

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-509404

(P2018-509404A)

(43) 公表日 平成30年4月5日(2018.4.5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 237/24 (2006.01)	C O 7 C 237/24	C S P 4 C O 7 6
A 6 1 K 38/07 (2006.01)	A 6 1 K 38/07	4 C O 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 8 5
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	4 H O 0 6
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	C 4 H O 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 263 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-545239 (P2017-545239)
 (86) (22) 出願日 平成28年2月25日 (2016.2.25)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年10月24日 (2017.10.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/019604
 (87) 国際公開番号 W02016/138288
 (87) 国際公開日 平成28年9月1日 (2016.9.1)
 (31) 優先権主張番号 62/275,667
 (32) 優先日 平成28年1月6日 (2016.1.6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/120,613
 (32) 優先日 平成27年2月25日 (2015.2.25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

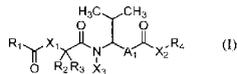
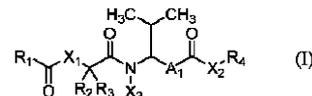
(71) 出願人 510166102
 ウィリアム マーシュ ライス ユニバー
 シティ
 WILLIAM MARSH RICE
 UNIVERSITY
 アメリカ合衆国, 77005 テキサス州
 , ヒューストン, メイン ストリート 6
 100
 6100 Main Street, Ho
 uston, TX 77005, Uni
 ted States of Ameri
 ca
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 デスアセトキシツブリシンHおよびその類似体

(57) 【要約】

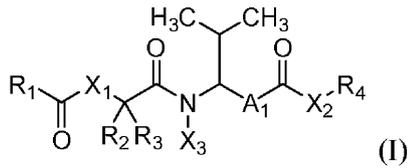
一態様では、本開示は、式(I)のツブリシン類似体を提供し、式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、および A_1 は、本明細書で定義する通りである。別の態様では、本開示は、本明細書に開示の化合物を調製する方法も提供する。別の態様では、本開示は、本明細書に開示の化合物の薬学的組成物、および本明細書に開示の化合物の使用方法も提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式：



の化合物であって、

式中、

R_1 が、ヘテロアリール (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2})、アリールアミノ (C_{1-2})、アラルキルアミノ (C_{1-2})、アルカンジイル (C_{1-2}) - Y_2 、縮合シクロアルキル (C_{1-2}) - Y_2 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_2 が、アミノ、アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、アミド (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、もしくは置換アミド (C_{1-2}) であり、

R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、

アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキル (C_{1-2})、アリール (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2})、-アルカンジイル (C_{1-2}) - シクロアルキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または、 R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{1-2})、アルコキシジイル (C_{1-2})、アルキルチオジイル (C_{1-2})、もしくはアルキルアミノジイル (C_{1-2}) であり、

R_4 が、シクロアルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキル (C_{1-2})、アラルキル (C_{1-2})、置換シクロアルキル (C_{1-2})、置換縮合シクロアルキル (C_{1-2})、置換アラルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキルアミノ (C_{1-2})、置換縮合シクロアルキルアミノ (C_{1-2})、もしくは以下の式：



の構造であり、

式中、

R_5 が、アリール (C_{1-2})、アラルキル (C_{1-2})、ヘテロアリール (C_{1-2})、ヘテロアラルキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C_6) - アレーンジイル (C_{1-2}) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_3 が、アルコキシ (C_{1-2})、アリールオキシ (C_{1-2})、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C_{1-2})、-C(O)-アルキルアミノ (C_{1-2})、-C(O)-ジアルキルアミノ (C_{1-2})、-C(O)-アリールオキシ (C_{1-2})、-C(O)-アリールアミノ (C_{1-2})、-C(O)- Y_4 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_4 が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、

R_6 が、水素、アルキル (C_8)、もしくは置換アルキル (C_8) であり、

R_7 が、-C(O)- Y_5 であり、式中、

Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{1-2})、置換アルコキシ (C_{1-2})、アルキルアミノ (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、

10

20

30

40

50

X_1 および X_2 が、各々独立して、共有結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_8-$ 、もしくは $-NR_9NR_{10}-$ から選択され、式中、

R_8 、 R_9 、および R_{10} が、各々独立して、水素、アルキル (C_{1-2})、置換アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、もしくは置換シクロアルキル (C_{1-2}) から選択され、

X_3 が、水素、アルキル (C_{1-2})、もしくは置換アルキル (C_{1-2}) であり、
 A_1 が、 $-C(O)NR_{13}-$ 縮合シクロアルカンジイル (C_{1-2})、 $-$ アルカンジイル (C_{1-2})、 $-$ ヘテロアレーン-ジイル (C_{1-2})、 $-$ アルカンジイル (C_{1-2})、 $-$ ヘテロアレーンジイル (C_{1-2}) であり、前記アルカンジイルが、アミド (C_8) もしくはアシルオキシ (C_8) 基、またはこれらの基のうちのいずれかの置換形で置換され、式中、

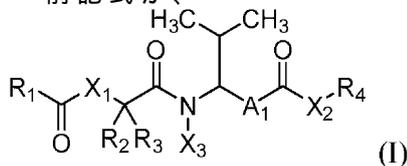
R_{13} が、水素、アルキル (C_{1-2})、置換アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、もしくは置換シクロアルキル (C_{1-2}) であり、

但し、 R_2 もしくは R_3 が、*sec*-ブチルであり、 R_5 が、ベンジルであり、 R_7 が、 $-CO_2H$ であり、 R_1 が、2-N-メチルピペリジニルであるとき、 X_3 が、水素、メチル、ヒドロキシメチル、もしくはアセトキシメチルではないことを条件とする、化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

前記式が、



として更に定義され、

式中、

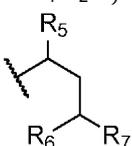
R_1 が、ヘテロアリール (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2})、アリールアミノ (C_{1-2})、アラルキルアミノ (C_{1-2})、アルカンジイル (C_{1-2}) - Y_2 、縮合シクロアルキル (C_{1-2}) - Y_2 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_2 が、アミノ、アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、アミド (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、もしくは置換アミド (C_{1-2}) であり、

R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、

アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキル (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2})、 $-$ アルカンジイル (C_{1-2}) - シクロアルキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{1-2})、アルコキシジイル (C_{1-2})、アルキルチオジイル (C_{1-2})、もしくはアルキルアミノジイル (C_{1-2}) であり、

R_4 が、縮合シクロアルキルアミノ (C_{1-2})、置換縮合シクロアルキルアミノ (C_{1-2})、もしくは以下の式：



の構造であり、

式中、

R_5 が、アリール (C_{1-2})、アラルキル (C_{1-2})、ヘテロアリール (C_1)

10

20

30

40

50

2)、ヘテロアラルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または - アルカンジイル (C₆) - アレーンジイル (C₁₋₂) - Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₃ が、アルコキシ (C₁₋₂)、アリーロキシ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、- C(O) - アルコキシ (C₁₋₂)、- C(O) - アルキルアミノ (C₁₋₂)、- C(O) - ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、- C(O) - アリーロキシ (C₁₋₂)、- C(O) - アリーロアミノ (C₁₋₂)、- C(O) - Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₄ が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、

R₆ が、水素、アルキル (C₈)、もしくは置換アルキル (C₈) であり、

R₇ が、- C(O) - Y₅ であり、式中、

Y₅ が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₋₂)、置換アルコキシ (C₁₋₂)、アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、

X₁ および X₂ が、各々独立して、- O -、- S -、- NR₈ -、もしくは - NR₉ NR₁₀ - から選択され、式中、

R₈、R₉、および R₁₀ が、各々独立して、水素、アルキル (C₁₋₂)、置換アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくは置換シクロアルキル (C₁₋₂) から選択され、

X₃ が、水素、アルキル (C₁₋₂)、もしくは置換アルキル (C₁₋₂) であり、

A₁ が、- C(O) NR₁₃ - 縮合シクロアルカンジイル (C₁₋₂)、- アルカンジイル (C₁₋₂) - ヘテロアレーン - ジイル (C₁₋₂)、- アルカンジイル (C₁₋₂) - ヘテロアレーンジイル (C₁₋₂) であり、前記アルカンジイルが、アミド (C₈) もしくはアシルオキシ (C₈) 基、またはこれらの基のうちのいずれかの置換形で置換され、式中、

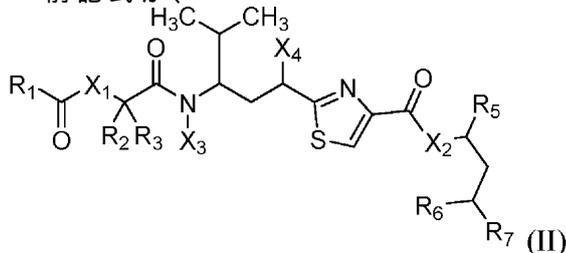
R₁₃ が、水素、アルキル (C₁₋₂)、置換アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくは置換シクロアルキル (C₁₋₂) であり、

但し、R₂ もしくは R₃ が、sec - ブチルであり、R₅ が、ベンジルであり、R₇ が、- CO₂H であり、R₁ が、2 - N - メチルピペリジニルであるとき、X₃ が、水素、メチル、ヒドロキシメチル、もしくはアセトキシメチルではないことを条件とする、請求項 1 に記載の化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

前記式が、



として更に定義され、

式中、

R₁ が、ヘテロアリール (C₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、アリーロアミノ (C₁₋₂)、アラルキルアミノ (C₁₋₂)、アルカンジイル (C₁₋₂) - Y₂、縮合シクロアルキル (C₁₋₂) - Y₂、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₂ が、アミノ、アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、アミド (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)

10

20

30

40

50

)、もしくは置換アミド (C₁₂) であり、

R₂ および R₃ が、各々独立して、水素、

シクロアルキル (C₁₂)、縮合シクロアルキル (C₁₂)、アリーール (C₁₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₂)、-アルカンジイル (C₁₂) - シクロアルキル (C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R₂ および R₃ が、一緒になって、アルカンジイル (C₁₂)、アルコキシジイル (C₁₂)、アルキルチオジイル (C₁₂)、もしくはアルキルアミノジイル (C₁₂) であり、

R₅ が、アリーール (C₁₂)、アラルキル (C₁₂)、ヘテロアリーール (C₁₂)、ヘテロアラルキル (C₁₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C₆) - アレーンジイル (C₁₂) - Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

10

Y₃ が、アルコキシ (C₁₂)、アリーールオキシ (C₁₂)、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C₁₂)、-C(O)-アルキルアミノ (C₁₂)、-C(O)-ジアルキルアミノ (C₁₂)、-C(O)-アリーールオキシ (C₁₂)、-C(O)-アリーールアミノ (C₁₂)、-C(O)-Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₄ が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

R₆ が、水素、アルキル (C₈)、もしくは置換アルキル (C₈) であり、

R₇ が、-C(O)-Y₅ であり、式中、

20

Y₅ が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₂)、置換アルコキシ (C₁₂)、アルキルアミノ (C₁₂)、置換アルキルアミノ (C₁₂)、ジアルキルアミノ (C₁₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、

X₁ および X₂ が、各々独立して、-O-、-S-、-NR₈-、もしくは-NR₉- R₁₀- から選択され、式中、

R₈、R₉、および R₁₀ が、各々独立して、水素、アルキル (C₁₂)、置換アルキル (C₁₂)、シクロアルキル (C₁₂)、もしくは置換シクロアルキル (C₁₂) から選択され、

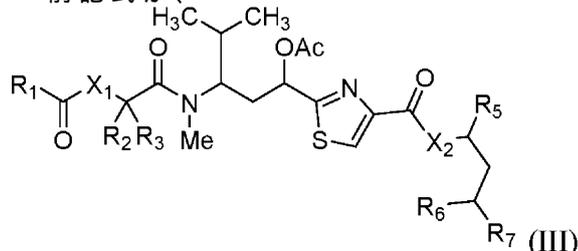
X₃ が、水素、アルキル (C₁₂)、もしくは置換アルキル (C₁₂) であり、

30

X₄ が、アミノ、ヒドロキシ、アシルオキシ (C₈)、置換アシルオキシ (C₈)、アミド (C₈)、置換アミド (C₈) である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

前記式が、



40

として更に定義され、

式中、

R₁ が、ヘテロアリーール (C₁₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₂)、アリーールアミノ (C₁₂)、アラルキルアミノ (C₁₂)、アルカンジイル (C₁₂) - Y₂、縮合シクロアルキル (C₁₂) - Y₂、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₂ が、アミノ、アルキルアミノ (C₁₂)、ジアルキルアミノ (C₁₂)、アミド (C₁₂)、置換アルキルアミノ (C₁₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₂)

50

)、もしくは置換アミド (C₁₋₂) であり、

R₂ および R₃ が、各々独立して、水素、

シクロアルキル (C₁₋₂)、縮合シクロアルキル (C₁₋₂)、アリーール (C₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、-アルカンジイル (C₁₋₂) - シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R₂ および R₃ が、一緒になって、アルカンジイル (C₁₋₂)、アルコキシジイル (C₁₋₂)、アルキルチオジイル (C₁₋₂)、もしくはアルキルアミノジイル (C₁₋₂) であり、

R₅ が、アリーール (C₁₋₂)、アラルキル (C₁₋₂)、ヘテロアリーール (C₁₋₂)、ヘテロアラルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C₆) - アレーンジイル (C₁₋₂) - Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

10

Y₃ が、アルコキシ (C₁₋₂)、アリーールオキシ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C₁₋₂)、-C(O)-アルキルアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-アリーールオキシ (C₁₋₂)、-C(O)-アリーールアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₄ が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

R₆ が、水素、アルキル (C₈)、もしくは置換アルキル (C₈) であり、

R₇ が、-C(O)-Y₅ であり、式中、

20

Y₅ が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₋₂)、置換アルコキシ (C₁₋₂)、アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、

X₁ および X₂ が、各々独立して、-O-、-S-、-NR₈-、もしくは -NR₉NR₁₀- から選択され、式中、

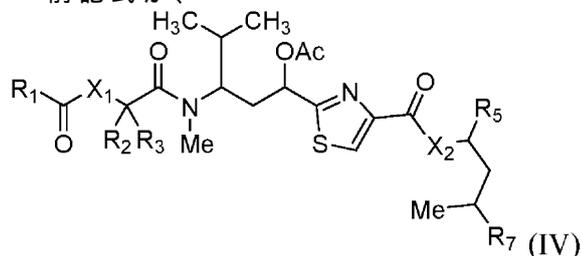
R₈、R₉、および R₁₀ が、各々独立して、水素、アルキル (C₁₋₂)、置換アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくは置換シクロアルキル (C₁₋₂) から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 5】

前記式が、



として更に定義され、

40

式中、

R₁ が、ヘテロアリーール (C₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、アリーールアミノ (C₁₋₂)、アラルキルアミノ (C₁₋₂)、アルカンジイル (C₁₋₂) - Y₂、縮合シクロアルキル (C₁₋₂) - Y₂、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₂ が、アミノ、アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、アミド (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、もしくは置換アミド (C₁₋₂) であり、

R₂ および R₃ が、各々独立して、水素、

シクロアルキル (C₁₋₂)、縮合シクロアルキル (C₁₋₂)、アリーール (C₁₋₂)

50

)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、-アルカンジイル (C₁₋₂) - シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R₂ および R₃ が、一緒になって、アルカンジイル (C₁₋₂)、アルコキシジイル (C₁₋₂)、アルキルチオジイル (C₁₋₂)、もしくはアルキルアミノジイル (C₁₋₂) であり、

R₅ が、アリール (C₁₋₂)、アラルキル (C₁₋₂)、ヘテロアリール (C₁₋₂)、ヘテロアラルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C₆) - アレーンジイル (C₁₋₂) - Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₃ が、アルコキシ (C₁₋₂)、アリールオキシ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C₁₋₂)、-C(O)-アルキルアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-アリールオキシ (C₁₋₂)、-C(O)-アリールアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₄ が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

R₇ が、-C(O)-Y₅ であり、式中、

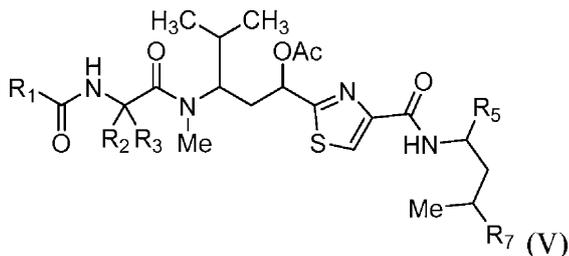
Y₅ が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₋₂)、置換アルコキシ (C₁₋₂)、アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、

X₁ および X₂ が、各々独立して、-O-、-S-、-NR₈-、もしくは -NR₉NR₁₀- から選択され、式中、

R₈、R₉、および R₁₀ が、各々独立して、水素、アルキル (C₁₋₂)、置換アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくは置換シクロアルキル (C₁₋₂) から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

前記式が、



として更に定義され、

式中、

R₁ が、ヘテロアリール (C₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、アリールアミノ (C₁₋₂)、アラルキルアミノ (C₁₋₂)、アルカンジイル (C₁₋₂) - Y₂、縮合シクロアルキル (C₁₋₂) - Y₂、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₂ が、アミノ、アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、アミド (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、もしくは置換アミド (C₁₋₂) であり、

R₂ および R₃ が、各々独立して、水素、

シクロアルキル (C₁₋₂)、縮合シクロアルキル (C₁₋₂)、アリール (C₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、-アルカンジイル (C₁₋₂) - シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R₂ および R₃ が、一緒になって、アルカンジイル (C₁₋₂)、アルコキシジイル (C₁₋₂)、アルキルチオジイル (C₁₋₂)、もしくはアルキルアミノジイル (C₁₋₂)

10

20

30

40

50

2) であり、

R₅ が、アリール (C₁₋₂)、アラルキル (C₁₋₂)、ヘテロアリール (C₁₋₂)、ヘテロアラルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C₆) -アレーンジイル (C₁₋₂) - Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₃ が、アルコキシ (C₁₋₂)、アリールオキシ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C₁₋₂)、-C(O)-アルキルアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-アリールオキシ (C₁₋₂)、-C(O)-アリールアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₄ が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

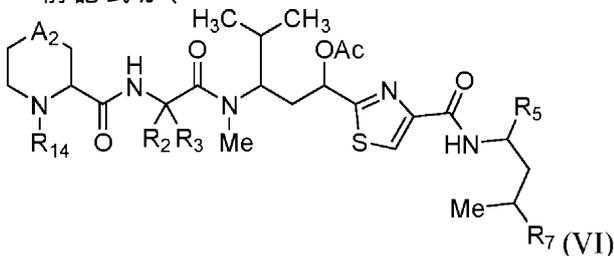
R₇ が、-C(O)-Y₅ であり、式中、

Y₅ が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₋₂)、置換アルコキシ (C₁₋₂)、アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

前記式が、



として更に定義され、

式中、

R₂ および R₃ が、各々独立して、水素、

シクロアルキル (C₁₋₂)、縮合シクロアルキル (C₁₋₂)、アリール (C₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、-アルカンジイル (C₁₋₂) -シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R₂ および R₃ が、一緒になって、アルカンジイル (C₁₋₂)、アルコキシジイル (C₁₋₂)、アルキルチオジイル (C₁₋₂)、もしくはアルキルアミノジイル (C₁₋₂) であり、

R₅ が、アリール (C₁₋₂)、アラルキル (C₁₋₂)、ヘテロアリール (C₁₋₂)、ヘテロアラルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C₆) -アレーンジイル (C₁₋₂) - Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₃ が、アルコキシ (C₁₋₂)、アリールオキシ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C₁₋₂)、-C(O)-アルキルアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-アリールオキシ (C₁₋₂)、-C(O)-アリールアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₄ が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

R₇ が、-C(O)-Y₅ であり、式中、

Y₅ が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₋₂)、置換アルコキシ (C₁₋₂)、アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、

10

20

30

40

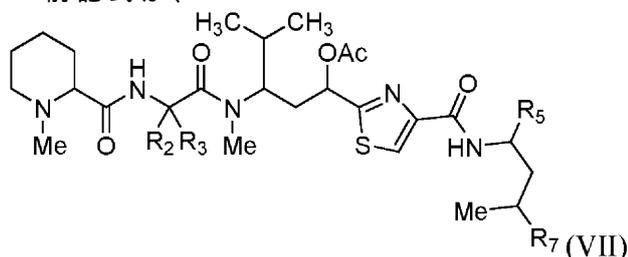
50

A₂ が、-CH₂-、-CHR₁₅-、-O-、-NH-、もしくは-NMe-であり

R₁₄ が、アルキル (C₆) もしくは置換アルキル (C₆) であり、
 式中、R₁₄ および R₁₅ が、一緒になって、アルカンジイル (C₆) もしくは置換アルカンジイル (C₆) である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、
 またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

前記式が、



10

として更に定義され、

式中、

R₂ および R₃ が、各々独立して、水素、

シクロアルキル (C₁₂)、縮合シクロアルキル (C₁₂)、アリール (C₁₂)、
 ヘテロシクロアルキル (C₁₂)、-アルカンジイル (C₁₂) -シクロアルキル (C₁₂)、
 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R₂ および R₃ が、一緒になって、アルカンジイル (C₁₂)、アルコキシジイル (C₁₂)、
 アルキルチオジイル (C₁₂)、もしくはアルキルアミノジイル (C₁₂) であり、

20

R₅ が、アリール (C₁₂)、アラルキル (C₁₂)、ヘテロアリール (C₁₂)、ヘテロアラルキル (C₁₂)、
 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C₆) -アレーンジイル (C₁₂) -Y₃ もしくは
 これらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₃ が、アルコキシ (C₁₂)、アリールオキシ (C₁₂)、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C₁₂)、
 -C(O)-アルキルアミノ (C₁₂)、-C(O)-ジアルキルアミノ (C₁₂)、-C(O)-アリールオキシ (C₁₂)、
 -C(O)-アリールアミノ (C₁₂)、-C(O)-Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

30

Y₄ が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

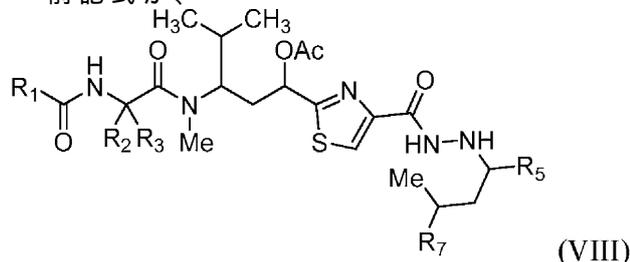
R₇ が、-C(O)-Y₅ であり、式中、

Y₅ が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₂)、置換アルコキシ (C₁₂)、
 アルキルアミノ (C₁₂)、置換アルキルアミノ (C₁₂)、ジアルキルアミノ (C₁₂)、
 置換ジアルキルアミノ (C₁₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、
 またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 9】

前記式が、



として更に定義され、

50

式中、

R₁ が、ヘテロアリール (C₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、アルカンジイル (C₁₋₂) - Y₂、縮合シクロアルキル (C₁₋₂) - Y₂、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₂ が、アミノ、アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、アミド (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、もしくは置換アミド (C₁₋₂) であり、

R₂ および R₃ が、各々独立して、水素、

アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、縮合シクロアルキル (C₁₋₂)、アリール (C₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、-アルカンジイル (C₁₋₂) - シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または、R₂ および R₃ が、一緒になって、アルカンジイル (C₁₋₂)、アルコキシジイル (C₁₋₂)、アルキルチオジイル (C₁₋₂)、もしくはアルキルアミノジイル (C₁₋₂) であり、

R₅ が、アリール (C₁₋₂)、アラルキル (C₁₋₂)、ヘテロアリール (C₁₋₂)、ヘテロアラルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C₆) - アレーンジイル (C₁₋₂) - Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₃ が、アルコキシ (C₁₋₂)、アリールオキシ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C₁₋₂)、-C(O)-アルキルアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-アリールオキシ (C₁₋₂)、-C(O)-アリールアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₄ が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

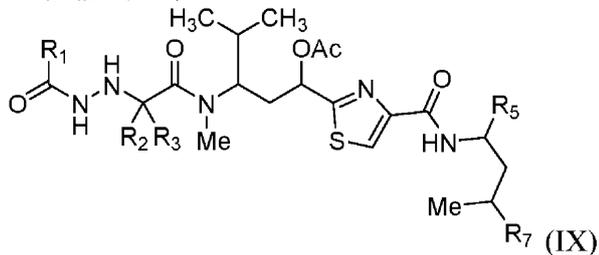
R₇ が、-C(O)-Y₅ であり、式中、

Y₅ が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₋₂)、置換アルコキシ (C₁₋₂)、アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

前記式が、



として更に定義され、

式中、

R₁ が、ヘテロアリール (C₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、アルカンジイル (C₁₋₂) - Y₂、縮合シクロアルキル (C₁₋₂) - Y₂、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₂ が、アミノ、アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、アミド (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、もしくは置換アミド (C₁₋₂) であり、

R₂ および R₃ が、各々独立して、水素、

アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、縮合シクロアルキル (C₁₋₂)、アリール (C₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、-アルカンジイル (C₁₋₂)

R_2 、シクロアルキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または、 R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{1-2})、アルコキシジイル (C_{1-2})、アルキルチオジイル (C_{1-2})、もしくはアルキルアミノジイル (C_{1-2}) であり、

R_5 が、アリール (C_{1-2})、アラルキル (C_{1-2})、ヘテロアリール (C_{1-2})、ヘテロアラルキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C_6) -アレージイル (C_{1-2}) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_3 が、アルコキシ (C_{1-2})、アリールオキシ (C_{1-2})、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C_{1-2})、-C(O)-アルキルアミノ (C_{1-2})、-C(O)-ジアルキルアミノ (C_{1-2})、-C(O)-アリールオキシ (C_{1-2})、-C(O)-アリールアミノ (C_{1-2})、-C(O)- Y_4 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_4 が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

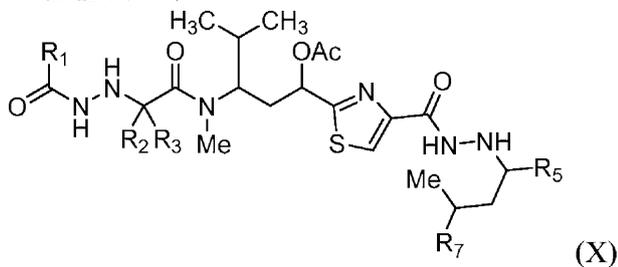
R_7 が、-C(O)- Y_5 であり、式中、

Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{1-2})、置換アルコキシ (C_{1-2})、アルキルアミノ (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

前記式が、



として更に定義され、

式中、

R_1 が、ヘテロアリール (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2})、アルカンジイル (C_{1-2}) - Y_2 、縮合シクロアルキル (C_{1-2}) - Y_2 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_2 が、アミノ、アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、アミド (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、もしくは置換アミド (C_{1-2}) であり、

R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、

アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキル (C_{1-2})、アリール (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2})、-アルカンジイル (C_{1-2}) - シクロアルキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または、 R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{1-2})、アルコキシジイル (C_{1-2})、アルキルチオジイル (C_{1-2})、もしくはアルキルアミノジイル (C_{1-2}) であり、

R_5 が、アリール (C_{1-2})、アラルキル (C_{1-2})、ヘテロアリール (C_{1-2})、ヘテロアラルキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C_6) -アレージイル (C_{1-2}) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_3 が、アルコキシ (C_{1-2})、アリールオキシ (C_{1-2})、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C_{1-2})、-C(O)-アルキルアミノ (C_{1-2})、-C(O)-

O) - ジアルキルアミノ (C_{1-2})、- C(O) - アリールオキシ (C_{1-2})、- C(O) - アリールアミノ (C_{1-2})、- C(O) - Y_4 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y_4 が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、

R_7 が、- C(O) - Y_5 であり、式中、

Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{1-2})、置換アルコキシ (C_{1-2})、アルキルアミノ (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 1 2】

R_1 が、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2}) または置換ヘテロシクロアルキル (C_{1-2}) である、請求項 1 ~ 6 および 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R_1 が、2 - N - メチル - ピロリジニル、2 - N - メチル - モルホリニル、2 - N - メチル - ピペリジニル、2 - N - エチル - ピペリジニル、2 - N - イソプロピル - ピペリジニル、2 - キヌクリジニル、2 - N, N' - ジメチル - ピペラジニル、または 2 - N - メチル - アゼパニルである、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R_1 が、2 - N - メチル - ピペリジニル、2 - N - エチル - ピペリジニル、または 2 - N - イソプロピル - ピペリジニルである、請求項 1 2 に記載の化合物。

20

【請求項 1 5】

R_2 が、シクロアルキル (C_{1-2}) または置換シクロアルキル (C_{1-2}) である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R_2 が、シクロプロピルまたはシクロブチルである、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

R_2 が、シクロプロピルである、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

R_2 が、アリール (C_{1-2}) または置換アリール (C_{1-2}) である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 1 9】

R_2 が、フェニルまたは 4 - フルオロフェニルである、請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

R_2 が、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2}) または置換ヘテロシクロアルキル (C_{1-2}) である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1】

R_2 が、オキセタニルまたはチエタニルである、請求項 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

R_2 が、縮合シクロアルキル (C_{1-2}) または置換縮合シクロアルキル (C_{1-2}) である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 2 3】

R_2 が、3 - t - ブチルプロペラニルまたは 3 - トリフルオロメチルプロペラニルである、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R_2 が、- アルカンジイル (C_{1-2}) - シクロアルキル (C_{1-2})、またはその置換形である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

前記アルカンジイル (C_{1-2}) または置換アルカンジイル (C_{1-2}) が、- CH_2 - または - $CH(CH_3)$ - である、請求項 2 4 に記載の化合物。

50

【請求項 26】

前記シクロアルキル (C_{1-2}) または置換シクロアルキル (C_{1-2}) が、シクロプロピルである、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 27】

R_2 が、アルキル (C_{1-2}) または置換アルキル (C_{1-2}) である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

R_2 が、アルキル (C_{1-2}) である、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

R_2 が、ブチルである、請求項 28 に記載の化合物。

10

【請求項 30】

R_2 が、sec-ブチルである、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

R_2 が、置換アルキル (C_{1-2}) である、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 32】

R_2 が、2, 2, 2-トリフルオロエチルまたは 2, 2, 2, 2', 2', 2'-ヘキサフルオロイソプロピルである、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 33】

R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{1-2}) または置換アルカンジイル (C_{1-2}) である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 34】

R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{1-2}) である、請求項 33 に記載の化合物。

【請求項 35】

R_2 および R_3 が、一緒になって、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2-$ である、請求項 34 に記載の化合物。

【請求項 36】

R_2 および R_3 が、一緒になって、アルコキシジイル (C_{1-2}) または置換アルコキシジイル (C_{1-2}) である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 37】

R_2 および R_3 が、一緒になって、 $-CH_2OCH_2-$ である、請求項 36 に記載の化合物。

30

【請求項 38】

R_2 および R_3 が、一緒になって、アルキルチオジイル (C_{1-2}) または置換アルキルチオジイル (C_{1-2}) である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

R_2 および R_3 が、一緒になって、 $-CH_2SCH_2-$ である、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

R_3 が、水素である、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 41】

R_4 がシクロアルキル (C_{1-2}) または置換シクロアルキル (C_{1-2}) である、請求項 1 ~ 40 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 42】

R_4 が、置換シクロアルキル (C_{1-2}) である、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 43】

R_4 が、4-カルボキシシクロヘキシルまたは 4-メチルカルボン酸シクロヘキシルである、請求項 42 に記載の化合物。

【請求項 44】

R_4 が、縮合シクロアルキル (C_{1-2}) または置換縮合シクロアルキル (C_{1-2})

50

である、請求項 1 ~ 40 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 45】

R₄ が、4 - メチルカルボン酸クバニル、3 - カルボキシメチルカルボン酸プロペラニル、または 3 - メチルカルボン酸プロペラニルである、請求項 44 に記載の化合物。

【請求項 46】

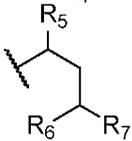
R₄ が、縮合シクロアルキルアミノ (C₁₋₂) または置換縮合シクロアルキルアミノ (C₁₋₂) である、請求項 1 ~ 40 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 47】

R₄ が、1 - (4 - メチルカルボン酸クバニル) アミノまたは 1 - (3 - メチルカルボン酸プロペラニル) アミノである、請求項 46 に記載の化合物。

【請求項 48】

R₄ が、以下：



であり、

式中、

R₅ が、アリーール (C₁₋₂)、アラルキル (C₁₋₂)、ヘテロアリーール (C₁₋₂)、ヘテロアラルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または - アルカンジイル (C₆) - アレーンジイル (C₁₋₂) - Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₃ が、アルコキシ (C₁₋₂)、アリーールオキシ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、- C(O) - アルコキシ (C₁₋₂)、- C(O) - アルキルアミノ (C₁₋₂)、- C(O) - ジアルキル - アミノ (C₁₋₂)、- C(O) - アリーールオキシ (C₁₋₂)、- C(O) - アリーールアミノ (C₁₋₂)、- C(O) - Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₄ が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、

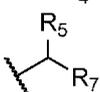
R₆ が、水素、アルキル (C₈)、もしくは置換アルキル (C₈) であり、

R₇ が、- C(O) - Y₅ であり、式中、

Y₅ が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₋₂)、置換アルコキシ (C₁₋₂)、アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体である、請求項 1 ~ 40 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 49】

R₄ が、以下：



であり、

式中、

R₅ が、アリーール (C₁₋₂)、アラルキル (C₁₋₂)、ヘテロアリーール (C₁₋₂)、ヘテロアラルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または - アルカンジイル (C₆) - アレーンジイル (C₁₋₂) - Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₃ が、アルコキシ (C₁₋₂)、アリーールオキシ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、- C(O) - アルコキシ (C₁₋₂)、- C(O) - アルキルアミノ (C₁₋₂)、- C(O) - ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、- C(O) - アリーールオキシ (C₁₋₂)、- C(O) - アリーールアミノ (C₁₋₂)、- C(O) - Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

10

20

30

40

50

Y_4 が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、

R_7 が、 $-C(O)-Y_5$ であり、式中、

Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{1-2})、置換アルコキシ (C_{1-2})、アルキルアミノ (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体である、請求項 1 ~ 40 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 50】

R_5 が、アラルキル (C_{1-2}) または置換アラルキル (C_{1-2}) である、請求項 48 または 49 に記載の化合物。

【請求項 51】

R_5 が、アラルキル (C_{1-2}) である、請求項 50 に記載の化合物。

10

【請求項 52】

R_5 が、ベンジルである、請求項 51 に記載の化合物。

【請求項 53】

R_5 が、置換アラルキル (C_{1-2}) である、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 54】

R_5 が、2 - フルオロフェニルメチル、3, 5 - ジフルオロフェニルメチル、2, 4, 6 - トリフルオロフェニルメチル、4 - トリフルオロメチルフェニルメチルである、請求項 53 に記載の化合物。

【請求項 55】

R_5 が、ヘテロアラルキル (C_{1-2}) または置換ヘテロアラルキル (C_{1-2}) である、請求項 48 または 49 に記載の化合物。

20

【請求項 56】

R_5 が、ヘテロアラルキル (C_{1-2}) である、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 57】

R_5 が、4 - ピリジニルメチル、5 - (N - メチルインドールイル)メチル、2 - ピリミジニルメチル、2 - (5 - メチルピリミジニル)メチル、2 - チアゾリルメチル、または 2 - (4 - メチルチアゾリル)メチルである、請求項 56 に記載の化合物。

【請求項 58】

R_5 が、置換ヘテロアラルキル (C_{1-2}) である、請求項 55 に記載の化合物。

30

【請求項 59】

R_5 が、2 - (5 - トリフルオロメチルピリミジニル)メチルまたは 2 - (4 - トリフルオロメチルチアゾリル)メチルである、請求項 58 に記載の化合物。

【請求項 60】

R_6 が、アルキル (C_{1-2}) または置換アルキル (C_{1-2}) である、請求項 48 ~ 59 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 61】

R_6 が、アルキル (C_{1-2}) である、請求項 60 に記載の化合物。

【請求項 62】

R_6 が、メチルである、請求項 61 に記載の化合物。

40

【請求項 63】

R_7 が、 $-CO_2H$ である、請求項 48 ~ 62 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 64】

R_7 が、 $-C(O)-Y_5$ であり、式中、 Y_5 が、アルコキシ (C_{1-2}) または置換アルコキシ (C_{1-2}) である、請求項 48 ~ 62 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 65】

R_7 が、 $-C(O)-Y_5$ であり、式中、 Y_5 が、アルコキシ (C_{1-2}) である、請求項 64 に記載の化合物。

【請求項 66】

R_7 が、 $-CO_2Me$ である、請求項 65 に記載の化合物。

50

【請求項 67】

R₇ が、-C(O)-Y₅ であり、式中、Y₅ が、酸素結合抗体または窒素結合抗体である、請求項 48 ~ 62 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 68】

X₁ が、-NR₈- であり、式中、R₈ が、水素、アルキル (C₁₋₂)、置換アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、または置換シクロアルキル (C₁₋₂) である、請求項 1 ~ 67 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 69】

X₁ が、-NH- である、請求項 68 に記載の化合物。

【請求項 70】

X₁ が、-NR₉NR₁₀- であり、式中、R₉ および R₁₀ が、各々独立して、水素、アルキル (C₁₋₂)、置換アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、または置換シクロアルキル (C₁₋₂) から選択される、請求項 1 ~ 67 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 71】

X₁ が、-NHNH- である、請求項 70 に記載の化合物。

【請求項 72】

X₂ が、-NR₈- であり、式中、R₈ が、水素、アルキル (C₁₋₂)、置換アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、または置換シクロアルキル (C₁₋₂) である、請求項 1 ~ 71 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 73】

X₂ が、-NH- である、請求項 72 に記載の化合物。

【請求項 74】

X₂ が、-NR₉NR₁₀- であり、式中、R₉ および R₁₀ が、各々独立して、水素、アルキル (C₁₋₂)、置換アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、または置換シクロアルキル (C₁₋₂) から選択される、請求項 1 ~ 71 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 75】

X₂ が、-NHNH- である、請求項 74 に記載の化合物。

【請求項 76】

X₃ が、アルキル (C₁₋₂) または置換アルキル (C₁₋₂) である、請求項 1 ~ 75 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 77】

X₃ が、アルキル (C₁₋₂) である、請求項 76 に記載の化合物。

【請求項 78】

X₃ が、メチルである、請求項 77 に記載の化合物。

【請求項 79】

A₁ が、-C(O)NR₁₃- 縮合シクロアルカンジイル (C₁₋₂)、またはその置換形である、請求項 1 ~ 78 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 80】

A₁ が、-C(O)NH-クバニルまたは -C(O)NH-プロペラニルである、請求項 79 に記載の化合物。

40

【請求項 81】

A₁ が、-アルカンジイル (C₁₋₂) - ヘテロアレーンジイル (C₁₋₂) であり、前記アルカンジイルが、アミド (C₈) もしくはアシルオキシ (C₈) 基、またはその置換形で置換される、請求項 1 ~ 78 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 82】

前記ヘテロアレーンジイル (C₁₋₂) が、2, 4-チアゾールジイルである、請求項 81 に記載の化合物。

【請求項 83】

50

前記アルカンジイル (c 12) が、エチレン、あるいはアミド (c 8) もしくはアシルオキシ (c 8) 基またはこれらの2つの基のうちのいずれかの置換形で更に置換された置換エチレンである、請求項 8 1 または 8 2 に記載の化合物。

【請求項 8 4】

前記アルカンジイル (c 12) が、アシルオキシ (c 12) または置換アシルオキシ (c 12) で置換されたエチレンである、請求項 8 3 に記載の化合物。

