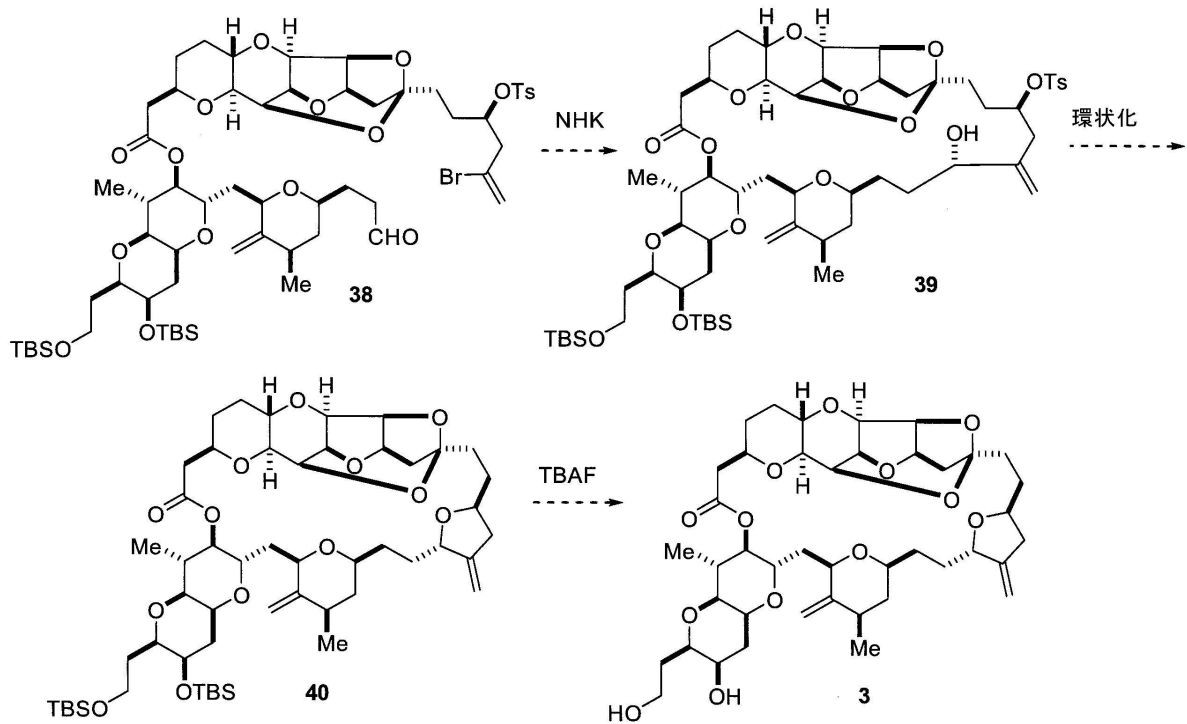
30

【0 2 9 4】

実施例 6-野崎-檜山-岸反応による C. 19-C. 20 大環状化

ハリコンドリンマクロライド 3 は、以下の順序に従って調製することができる。

【化 2 1 9】



10

20

化合物 38 は、（例えば、Cr (II) 塩および Ni (II) 塩を用いて）野崎－檜山－岸反応を介して化合物 39 に変換することができる。化合物 39 は求核閉環置換反応により化合物 40 を得ることができる。全体的脱保護（例えば、TBAF などのフッ化物源によるシリル基の除去）の後、化合物 40 を化合物 3 に変換することができる。