【請求項 8 5】

前記アルカンジイル (c 12) が、 $-CH_2CH(OAc)-$ である、請求項 8 4 に記載の化合物。

【請求項 8 6】

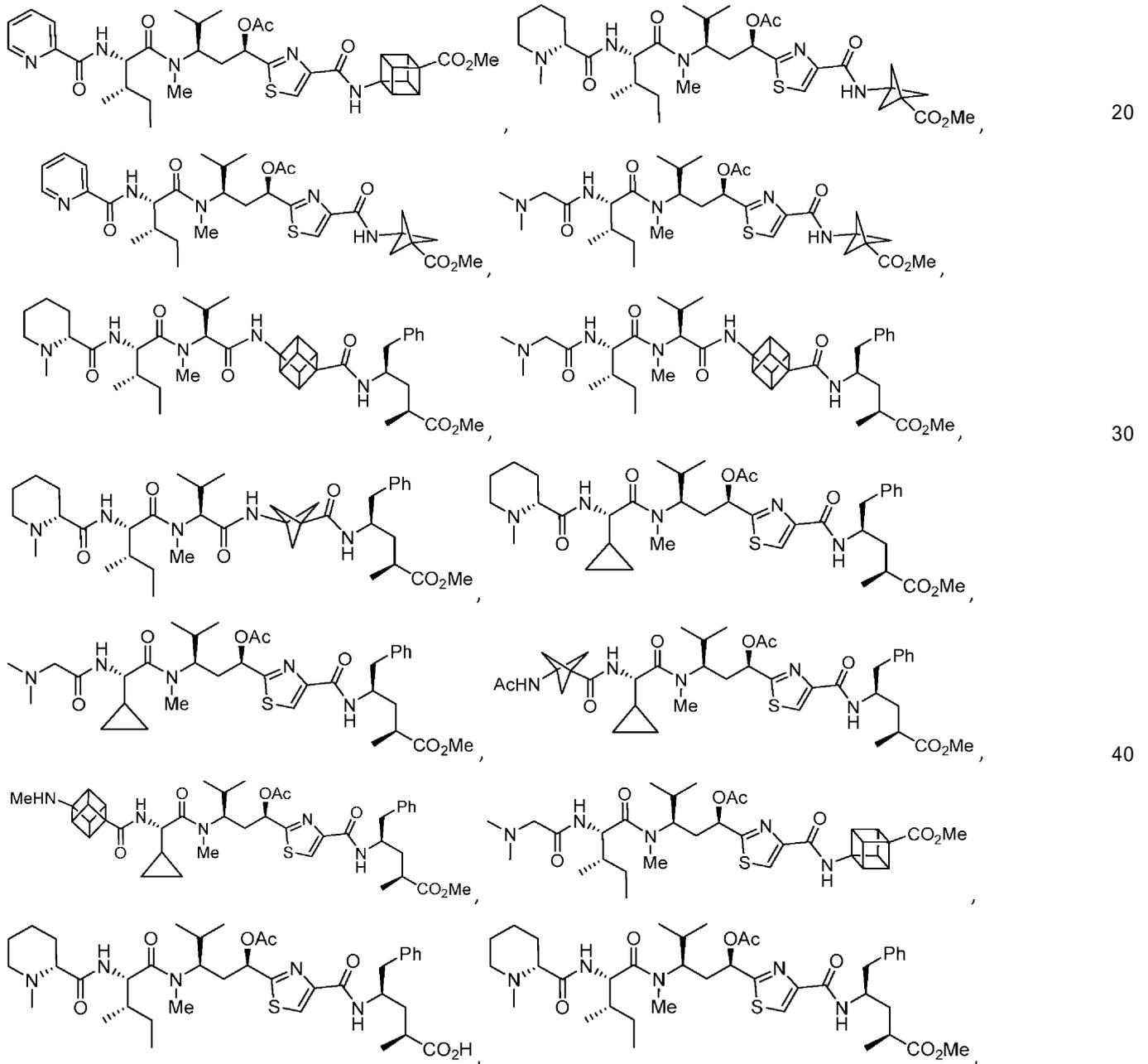
X_4 が、アシルオキシ (c 12) または置換アシルオキシ (c 12) である、請求項 3 に記載の化合物。

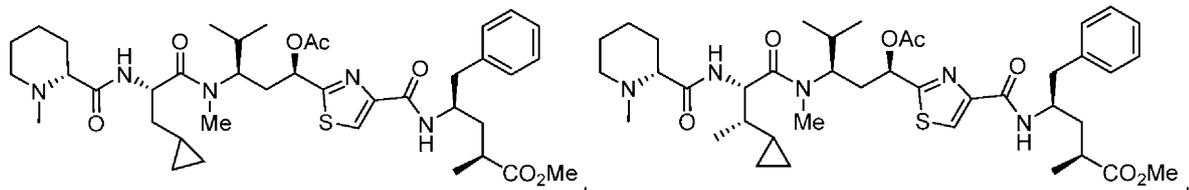
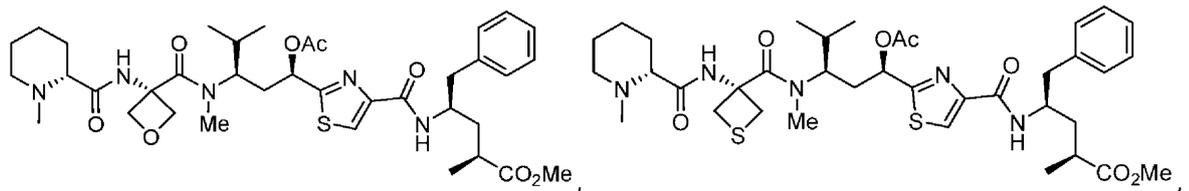
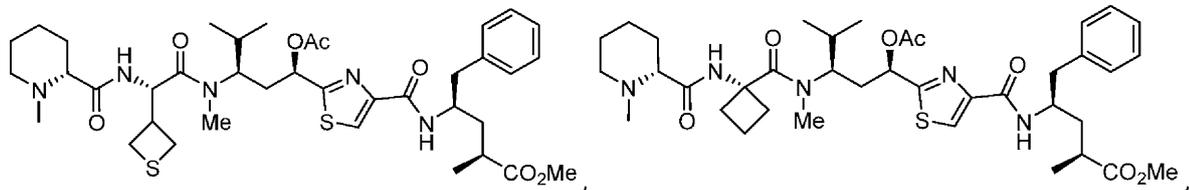
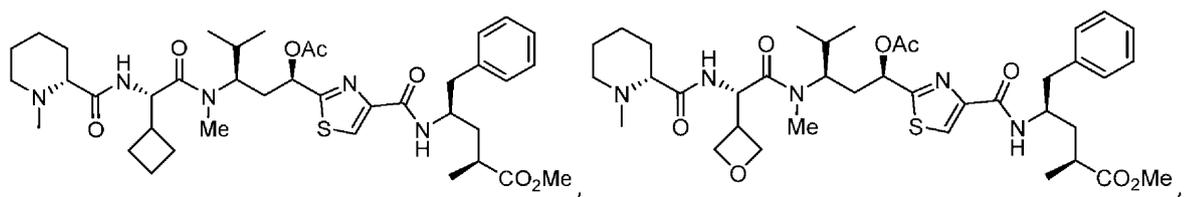
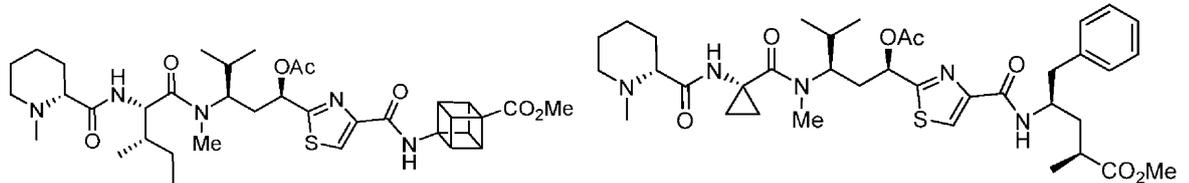
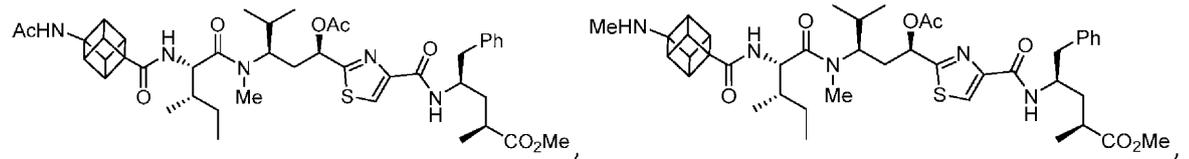
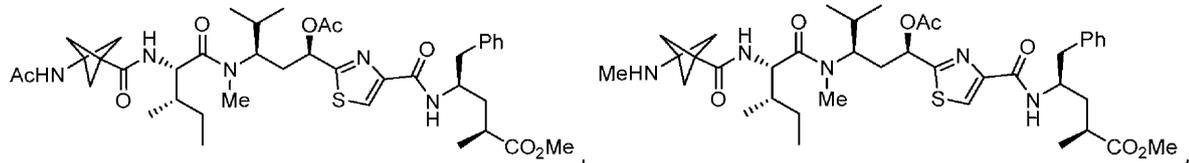
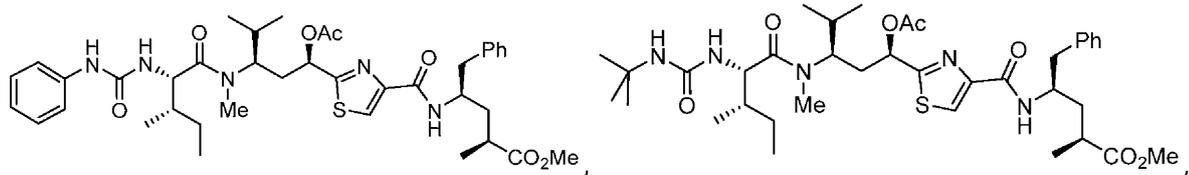
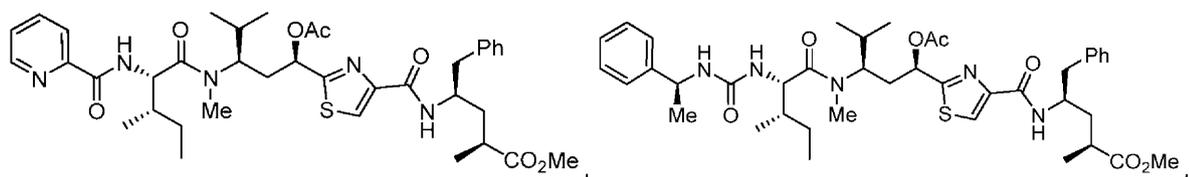
【請求項 8 7】

X_4 が、アセチルである、請求項 8 6 に記載の化合物。

【請求項 8 8】

前記式が、



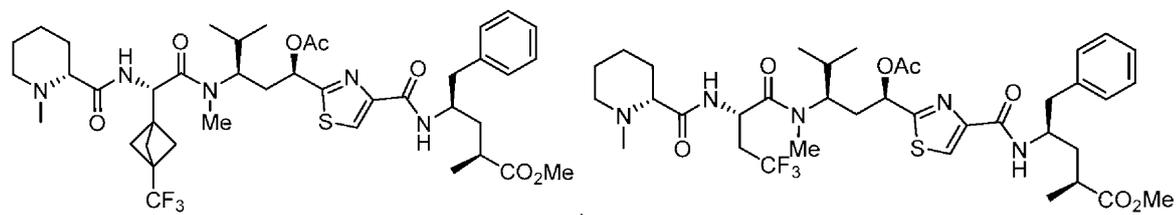
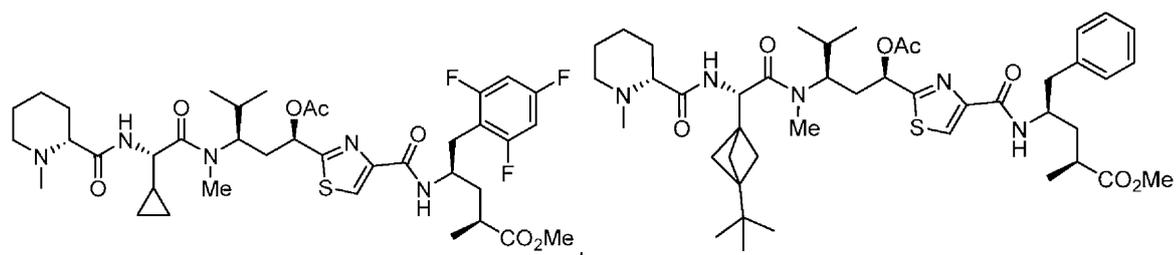


10

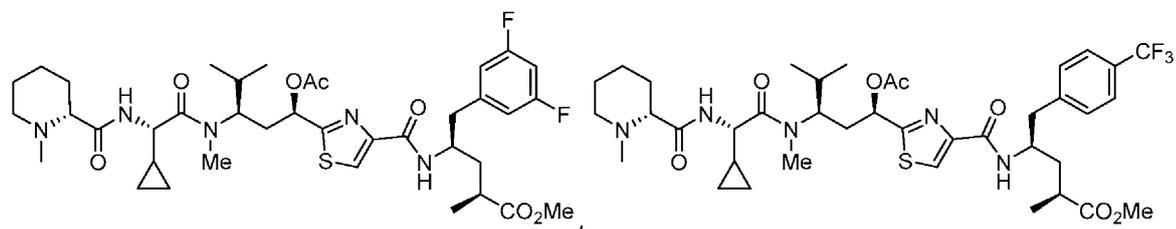
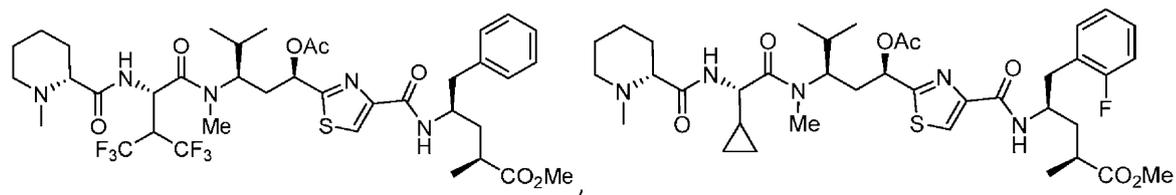
20

30

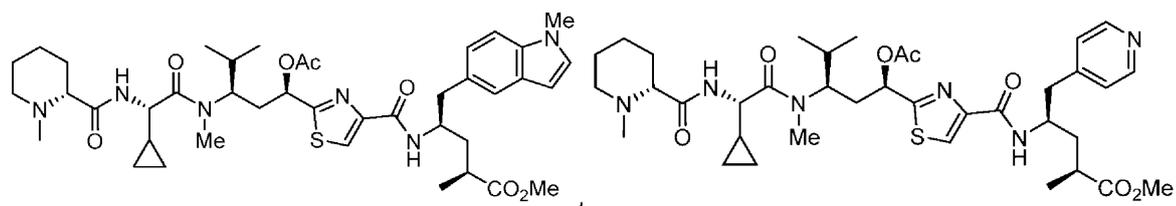
40



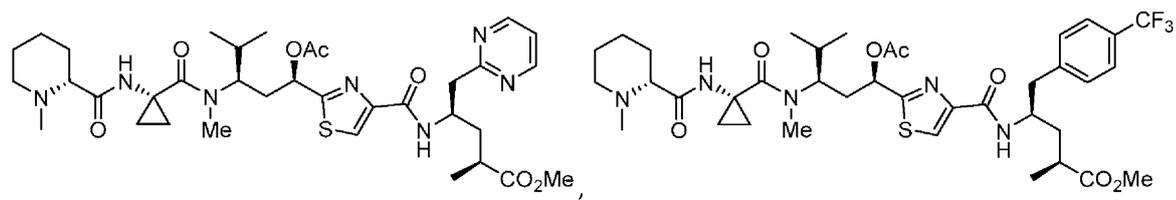
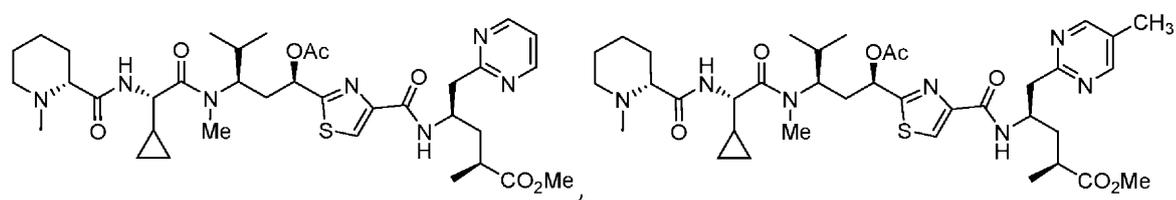
10



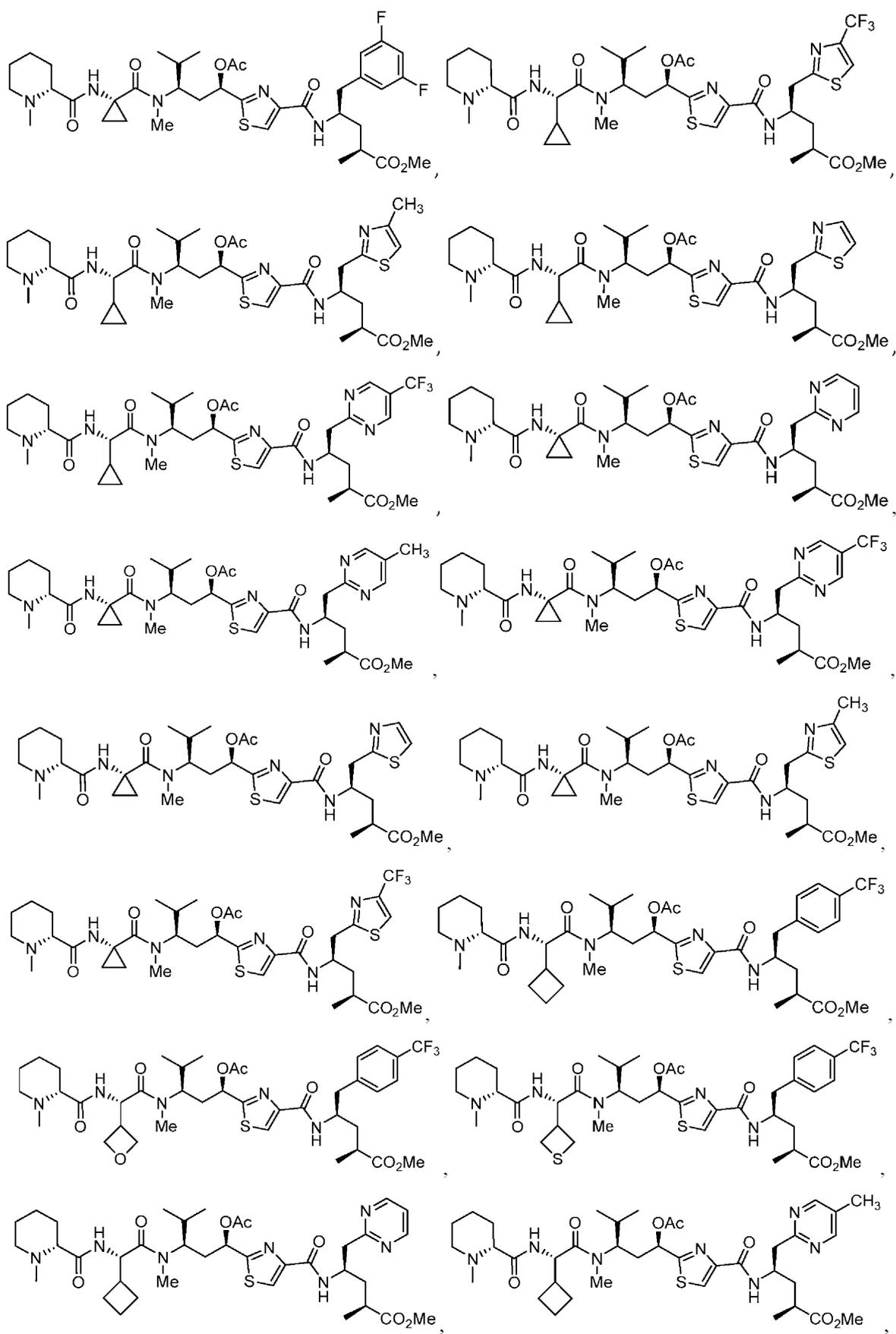
20

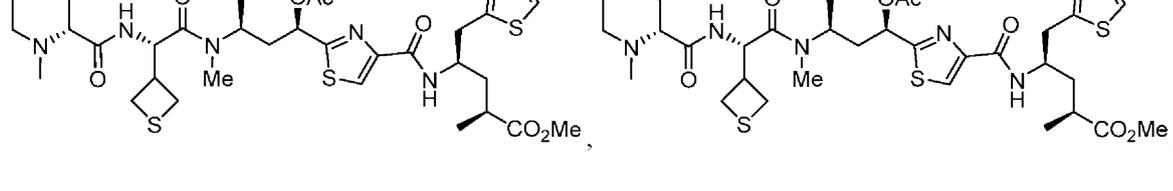
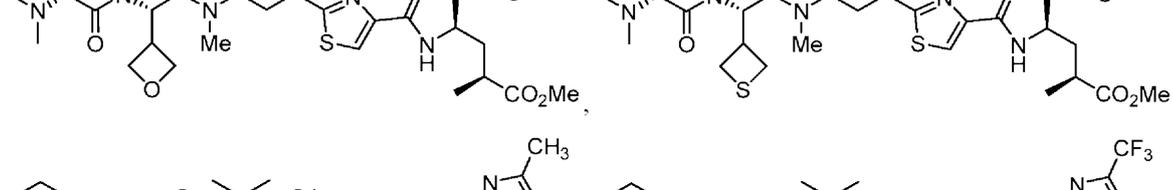
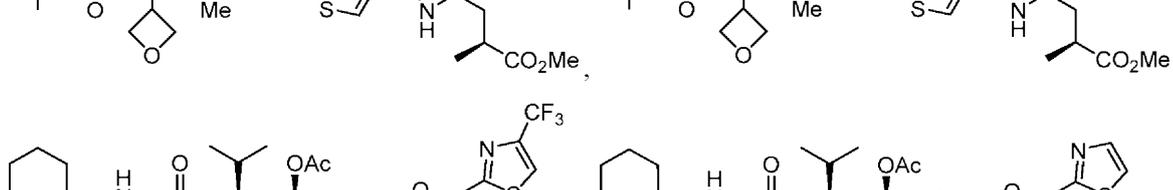
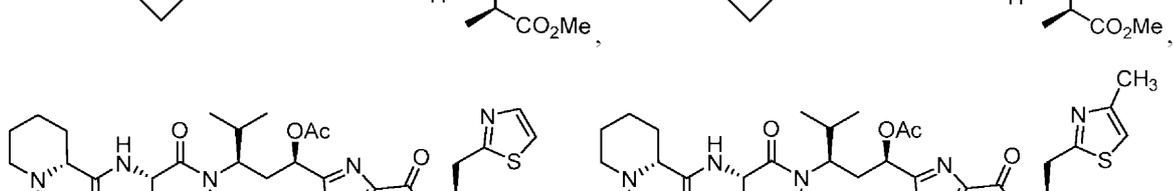
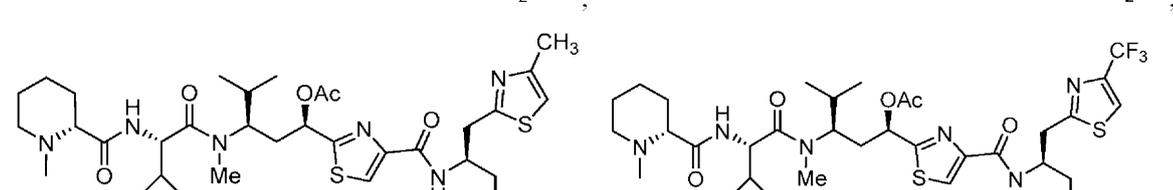
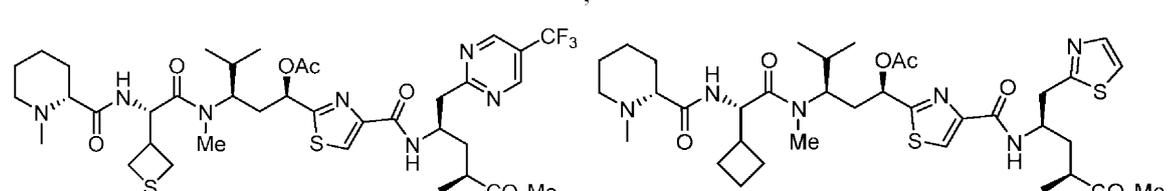
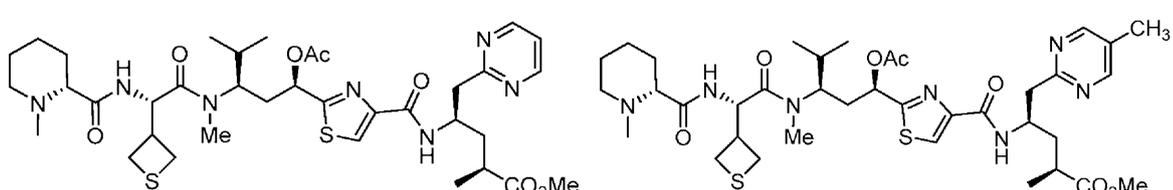
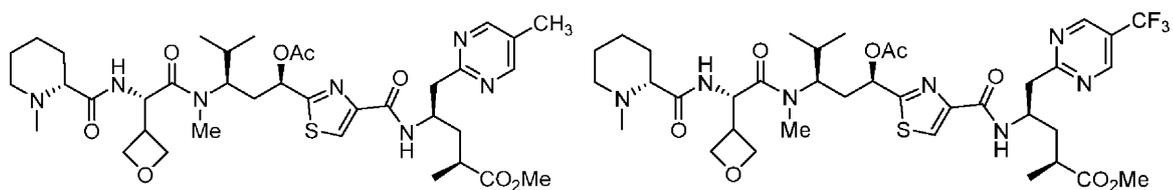
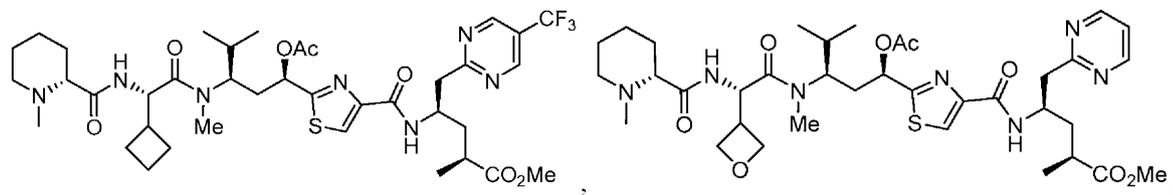


30



40



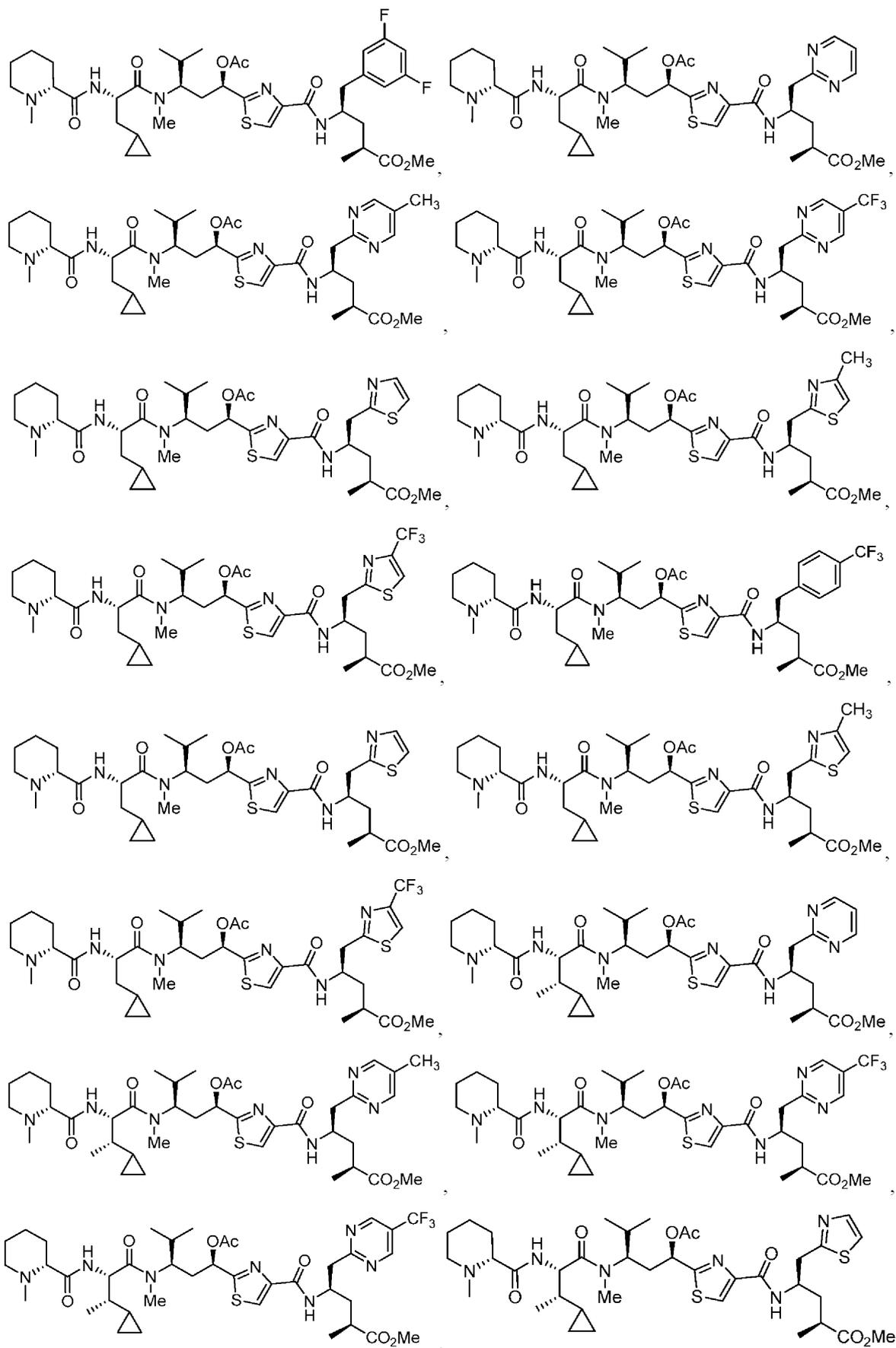


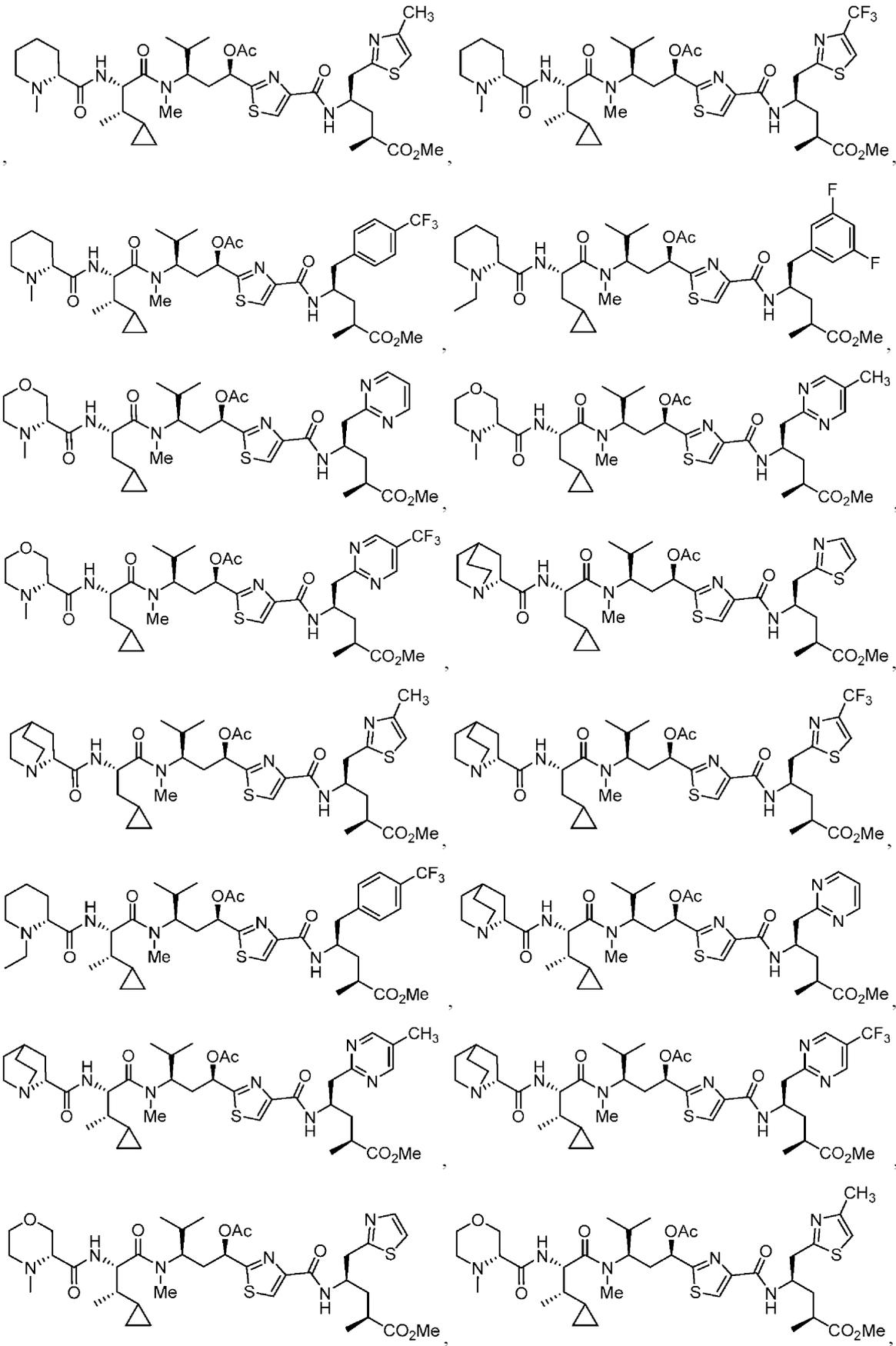
10

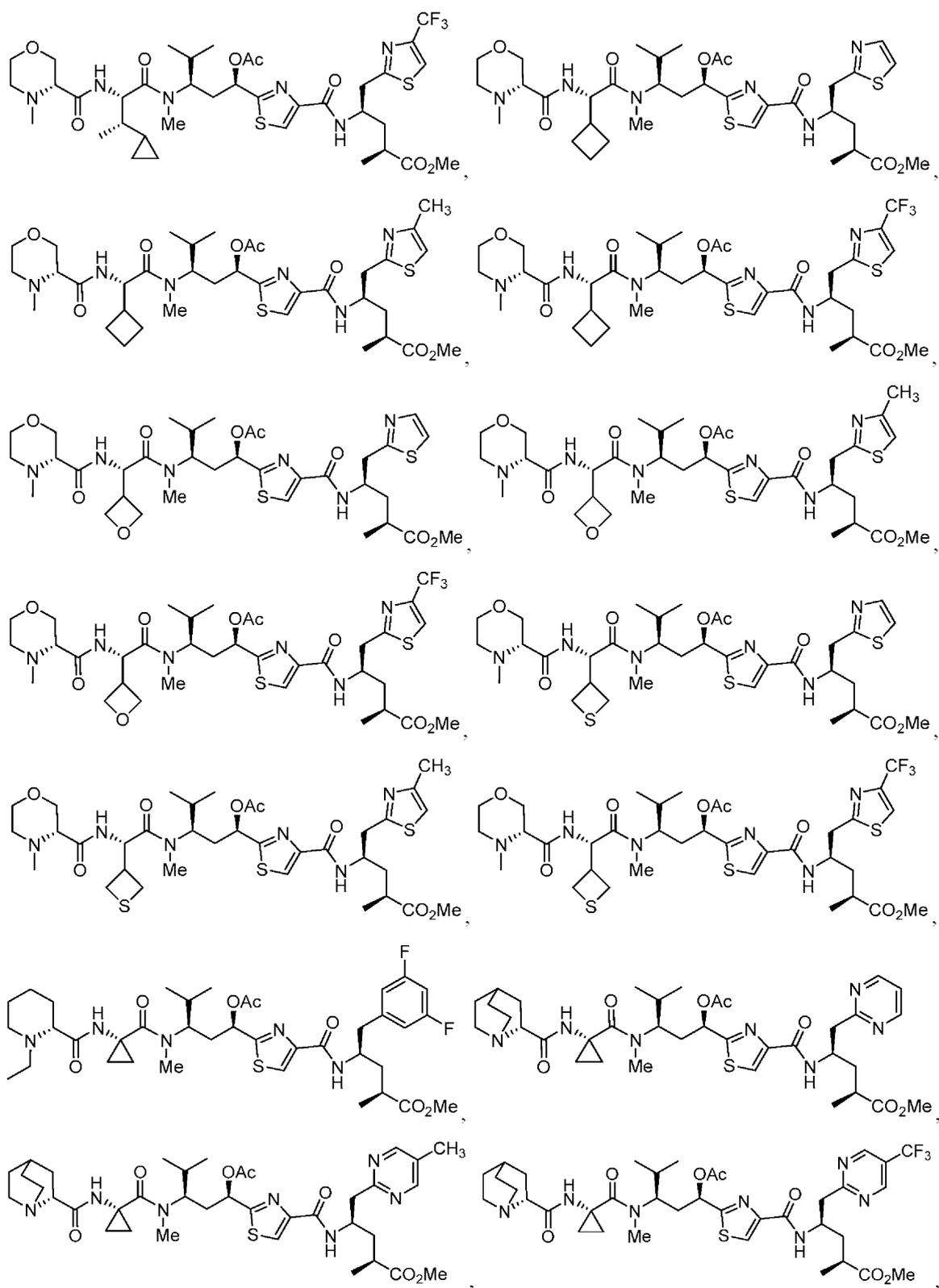
20

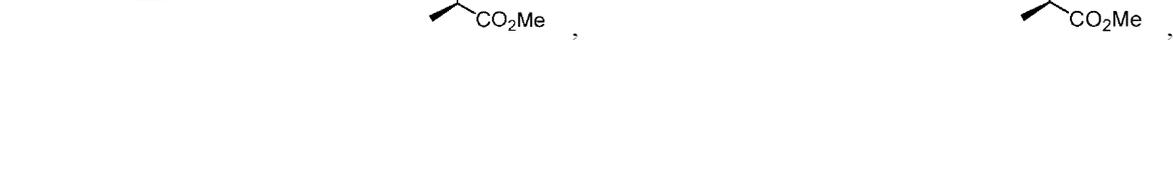
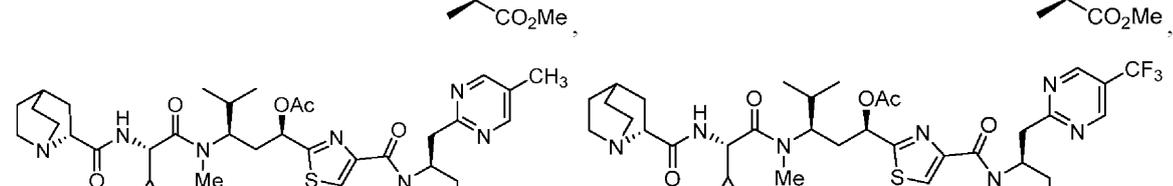
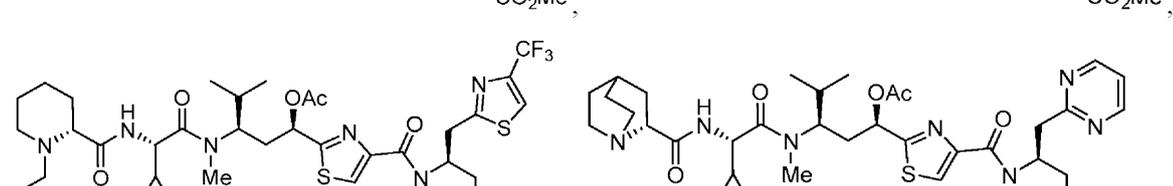
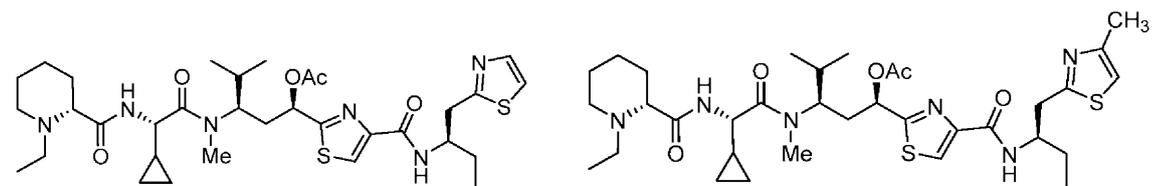
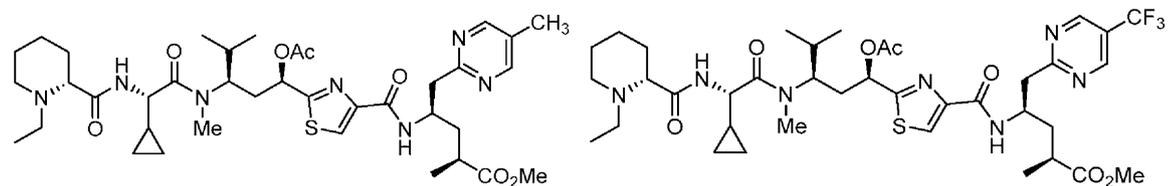
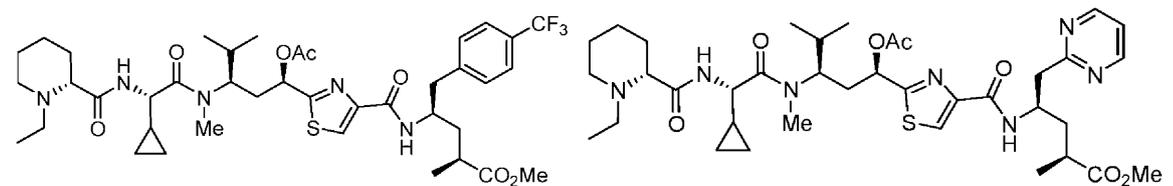
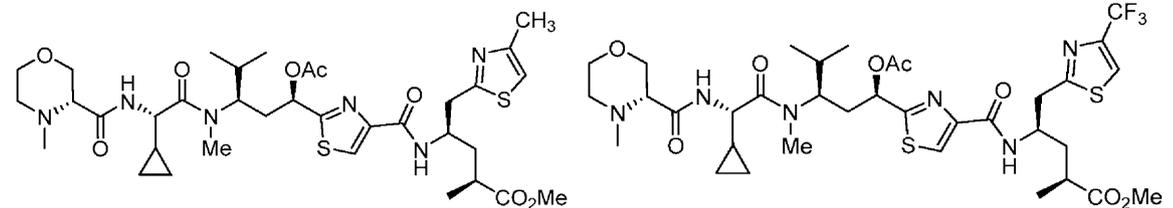
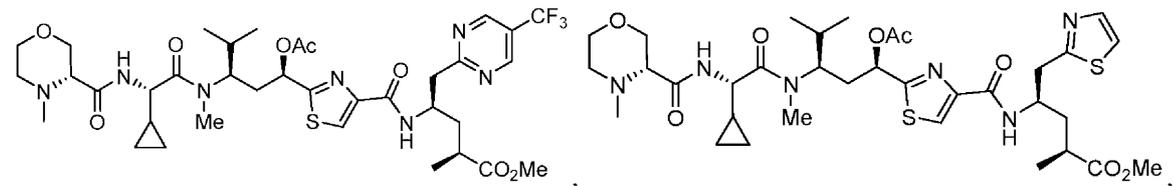
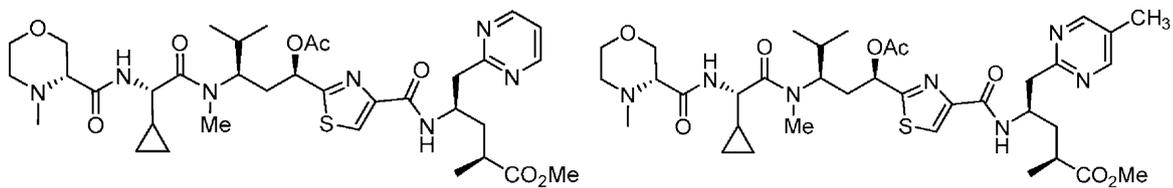
30

40







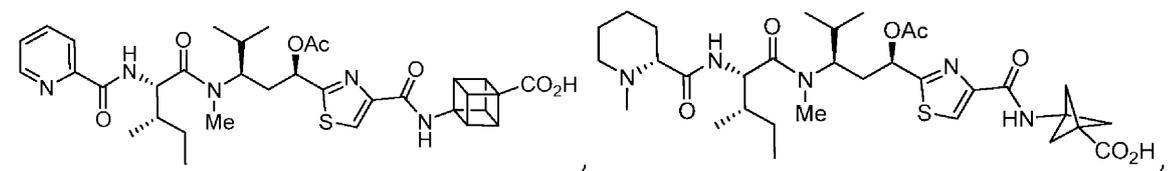
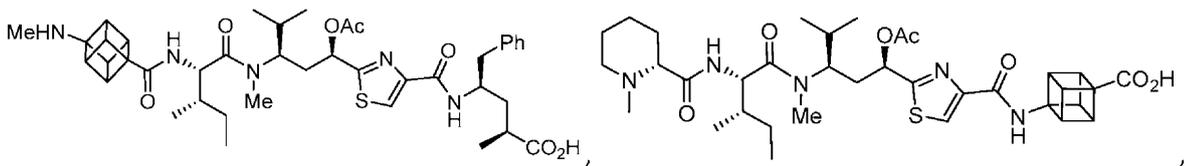
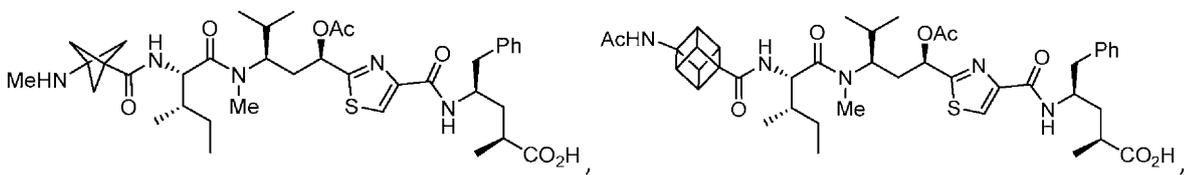
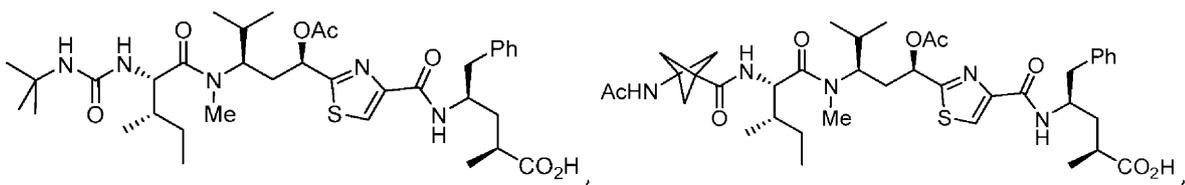
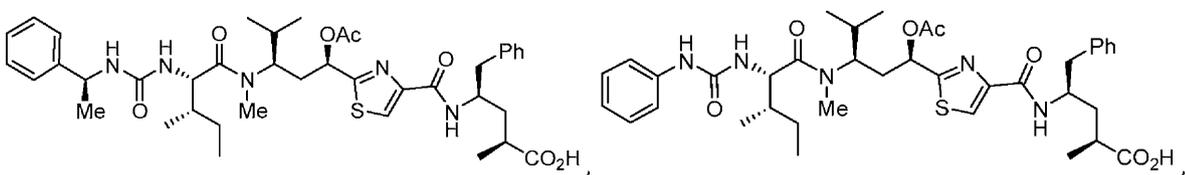
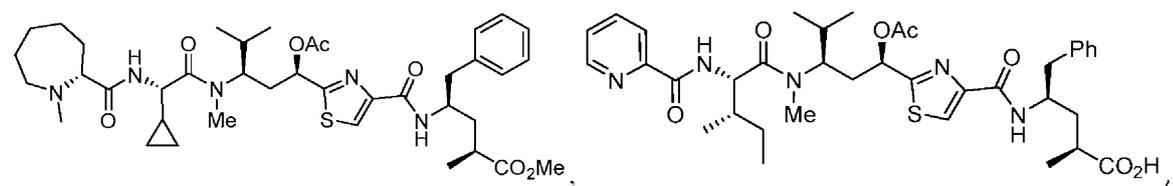
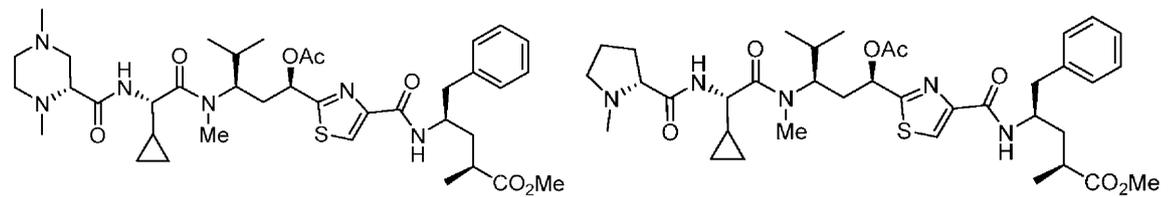
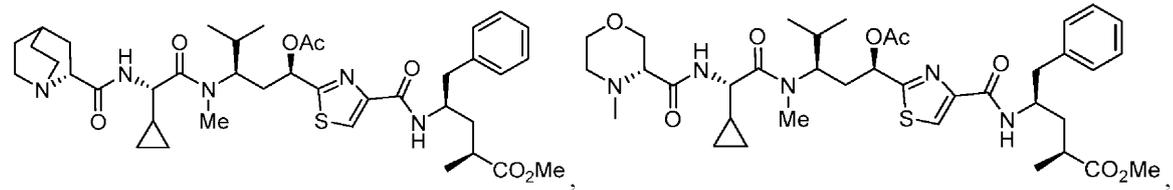
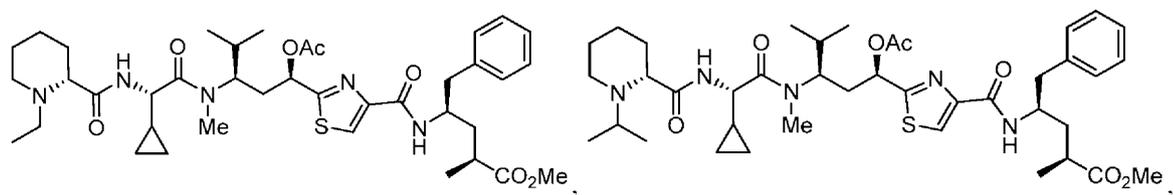


10

20

30

40

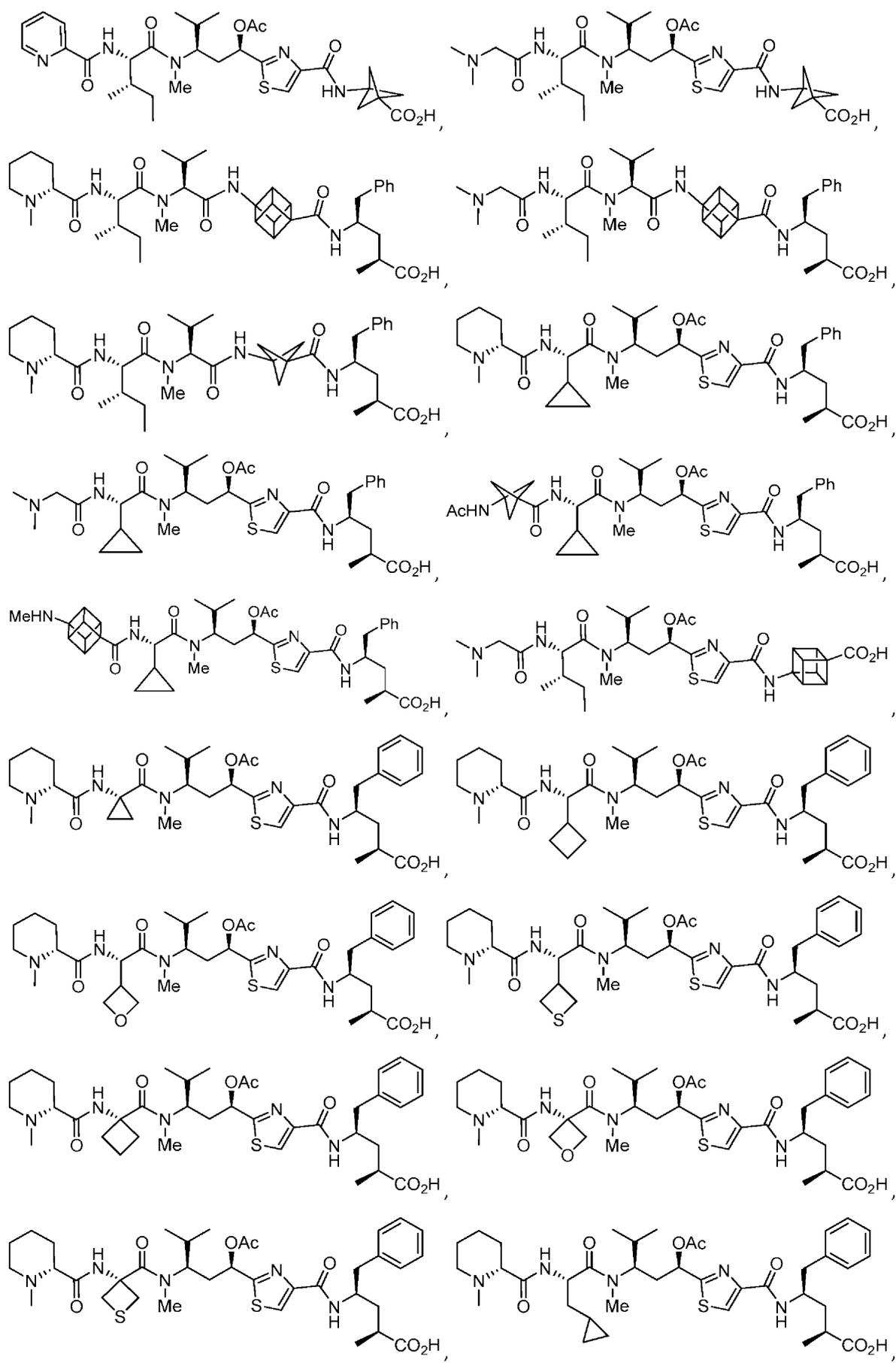


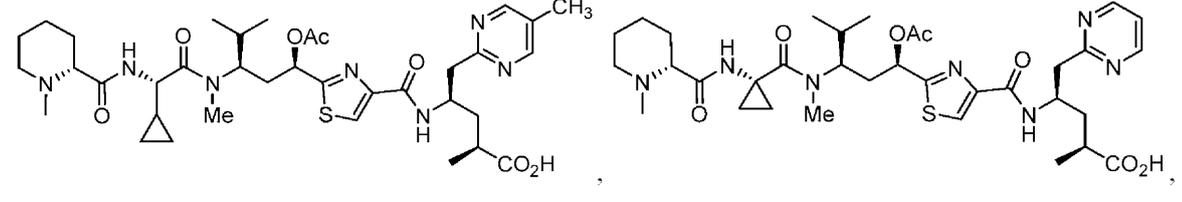
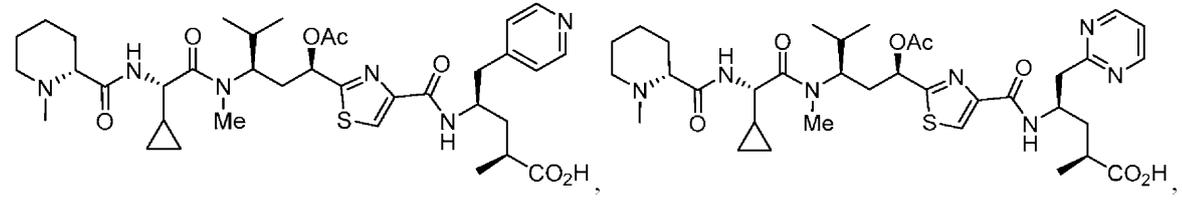
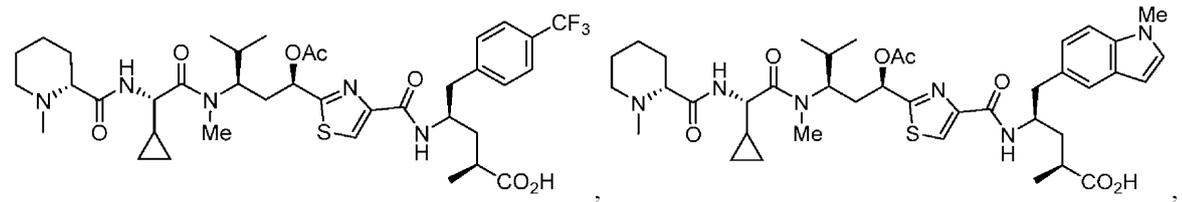
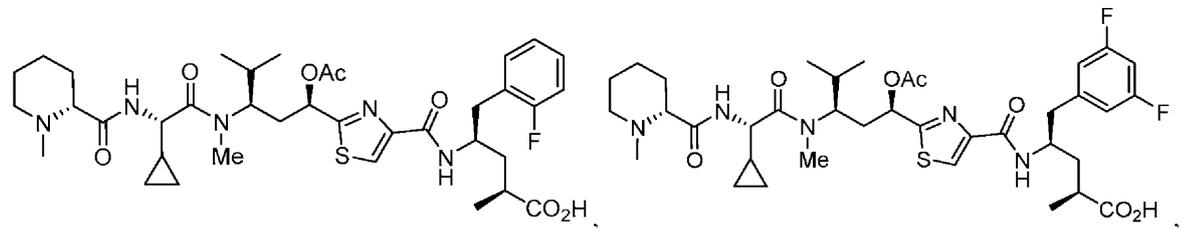
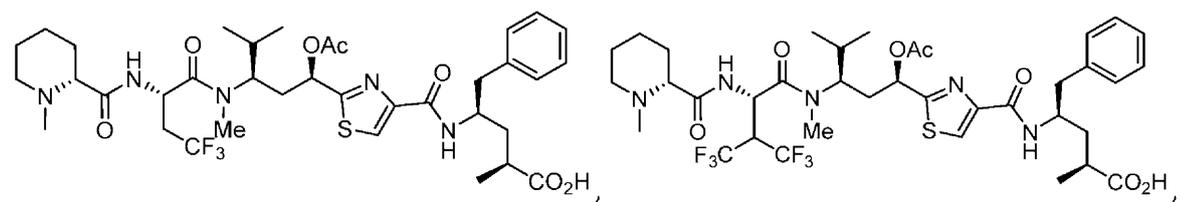
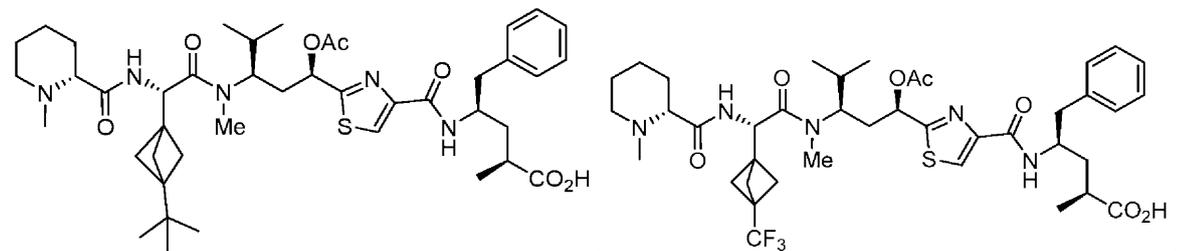
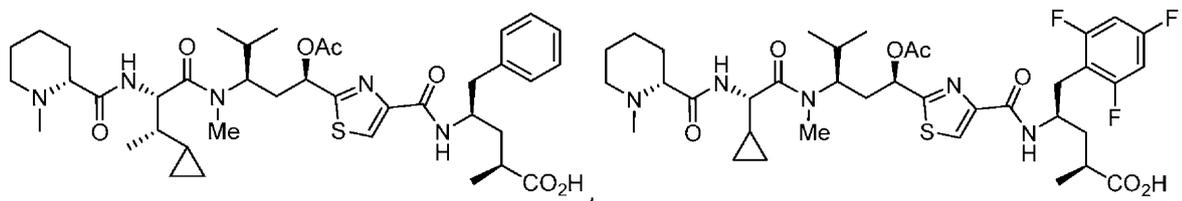
10

20

30

40



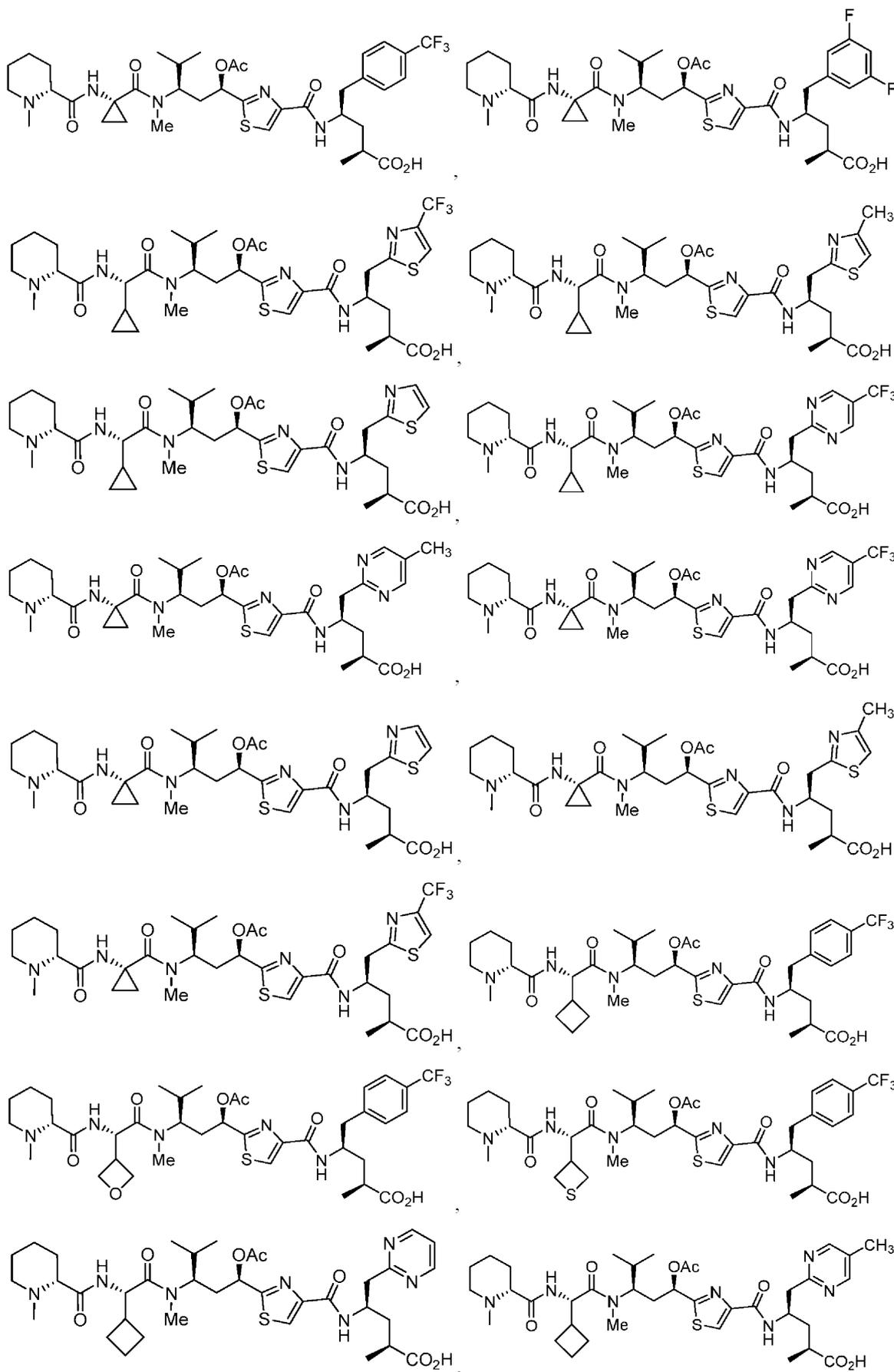


10

20

30

40

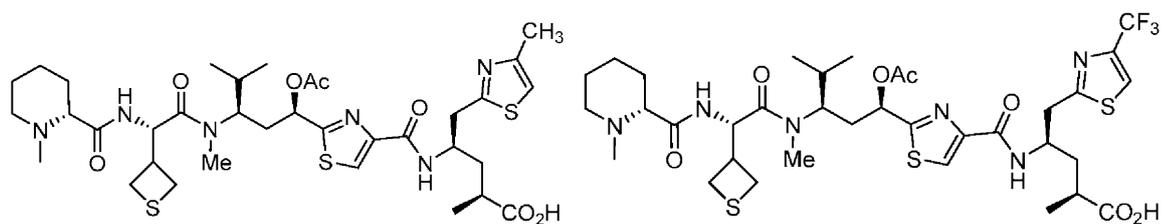
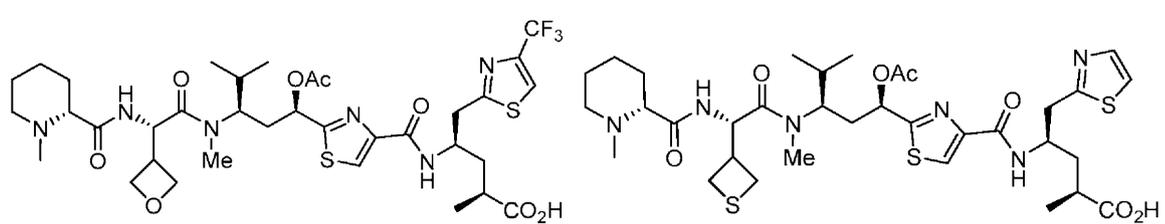
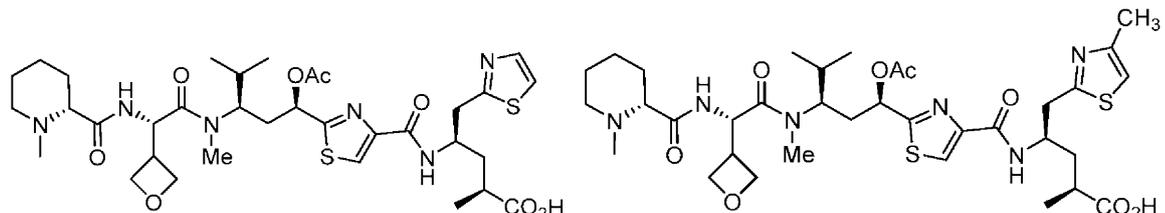
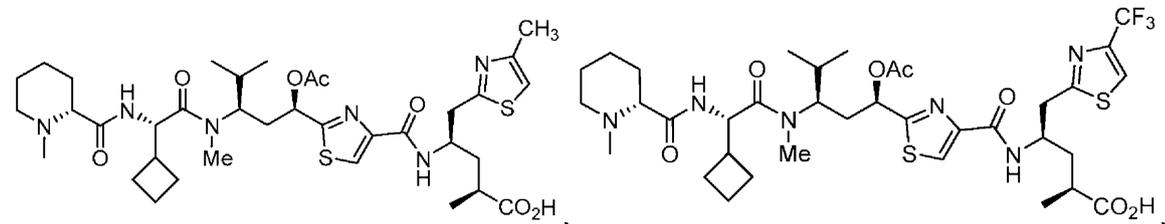
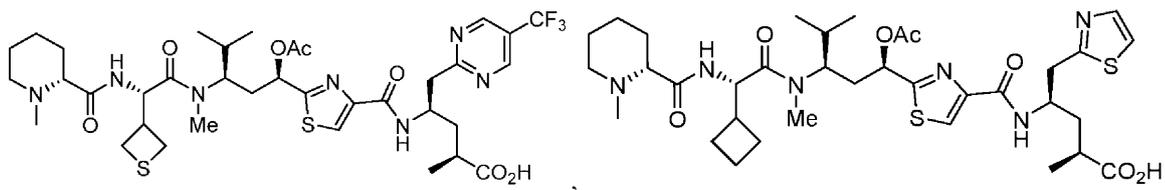
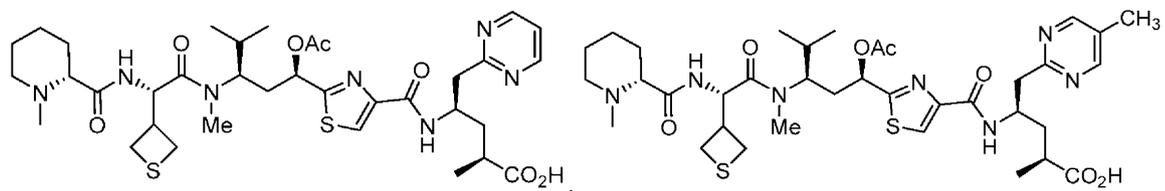
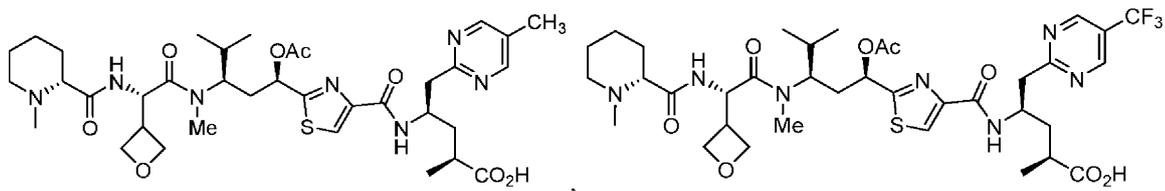
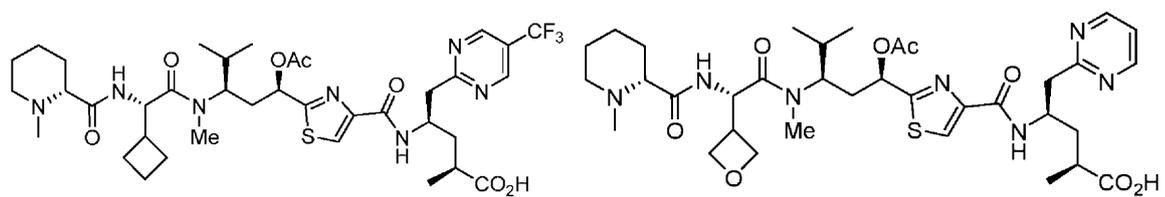