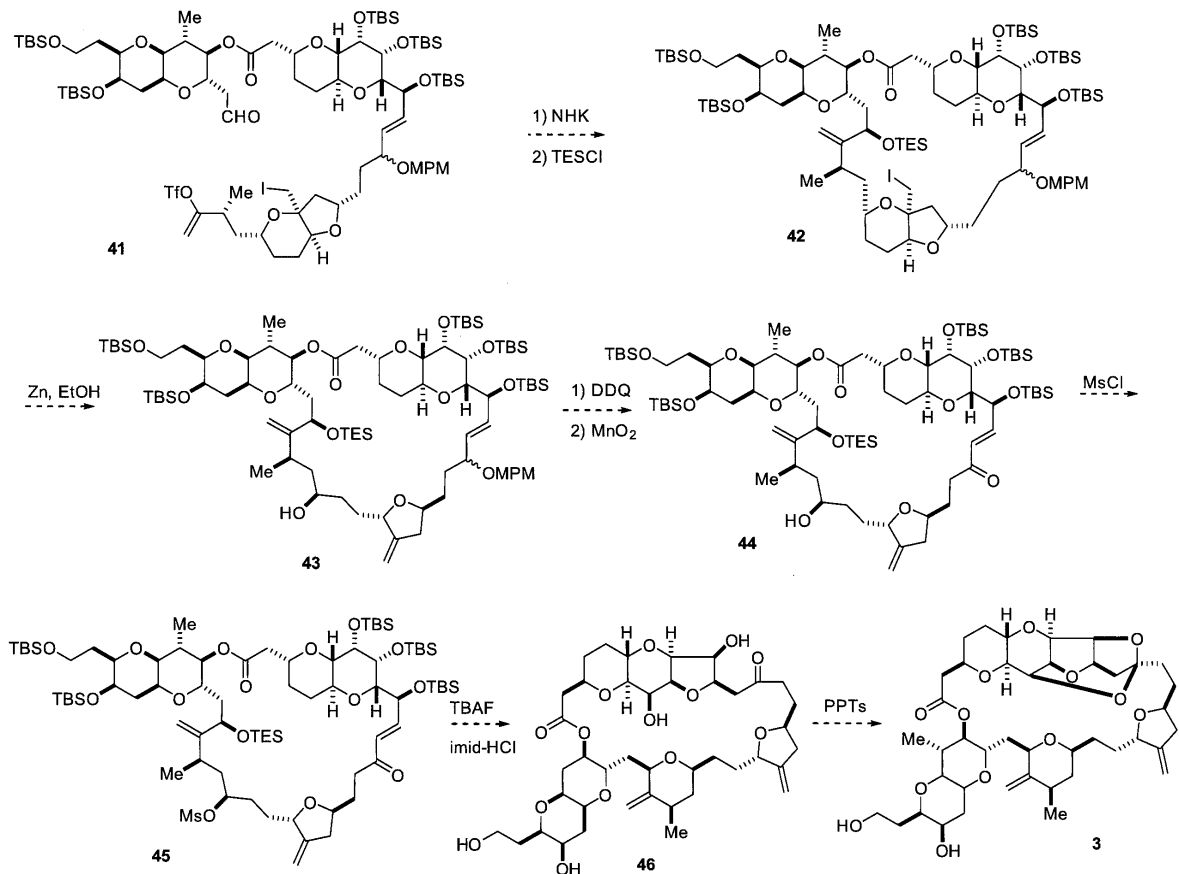
【0 2 9 5】

実施例 7－野崎－檜山－岸反応による C. 26－C. 27 大環状化

ハリコンドリシマクロライド 3 は、以下の順序に従って調製することができる。

30

【化 2 2 0】



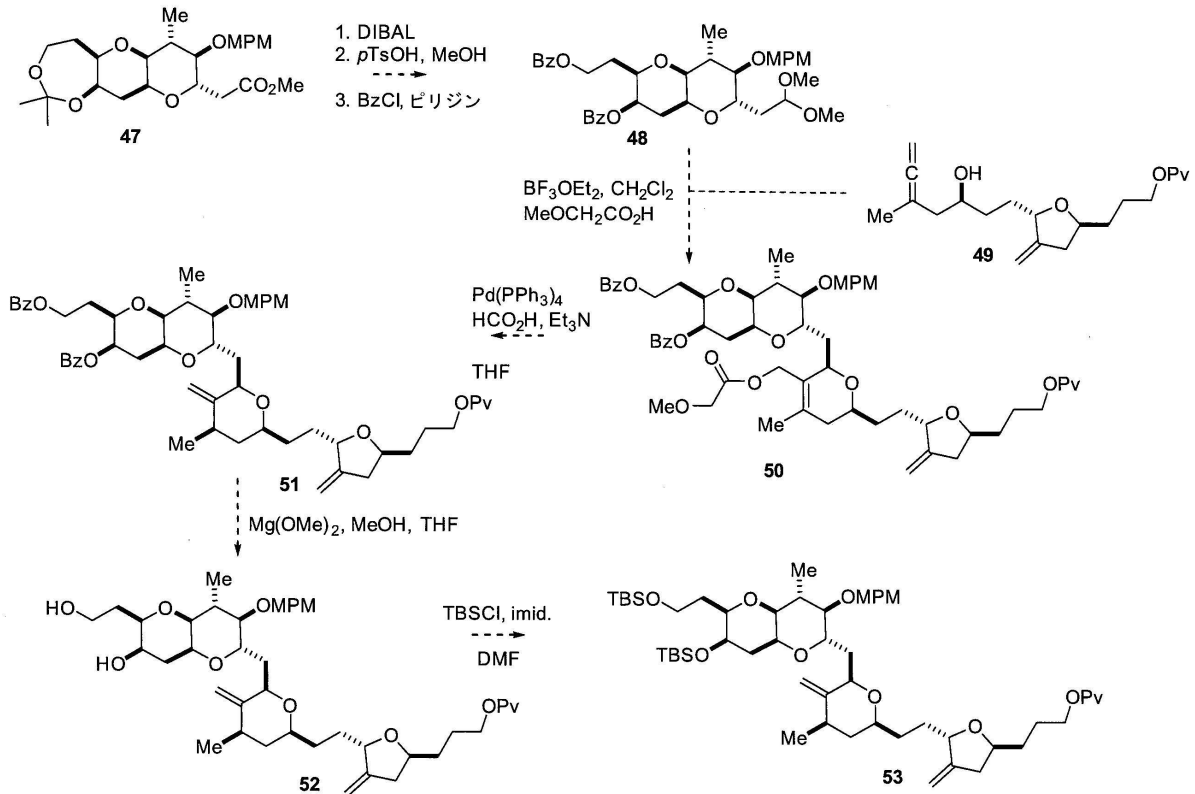
化合物 41 は、野崎－檜山－岸反応（例えば、Cr (II) および Ni (II) 塩を用いて）を介し、続いてクロロトリエチルシランによる形成されたヒドロキシルのシリル化により、化合物 42 に変換することができる。化合物 42 は、Vase l l a 断片化条件を受けさせて 43 を得ることができる。MPM-基の DDQ 脱保護および酸化マンガ (II) による得られたアリルアルコールの選択的酸化は、44 をもたらすことができる。残存するヒドロキシル基をメタンスルホニルクロリドと反応させて化合物 45 を得ることができる。テトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) を用いた 45 の全体的脱シリル化は、メシラートの求核置換および脱保護されたアルコールのエノンへの共役付加によって化合物 46 を形成することができる。化合物 46 をブレンステッド酸（例えば PPT) と反応させて化合物 3 を得ることができる。