10

20

30

40

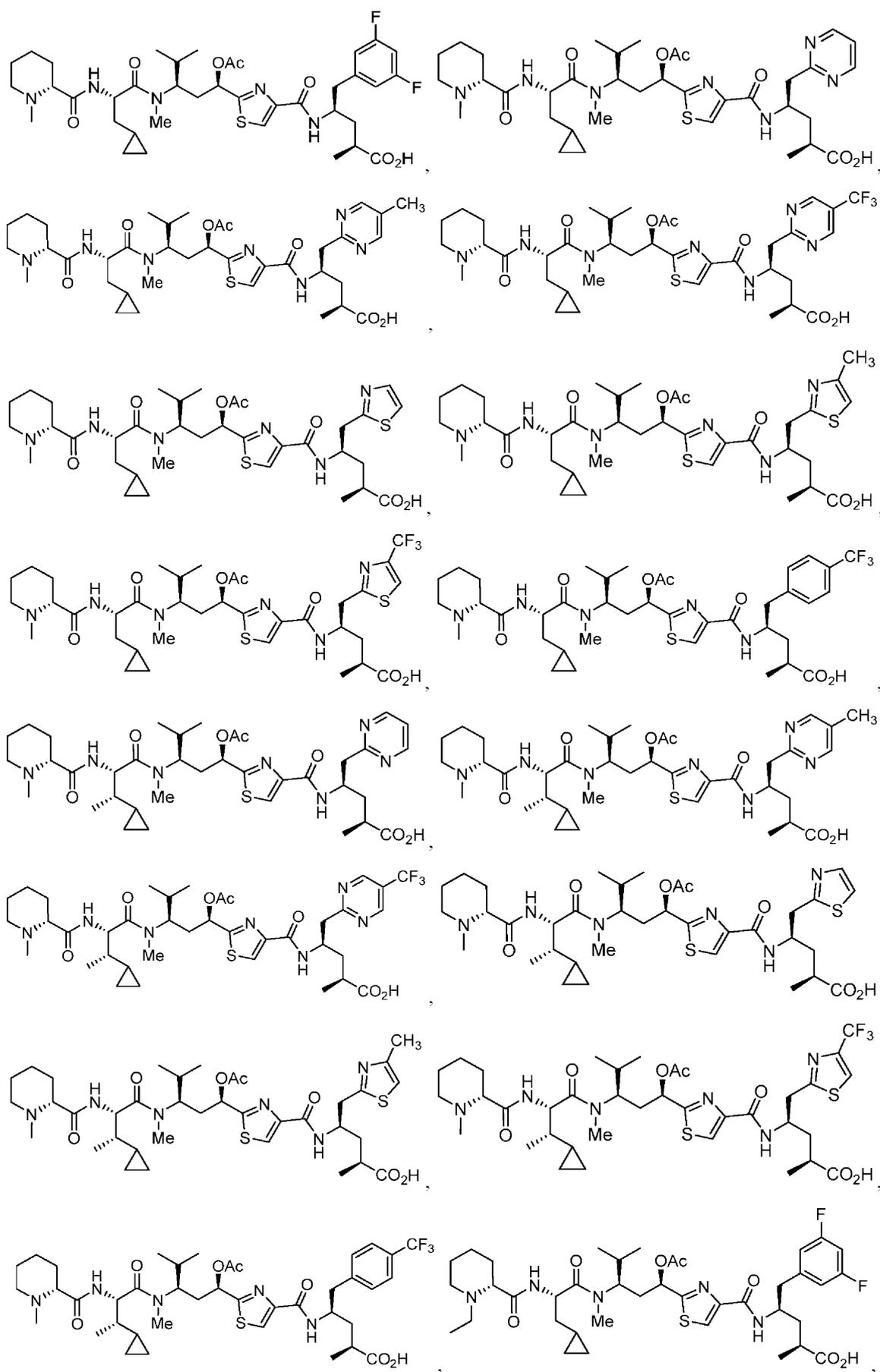


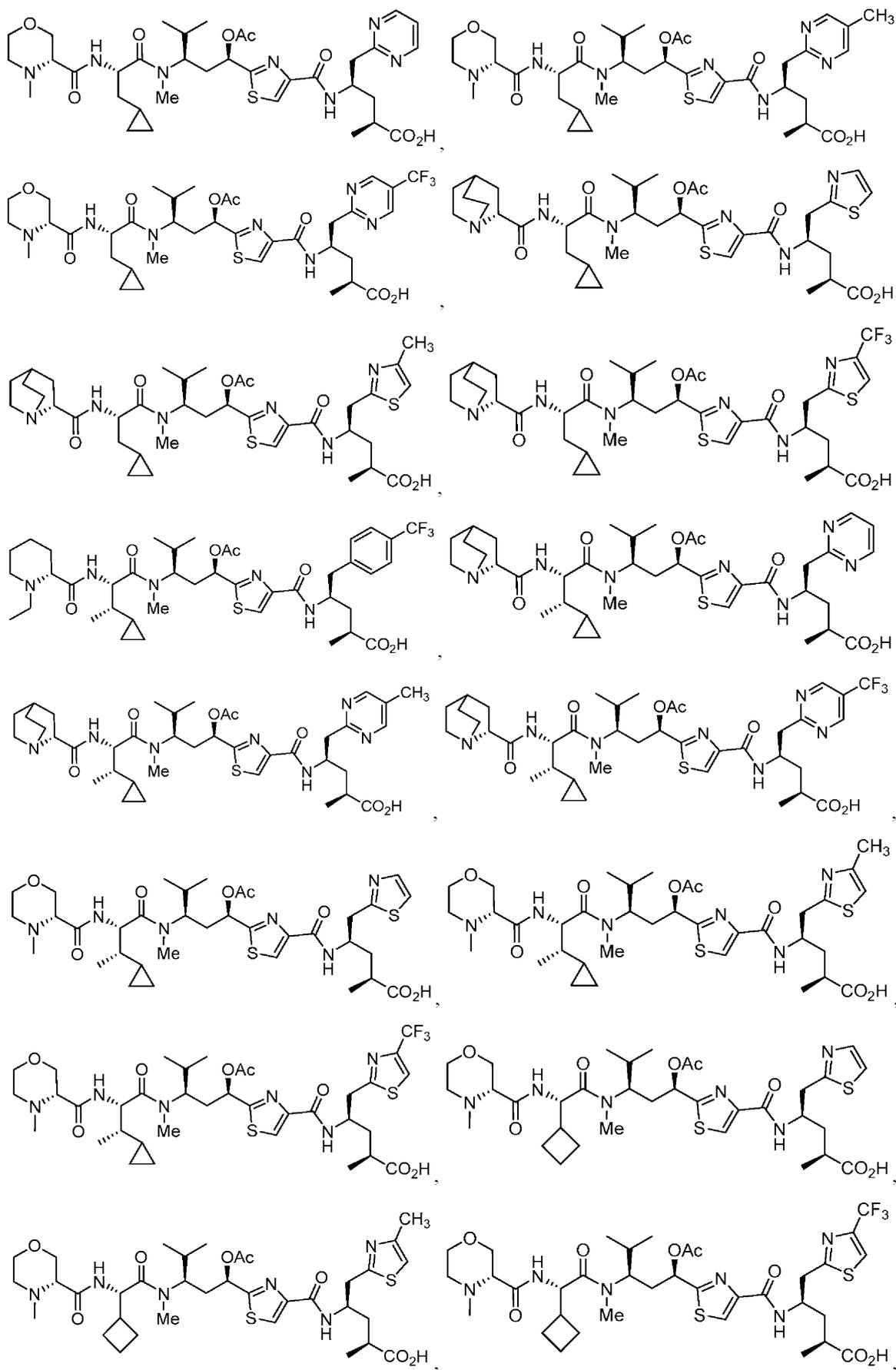
10

20

30

40



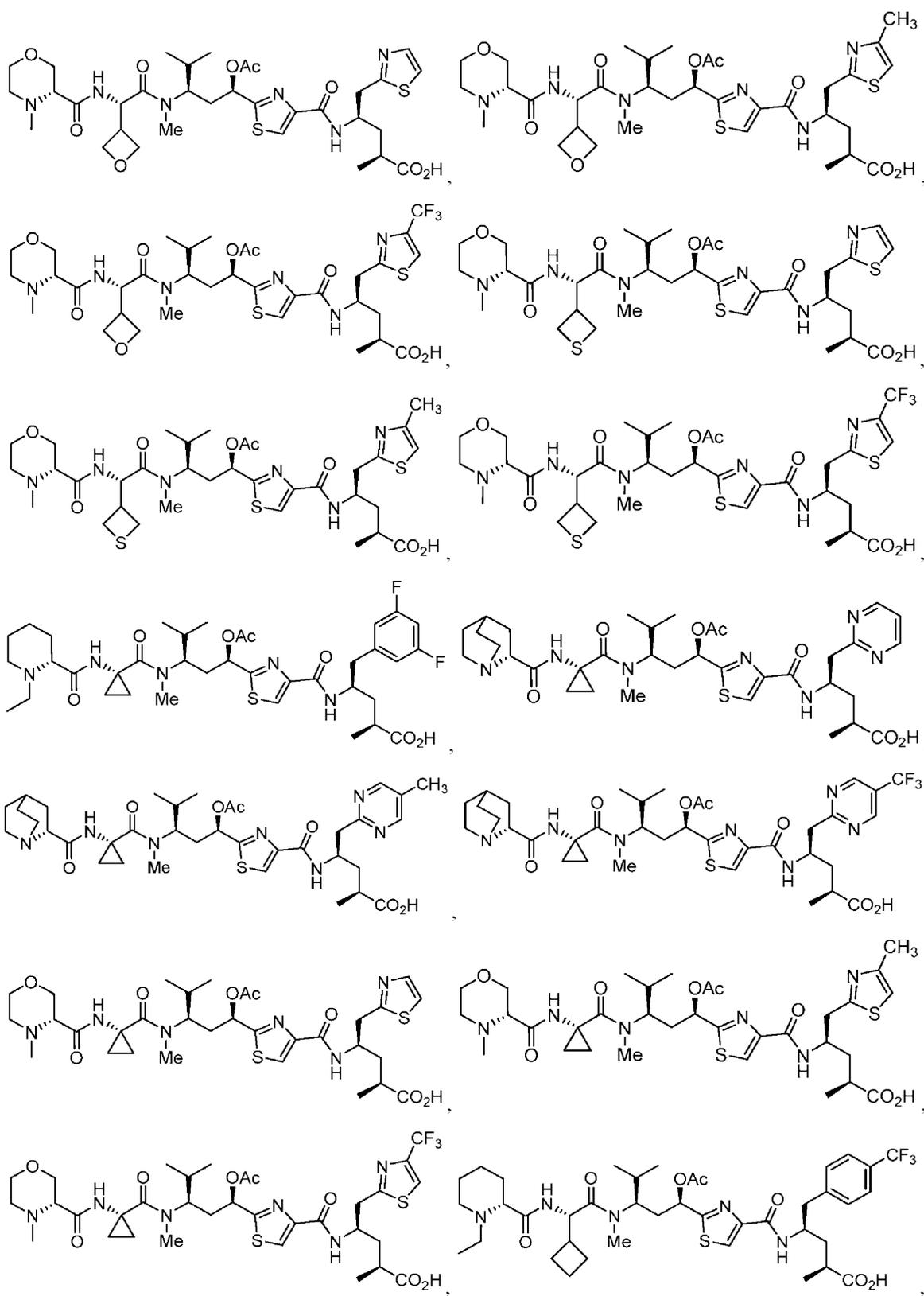


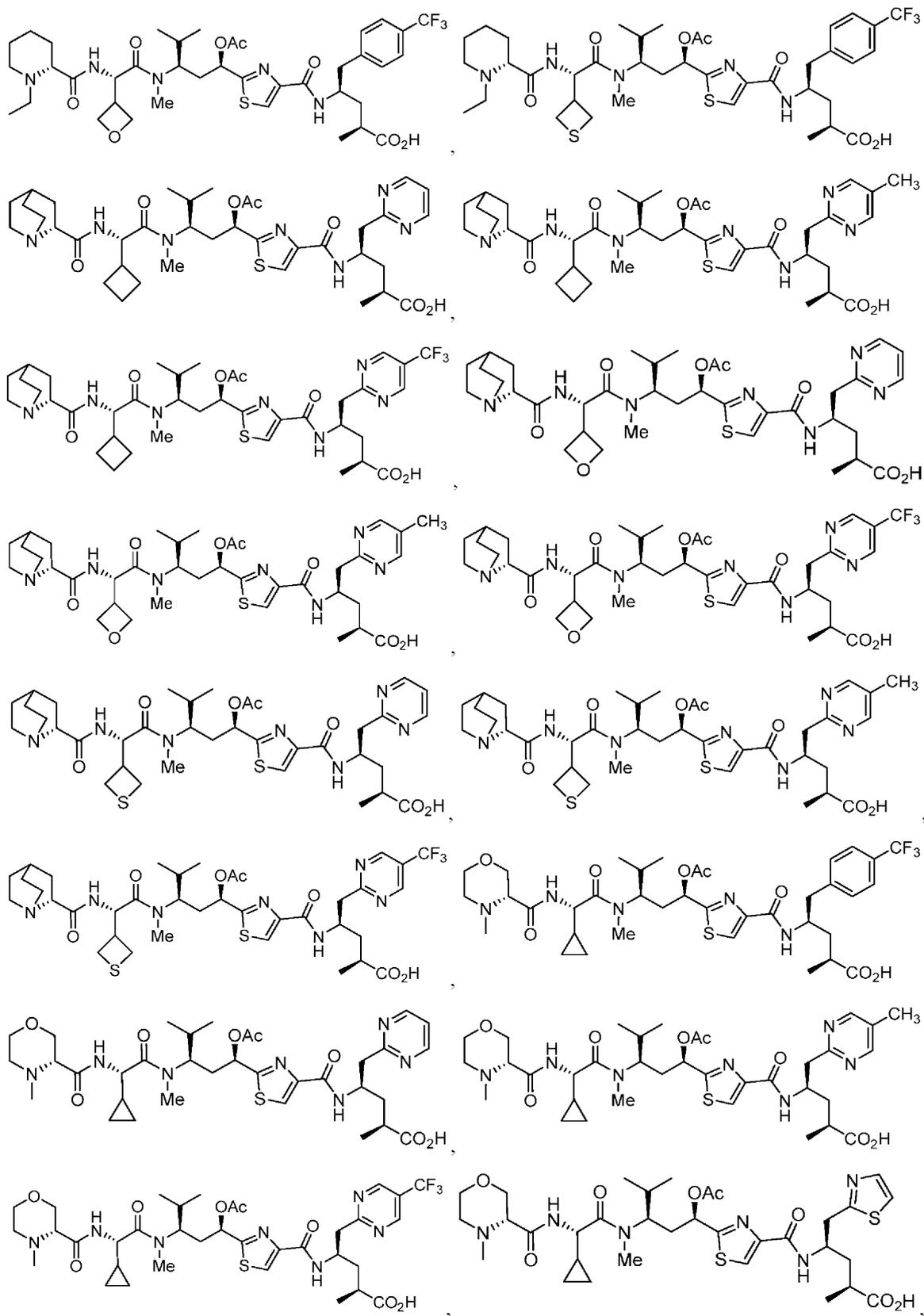
10

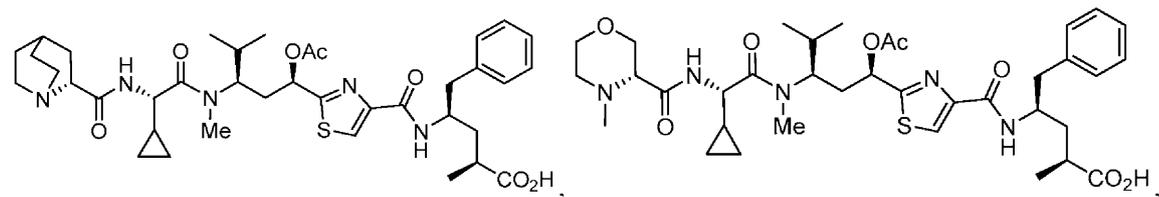
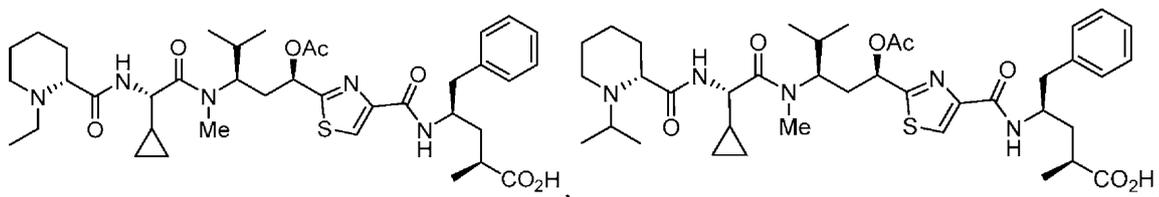
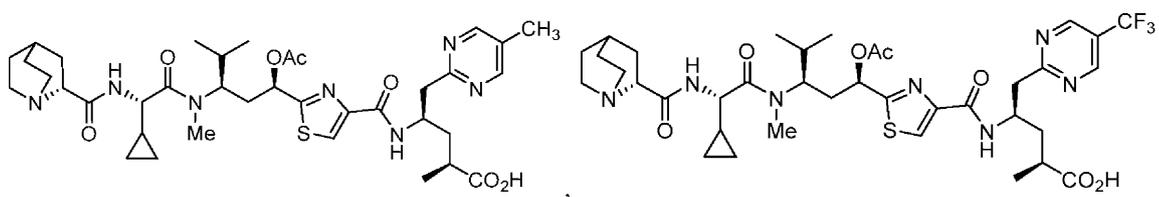
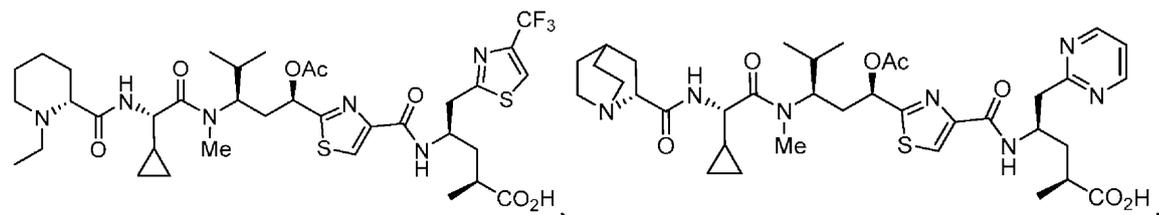
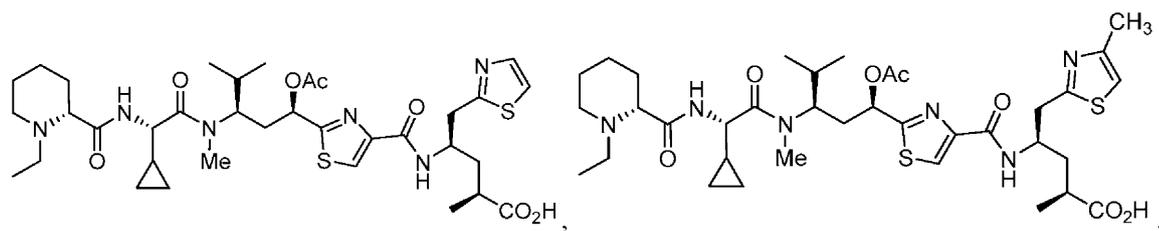
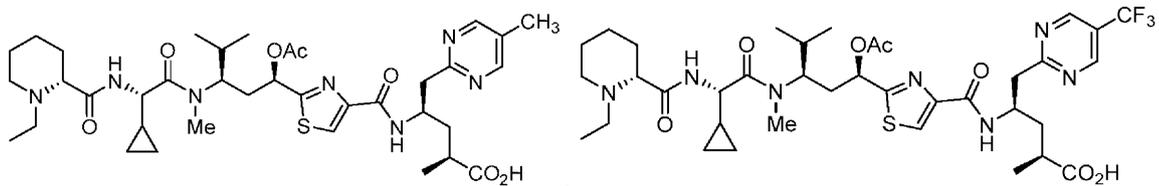
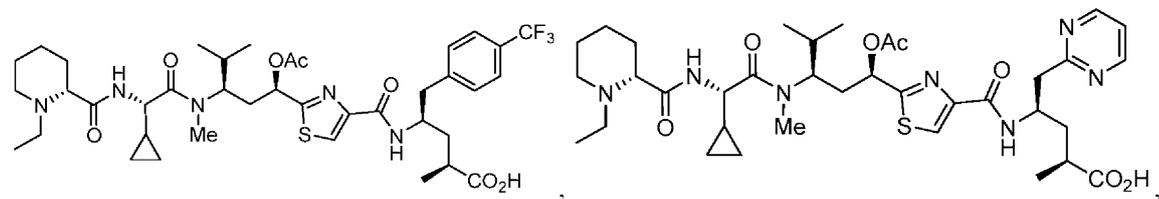
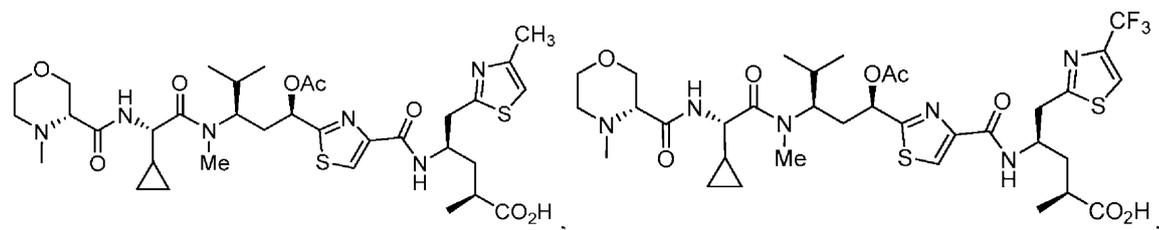
20

30

40





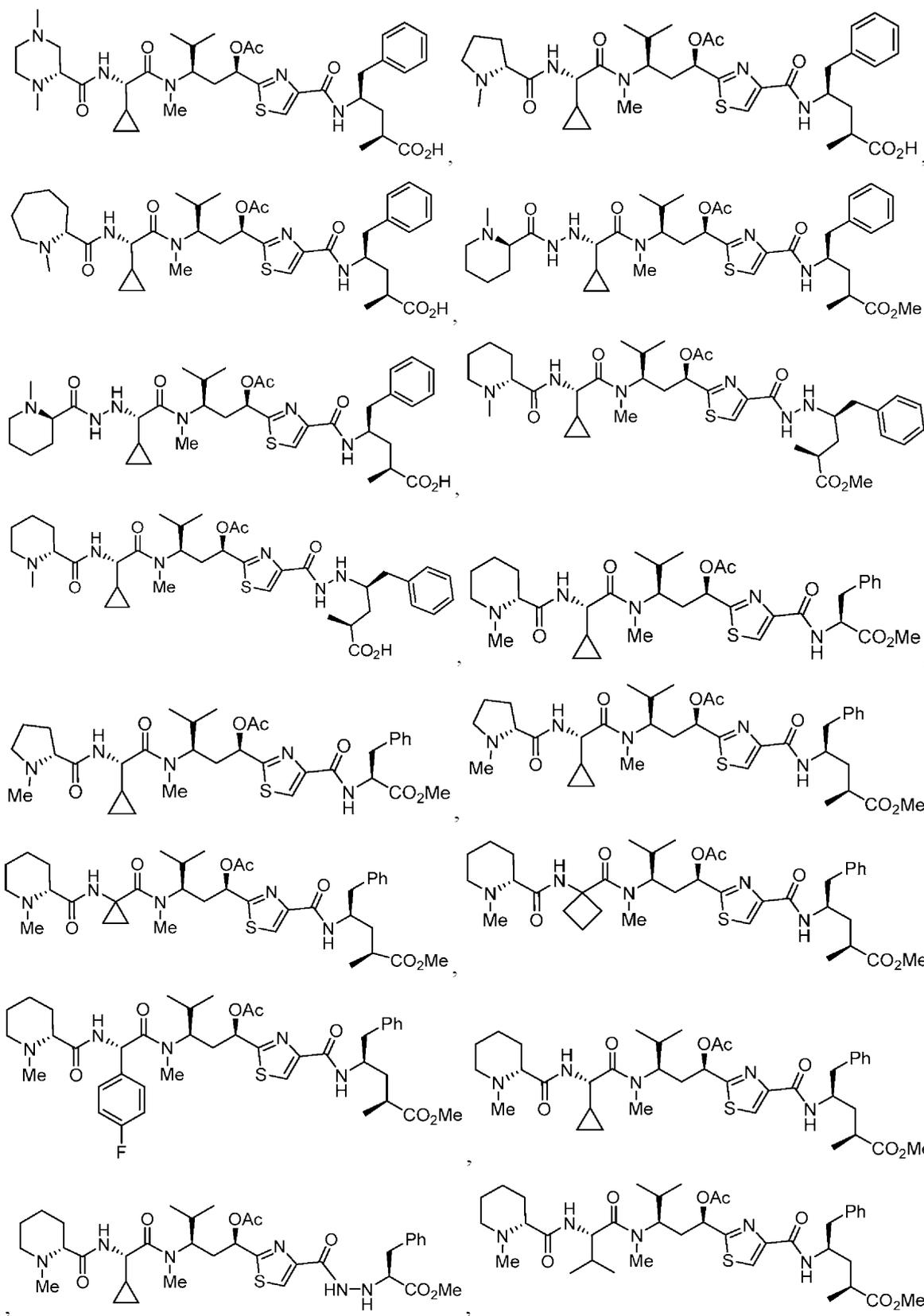


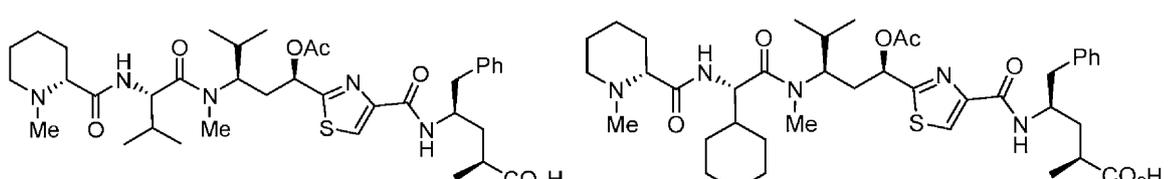
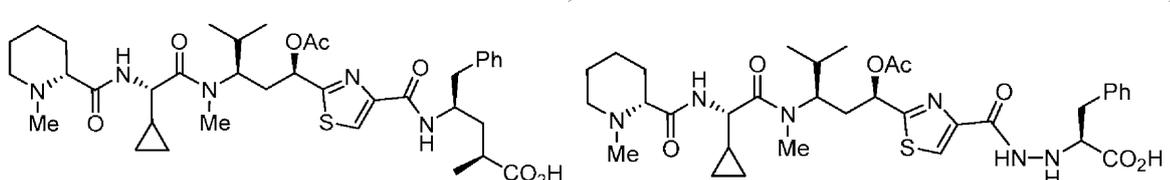
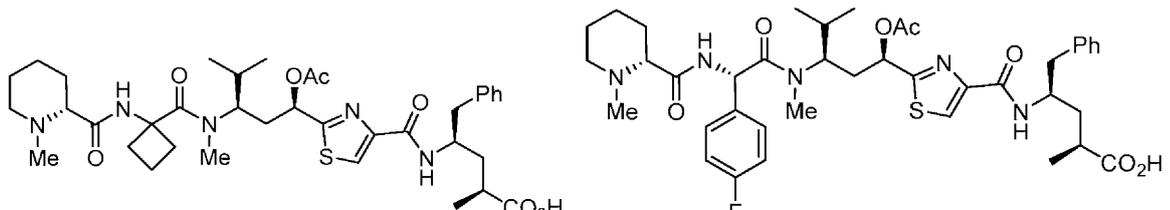
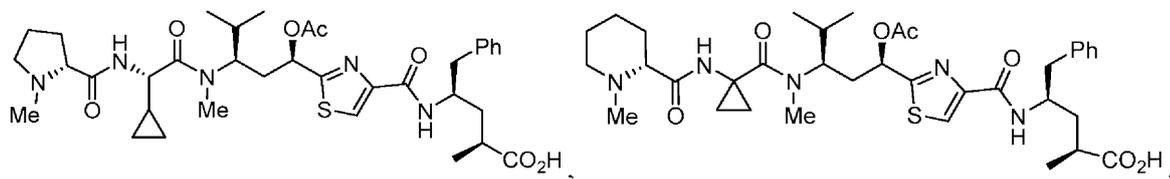
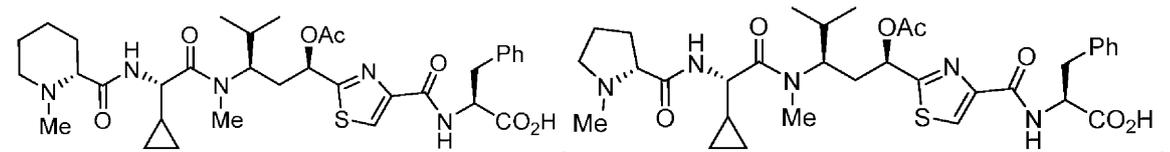
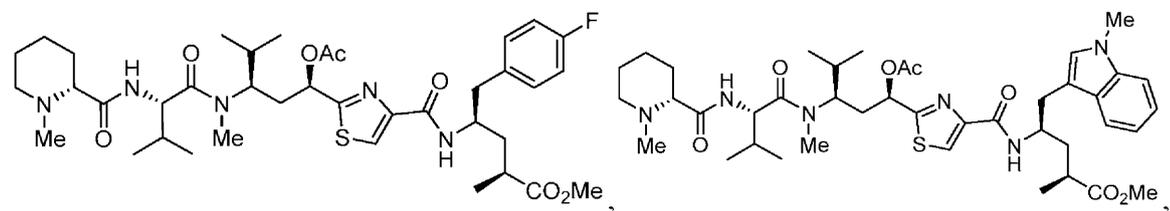
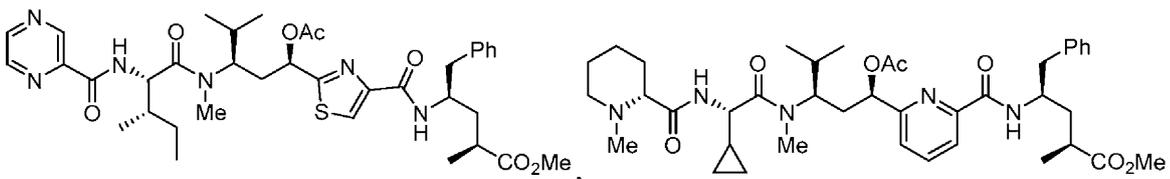
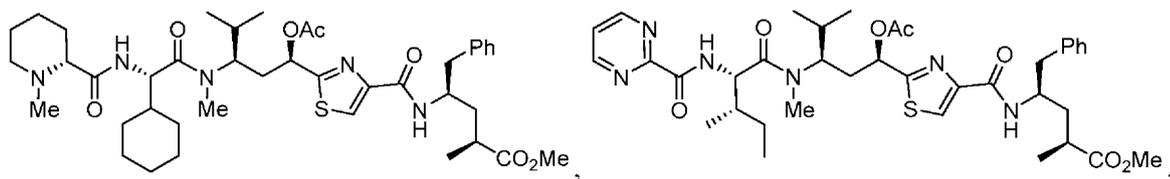
10

20

30

40



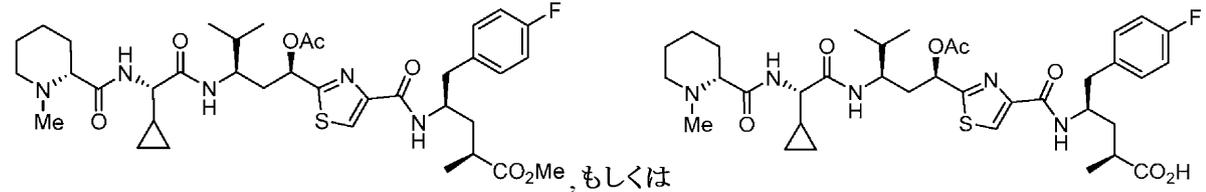
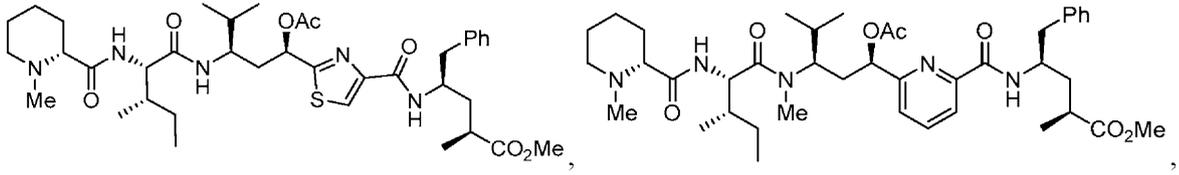
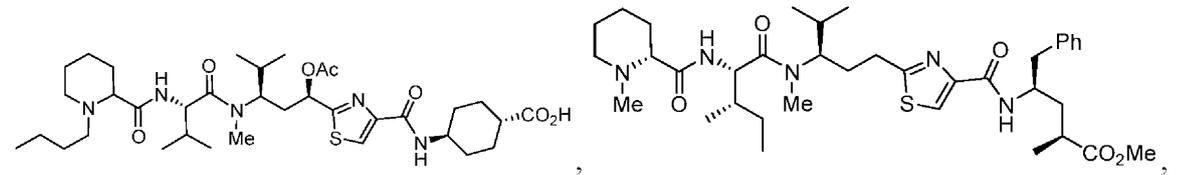
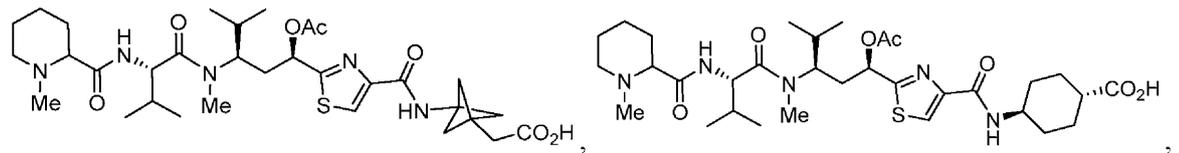
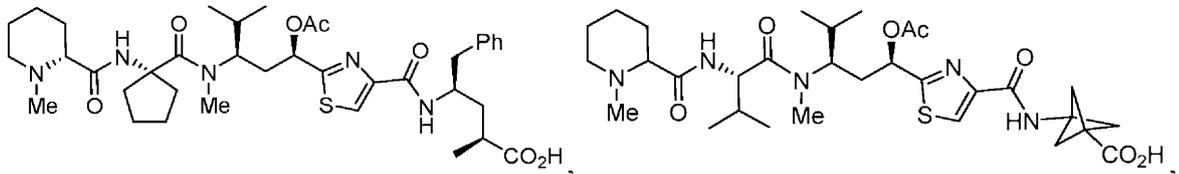
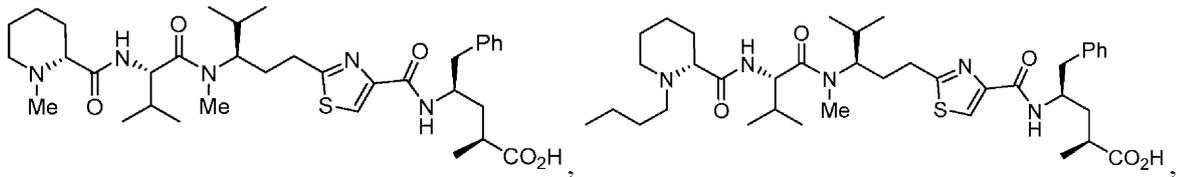
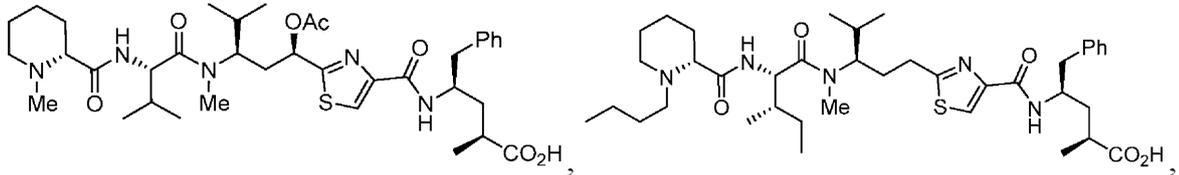
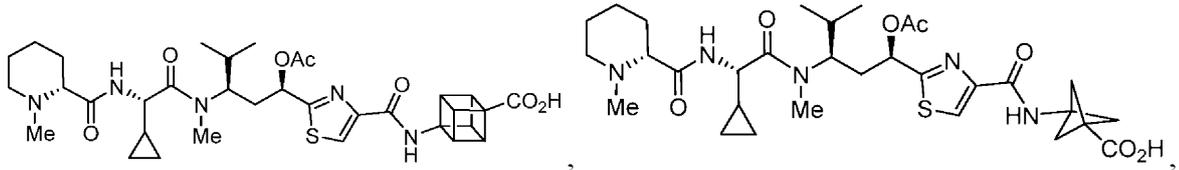
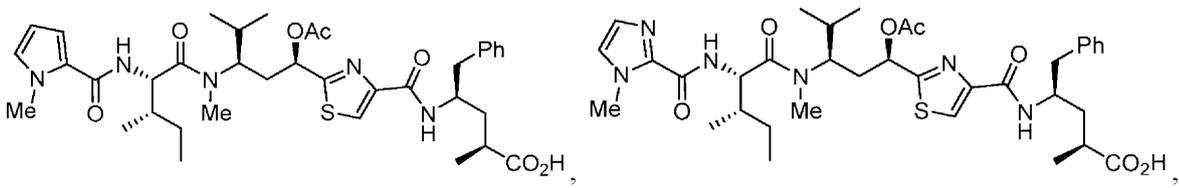


10

20

30

40



として更に定義される、請求項 1 ~ 87 のいずれか一項に記載の化合物、
またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 89】

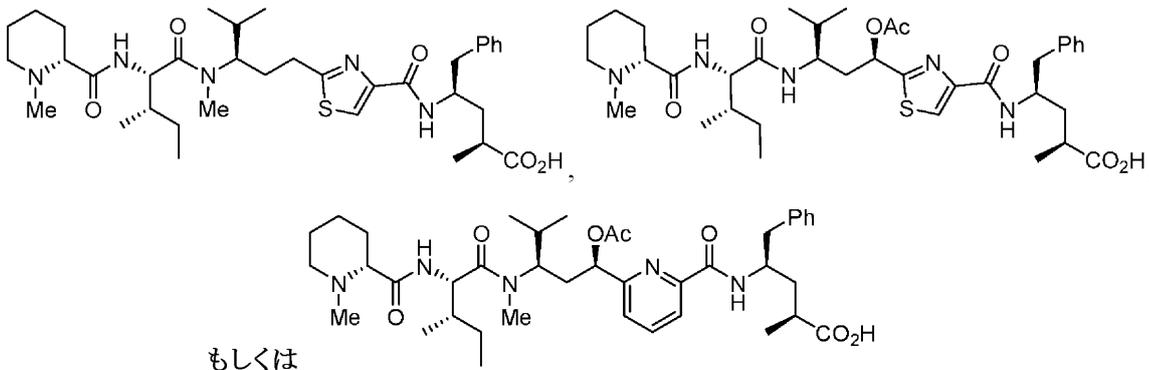
以下の式：

10

20

30

40



10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9 0】

請求項 1 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の化合物および賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 9 1】

前記薬学的組成物が、経口、脂肪内、動脈内、関節内、頭蓋内、皮内、病巣内、筋内、鼻腔内、眼内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、直腸内、髄腔内、気管内、腫瘍内、臍帯内、腔内、静脈内、小胞内、硝子体内、リボソーム、局部、粘膜、非経口、直腸、結膜下、皮下、舌下、局所、経頬、経皮、経腔、クリーム剤中、脂質組成物中、カテーテルによる、灌注による、連続注入による、注入による、吸入による、注射による、局所送達による、または局所灌流による投与のために製剤化される、請求項 9 0 に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 9 2】

疾患または障害の治療を、それを必要とする患者において行う方法であって、前記患者に、治療有効量の請求項 1 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の化合物または組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 9 3】

前記疾患または障害が癌である、請求項 9 2 に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記癌が、上皮性悪性腫瘍、非上皮性悪性腫瘍、リンパ腫、白血病、メラノーマ、中皮腫、多発性骨髄腫、または精上皮腫である、請求項 9 3 に記載の方法。

30

【請求項 9 5】

前記癌が、膀胱、血液、骨、脳、乳房、中枢神経系、子宮頸部、結腸、子宮内膜、食道、胆嚢、消化管、生殖器、尿生殖路、頭部、腎臓、喉頭、肝臓、肺、筋組織、首、口腔もしくは鼻腔粘膜、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、脾臓、小腸、大腸、胃、睾丸、または甲状腺の癌である、請求項 9 3 に記載の方法。

【請求項 9 6】

第 2 の療法を施すことを更に含む、請求項 9 2 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 7】

前記第 2 の療法が、外科手術、第 2 の化学療法、放射線療法、または免疫療法である、請求項 9 6 に記載の方法。

40

【請求項 9 8】

前記患者が哺乳動物である、請求項 9 2 ~ 9 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 9】

前記患者がヒトである、請求項 9 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 0】

前記化合物が 1 回投与される、請求項 9 2 ~ 9 9 のいずれか一項に記載の方法。

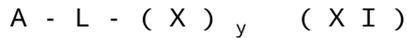
【請求項 1 0 1】

前記化合物が 2 回または 3 回以上投与される、請求項 9 2 ~ 9 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 2】

50

以下を含む抗体 - 薬物複合体であって、



式中、

A が、抗体であり、

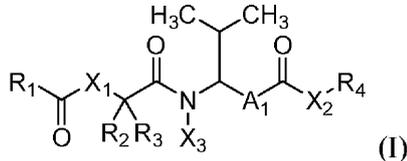
L が、共有結合または二官能性リンカーであり、

X が、請求項 1 ~ 88 のいずれか一項に記載の化合物であり、

y が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または 20 から選択される整数である、
抗体 - 薬物複合体。

【請求項 103】

以下の式：



の化合物を調製する方法であって、

式中、

R₁ が、ヘテロアリール (c 1 2)、ヘテロシクロアルキル (c 1 2)、アリールアミノ (c 1 2)、アラルキルアミノ (c 1 2)、アルカンジイル (c 1 2) - Y₂、縮合シクロアルキル (c 1 2) - Y₂、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₂ が、アミノ、アルキルアミノ (c 1 2)、ジアルキルアミノ (c 1 2)、アミド (c 1 2)、置換アルキルアミノ (c 1 2)、置換ジアルキルアミノ (c 1 2)、もしくは置換アミド (c 1 2) であり、

R₂ および R₃ が、各々独立して、水素、

アルキル (c 1 2)、シクロアルキル (c 1 2)、縮合シクロアルキル (c 1 2)、ヘテロシクロアルキル (c 1 2)、-アルカンジイル (c 1 2) - シクロアルキル (c 1 2)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R₂ および R₃ が、一緒になって、アルカンジイル (c 1 2)、アルコキシジイル (c 1 2)、アルキルチオジイル (c 1 2)、もしくはアルキルアミノジイル (c 1 2) であり、

R₄ が、シクロアルキル (c 1 2)、縮合シクロアルキル (c 1 2)、アラルキル (c 1 2)、置換シクロアルキル (c 1 2)、置換縮合シクロアルキル (c 1 2)、置換アラルキル (c 1 2)、縮合シクロアルキルアミノ (c 1 2)、置換縮合シクロアルキルアミノ (c 1 2)、もしくは以下の式：



の構造であり、

式中、

R₅ が、アリール (c 1 2)、アラルキル (c 1 2)、ヘテロアリール (c 1 2)、ヘテロアラルキル (c 1 2)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (c 6) - アレーンジイル (c 1 2) - Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₃ が、アルコキシ (c 1 2)、アリールオキシ (c 1 2)、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (c 1 2)、-C(O)-アルキルアミノ (c 1 2)、-C(O)-ジアルキルアミノ (c 1 2)、-C(O)-アリールオキシ (c 1 2)、-C(O)-アリールアミノ (c 1 2)、-C(O)-Y₄、もしくはこれらの基のうち

10

20

30

40

50

のいずれかの置換形であり、式中、

Y_4 が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、

R_6 が、水素、アルキル (C_{1-8})、もしくは置換アルキル (C_{1-8}) であり、

R_7 が、 $-C(O)-Y_5$ であり、式中、

Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{1-2})、置換アルコキシ (C_{1-2})、アルキルアミノ (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、

X_1 が、 $-NY_6R_8-$ もしくは $-NY_6R_9NR_{10}-$ から選択され、

X_2 が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_8-$ 、もしくは $-NR_9NR_{10}-$ であり、式中、

Y_6 が、水素もしくは一価アミノ保護基であり、

R_8 、 R_9 、および R_{10} が、各々独立して、水素、アルキル (C_{1-2})、置換アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、もしくは置換シクロアルキル (C_{1-2}) から選択され、

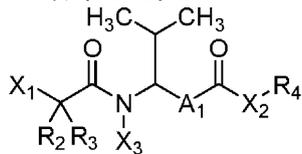
X_3 が、水素、アルキル (C_{1-2})、もしくは置換アルキル (C_{1-2}) であり、

A_1 が、 $-C(O)NR_{13}-$ 縮合シクロアルカンジイル (C_{1-2})、 $-$ アルカンジイル (C_{1-2})、 $-$ ヘテロアレーン-ジイル (C_{1-2})、 $-$ アルカンジイル (C_{1-2})、 $-$ ヘテロアレーンジイル (C_{1-2}) であり、前記アルカンジイルが、アミド (C_8) もしくはアシルオキシ (C_8) 基、またはこれらの基のうちのいずれかの置換形で置換され、式中、

R_{13} が、水素、アルキル (C_{1-2})、置換アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、もしくは置換シクロアルキル (C_{1-2}) であり、

但し、 R_2 もしくは R_3 が、*sec*-ブチルであり、 R_5 が、ベンジルであり、 R_7 が、 $-CO_2H$ であり、 R_1 が、2-N-メチルピペリジニルであるとき、 X_3 が、水素、メチル、ヒドロキシメチル、もしくはアセトキシメチルではないことを条件とし、

以下の式：



(XII)

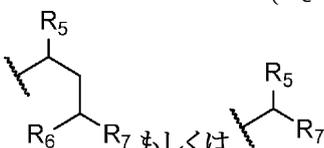
の化合物であって、

式中、

R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、

アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキル (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2})、 $-$ アルカンジイル (C_{1-2})、 $-$ シクロアルキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{1-2})、アルコキシジイル (C_{1-2})、アルキルチオジイル (C_{1-2})、もしくはアルキルアミノジイル (C_{1-2}) であり、

R_4 が、シクロアルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキル (C_{1-2})、アラルキル (C_{1-2})、置換シクロアルキル (C_{1-2})、置換縮合シクロアルキル (C_{1-2})、置換アラルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキルアミノ (C_{1-2})、置換縮合シクロアルキルアミノ (C_{1-2})、もしくは以下の式：



の構造であり、

式中、

10

20

30

40

50

R₅ が、アリーール (C₁₋₂)、アラルキル (C₁₋₂)、ヘテロアリーール (C₁₋₂)、ヘテロアラルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C₆) - アレーンジイル (C₁₋₂) - Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₃ が、アルコキシ (C₁₋₂)、アリーールオキシ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C₁₋₂)、-C(O)-アルキルアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-アリーールオキシ (C₁₋₂)、-C(O)-アリーールアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₄ が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、

R₆ が、水素、アルキル (C₈)、もしくは置換アルキル (C₈) であり、

R₇ が、-C(O)-Y₅ であり、式中、

Y₅ が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₋₂)、置換アルコキシ (C₁₋₂)、アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、

X₁ が、-NR₈- もしくは -NR₉NR₁₀- から選択され、

X₂ が、-O-、-S-、-NR₈-、もしくは -NR₉NR₁₀- であり、式中、

R₈、R₉、および R₁₀ が、各々独立して、水素、アルキル (C₁₋₂)、置換アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくは置換シクロアルキル (C₁₋₂) から選択され、

X₃ が、水素、アルキル (C₁₋₂)、もしくは置換アルキル (C₁₋₂) であり、

A₁ が、-C(O)NR₁₃-縮合シクロアルカンジイル (C₁₋₂)、-アルカンジイル (C₁₋₂) -ヘテロアレーン-ジイル (C₁₋₂)、-アルカンジイル (C₁₋₂) -ヘテロアレーンジイル (C₁₋₂) であり、前記アルカンジイルが、アミド (C₈) もしくはアシルオキシ (C₈) 基、またはこれらの基のうちのいずれかの置換形で置換され、式中、

R₁₃ が、水素、アルキル (C₁₋₂)、置換アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくは置換シクロアルキル (C₁₋₂) であり、

但し、R₂ もしくは R₃ が sec-ブチルであるとき、X₃ が、水素、メチル、もしくはヒドロキシメチルではないことを条件とする、化合物を、

以下の式：



の化合物であって、

R₁ が、ヘテロアリーール (C₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、アリーールアミノ (C₁₋₂)、アラルキルアミノ (C₁₋₂)、アルカンジイル (C₁₋₂) - Y₂、縮合シクロアルキル (C₁₋₂) - Y₂、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、

Y₂ が、アミノ、アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、アミド (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、もしくは置換アミド (C₁₋₂) であり、

Z が、イソシアネート、-C(O)-活性化剤、-C(O)-アリーールオキシ (C₁₋₂)、もしくは -C(O)-置換アリーールオキシ (C₁₋₂) である、化合物と、塩基の存在下で反応させることを含む、方法。

【請求項 104】

1つまたは2つ以上の脱保護工程を更に含む、請求項 103 に記載の方法。

【請求項 105】

1つまたは2つ以上のヒドロキシシル基を、アシル (C₁₋₂) または置換アシル (C₁₋₂) 基で保護することを更に含む、請求項 103 または 104 に記載の方法。

【請求項 106】

10

20

30

40

50

前記一価アミノ保護基を塩基の存在下で除去することを更に含む、請求項103～105のいずれか一項に記載の方法。

【請求項107】

前記塩基が、ピリジン、トリエチルアミン、またはジイソプロピルエチルアミンである、請求項103～106のいずれか一項に記載の方法。

【請求項108】

前記化合物を精製することを更に含む、請求項103～107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】

10

【0001】

本出願は、2015年2月25日出願の米国特許仮出願第62/120,613号および2016年1月6日出願の米国特許仮出願第62/275,667号に対する優先権を主張し、これらの全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

1. 分野

本開示は、医学、薬学、化学、および腫瘍学の分野に関する。具体的には、ツブリシンの類似体に関する、新たな化合物、組成物、治療方法、および合成方法が開示される。

【背景技術】

【0003】

20

2. 関連技術

ツブリシンは、強力な抗腫瘍薬の重要なクラスを構成し、その癌化学療法における可能性が認識され、広く研究されている(Domling and Richter, 2005、Sasse et al., 2000、Sandmann et al., 2004、Chai et al., 2010、Khalil et al., 2006、Kubicek et al., 2010a、Kubicek et al., 2010b、Steinmetz et al., 2004、Steinmetz 2004、Ulrich et al., 2009a、Ulrich et al., 2009b)。これらの研究の結果、いくつかの天然に存在するツブリシンである(Neri et al., 2006、Kazmaier et al., 2013、およびHofle et al., 2003)ツブリシンA~I(Pando et al., 2009、Shibue et al., 2010、Sasse and Menche, 2007、Peltier et al., 2006)、ツブリシンU(Yang et al., 2013、Shibue et al., 2010、Sani et al., 2007a、Sani et al., 2007b、Domling et al., 2006a、およびDomling et al., 2006b)、およびV(Shibue et al., 2010、Wang et al., 2013、Sani et al., 2007a、Sani et al., 2007b、Domling et al., 2006a、およびDomling et al., 2006b)、プレツブリシンD(Ulrich et al., 2009a、Ulrich et al., 2009b)、なら

びにツブリシン(I)~(X)(Chai et al., 2010、図1)が合成されており、多数のこれらの類似体も同様である(Wipf and Wang, 2007、Raghavan et al., 2008、Floyd et al., 2011、Patterson et al., 2007、Rath et al., 2012、Eirich et al., 2012、Burkhart et al., 2011、Shibue et al., 2011、Pando et al., 2011、Shankar et al., 2011、Wang et al., 2007、Shankar et al., 2013、Burkhart et al., 2012、Yang et al., 2013、Balasubramanian et al., 2008、Patterson et al., 2008、米国特許出願公開第2010/024070

30

40

50

1 (A1)号、米国特許出願公開第2011/0027274 (A1)号、米国特許第7,816,377 (B2)号、国際公開第2009/012958 (A2)号、国際公開第2009/055562 (A1)号、欧州特許第2174947 (A1)号、国際公開第2013/149185 (A1)号、欧州特許第2409983 (A1)号、2012、国際公開第2012/010287 (A1)号、国際公開第2012/019123 (A1)号、国際公開第2004/005326 (A2)号、2004、国際公開第2004/005327 (A1)号、国際公開第2008/106080 (A2)号)。これらの細胞傷害性を、微小管解重合機序を通して発揮することで (Khalil et al., 2006、Kubicek et al., 2010a、Kubicek et al., 2010b、Steinmetz et al., 2004、Steinmetz, 2004、Neri et al., 2006)、これらの化合物は、抗体薬物複合体 (Antibody Drug Conjugate、ADC) に対するペイロードとして特別な関心を引くものである。ツブリシン類似体の開発は、臨床的な重要性を持つものである。

10

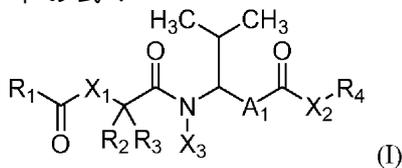
【発明の概要】

【0004】

概要

本開示は、癌の治療に有用であり得るツブリシンの類似体を提供する。したがって、以下の式：

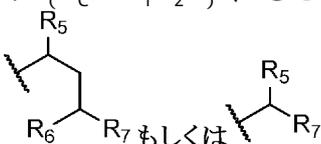
20



の化合物であって、式中、 R_1 が、ヘテロアリール (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2})、アリールアミノ (C_{1-2})、アラルキルアミノ (C_{1-2})、アルカンジイル (C_{1-2}) - Y_2 、縮合シクロアルキル (C_{1-2}) - Y_2 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_2 が、アミノ、アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、アミド (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、もしくは置換アミド (C_{1-2}) であり、 R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキル (C_{1-2})、アリール (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2})、-アルカンジイル (C_{1-2}) - シクロアルキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{1-2})、アルコキシジイル (C_{1-2})、アルキルチオジイル (C_{1-2})、もしくはアルキルアミノジイル (C_{1-2}) であり、 R_4 が、シクロアルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキル (C_{1-2})、アラルキル (C_{1-2})、置換シクロアルキル (C_{1-2})、置換縮合シクロアルキル (C_{1-2})、置換アラルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキルアミノ (C_{1-2})、置換縮合シクロアルキルアミノ (C_{1-2})、もしくは以下の式：

30

40

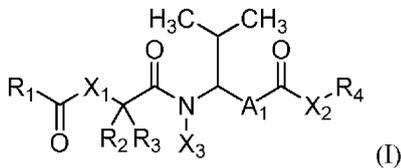


の構造であり、式中、 R_5 が、アリール (C_{1-2})、アラルキル (C_{1-2})、ヘテロアリール (C_{1-2})、ヘテロアラルキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C_{6}) - アレーンジイル (C_{1-2}) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_3 が、アルコキシ (C_{1-2})、アリールオキシ (C_{1-2})、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C_{1-2})、-C(O)-アルキルアミノ (C_{1-2})、-C(O)-ジアルキルア

50

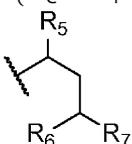
ミノ (c 1 2)、-C(O)-アリアルオキシ (c 1 2)、-C(O)-アリアルア
 ミノ (c 1 2)、-C(O)-Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形で
 あり、式中、Y₄が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、R₆が、水素、アルキ
 ル (c 8)、もしくは置換アルキル (c 8) であり、R₇が、-C(O)-Y₅ であ
 り、式中、Y₅が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (c 1 2)、置換アルコキシ (c
 1 2)、アルキルアミノ (c 1 2)、置換アルキルアミノ (c 1 2)、ジアルキル
 アミノ (c 1 2)、置換ジアルキルアミノ (c 1 2)、酸素結合抗体、もしくは窒素
 結合抗体であり、X₁ および X₂ が、各々独立して、共有結合、-O-、-S-、-NR
 8-、もしくは-NR₉NR₁₀-から選択され、式中、R₈、R₉、およびR₁₀が、
 各々独立して、水素、アルキル (c 1 2)、置換アルキル (c 1 2)、シクロアルキ
 ル (c 1 2)、もしくは置換シクロアルキル (c 1 2) から選択され、X₃が、水素
 、アルキル (c 1 2)、もしくは置換アルキル (c 1 2) であり、A₁が、-C(O)
)NR₁₃-縮合シクロアルカンジイル (c 1 2)、-アルカンジイル (c 1 2)-
 ヘテロアレーン-ジイル (c 1 2)、-アルカンジイル (c 1 2)-ヘテロアレーン
 ジイル (c 1 2) であり、アルカンジイルが、アミド (c 8) もしくはアシルオキシ
 (c 8) 基、またはこれらの基のうちのいずれかの置換形で置換され、式中、R₁₃が
 、水素、アルキル (c 1 2)、置換アルキル (c 1 2)、シクロアルキル (c 1 2
)、もしくは置換シクロアルキル (c 1 2) であり、但し、R₂ もしくは R₃ が、se
 c-ブチルであり、R₅が、ベンジルであり、R₇が、-CO₂H であり、R₁が、2-
 N-メチルピペリジニルであるとき、X₃が、水素、メチル、ヒドロキシメチル、もしく
 はアセトキシメチルではないことを条件とする、化合物、あるいはその薬学的に許容され
 る塩が提供される。一部の実施形態では、本化合物は、

10
20



として更に定義され、式中、R₁が、ヘテロアリアル (c 1 2)、ヘテロシクロアルキ
 ル (c 1 2)、アリアルアミノ (c 1 2)、アラルキルアミノ (c 1 2)、アルカ
 ンジイル (c 1 2)-Y₂、縮合シクロアルキル (c 1 2)-Y₂、もしくはこれら
 の基のうちのいずれかの置換形であり、式中、Y₂が、アミノ、アルキルアミノ (c 1
 2)、ジアルキルアミノ (c 1 2)、アミド (c 1 2)、置換アルキルアミノ (c
 1 2)、置換ジアルキルアミノ (c 1 2)、もしくは置換アミド (c 1 2) であり、
 R₂ および R₃ が、各々独立して、水素、アルキル (c 1 2)、シクロアルキル (c
 1 2)、縮合シクロアルキル (c 1 2)、ヘテロシクロアルキル (c 1 2)、-アル
 カンジイル (c 1 2)-シクロアルキル (c 1 2)、もしくはこれらの基のうちのい
 ずれかの置換形から選択されるか、またはR₂ および R₃ が、一緒になって、アルカンジ
 イル (c 1 2)、アルコキシジイル (c 1 2)、アルキルチオジイル (c 1 2)、
 もしくはアルキルアミノジイル (c 1 2) であり、R₄が、縮合シクロアルキルアミノ
 (c 1 2)、置換縮合シクロアルキルアミノ (c 1 2)、もしくは以下の式：

30
40



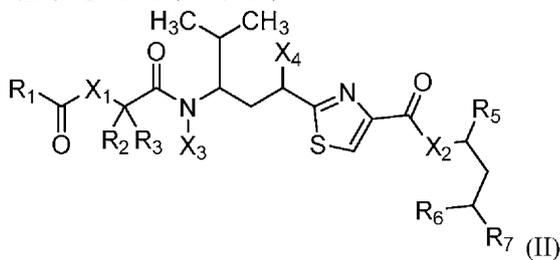
の構造であり、式中、R₅が、アリアル (c 1 2)、アラルキル (c 1 2)、ヘテロ
 アリアル (c 1 2)、ヘテロアラルキル (c 1 2)、もしくはこれらの基のうちのい
 ずれかの置換形であるか、または-アルカンジイル (c 6)-アレーンジイル (c 1
 2)-Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、Y₃が、アルコ
 キシ (c 1 2)、アリアルオキシ (c 1 2)、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキ
 シ (c 1 2)、-C(O)-アルキルアミノ (c 1 2)、-C(O)-ジアルキルア

50

ミノ (c 1 2)、-C(O)-アリアルオキシ (c 1 2)、-C(O)-アリアルア
 ミノ (c 1 2)、-C(O)-Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形で
 あり、式中、Y₄が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、R₆が、水素、アルキ
 ル (c 8)、もしくは置換アルキル (c 8) であり、R₇が、-C(O)-Y₅ であ
 り、式中、Y₅が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (c 1 2)、置換アルコキシ (c
 1 2)、アルキルアミノ (c 1 2)、置換アルキルアミノ (c 1 2)、ジアルキル
 アミノ (c 1 2)、置換ジアルキルアミノ (c 1 2)、酸素結合抗体、もしくは窒素
 結合抗体であり、X₁ および X₂ が、各々独立して、-O-、-S-、-NR₈-、もし
 くは -NR₉NR₁₀- から選択され、式中、R₈、R₉、および R₁₀ が、各々独立し
 て、水素、アルキル (c 1 2)、置換アルキル (c 1 2)、シクロアルキル (c 1
 2)、もしくは置換シクロアルキル (c 1 2) から選択され、X₃ が、水素、アルキル
 (c 1 2)、もしくは置換アルキル (c 1 2) であり、A₁ が、-C(O)NR₁₃
 -縮合シクロアルカンジイル (c 1 2)、-アルカンジイル (c 1 2)-ヘテロアレ
 ーン-ジイル (c 1 2)、-アルカンジイル (c 1 2)-ヘテロアレーンジイル (c
 1 2) であり、アルカンジイルが、アミド (c 8) もしくはアシルオキシ (c 8)
 基、またはこれらの基のうちのいずれかの置換形で置換され、式中、R₁₃ が、水素、アル
 キル (c 1 2)、置換アルキル (c 1 2)、シクロアルキル (c 1 2)、もしくは
 置換シクロアルキル (c 1 2) であり、但し、R₂ もしくは R₃ が、sec-ブチル
 であり、R₅ が、ベンジルであり、R₇ が、-CO₂H であり、R₁ が、2-N-メチル
 ピペリジニルであるとき、X₃ が、水素、メチル、ヒドロキシメチル、もしくはアセトキ
 シメチルではないことを条件とし、あるいはその薬学的に許容される塩である。一部の実
 施形態では、式は、

10

20



として更に定義され、式中、R₁ が、ヘテロアリアル (c 1 2)、ヘテロシクロアルキ
 ル (c 1 2)、アリアルアミノ (c 1 2)、アラルキルアミノ (c 1 2)、アルカ
 ンジイル (c 1 2)-Y₂、縮合シクロアルキル (c 1 2)-Y₂、もしくはこれら
 の基のうちのいずれかの置換形であり、式中、Y₂ が、アミノ、アルキルアミノ (c 1
 2)、ジアルキルアミノ (c 1 2)、アミド (c 1 2)、置換アルキルアミノ (c
 1 2)、置換ジアルキルアミノ (c 1 2)、もしくは置換アミド (c 1 2) であり、
 R₂ および R₃ が、各々独立して、水素、シクロアルキル (c 1 2)、縮合シクロアル
 キル (c 1 2)、ヘテロシクロアルキル (c 1 2)、-アルカンジイル (c 1 2)
 -シクロアルキル (c 1 2)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択
 されるか、または R₂ および R₃ が、一緒になって、アルカンジイル (c 1 2)、アル
 コキシジイル (c 1 2)、アルキルチオジイル (c 1 2)、もしくはアルキルアミノ
 ジイル (c 1 2) であり、R₅ が、アリアル (c 1 2)、アラルキル (c 1 2)、
 ヘテロアリアル (c 1 2)、ヘテロアラルキル (c 1 2)、もしくはこれらの基のう
 ちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (c 6)-アレーンジイル (c
 1 2)-Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、Y₃ が、
 アルコキシ (c 1 2)、アリアルオキシ (c 1 2)、酸素結合抗体、-C(O)-アル
 コキシ (c 1 2)、-C(O)-アルキルアミノ (c 1 2)、-C(O)-ジアル
 キルアミノ (c 1 2)、-C(O)-アリアルオキシ (c 1 2)、-C(O)-アリ
 ールアミノ (c 1 2)、-C(O)-Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置
 換形であり、式中、Y₄ が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、R₆ が、水素、アルキル
 (c 8)、もしくは置換アルキル (c 8) であり、R₇ が、-C(O)-Y₅ であり

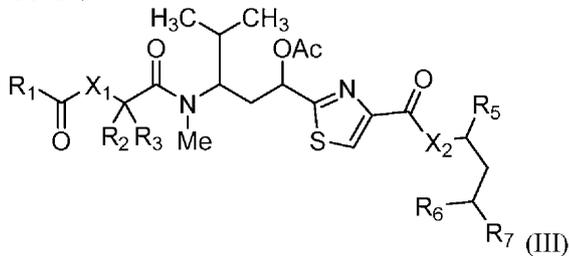
30

40

50

、式中、 Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{1-2})、置換アルコキシ (C_{1-2})、アルキルアミノ (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、 X_1 および X_2 が、各々独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_8-$ 、もしくは $-NR_9NR_{10}-$ から選択され、式中、 R_8 、 R_9 、および R_{10} が、各々独立して、水素、アルキル (C_{1-2})、置換アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、もしくは置換シクロアルキル (C_{1-2}) から選択され、 X_3 が、水素、アルキル (C_{1-2})、もしくは置換アルキル (C_{1-2}) であり、 X_4 が、アミノ、ヒドロキシ、アシルオキシ (C_8)、置換アシルオキシ (C_8)、アミド (C_8)、置換アミド (C_8) であるか、あるいはその薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、式は、

10

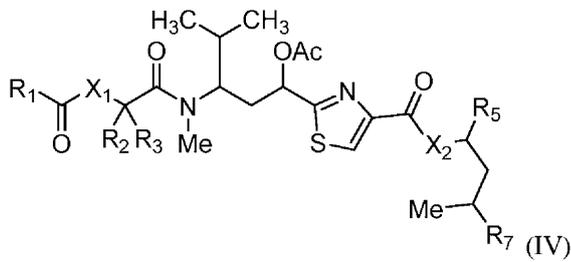


として更に定義され、式中、 R_1 が、ヘテロアリール (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2})、アリールアミノ (C_{1-2})、アラキルアミノ (C_{1-2})、アルカンジイル (C_{1-2}) - Y_2 、縮合シクロアルキル (C_{1-2}) - Y_2 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_2 が、アミノ、アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、アミド (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、もしくは置換アミド (C_{1-2}) であり、 R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、シクロアルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキル (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2})、 $-$ アルカンジイル (C_{1-2}) - シクロアルキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{1-2})、アルコキシジイル (C_{1-2})、アルキルチオジイル (C_{1-2})、もしくはアルキルアミノジイル (C_{1-2}) であり、 R_5 が、アリール (C_{1-2})、アラキル (C_{1-2})、ヘテロアリール (C_{1-2})、ヘテロアラキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または $-$ アルカンジイル (C_6) - アレーンジイル (C_{1-2}) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_3 が、アルコキシ (C_{1-2})、アリールオキシ (C_{1-2})、酸素結合抗体、 $-C(O)-$ アルコキシ (C_{1-2})、 $-C(O)-$ アルキルアミノ (C_{1-2})、 $-C(O)-$ ジアルキルアミノ (C_{1-2})、 $-C(O)-$ アリールオキシ (C_{1-2})、 $-C(O)-$ アリールアミノ (C_{1-2})、 $-C(O)-Y_4$ 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_4 が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、 R_6 が、水素、アルキル (C_8)、もしくは置換アルキル (C_8) であり、 R_7 が、 $-C(O)-Y_5$ であり、式中、 Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{1-2})、置換アルコキシ (C_{1-2})、アルキルアミノ (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、 X_1 および X_2 が、各々独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_8-$ 、もしくは $-NR_9NR_{10}-$ から選択され、式中、 R_8 、 R_9 、および R_{10} が、各々独立して、水素、アルキル (C_{1-2})、置換アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、もしくは置換シクロアルキル (C_{1-2}) から選択されるか、あるいはその薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、式は、

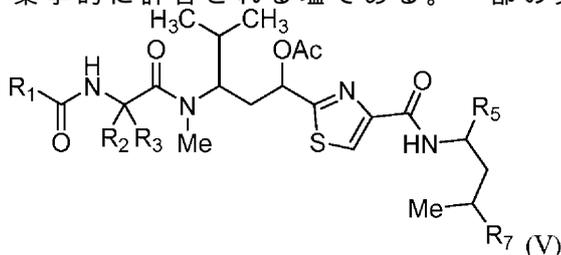
20

30

40



として更に定義され、式中、 R_1 が、ヘテロアリーール (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2})、アリーールアミノ (C_{1-2})、アラルキルアミノ (C_{1-2})、アルカンジイル (C_{1-2}) - Y_2 、縮合シクロアルキル (C_{1-2}) - Y_2 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_2 が、アミノ、アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、アミド (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、もしくは置換アミド (C_{1-2})であり、 R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、シクロアルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキル (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2})、-アルカンジイル (C_{1-2}) - シクロアルキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{1-2})、アルコキシジイル (C_{1-2})、アルキルチオジイル (C_{1-2})、もしくはアルキルアミノジイル (C_{1-2})であり、 R_5 が、アリーール (C_{1-2})、アラルキル (C_{1-2})、ヘテロアリーール (C_{1-2})、ヘテロアラルキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C_6) - アレーンジイル (C_{1-2}) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_3 が、アルコキシ (C_{1-2})、アリーールオキシ (C_{1-2})、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C_{1-2})、-C(O)-アルキルアミノ (C_{1-2})、-C(O)-ジアルキルアミノ (C_{1-2})、-C(O)-アリーールオキシ (C_{1-2})、-C(O)-アリーールアミノ (C_{1-2})、-C(O)- Y_4 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_4 が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、 R_7 が、-C(O)- Y_5 であり、式中、 Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{1-2})、置換アルコキシ (C_{1-2})、アルキルアミノ (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、 X_1 および X_2 が、各々独立して、-O-、-S-、-NR₈-、もしくは-NR₉NR₁₀-から選択され、式中、 R_8 、 R_9 、および R_{10} が、各々独立して、水素、アルキル (C_{1-2})、置換アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、もしくは置換シクロアルキル (C_{1-2})から選択されるか、あるいはその薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、式は、

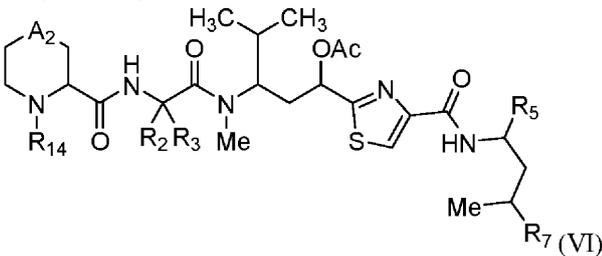


として更に定義され、式中、 R_1 が、ヘテロアリーール (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2})、アリーールアミノ (C_{1-2})、アラルキルアミノ (C_{1-2})、アルカンジイル (C_{1-2}) - Y_2 、縮合シクロアルキル (C_{1-2}) - Y_2 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_2 が、アミノ、アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、アミド (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、もしくは置換アミド (C_{1-2})であり、 R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、シクロアルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキル (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2})、-アルカンジイル (C_{1-2})

- シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R₂ および R₃ が、一緒になって、アルカンジイル (C₁₋₂)、アルコキシジイル (C₁₋₂)、アルキルチオジイル (C₁₋₂)、もしくはアルキルアミノジイル (C₁₋₂) であり、R₅ が、アリール (C₁₋₂)、アラルキル (C₁₋₂)、ヘテロアリール (C₁₋₂)、ヘテロアラルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または - アルカンジイル (C₆) - アレーンジイル (C₁₋₂) - Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、Y₃ が、アルコキシ (C₁₋₂)、アリールオキシ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、- C(O) - アルコキシ (C₁₋₂)、- C(O) - アルキルアミノ (C₁₋₂)、- C(O) - ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、- C(O) - アリールオキシ (C₁₋₂)、- C(O) - アリールアミノ (C₁₋₂)、- C(O) - Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、Y₄ が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、R₇ が、- C(O) - Y₅ であり、式中、Y₅ が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₋₂)、置換アルコキシ (C₁₋₂)、アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であるか、あるいはその薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、式は、

10

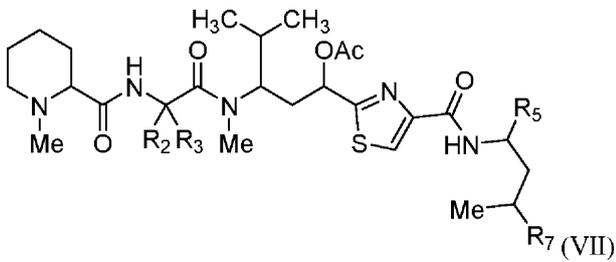
20



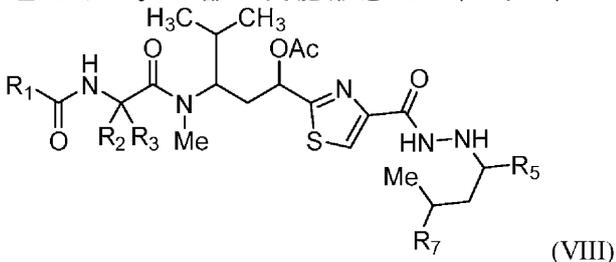
として更に定義され、式中、R₂ および R₃ が、各々独立して、水素、シクロアルキル (C₁₋₂)、縮合シクロアルキル (C₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、- アルカンジイル (C₁₋₂) - シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R₂ および R₃ が、一緒になって、アルカンジイル (C₁₋₂)、アルコキシジイル (C₁₋₂)、アルキルチオジイル (C₁₋₂)、もしくはアルキルアミノジイル (C₁₋₂) であり、R₅ が、アリール (C₁₋₂)、アラルキル (C₁₋₂)、ヘテロアリール (C₁₋₂)、ヘテロアラルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または - アルカンジイル (C₆) - アレーンジイル (C₁₋₂) - Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、Y₃ が、アルコキシ (C₁₋₂)、アリールオキシ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、- C(O) - アルコキシ (C₁₋₂)、- C(O) - アルキルアミノ (C₁₋₂)、- C(O) - ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、- C(O) - アリールオキシ (C₁₋₂)、- C(O) - アリールアミノ (C₁₋₂)、- C(O) - Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、Y₄ が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、R₇ が、- C(O) - Y₅ であり、式中、Y₅ が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₋₂)、置換アルコキシ (C₁₋₂)、アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、A₂ が、- CH₂ -、- CHR₁₅ -、- O -、- NH -、もしくは - NMe - であり、R₁₄ が、アルキル (C₆) もしくは置換アルキル (C₆) であり、式中、R₁₄ および R₁₅ が、一緒になって、アルカンジイル (C₆) もしくは置換アルカンジイル (C₆) であるか、あるいはその薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、式は、

30

40

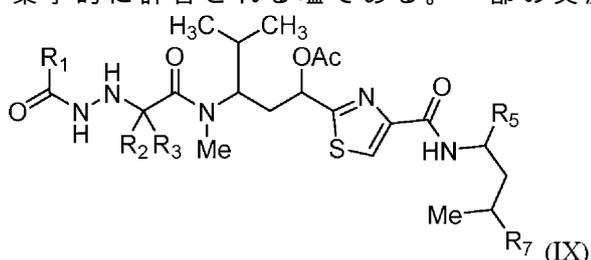


として更に定義され、式中、 R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、シクロアルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキル (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2})、
 アルカンジイル (C_{1-2}) - シクロアルキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうち
 のいずれかの置換形から選択されるか、または R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカ
 ンジイル (C_{1-2})、アルコキシジイル (C_{1-2})、アルキルチオジイル (C_{1-2})
)、もしくはアルキルアミノジイル (C_{1-2}) であり、 R_5 が、アリール (C_{1-2})
)、アラルキル (C_{1-2})、ヘテロアリール (C_{1-2})、ヘテロアラルキル (C_{1-2})
)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または - アルカンジイル (C_{6}) - ア
 レンジイル (C_{1-2}) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置
 換形であり、式中、 Y_3 が、アルコキシ (C_{1-2})、アリールオキシ (C_{1-2})、酸
 素結合抗体、- C(O) - アルコキシ (C_{1-2})、- C(O) - アルキルアミノ (C_{1-2})、
 - C(O) - ジアルキルアミノ (C_{1-2})、- C(O) - アリールオキシ (C_{1-2})、
 - C(O) - アリールアミノ (C_{1-2})、- C(O) - Y_4 、もしくはこれ
 らの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_4 が、窒素もしくは酸素結合抗体であ
 り、 R_7 が、- C(O) - Y_5 であり、式中、 Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ
 (C_{1-2})、置換アルコキシ (C_{1-2})、アルキルアミノ (C_{1-2})、置換アルキ
 ルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、
 酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であるか、あるいはその薬学的に許容される
 塩である。一部の実施形態では、式は、

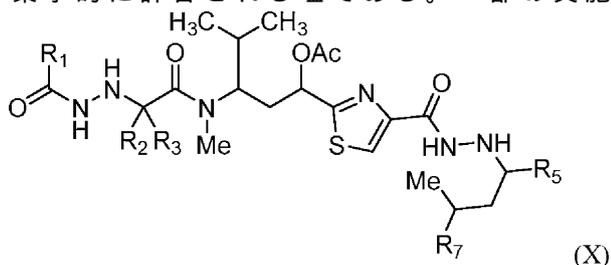


として更に定義され、式中、 R_1 が、ヘテロアリール (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル
 (C_{1-2})、アルカンジイル (C_{1-2}) - Y_2 、縮合シクロアルキル (C_{1-2})
) - Y_2 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_2 が、アミノ、
 アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、アミド (C_{1-2})、置
 換アルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、もしくは置換アミ
 ド (C_{1-2}) であり、 R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、アルキル (C_{1-2})
)、シクロアルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキル (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル
 (C_{1-2})、- アルカンジイル (C_{1-2}) - シクロアルキル (C_{1-2})、もしくは
 これらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R_2 および R_3 が、一
 緒になって、アルカンジイル (C_{1-2})、アルコキシジイル (C_{1-2})、アルキルチ
 オジイル (C_{1-2})、もしくはアルキルアミノジイル (C_{1-2}) であり、 R_5 が、ア
 リール (C_{1-2})、アラルキル (C_{1-2})、ヘテロアリール (C_{1-2})、ヘテロア
 ラルキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または
 - アルカンジイル (C_{6}) - アレンジイル (C_{1-2}) - Y_3 もしくはこれらの基の
 うちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_3 が、アルコキシ (C_{1-2})、アリールオキ
 シ (C_{1-2})、酸素結合抗体、- C(O) - アルコキシ (C_{1-2})、- C(O) - ア
 ルキルアミノ (C_{1-2})、- C(O) - ジアルキルアミノ (C_{1-2})、- C(O) -

アリーロキシ (c 1 2)、-C(O)-アリールアミノ (c 1 2)、-C(O)-Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、Y₄が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、R₇が、-C(O)-Y₅であり、式中、Y₅が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (c 1 2)、置換アルコキシ (c 1 2)、アルキルアミノ (c 1 2)、置換アルキルアミノ (c 1 2)、ジアルキルアミノ (c 1 2)、置換ジアルキルアミノ (c 1 2)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であるか、あるいはその薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、式は、



として更に定義され、式中、R₁が、ヘテロアリール (c 1 2)、ヘテロシクロアルキル (c 1 2)、アルカンジイル (c 1 2)-Y₂、縮合シクロアルキル (c 1 2)-Y₂、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、Y₂が、アミノ、アルキルアミノ (c 1 2)、ジアルキルアミノ (c 1 2)、アミド (c 1 2)、置換アルキルアミノ (c 1 2)、置換ジアルキルアミノ (c 1 2)、もしくは置換アミド (c 1 2) であり、R₂およびR₃が、各々独立して、水素、アルキル (c 1 2)、シクロアルキル (c 1 2)、縮合シクロアルキル (c 1 2)、ヘテロシクロアルキル (c 1 2)、-アルカンジイル (c 1 2)-シクロアルキル (c 1 2)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、またはR₂およびR₃が、一緒になって、アルカンジイル (c 1 2)、アルコキシジイル (c 1 2)、アルキルチオジイル (c 1 2)、もしくはアルキルアミノジイル (c 1 2) であり、R₅が、アリール (c 1 2)、アラキル (c 1 2)、ヘテロアリール (c 1 2)、ヘテロアラキル (c 1 2)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (c 6)-アレンジイル (c 1 2)-Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、Y₃が、アルコキシ (c 1 2)、アリーロキシ (c 1 2)、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (c 1 2)、-C(O)-アルキルアミノ (c 1 2)、-C(O)-ジアルキルアミノ (c 1 2)、-C(O)-アリーロキシ (c 1 2)、-C(O)-アリールアミノ (c 1 2)、-C(O)-Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、Y₄が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、R₇が、-C(O)-Y₅であり、式中、Y₅が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (c 1 2)、置換アルコキシ (c 1 2)、アルキルアミノ (c 1 2)、置換アルキルアミノ (c 1 2)、ジアルキルアミノ (c 1 2)、置換ジアルキルアミノ (c 1 2)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であるか、あるいはその薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、式は、



として更に定義され、式中、R₁が、ヘテロアリール (c 1 2)、ヘテロシクロアルキル (c 1 2)、アルカンジイル (c 1 2)-Y₂、縮合シクロアルキル (c 1 2)-Y₂、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、Y₂が、アミノ、アルキルアミノ (c 1 2)、ジアルキルアミノ (c 1 2)、アミド (c 1 2)、置換アルキルアミノ (c 1 2)、置換ジアルキルアミノ (c 1 2)、もしくは置換アミ

ド (C₁₋₂) であり、R₂ および R₃ が、各々独立して、水素、アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、縮合シクロアルキル (C₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂)、-アルカンジイル (C₁₋₂) - シクロアルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R₂ および R₃ が、一緒になって、アルカンジイル (C₁₋₂)、アルコキシジイル (C₁₋₂)、アルキルチオジイル (C₁₋₂)、もしくはアルキルアミノジイル (C₁₋₂) であり、R₅ が、アリーール (C₁₋₂)、アラルキル (C₁₋₂)、ヘテロアリーール (C₁₋₂)、ヘテロアラルキル (C₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C₆) - アレーンジイル (C₁₋₂) - Y₃ もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、Y₃ が、アルコキシ (C₁₋₂)、アリーールオキシ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ (C₁₋₂)、-C(O)-アルキルアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-アリーールオキシ (C₁₋₂)、-C(O)-アリーールアミノ (C₁₋₂)、-C(O)-Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、Y₄ が、窒素もしくは酸素結合抗体であり、R₇ が、-C(O)-Y₅ であり、式中、Y₅ が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C₁₋₂)、置換アルコキシ (C₁₋₂)、アルキルアミノ (C₁₋₂)、置換アルキルアミノ (C₁₋₂)、ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であるか、あるいはその薬学的に許容される塩である。

【0005】

一部の実施形態では、R₁ は、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂) または置換ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、R₁ は、2-N-メチル-ピロリジニル、2-N-メチル-モルホリニル、2-N-メチル-ピペリジニル、2-N-エチル-ピペリジニル、2-N-イソプロピル-ピペリジニル、2-キヌクリジニル、2-N,N'-ジメチル-ピペラジニル、または2-N-メチル-アゼパニルである。一部の実施形態では、R₁ は、2-N-メチル-ピペリジニル、2-N-エチル-ピペリジニル、または2-N-イソプロピル-ピペリジニルである。

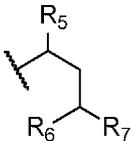
【0006】

一部の実施形態では、R₂ は、シクロアルキル (C₁₋₂) または置換シクロアルキル (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、R₂ は、シクロプロピルまたはシクロブチルである。一部の実施形態では、R₂ は、シクロプロピルである。他の実施形態では、R₂ は、ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂) または置換ヘテロシクロアルキル (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、R₂ は、オキサニルまたはチエタニルである。他の実施形態では、R₂ は、縮合シクロアルキル (C₁₋₂) または置換縮合シクロアルキル (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、R₂ は、3-t-ブチルプロペラニルまたは3-トリフルオロメチルプロペラニルである。他の実施形態では、R₂ は、-アルカンジイル (C₁₋₂) - シクロアルキル (C₁₋₂) またはその置換形である。一部の実施形態では、アルカンジイル (C₁₋₂) または置換アルカンジイル (C₁₋₂) は、-CH₂-または-CH(CH₃)-である。一部の実施形態では、シクロアルキル (C₁₋₂) または置換シクロアルキル (C₁₋₂) は、シクロプロピルである。一部の実施形態では、R₂ は、アルキル (C₁₋₂) または置換アルキル (C₁₋₂) である。他の実施形態では、R₂ は、アルキル (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、R₂ は、ブチルである。他の実施形態では、R₂ は、アリーール (C₁₋₂) または置換アリーール (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、R₂ は、フェニルまたは4-フルオロフェニルである。一部の実施形態では、R₂ は、sec-ブチルである。他の実施形態では、R₂ は、置換アルキル (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、R₂ は、2,2,2-トリフルオロエチルまたは2,2,2,2',2',2'-ヘキサフルオロイソプロピルである。他の実施形態では、R₂ および R₃ は、一緒になって、アルカンジイル (C₁₋₂) または置換アルカンジイル (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、R₂ および R₃ は、一緒になって、アルカンジイル (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、R₂ および R₃ は、一緒に

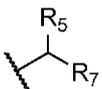
なって、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2-$ である。他の実施形態では、 R_2 および R_3 は、一緒になって、アルコキシジイル (C_{12}) または置換アルコキシジイル (C_{12}) である。一部の実施形態では、 R_2 および R_3 は、一緒になって、 $-CH_2OCH_2-$ である。他の実施形態では、 R_2 および R_3 は、一緒になって、アルキルチオジイル (C_{12}) または置換アルキルチオジイル (C_{12}) である。一部の実施形態では、 R_2 および R_3 は、一緒になって、 $-CH_2SCH_2-$ である。一部の実施形態では、 R_3 は、水素である。

【0007】

一部の実施形態では、 R_4 は、縮合シクロアルキルアミノ (C_{12}) または置換縮合シクロアルキルアミノ (C_{12}) である。一部の実施形態では、 R_4 は、1-(4-メチルカルボン酸クバニル)アミノまたは1-(3-メチルカルボン酸プロペラニル)アミノである。他の実施形態では、 R_4 は、シクロアルキル (C_{12}) または置換シクロアルキル (C_{12}) である。一部の実施形態では、 R_4 は、4-カルボキシシクロヘキシルまたは4-メチルカルボン酸シクロヘキシルなどの置換シクロアルキル (C_{12}) である。他の実施形態では、 R_4 は、4-メチルカルボン酸クバニル、3-カルボキシメチルカルボン酸プロペラニル、または3-メチルカルボン酸プロペラニルなどの、縮合シクロアルキル (C_{12}) または置換縮合シクロアルキル (C_{12}) である。他の実施形態では、 R_4 は、以下：



であり、式中、 R_5 が、アリール (C_{12})、アラルキル (C_{12})、ヘテロアリール (C_{12})、ヘテロアラルキル (C_{12})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または-アルカンジイル (C_6) -アレーンジイル (C_{12}) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_3 が、アルコキシ (C_{12})、アリールオキシ (C_{12})、酸素結合抗体、 $-C(O)-$ アルコキシ (C_{12})、 $-C(O)-$ アルキルアミノ (C_{12})、 $-C(O)-$ ジアルキルアミノ (C_{12})、 $-C(O)-$ アリールオキシ (C_{12})、 $-C(O)-$ アリールアミノ (C_{12})、 $-C(O)-Y_4$ 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_4 が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、 R_6 が、水素、アルキル (C_8)、もしくは置換アルキル (C_8) であり、 R_7 が、 $-C(O)-Y_5$ であり、式中、 Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{12})、置換アルコキシ (C_{12})、アルキルアミノ (C_{12})、置換アルキルアミノ (C_{12})、ジアルキルアミノ (C_{12})、置換ジアルキルアミノ (C_{12})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体である。他の実施形態では、 R_4 は、以下：



であり、式中、 R_5 が、アリール (C_{12})、アラルキル (C_{12})、ヘテロアリール (C_{12})、ヘテロアラルキル (C_{12})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または-アルカンジイル (C_6) -アレーンジイル (C_{12}) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_3 が、アルコキシ (C_{12})、アリールオキシ (C_{12})、酸素結合抗体、 $-C(O)-$ アルコキシ (C_{12})、 $-C(O)-$ アルキルアミノ (C_{12})、 $-C(O)-$ ジアルキルアミノ (C_{12})、 $-C(O)-$ アリールオキシ (C_{12})、 $-C(O)-$ アリールアミノ (C_{12})、 $-C(O)-Y_4$ 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_4 が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、 R_7 が、 $-C(O)-Y_5$ であり、式中、 Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{12})、置換アルコキシ (C_{12})、アルキルアミノ (C_{12})、置換アルキルアミノ (C_{12})、ジアルキル

ルアミノ (C₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ (C₁₋₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体である。

【0008】

一部の実施形態では、R₅は、アラルキル (C₁₋₂) または置換アラルキル (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、R₅は、アラルキル (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、R₅は、ベンジルである。他の実施形態では、R₅は、置換アラルキル (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、R₅は、2-フルオロフェニルメチル、3,5-ジフルオロフェニルメチル、2,4,6-トリフルオロフェニルメチル、4-トリフルオロメチルフェニルメチルである。他の実施形態では、R₅は、ヘテロアラルキル (C₁₋₂) または置換ヘテロアラルキル (C₁₋₂) である。他の実施形態では、R₅は、ヘテロアラルキル (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、R₅は、4-ピリジニルメチル、5-(N-メチルインドールイル)メチル、2-ピリミジニルメチル、2-(5-メチルピリミジニル)メチル、2-チアゾリルメチル、または2-(4-メチルチアゾリル)メチルである。他の実施形態では、R₅は、置換ヘテロアラルキル (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、R₅は、2-(5-トリフルオロメチルピリミジニル)メチルまたは2-(4-トリフルオロメチルチアゾリル)メチルである。

10

【0009】

一部の実施形態では、R₆は、アルキル (C₁₋₂) または置換アルキル (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、R₆は、アルキル (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、R₆は、メチルである。一部の実施形態では、R₇は、-CO₂Hである。他の実施形態では、R₇は、-C(O)-Y₅であり、式中、Y₅は、アルコキシ (C₁₋₂) または置換アルコキシ (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、R₇は、-C(O)-Y₅であり、式中、Y₅は、アルコキシ (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、R₇は、-CO₂Meである。他の実施形態では、R₇は、-C(O)-Y₅であり、式中、Y₅は、酸素結合抗体または窒素結合抗体である。

20

【0010】

一部の実施形態では、X₁は、-NR₈-であり、式中、R₈は、水素、アルキル (C₁₋₂)、置換アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、または置換シクロアルキル (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、X₁は、-NH-である。他の実施形態では、X₁は、-NR₉NR₁₀-であり、式中、R₉およびR₁₀は、各々独立して、水素、アルキル (C₁₋₂)、置換アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、または置換シクロアルキル (C₁₋₂) から選択される。一部の実施形態では、X₁は、-NHNH-である。一部の実施形態では、X₂は、-NR₈-であり、式中、R₈は、水素、アルキル (C₁₋₂)、置換アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、または置換シクロアルキル (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、X₂は、-NH-である。他の実施形態では、X₂は、-NR₉NR₁₀-であり、式中、R₉およびR₁₀は、各々独立して、水素、アルキル (C₁₋₂)、置換アルキル (C₁₋₂)、シクロアルキル (C₁₋₂)、または置換シクロアルキル (C₁₋₂) から選択される。一部の実施形態では、X₂は、-NHNH-である。

30

【0011】

一部の実施形態では、X₃は、アルキル (C₁₋₂) または置換アルキル (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、X₃は、アルキル (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、X₃は、メチルである。一部の実施形態では、A₁は、-C(O)NR₁₃-縮合シクロアルカンジイル (C₁₋₂)、またはこれらの置換形である。一部の実施形態では、A₁は、-C(O)NH-クバニルまたは-C(O)NH-プロペラニルである。他の実施形態では、A₁は、-アルカンジイル (C₁₋₂) -ヘテロアレーンジイル (C₁₋₂) であり、アルカンジイルは、アミド (C₈) もしくはアシルオキシ (C₈) 基またはこれらの置換形で置換される。一部の実施形態では、ヘテロアレーンジイル (C₁₋₂) は、2,4-チアゾールジイルである。一部の実施形態では、アルカンジイル (C₁₋₂) は、アミド (C₈) もしくはアシルオキシ (C₈) 基またはこれらの2つの基の