【0 2 9 6】

実施例 8－Allen e－Prins 反応による C. 14－C. 38 ハリコンドリン中間体

ハリコンドリン C. 14－C. 38 中間体 53 は、以下の順序に従って調製することができる。

【化 2 2 1】



10

20

化合物 47 (Aicher et al. *Tetrahedron Letters*, 33:1549-1552, 1992) は、3 ステップのプロセスで 48 に変換することができる [(1) アルデヒドへのジイソブチルアルミニウムヒドリド還元、(2) 酸触媒アセトニド脱保護およびジメチルアセタール形成、ならびに (3) ベンゾイル化]。48 と 49 との間の *Allenene-Prins* 反応は、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラートおよびメトキシ酢酸で処理して 50 を得ることによって達成することができる。メトキシアセタールのアリル還元は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)とギ酸とトリエチルアミンとを用いて 51 をもたらすことにより達成することができる。ベンゾエート基の脱保護は、マグネシウムメトキシドで処理して 52 を得ることによって達成することができる。最後に、*tert*-ブチルジメチルシリルクロリドによる 52 の処理により、公知の C. 14-C. 38 ハリコンドリン中間体 53 を得ることができる (Aicher et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 114:3162-3164, 1992)。

30

【0 2 9 7】

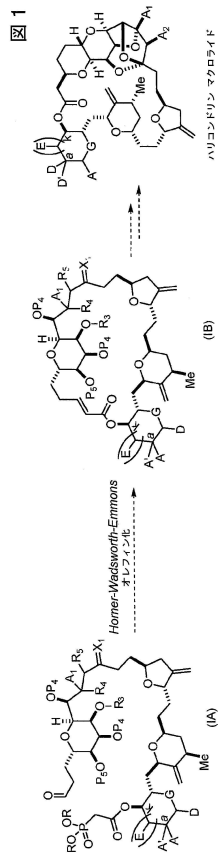
他の他の実施形態

本発明の範囲および精神から逸脱することなく、本発明の記載された組成物および方法の様々な改変および変形は、当業者に明らかであろう。本発明を特定の実施形態に関連して説明してきたが、特許請求される本発明はそのような特定の実施形態に不当に限定されるべきではないことが理解されよう。実際、当業者に明らかな本発明を実施するための記載された態様の様々な改変は、本発明の範囲内であることが意図されている。