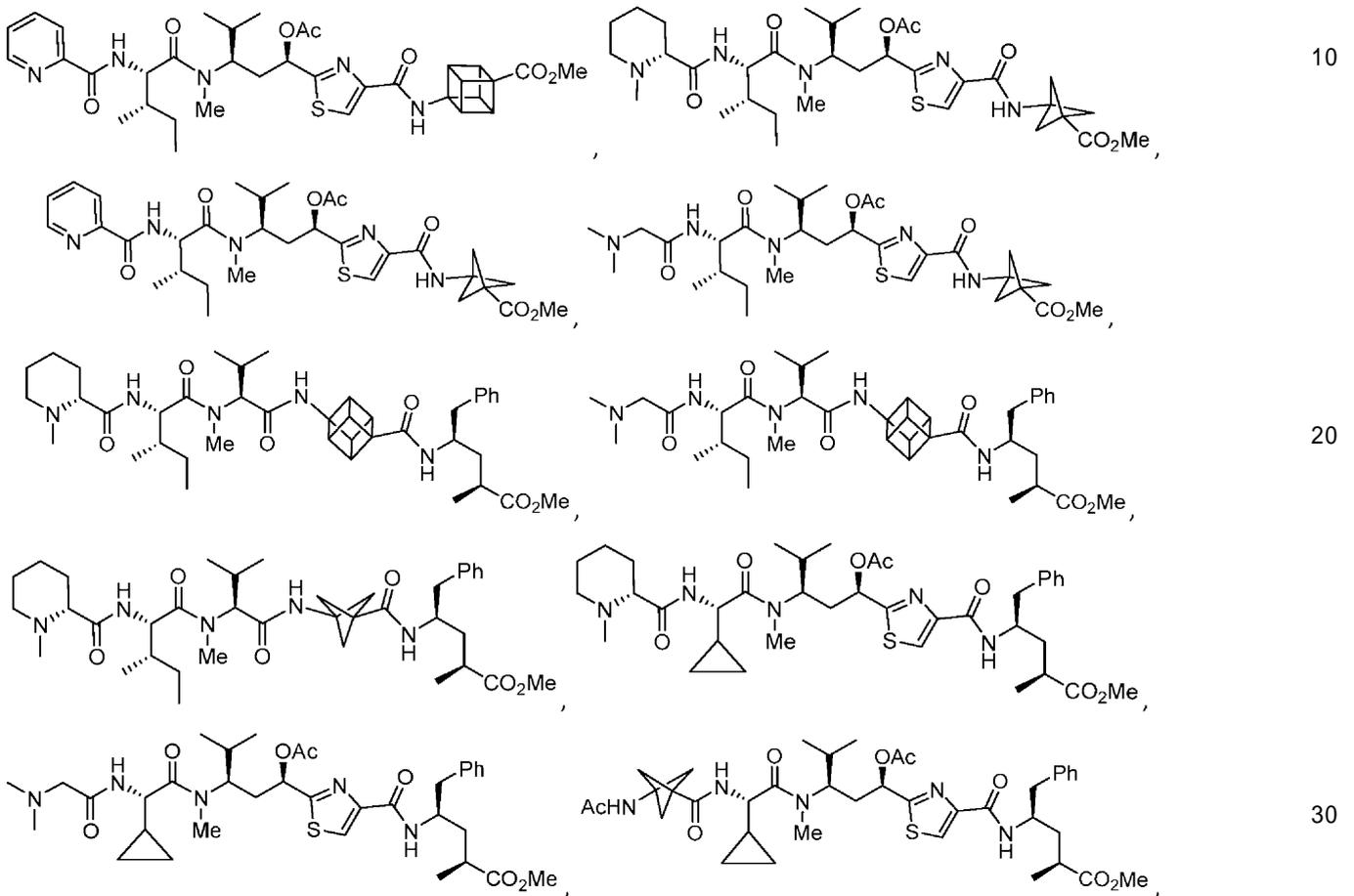
40

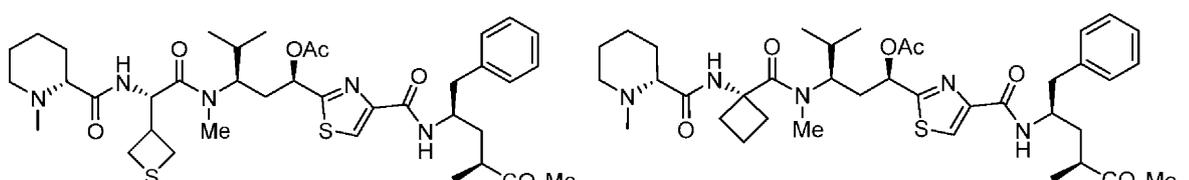
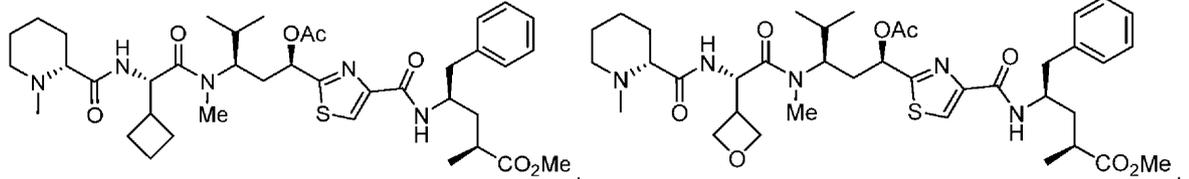
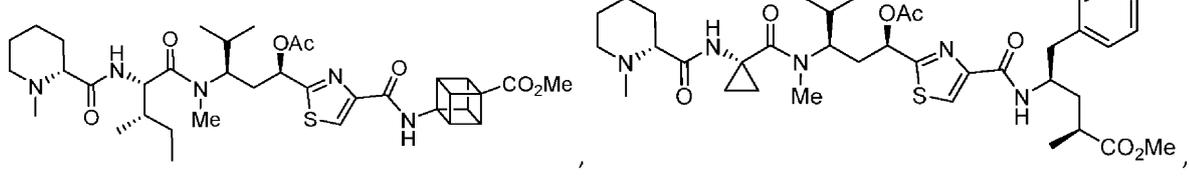
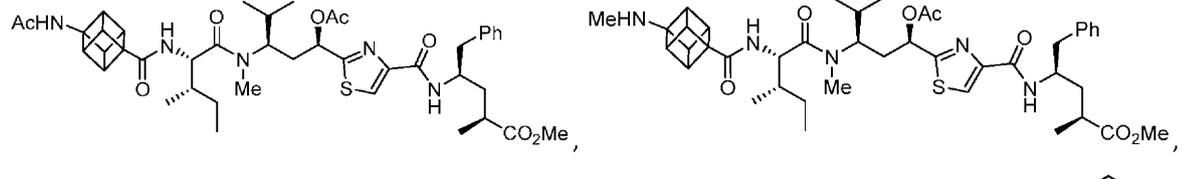
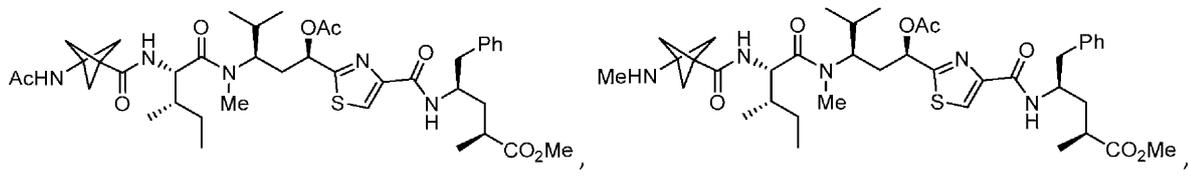
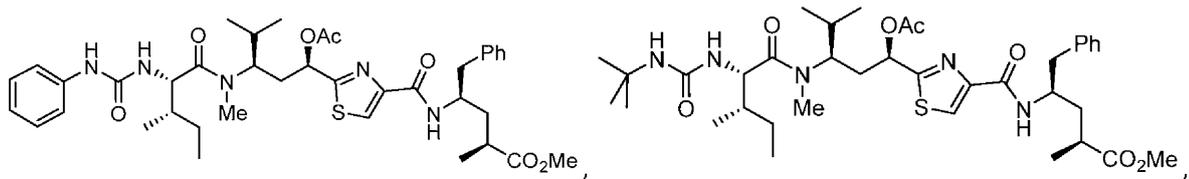
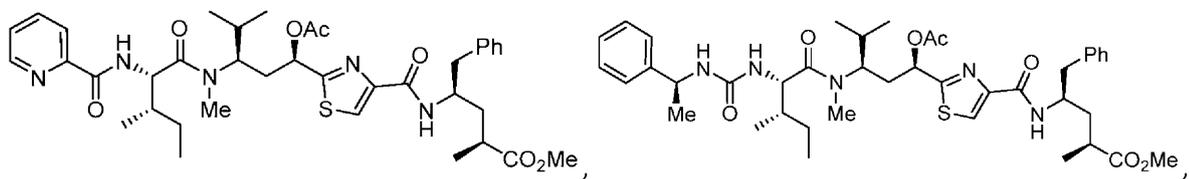
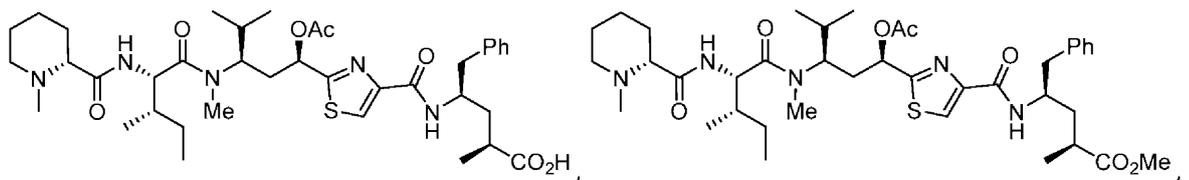
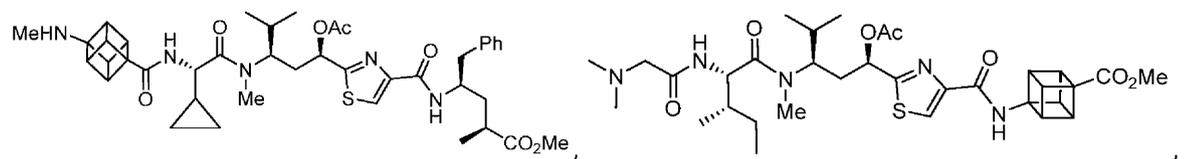
50

うちのいずれかの置換形で更に置換されたエチレンまたは置換エチレンである。一部の実施形態では、アルカンジイル (C₁₋₂) は、アシルオキシ (C₁₋₂) または置換アシルオキシ (C₁₋₂) で置換されたエチレンである。一部の実施形態では、アルカンジイル (C₁₋₂) は、-CH₂CH(OAc)-である。一部の実施形態では、X₄ は、アシルオキシ (C₁₋₂) または置換アシルオキシ (C₁₋₂) である。一部の実施形態では、X₄ は、アセチルである。

【0012】

一部の実施形態では、式は、



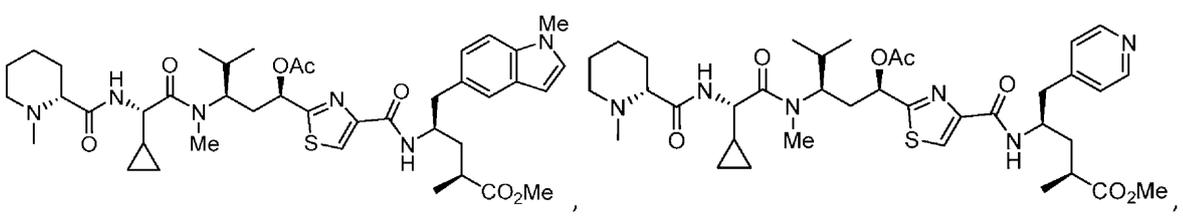
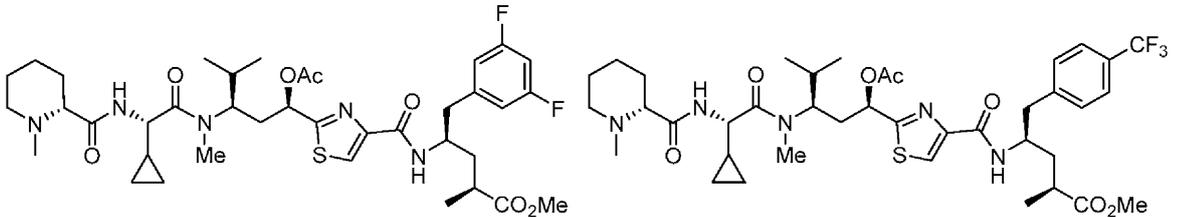
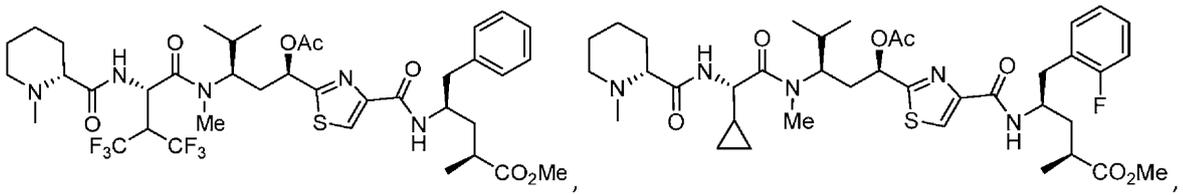
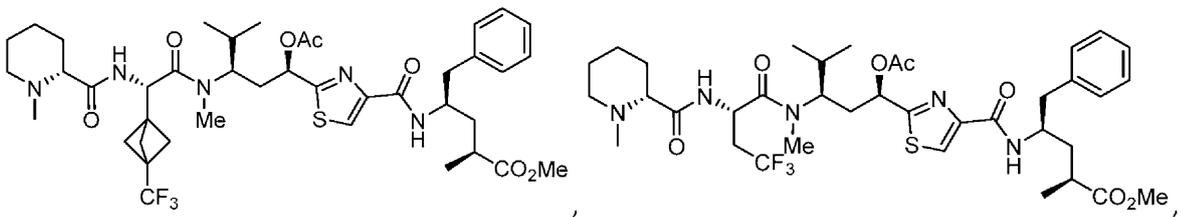
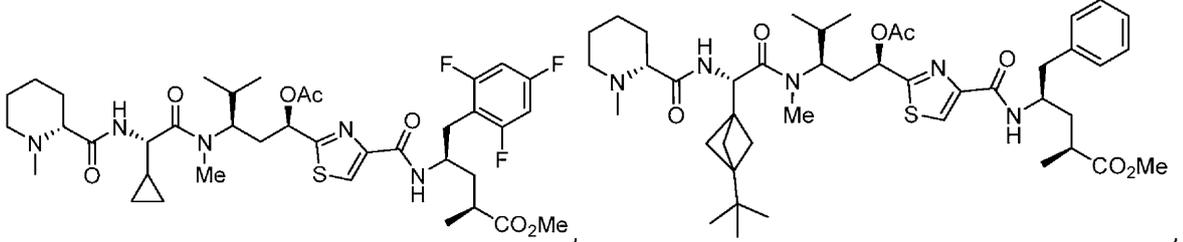
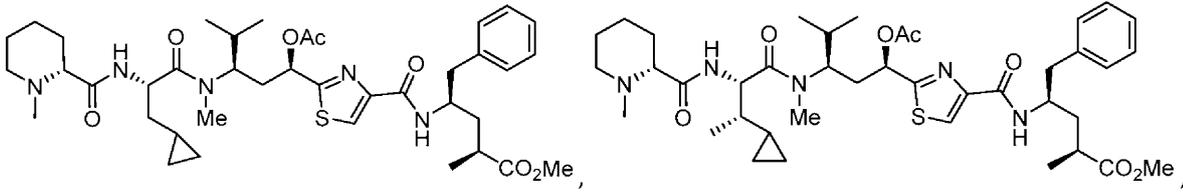
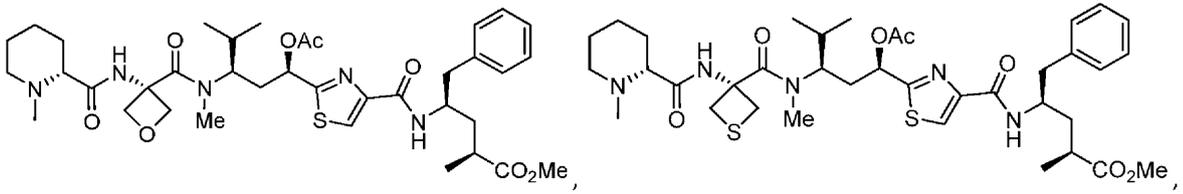


10

20

30

40

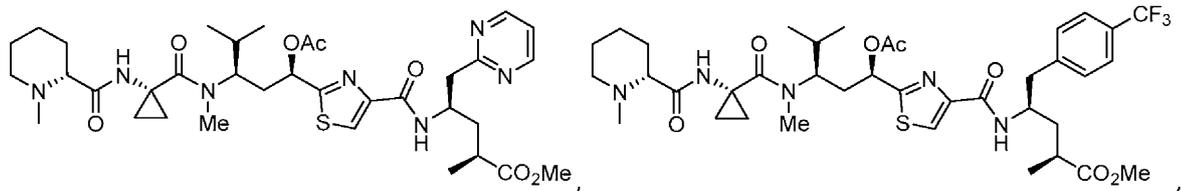
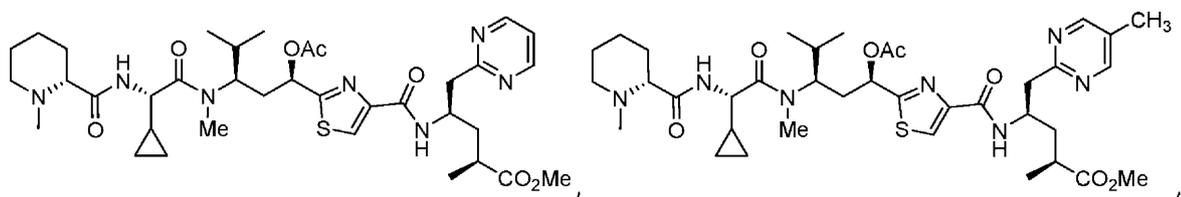


10

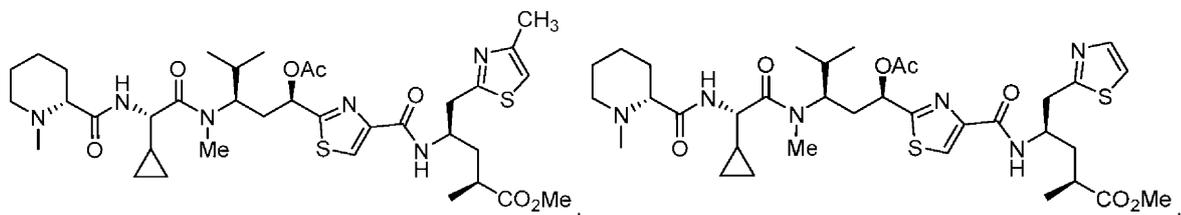
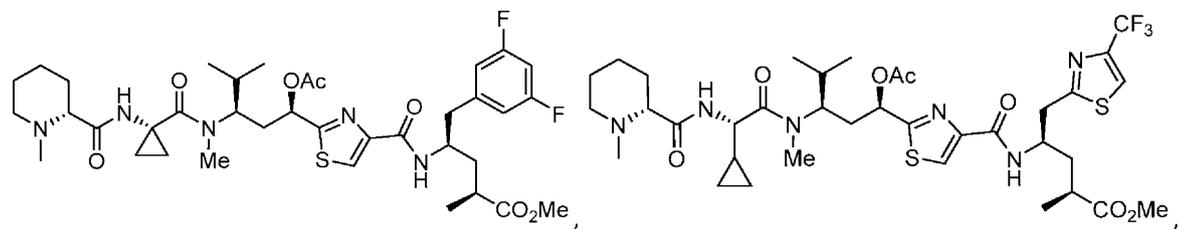
20

30

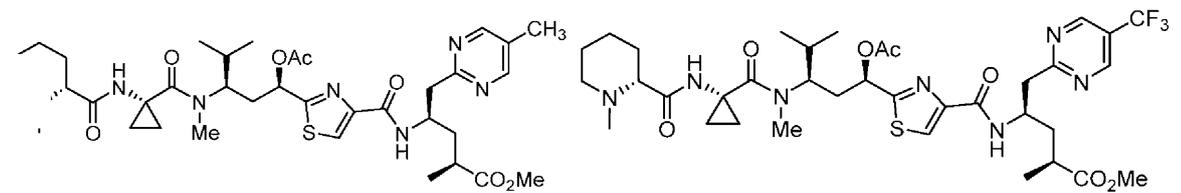
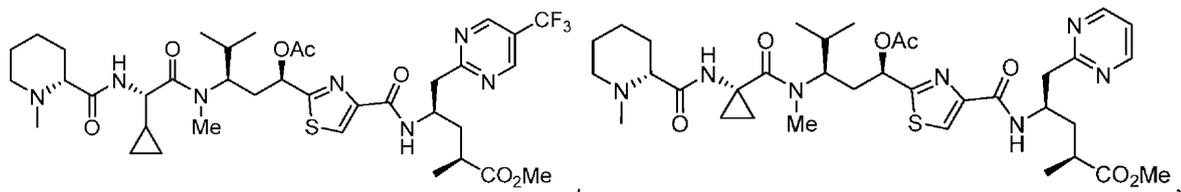
40



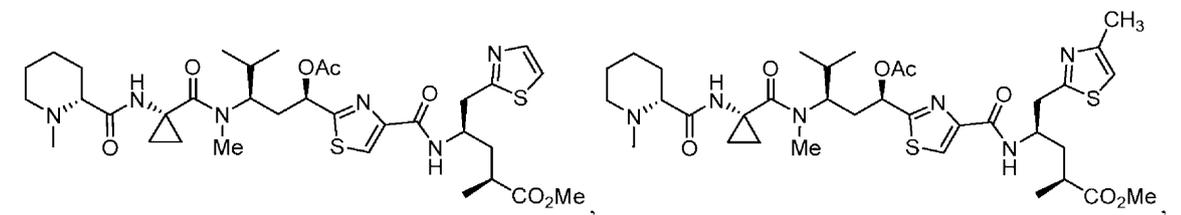
10



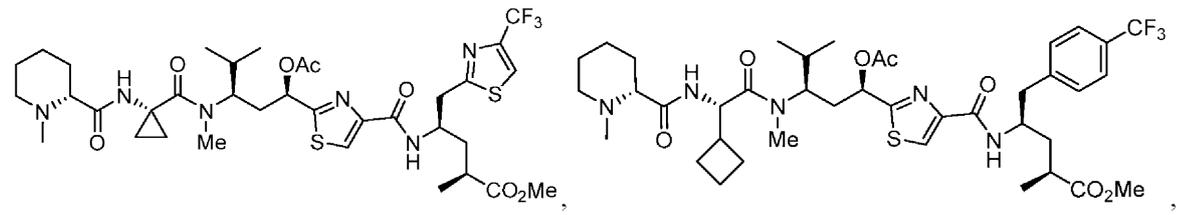
20

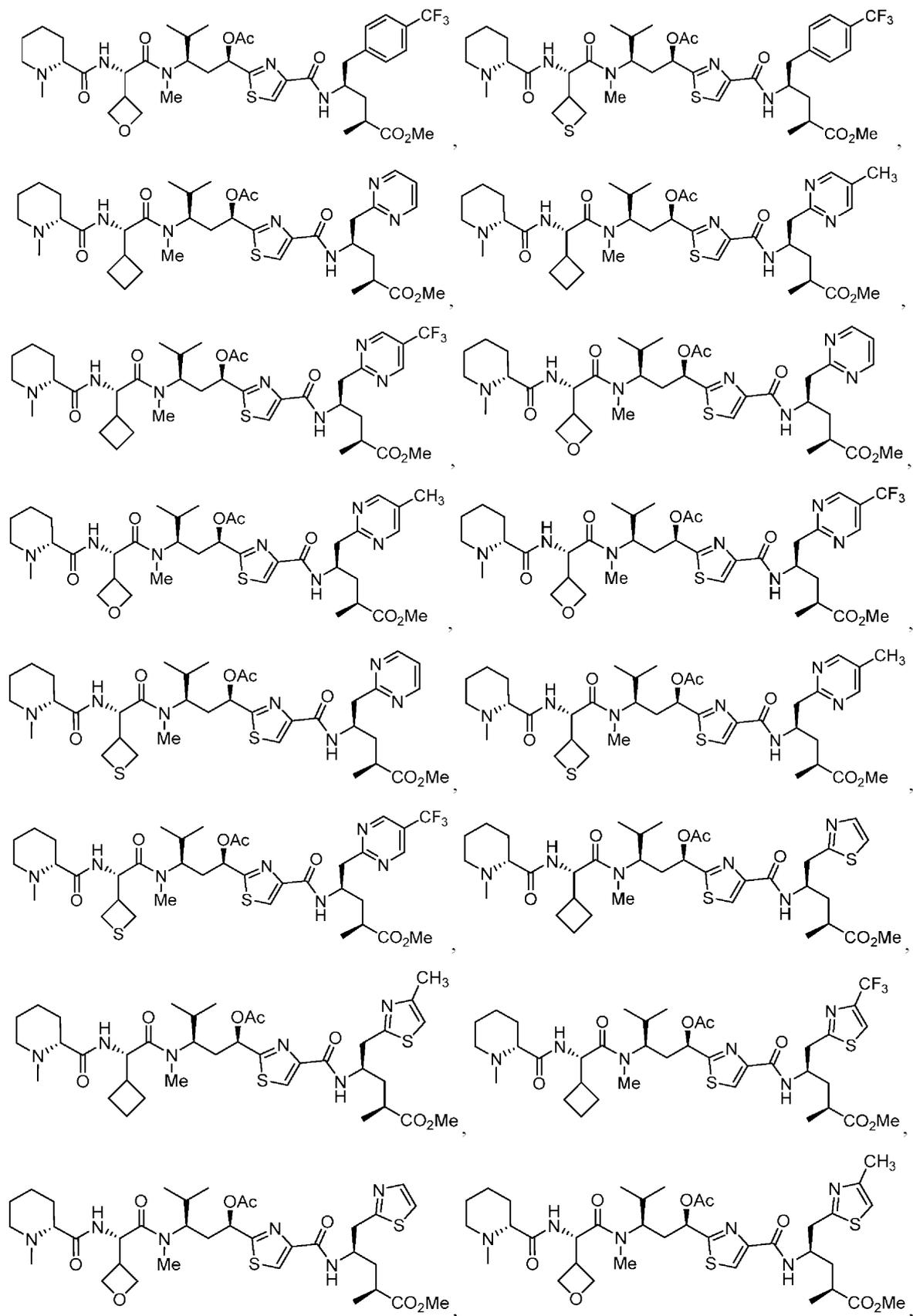


30



40



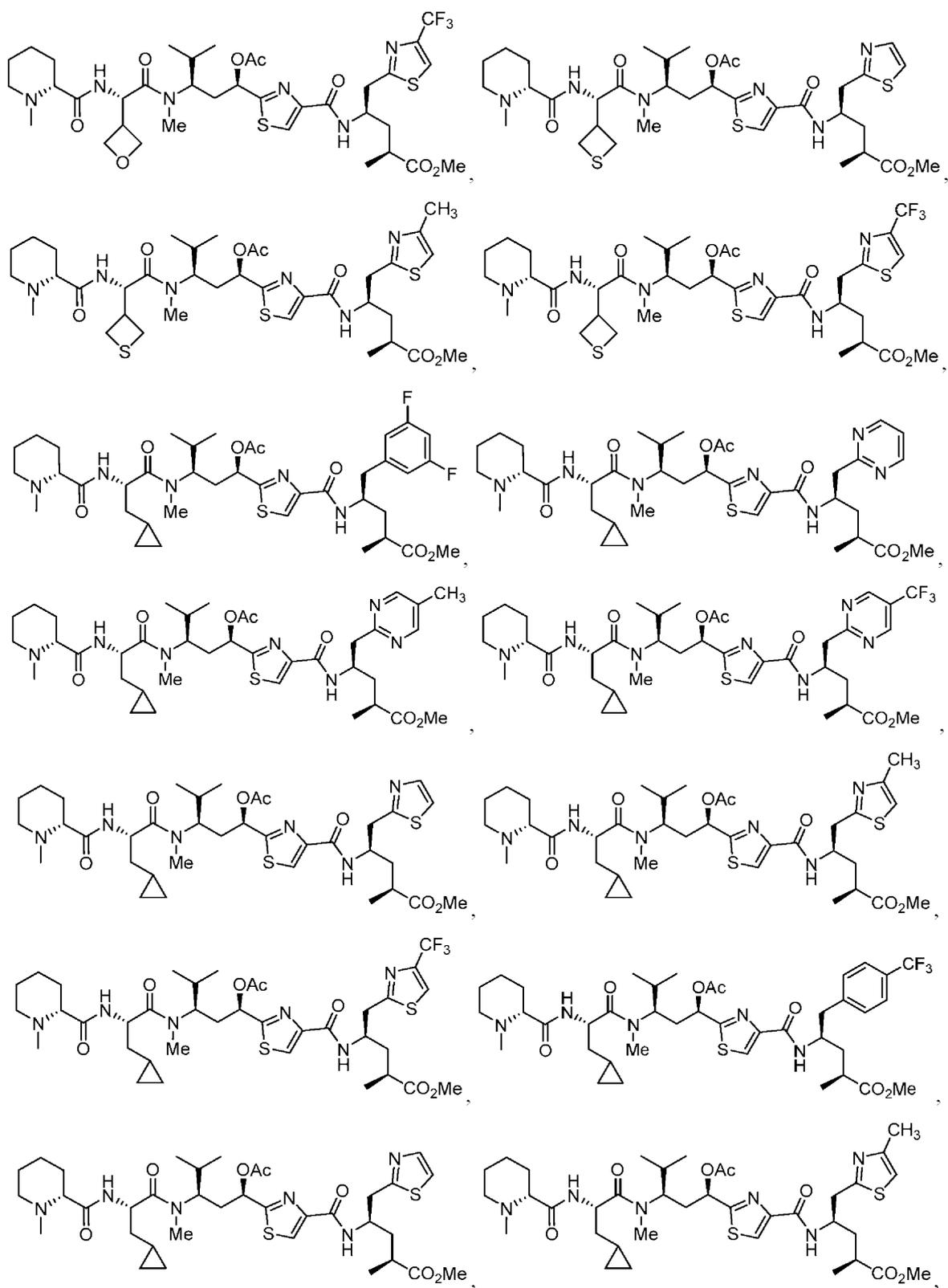


10

20

30

40

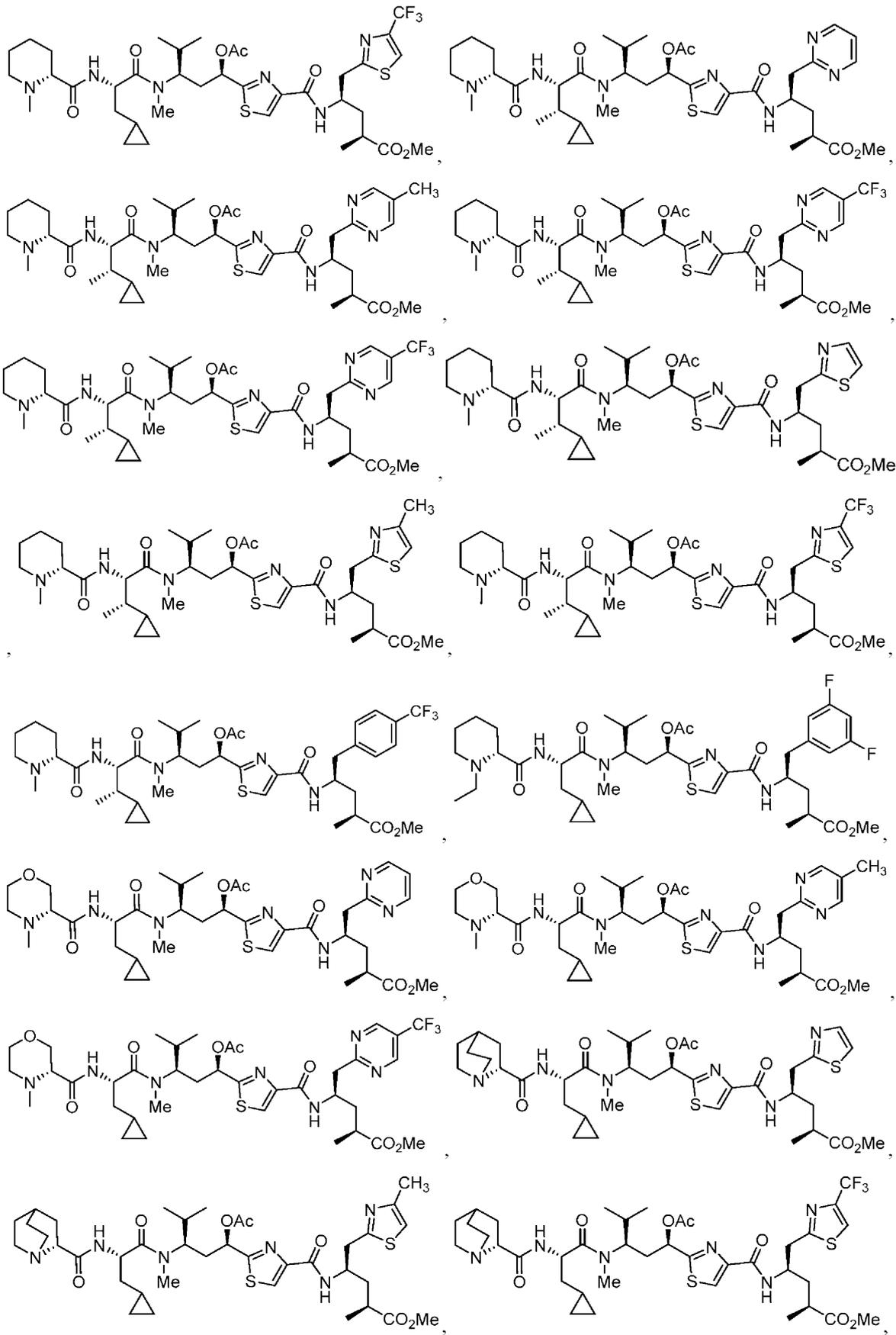


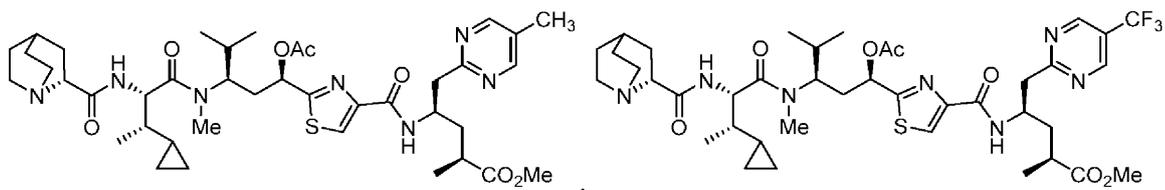
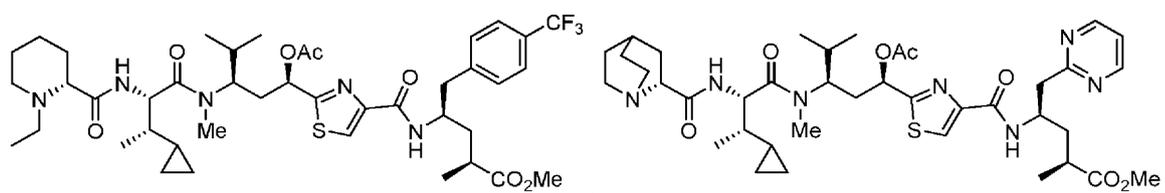
10

20

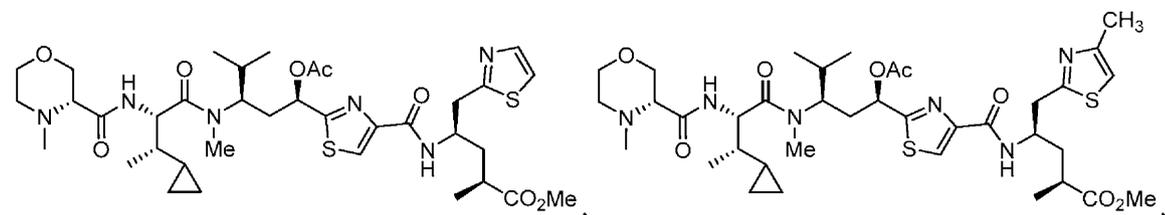
30

40

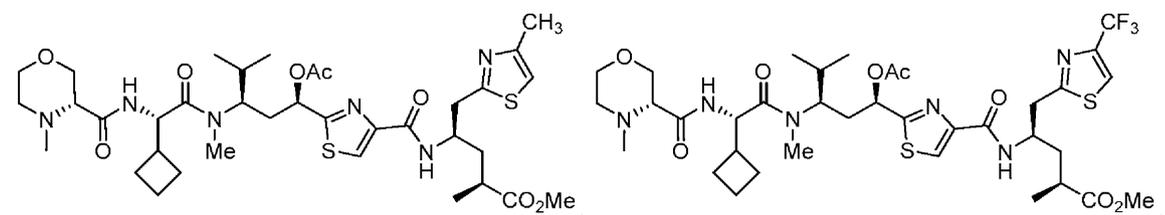
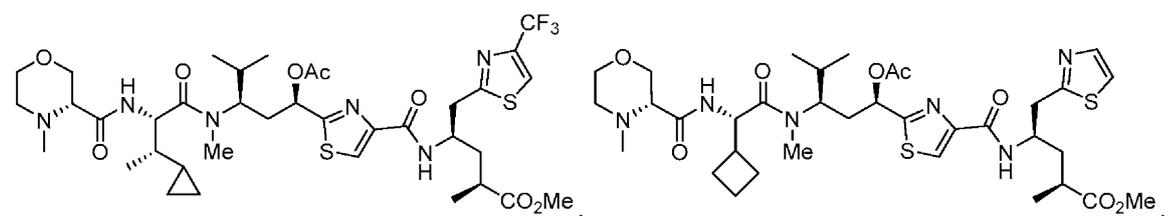




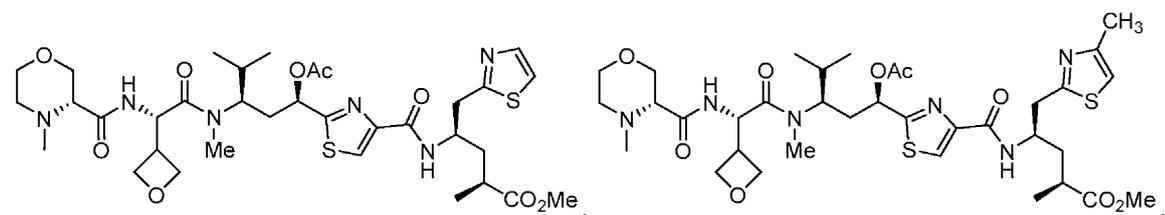
10



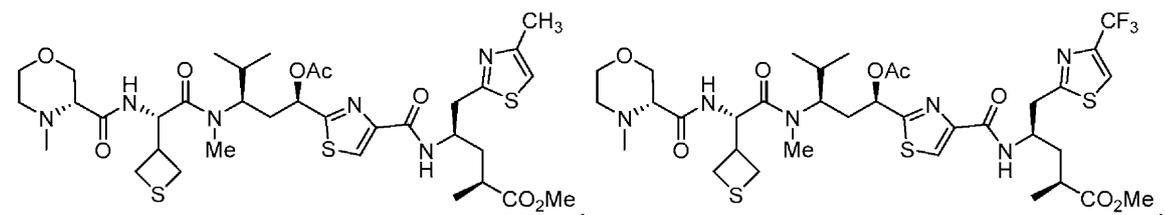
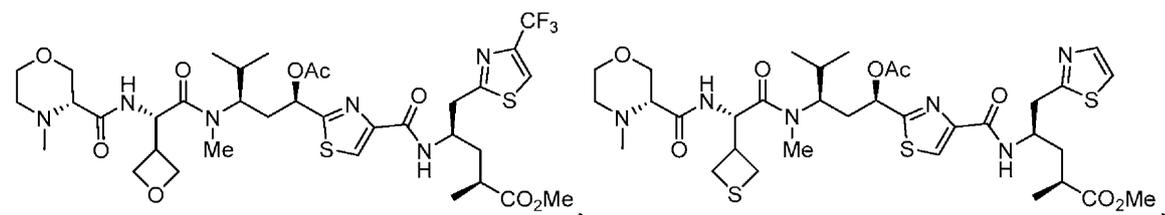
20

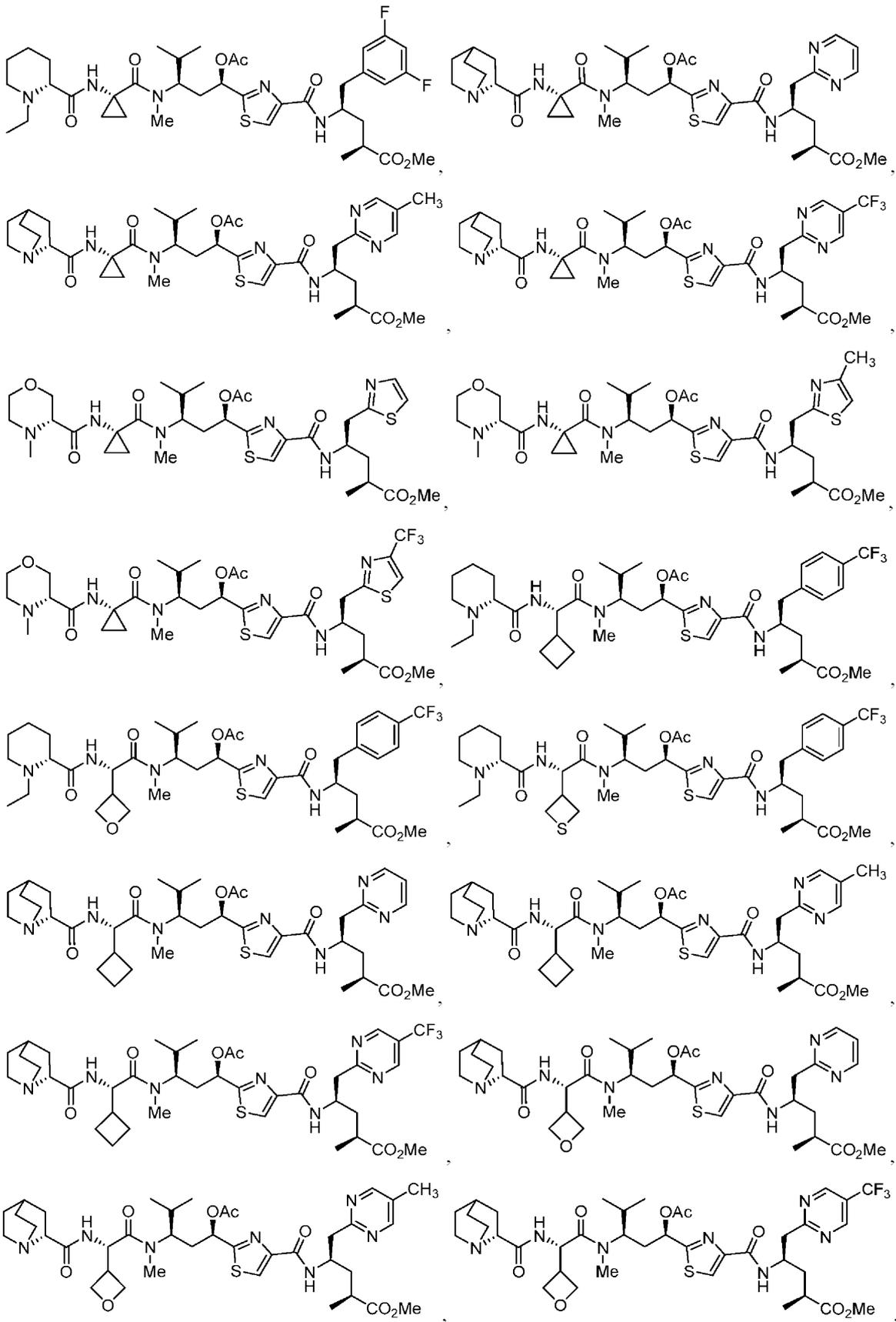


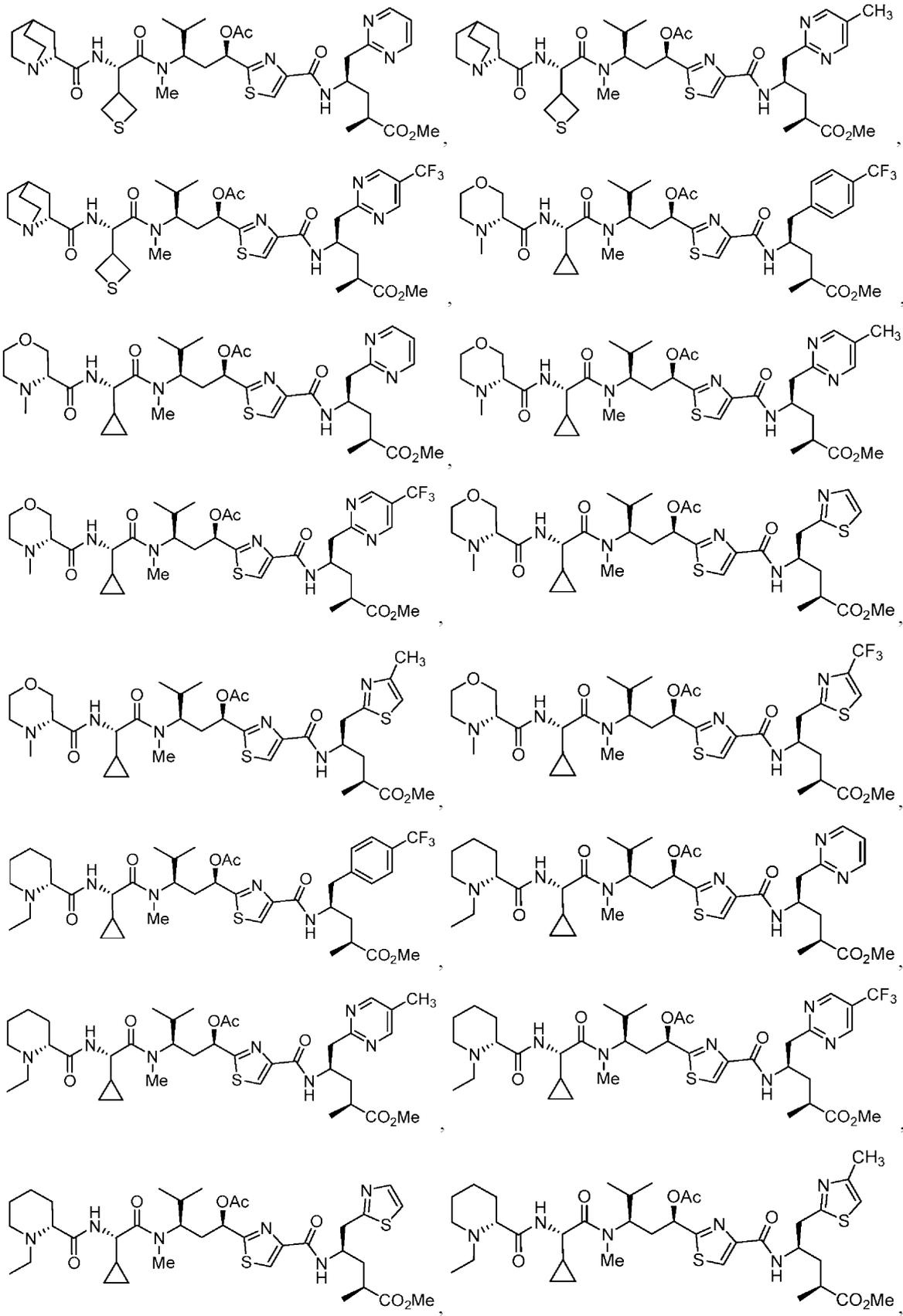
30

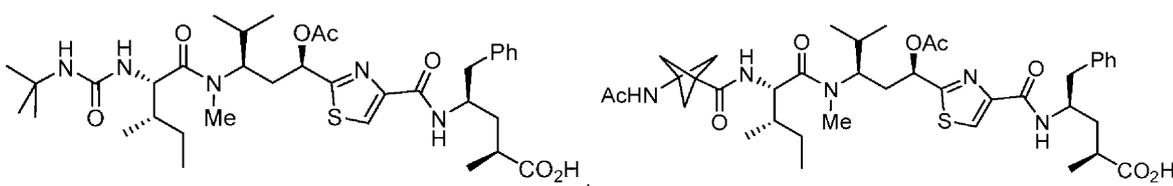
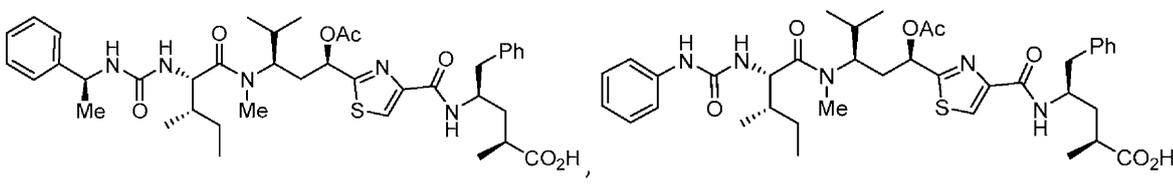
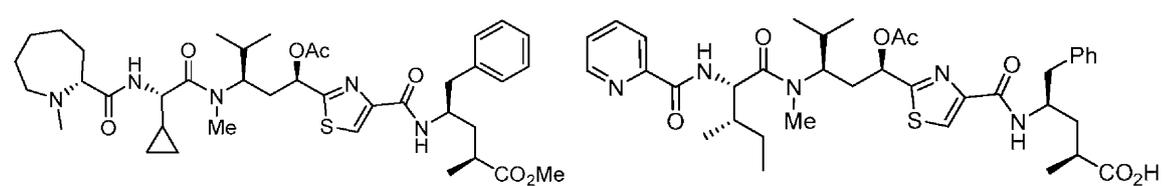
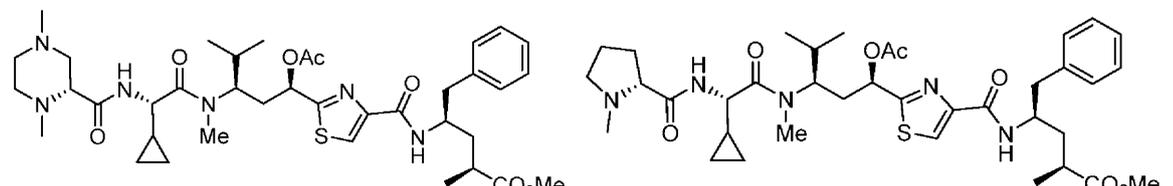
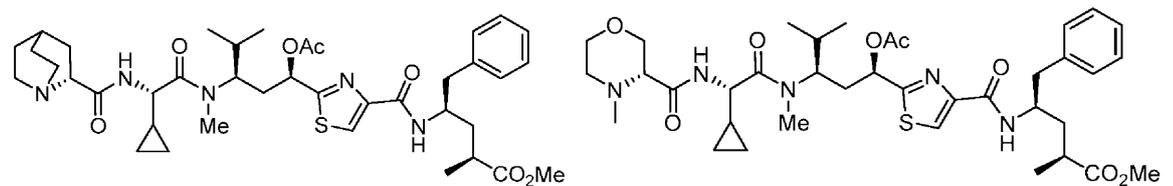
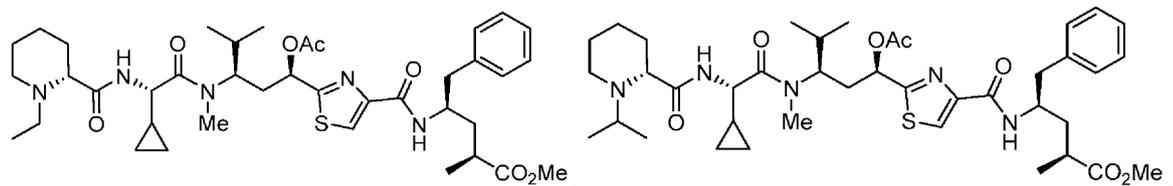
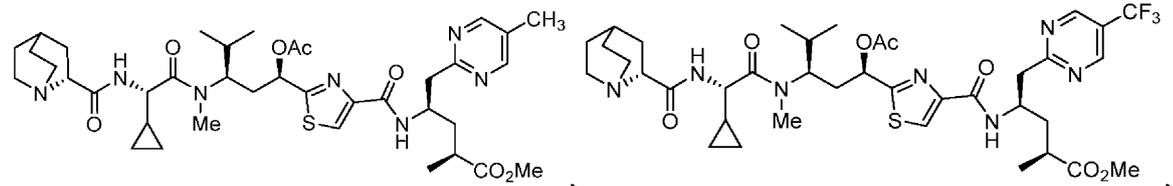
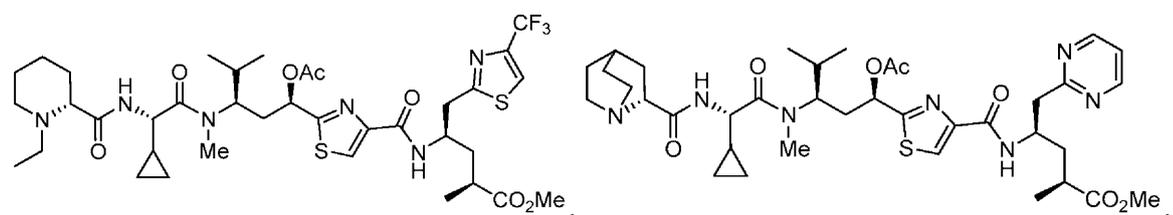


40







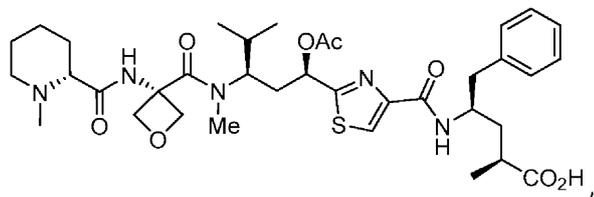
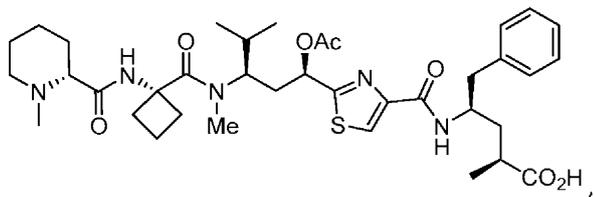
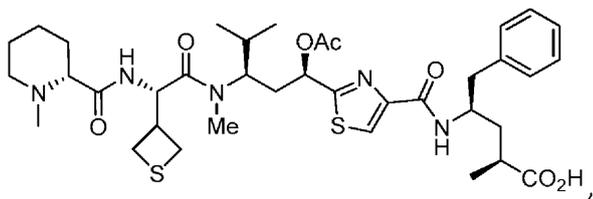
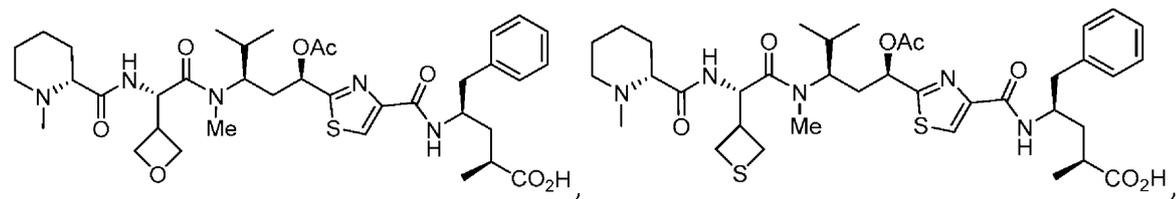


10

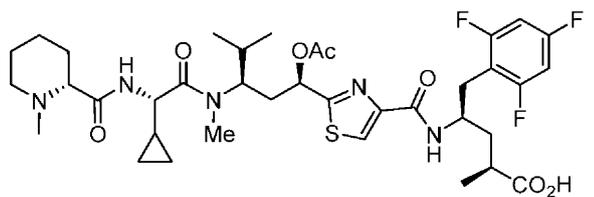
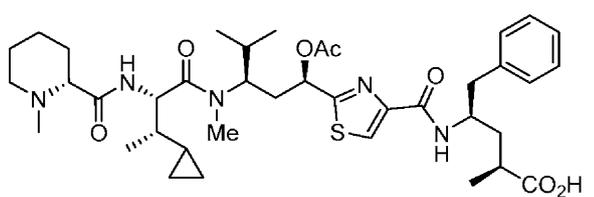
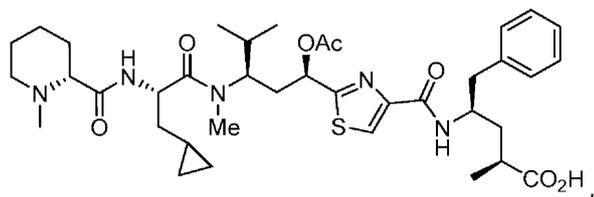
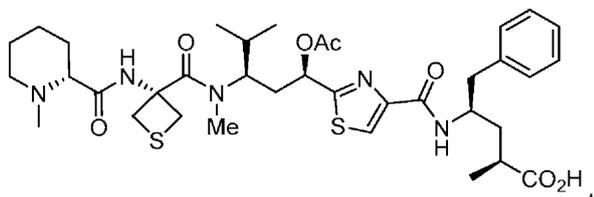
20

30

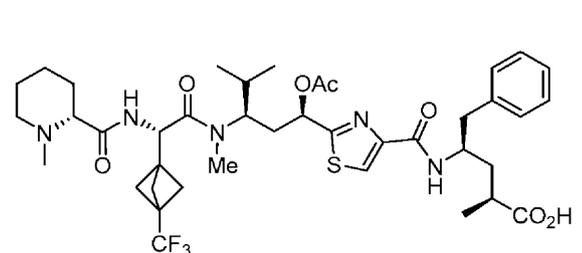
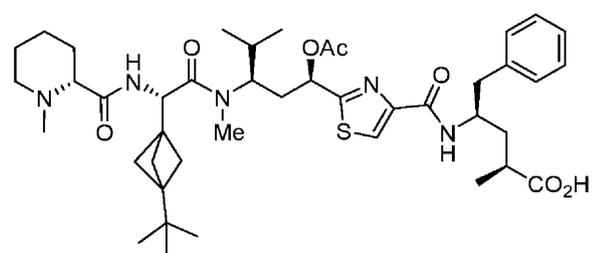
40



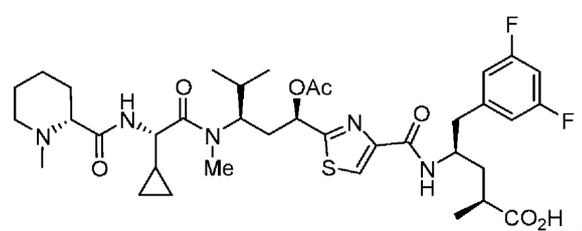
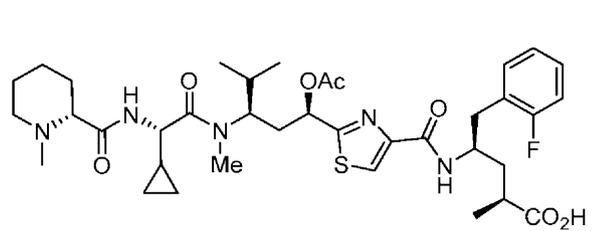
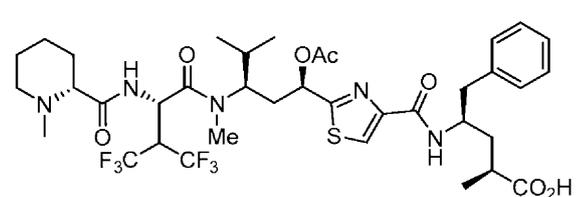
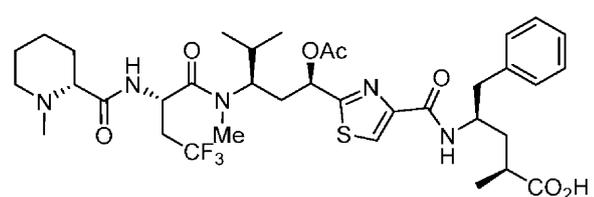
10



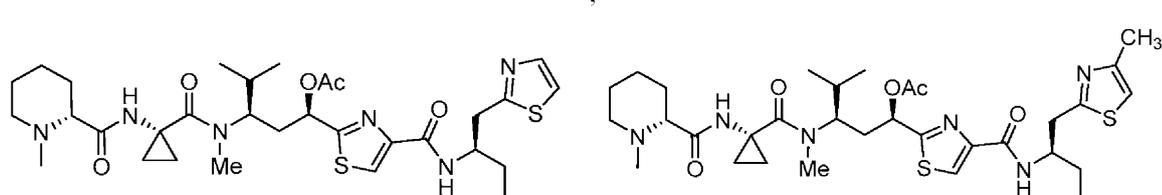
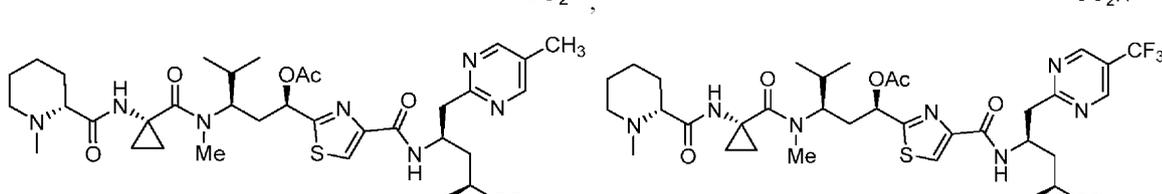
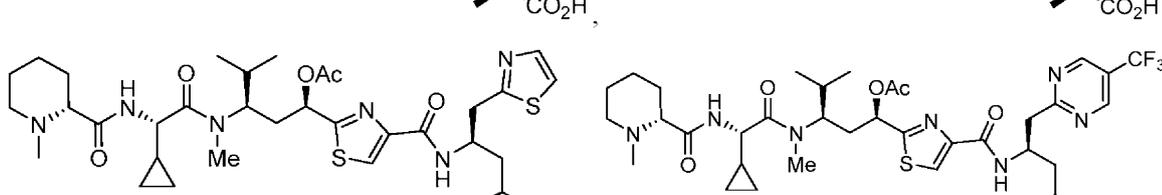
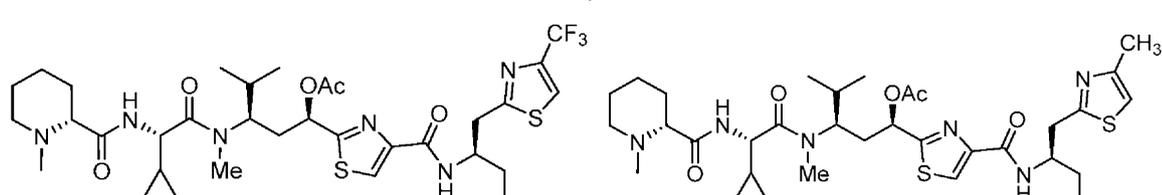
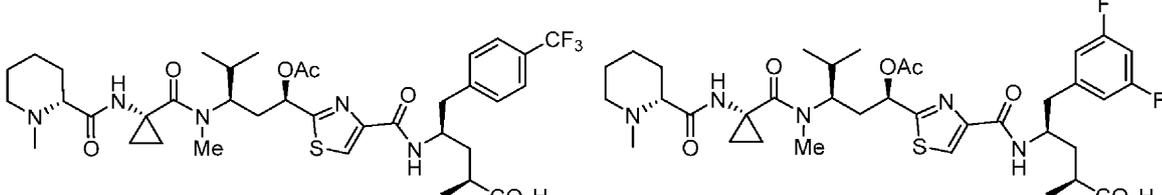
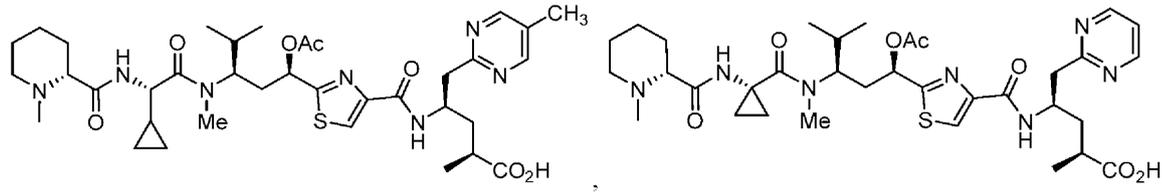
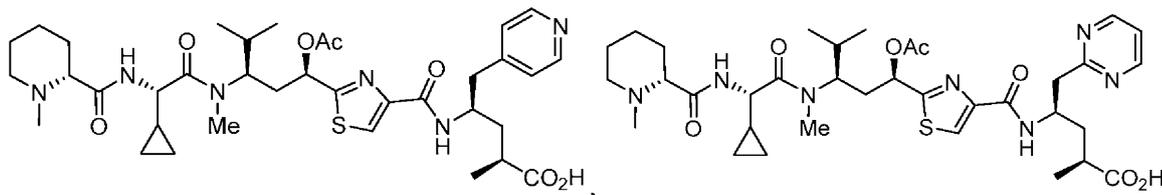
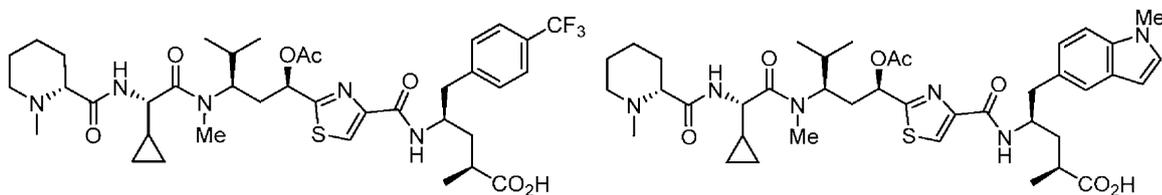
20



30



40

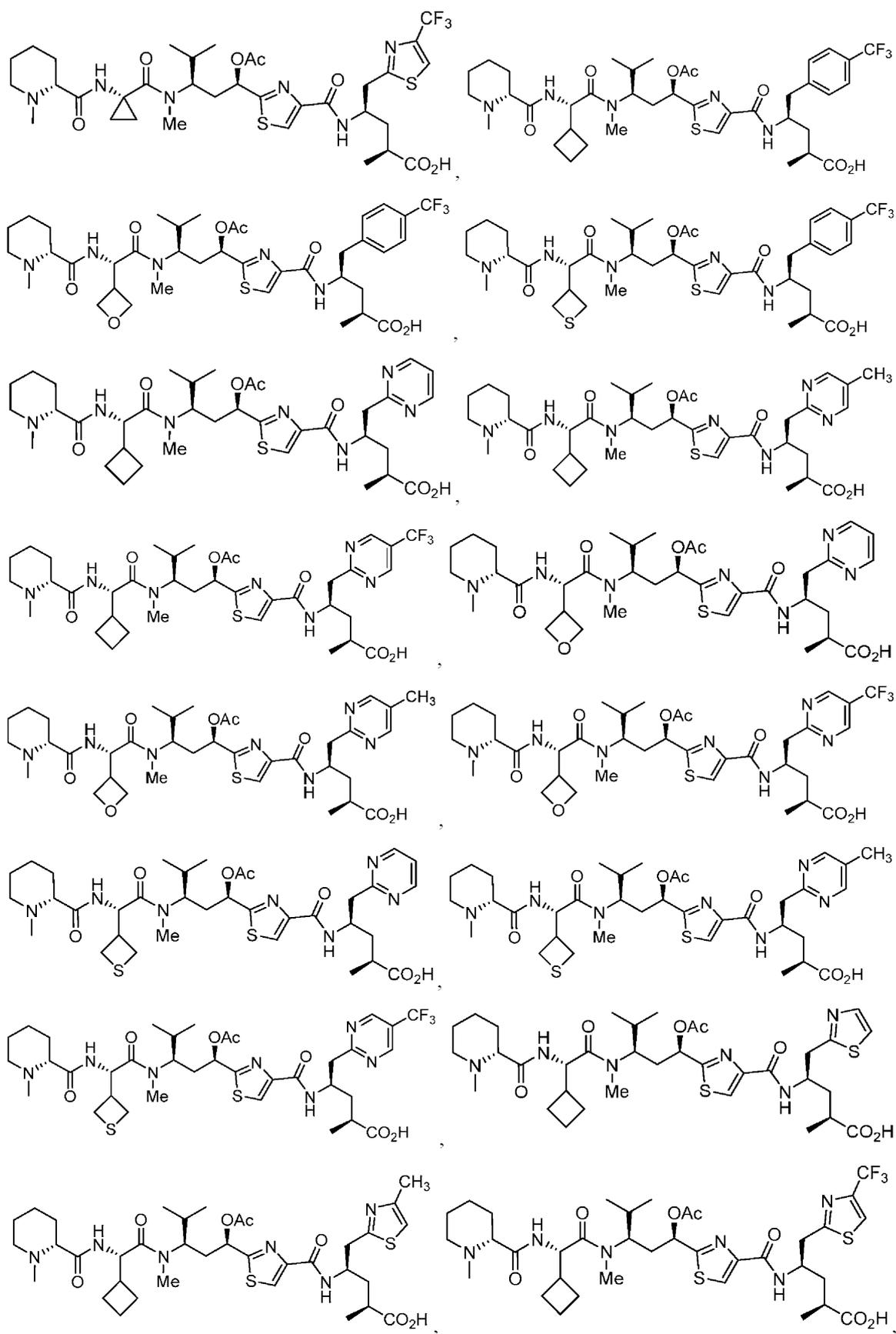


10

20

30

40

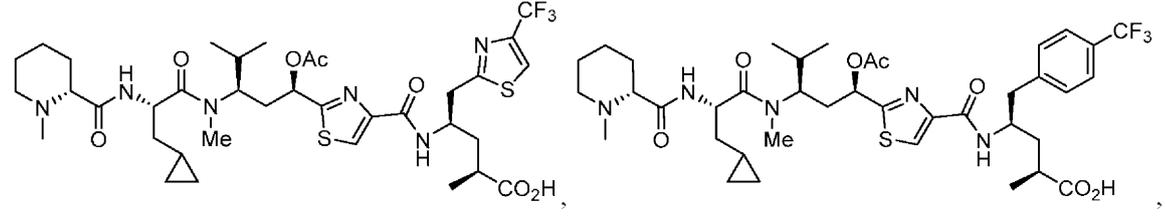
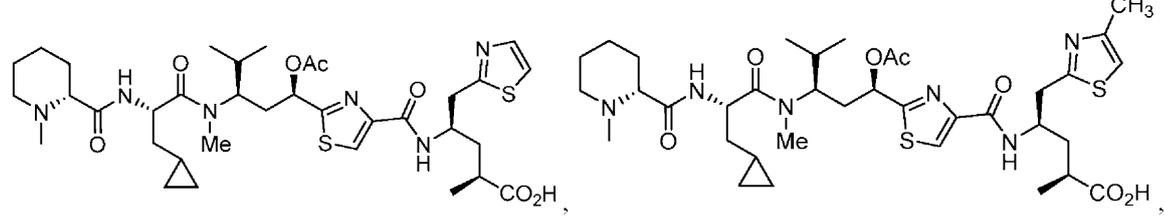
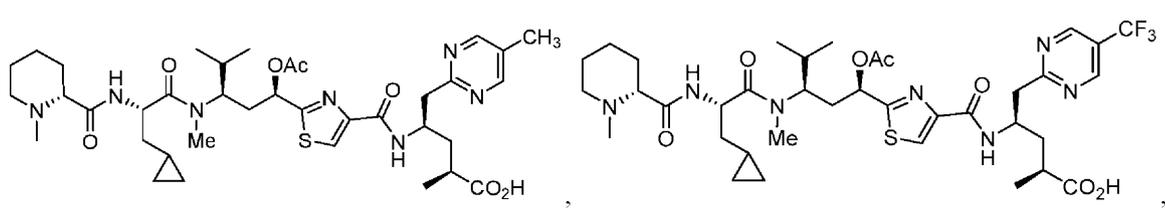
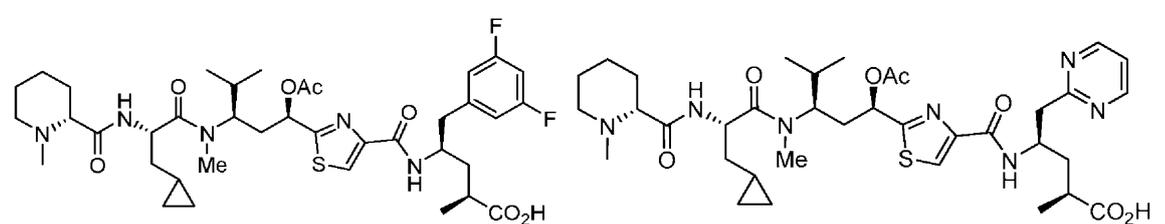
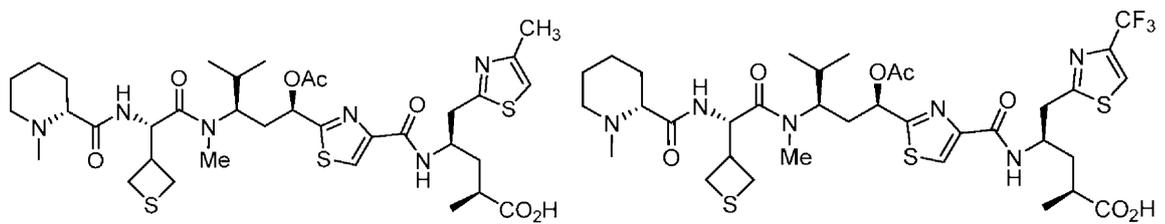
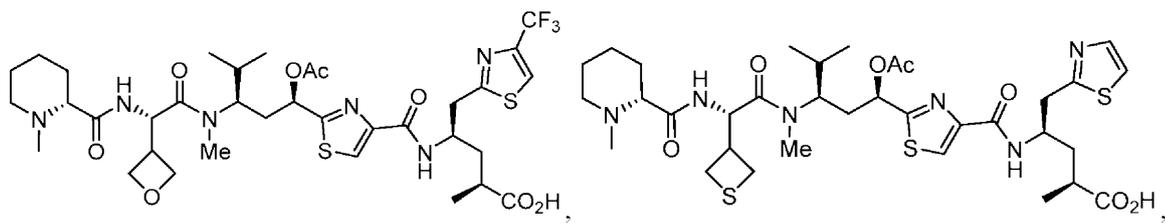
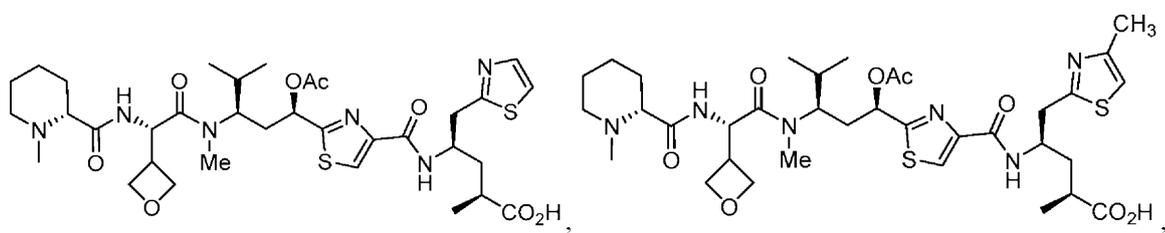


10

20

30

40

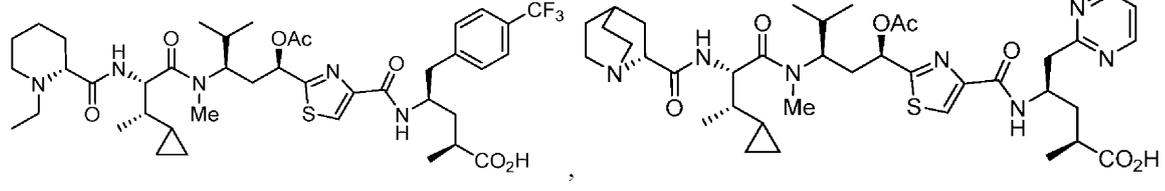
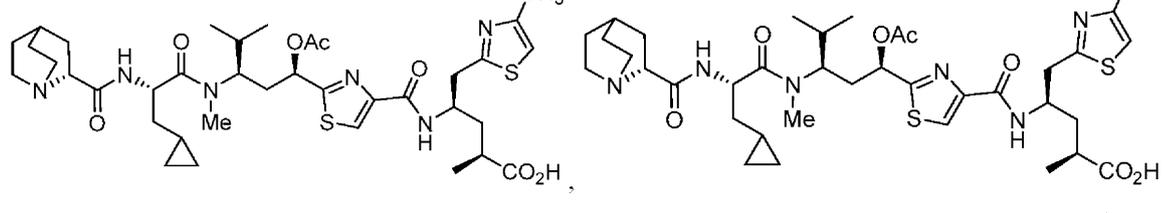
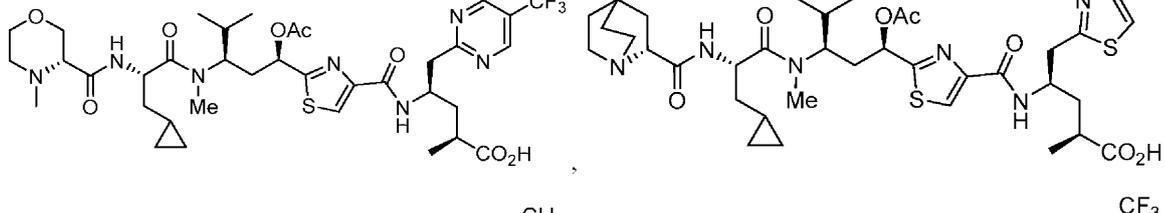
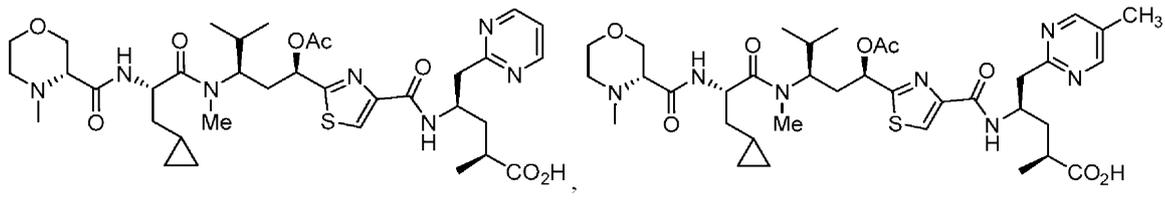
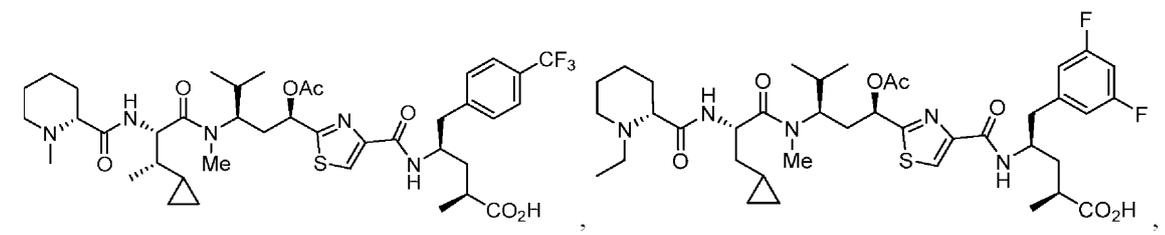
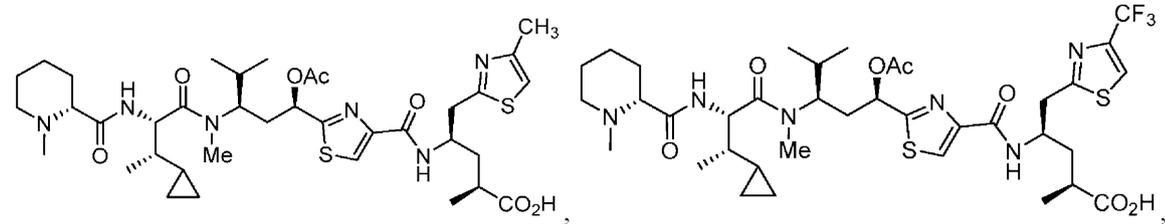
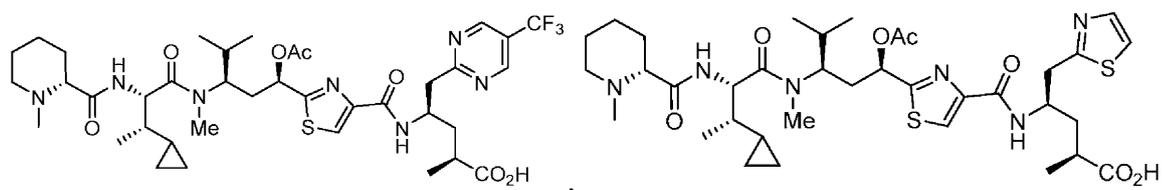
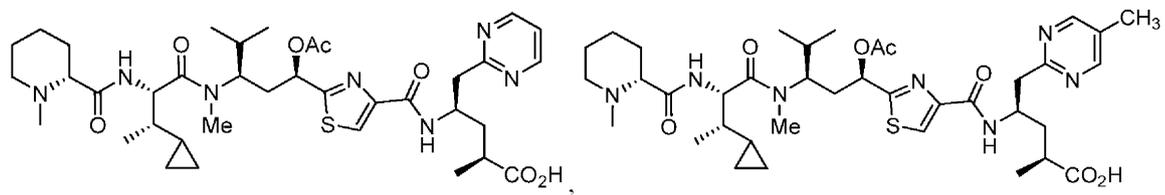


10

20

30

40

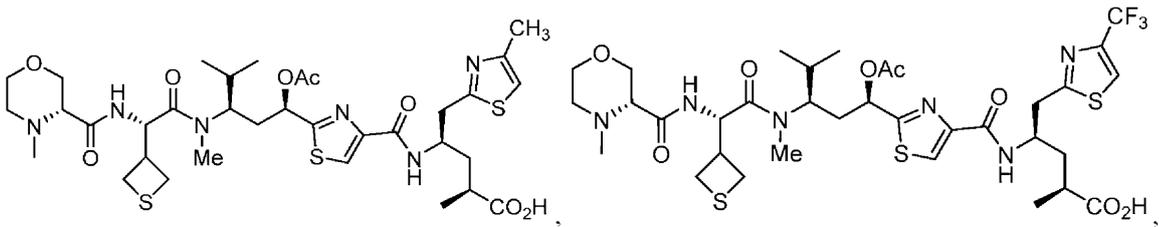
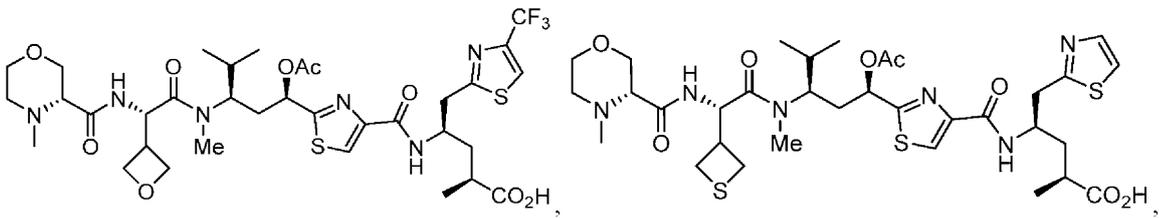
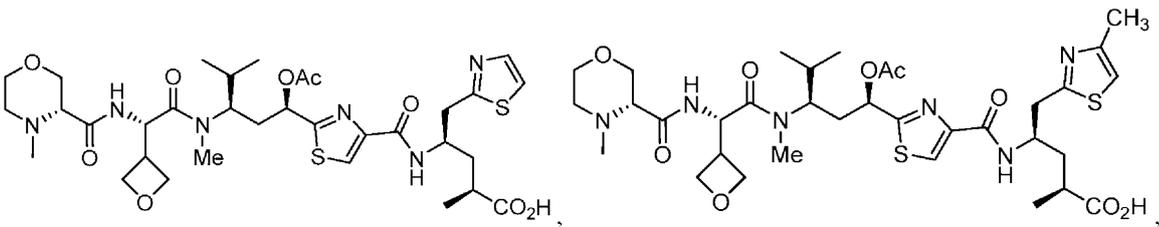
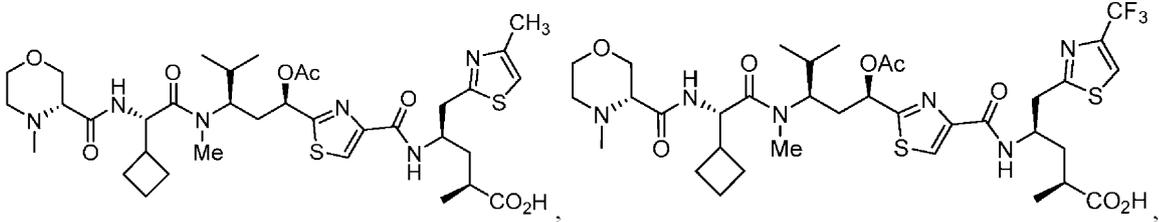
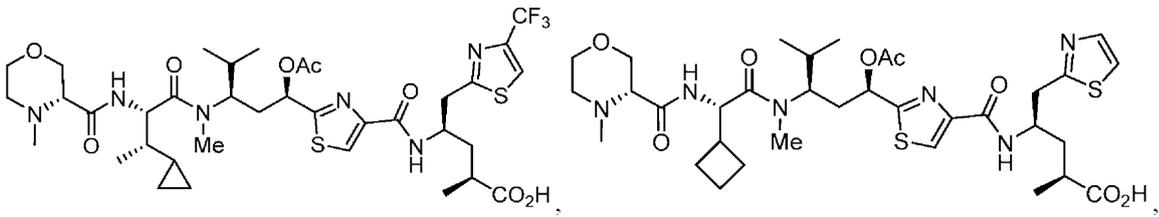
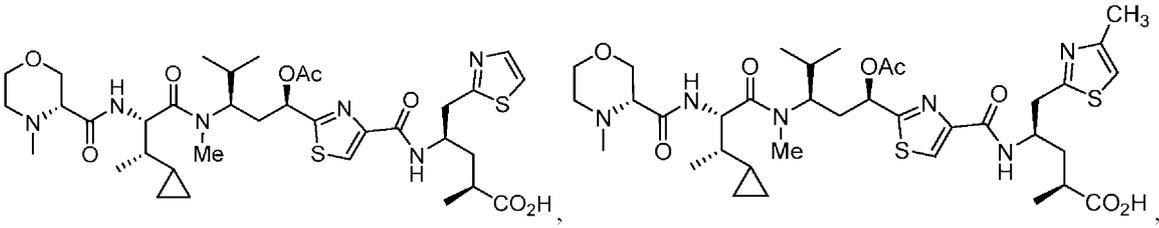
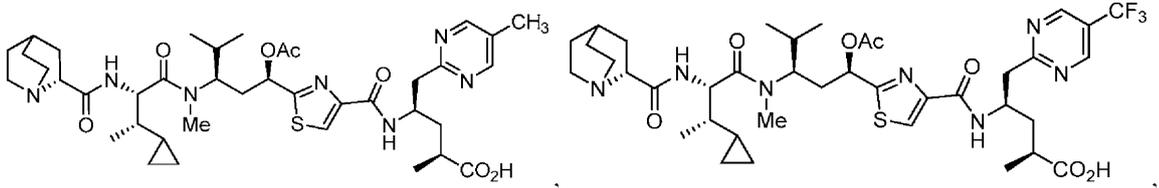