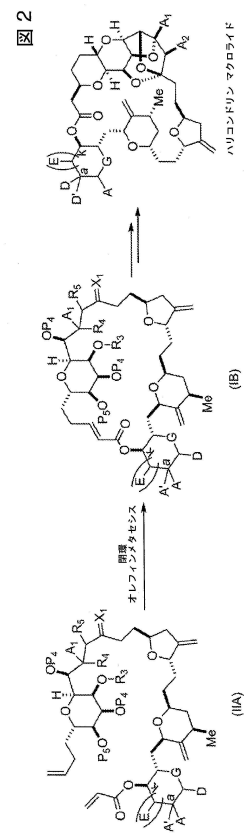
40

他の実施形態は特許請求の範囲に含まれる。

【図 1】

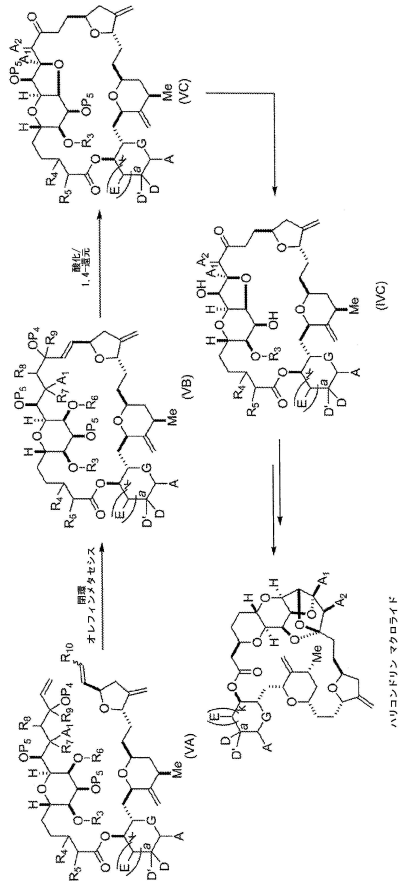


【図 2】



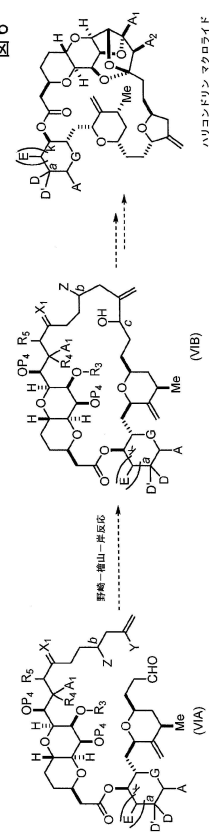
【図 5】

図 5



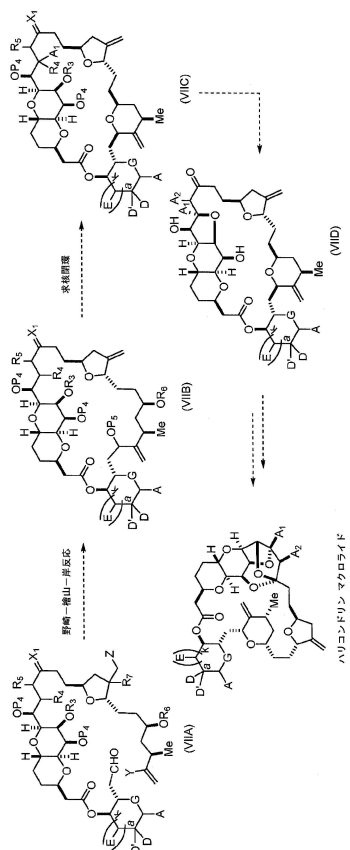
【図 6】

図 6



【図 7】

図 7



フロントページの続き

- (72)発明者 ファン, フランシス, ジー
アメリカ合衆国マサチューセッツ州01810, アンドーバー, グレーバーチ・ロード・16
- (72)発明者 チェイス, チャールズ, イー
アメリカ合衆国ニューハンプシャー州03053, ロンドンデリー, デヴオンシャー・レーン・18
- (72)発明者 キム, ディー・シク
アメリカ合衆国マサチューセッツ州01810, アンドーバー, ダスコム・ロード・79
- (72)発明者 チョイ, ヒョン・ウク
アメリカ合衆国マサチューセッツ州01810, アンドーバー, ジュニパー・ロード・39

審査官 谷尾 忍

- (56)参考文献 国際公開第2015/000070 (WO, A1)
特表2011-516493 (JP, A)
特表平07-504664 (JP, A)
特表2015-512897 (JP, A)
特表2002-518384 (JP, A)
特表2008-501715 (JP, A)
国際公開第2012/147900 (WO, A1)
AICHER, T.D. et al, Total synthesis of halichondrin B and norhalichondrin B, Journal of the American Chemical Society, 1992年, Vol.114, No.8, p.3162-4
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 493/22
C07F 9/6561
A61K 31/352
C07B 61/00
CAplus/REGISTRY (STN)