10

20

30

40

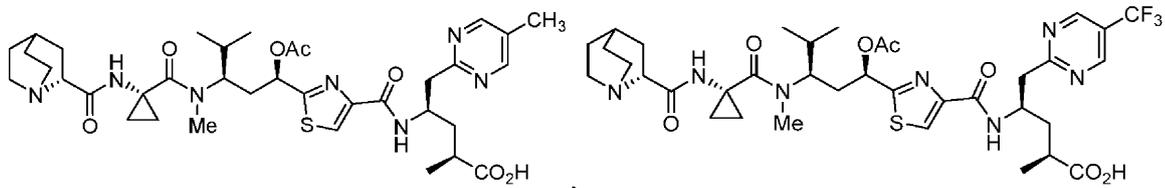
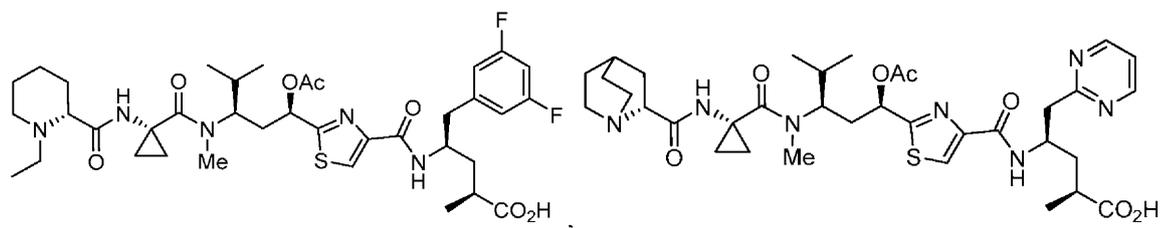


10

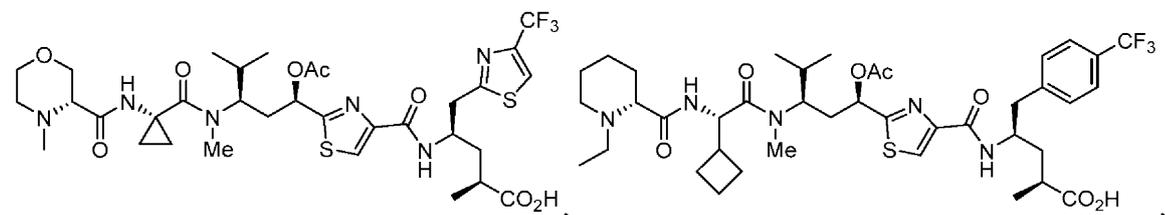
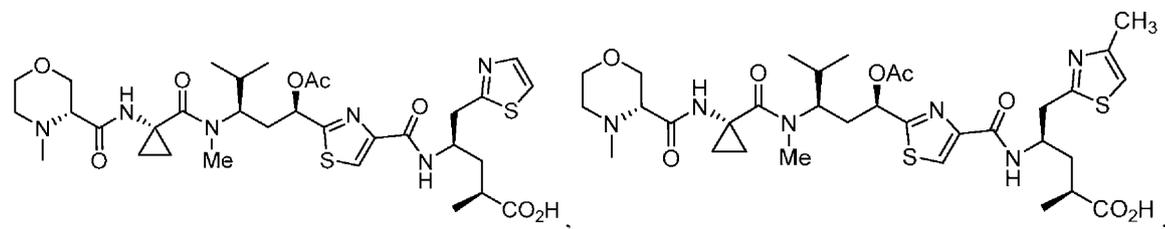
20

30

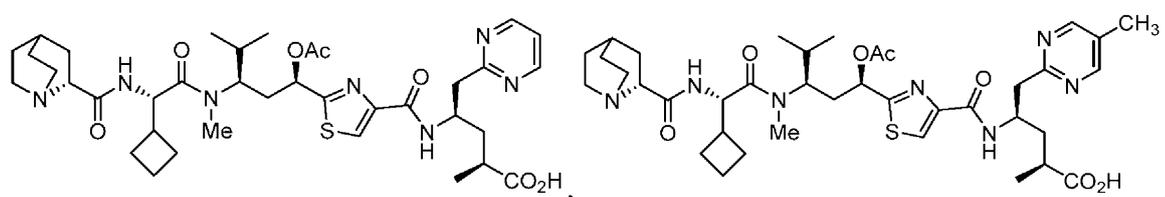
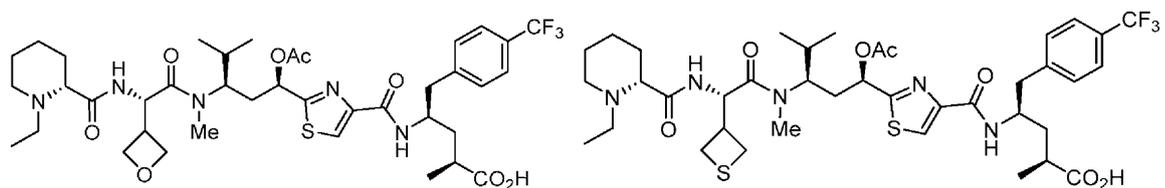
40



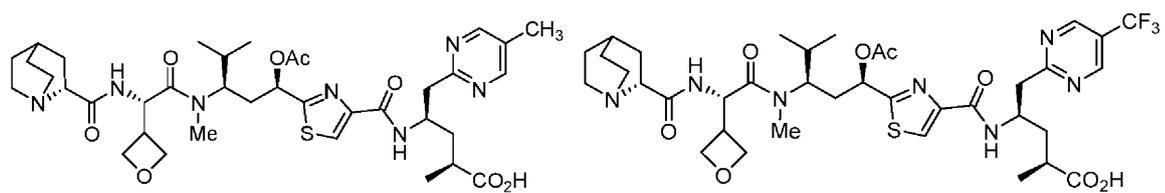
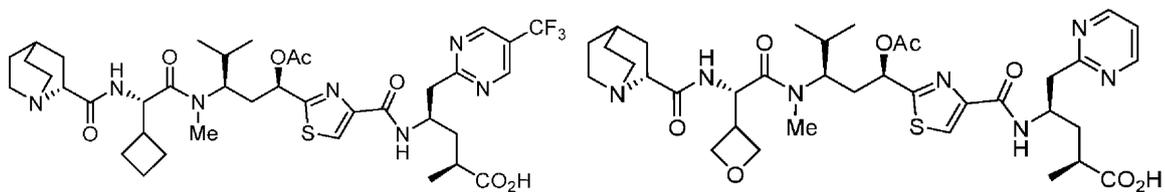
10



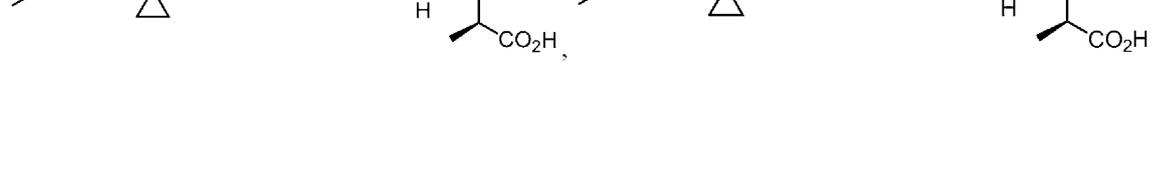
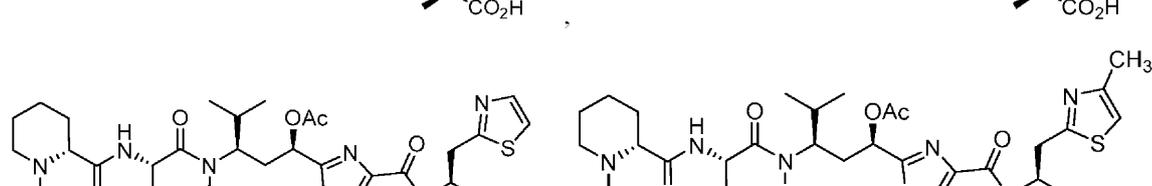
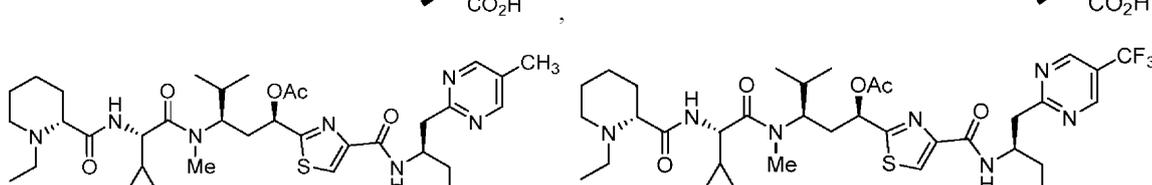
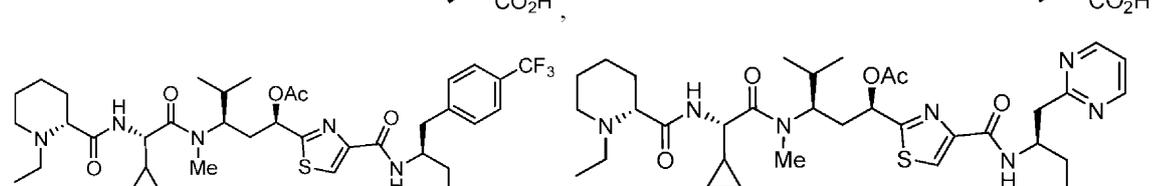
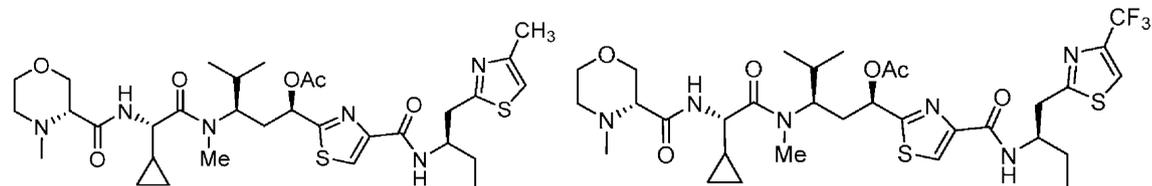
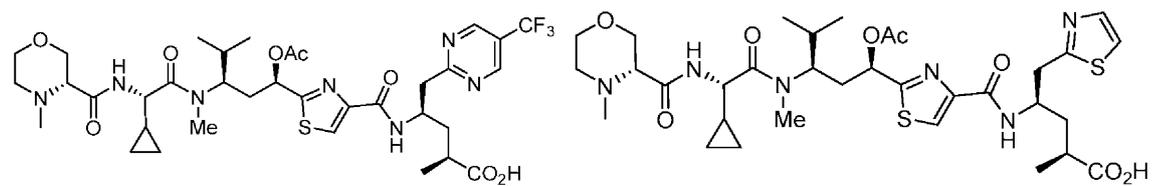
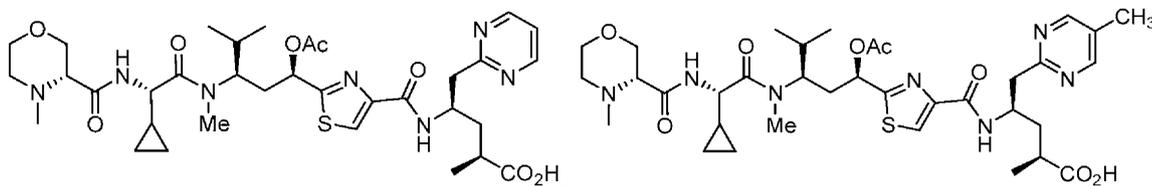
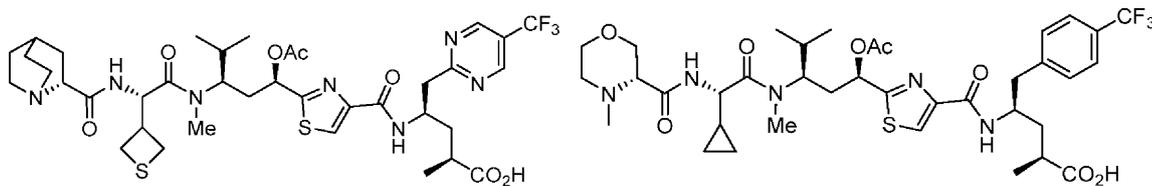
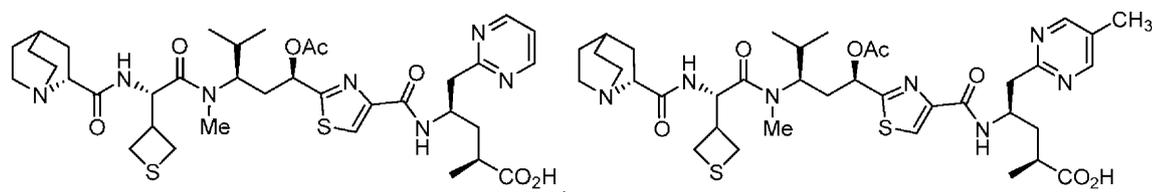
20



30



40

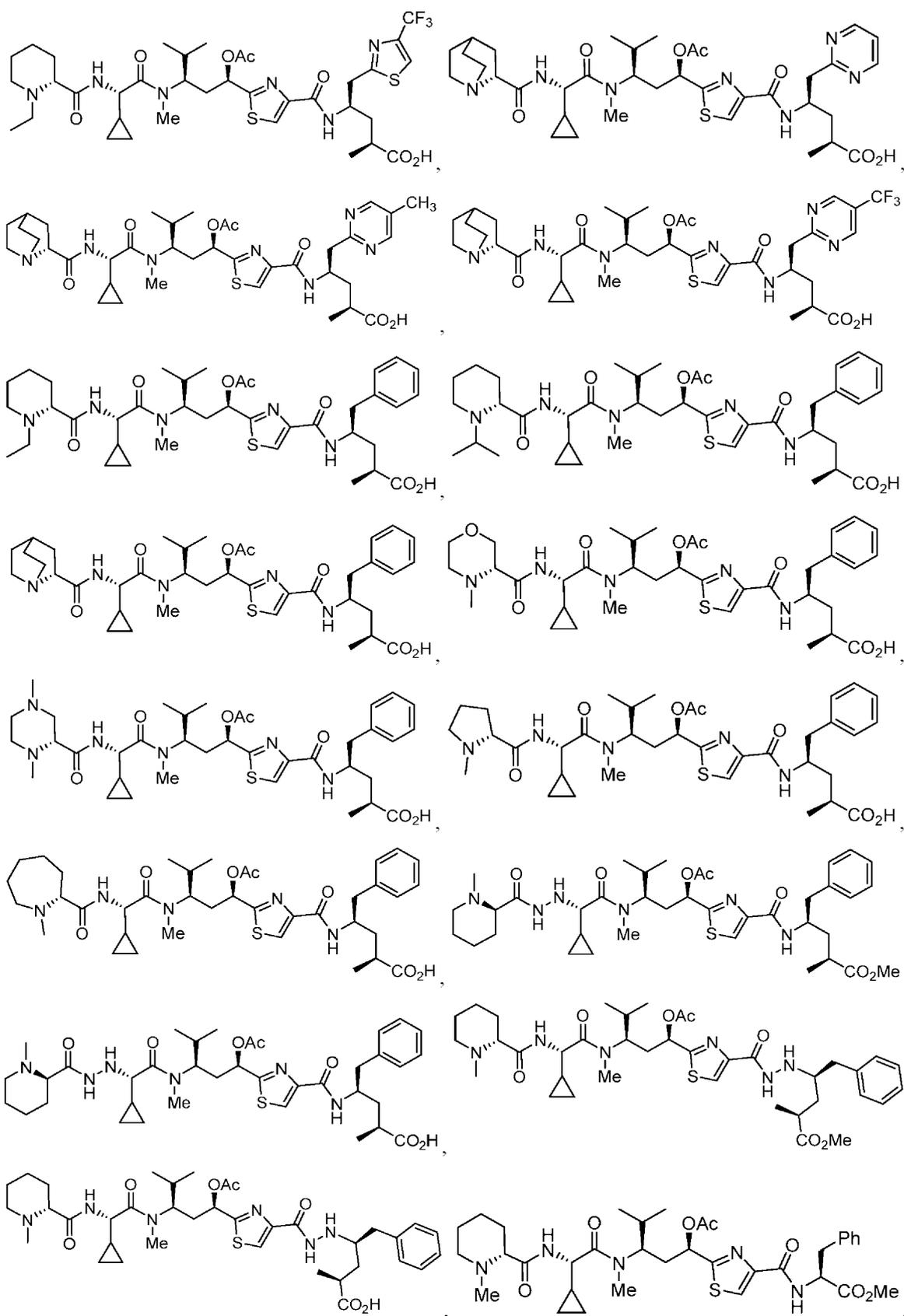


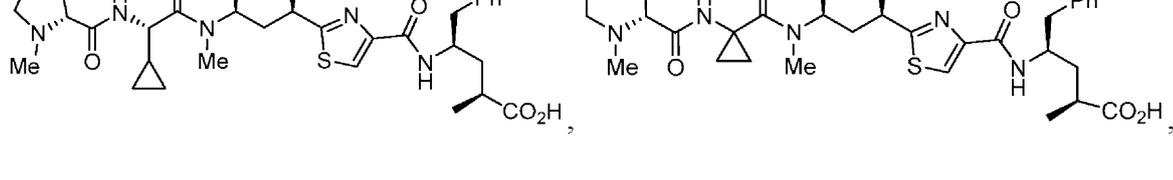
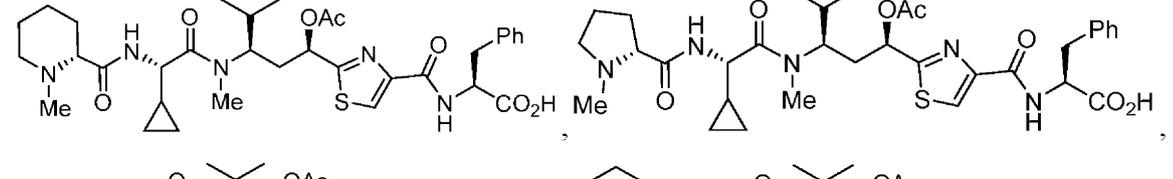
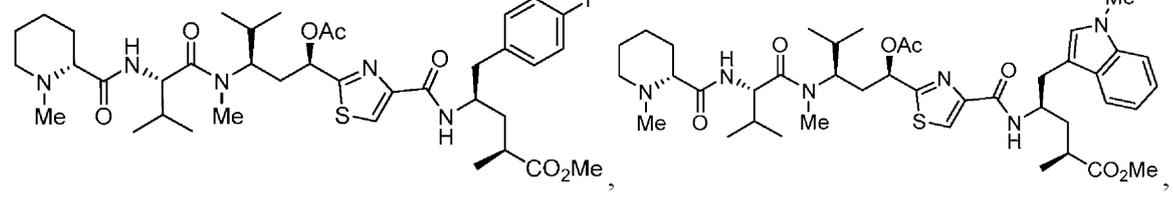
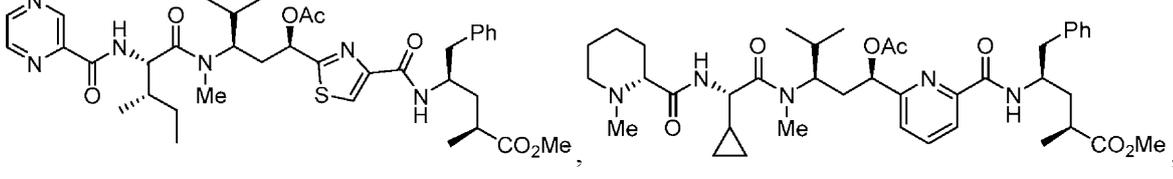
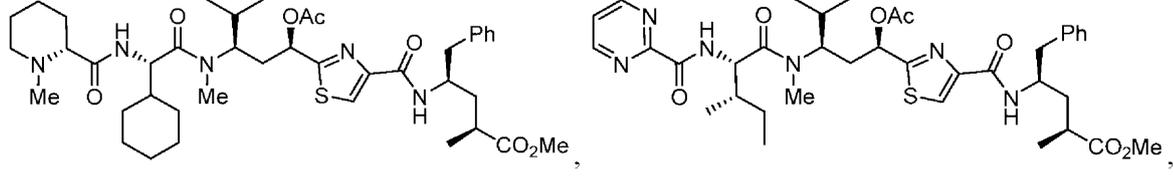
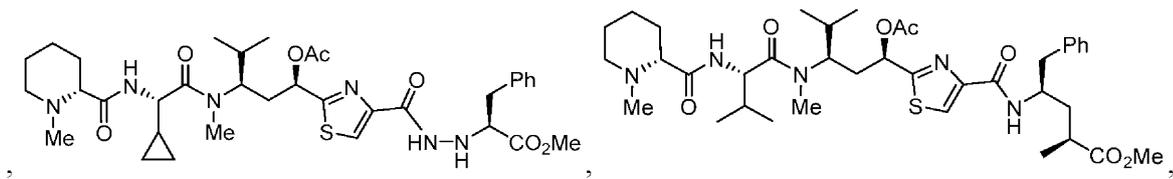
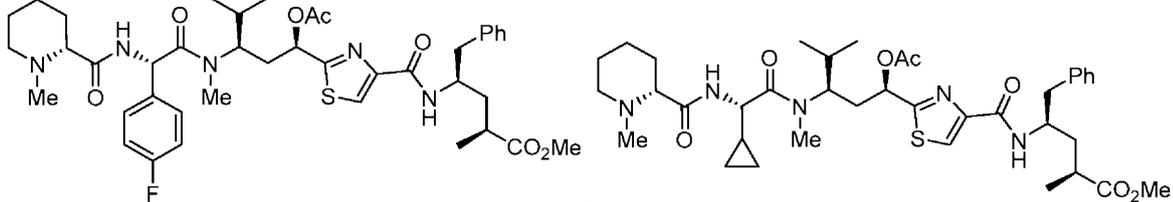
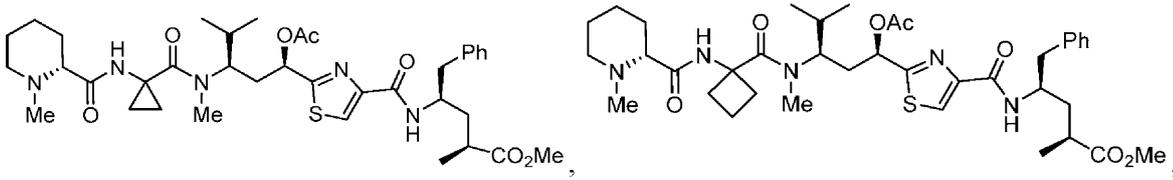
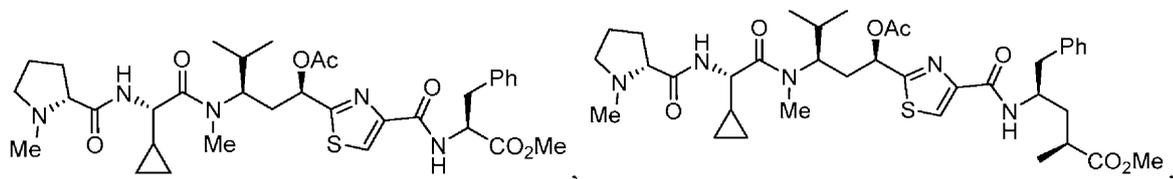
10

20

30

40



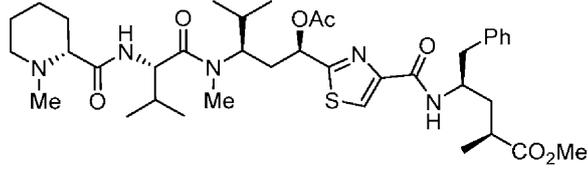
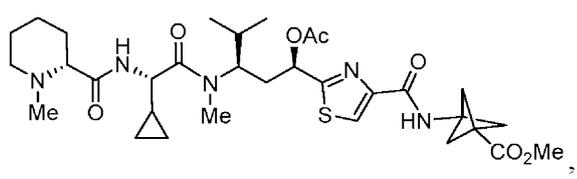
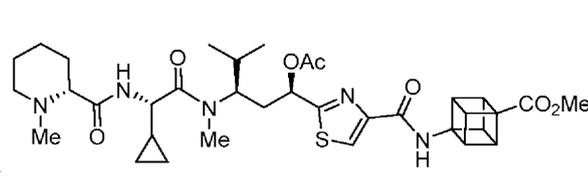
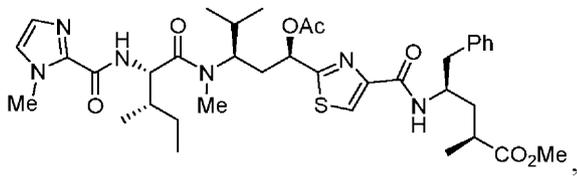
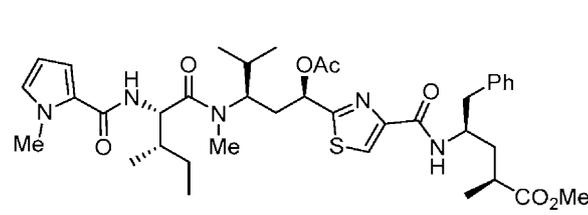
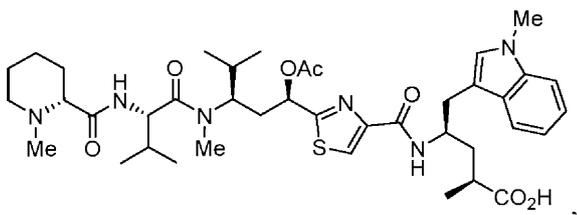
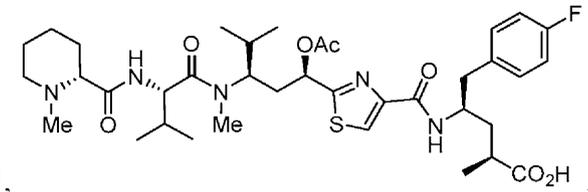
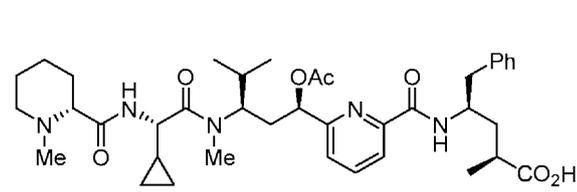
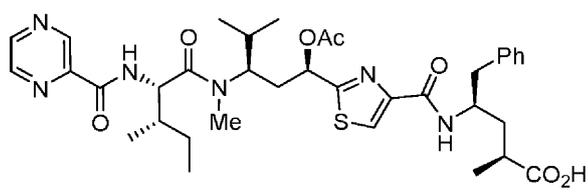
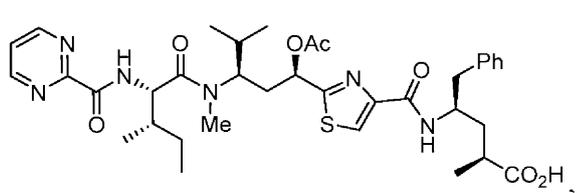
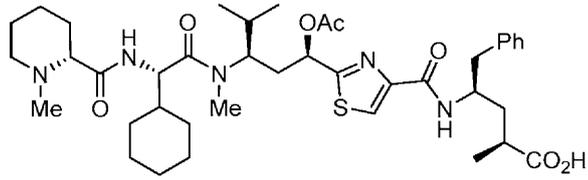
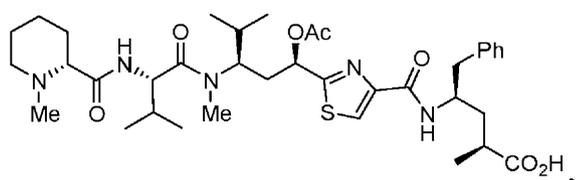
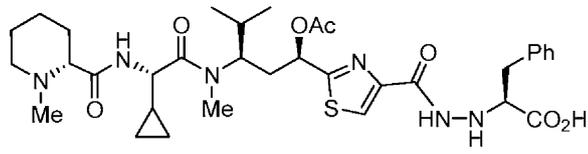
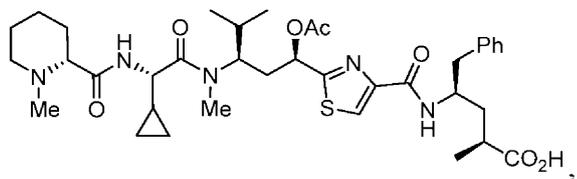
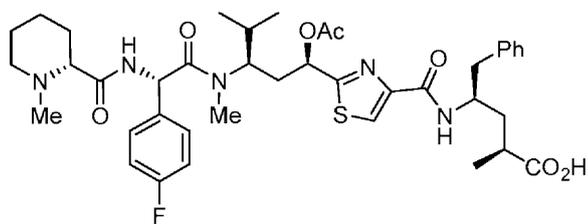
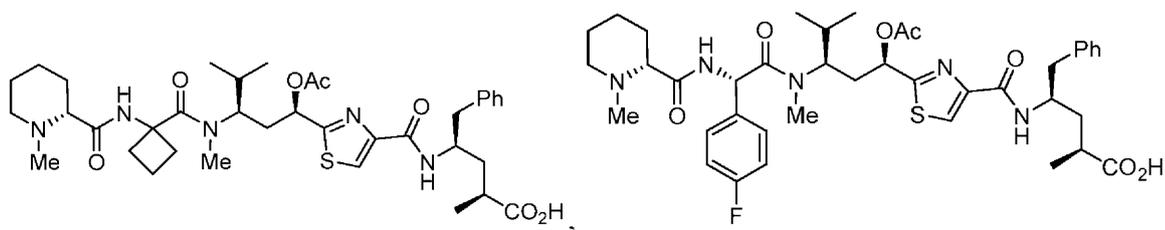


10

20

30

40

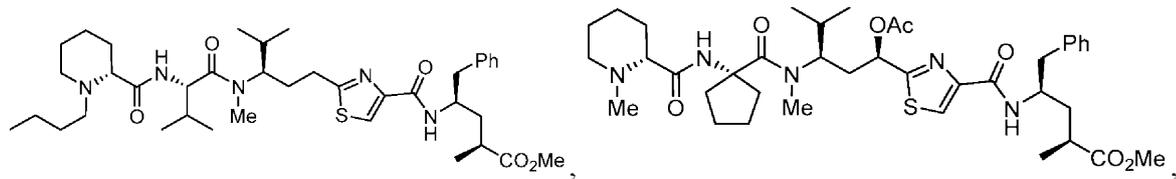
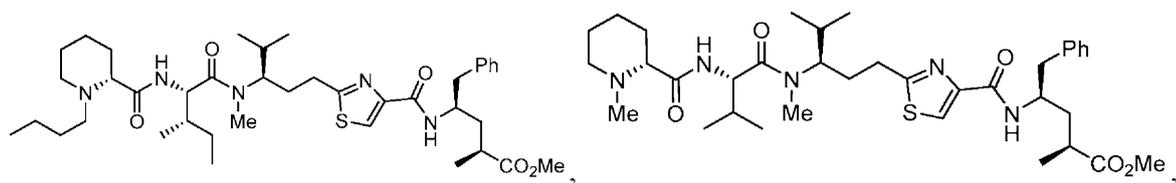


10

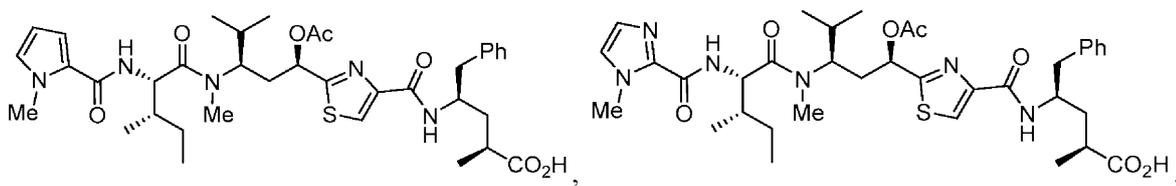
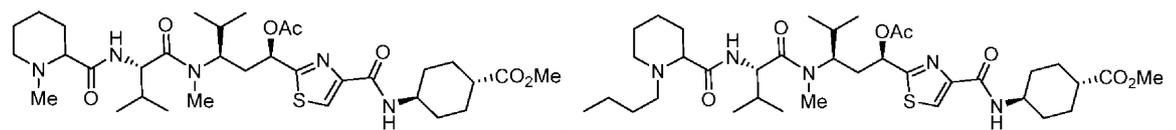
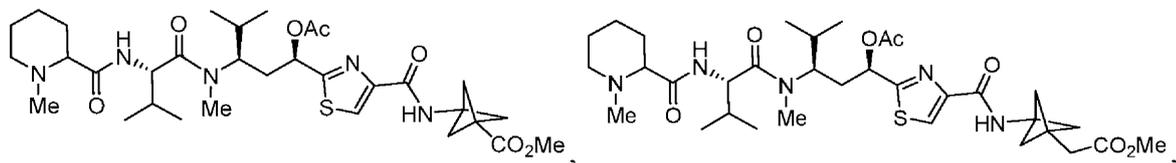
20

30

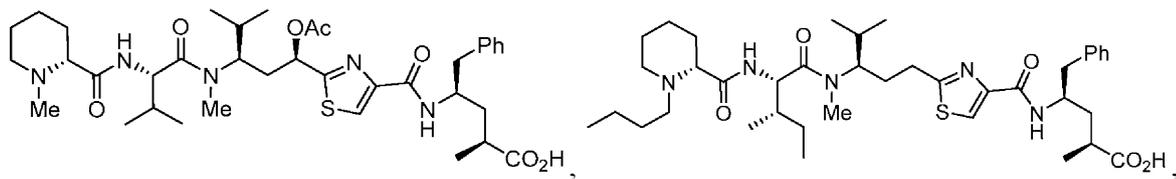
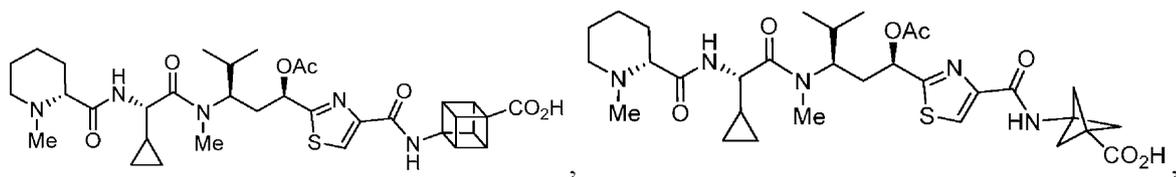
40



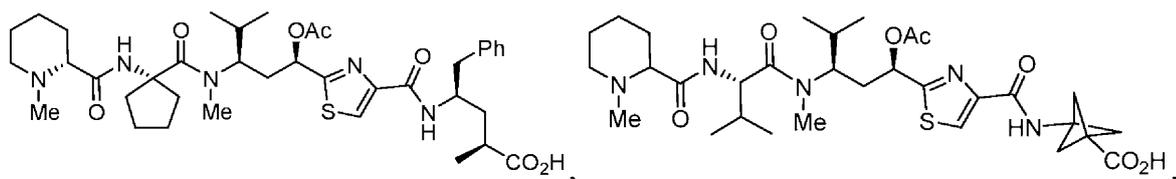
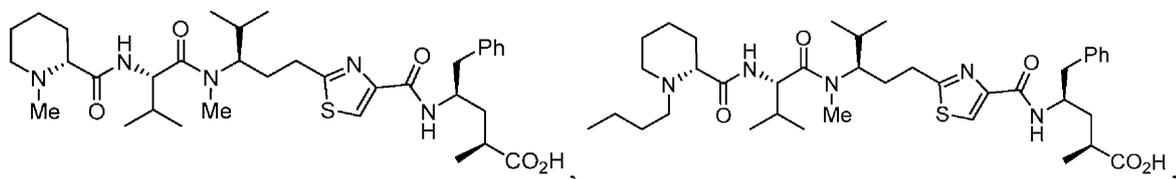
10



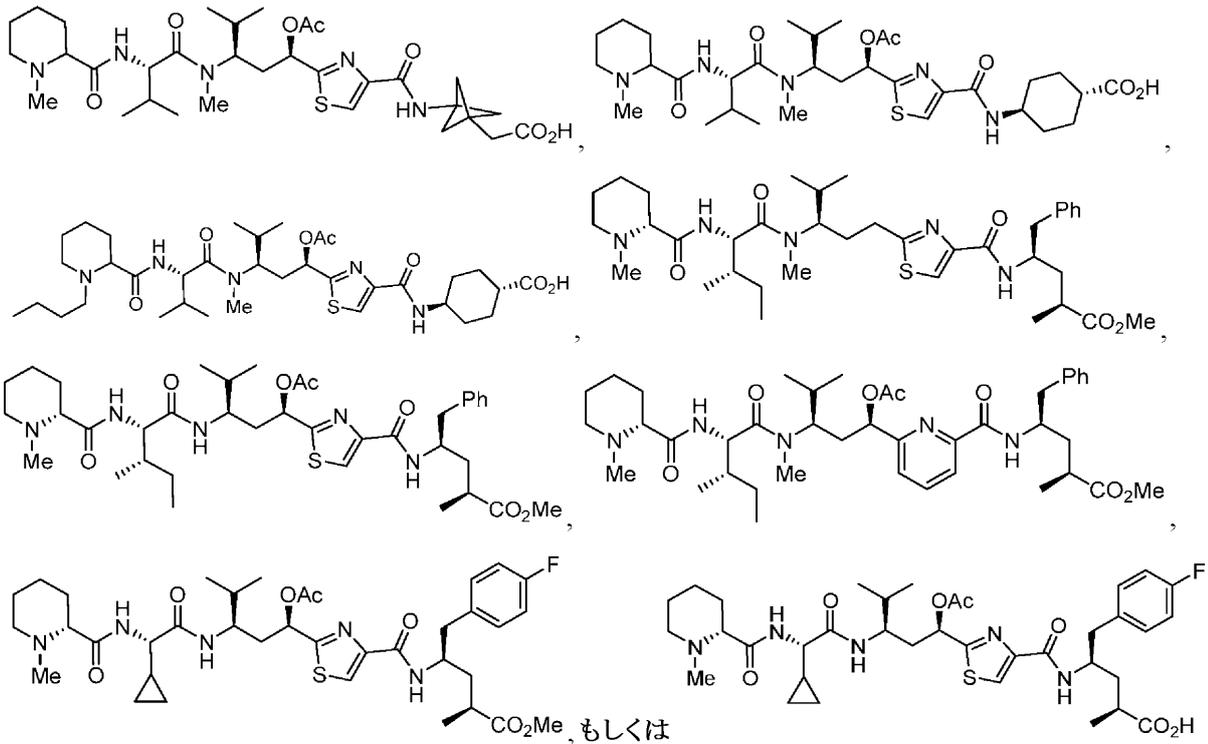
20



30



40



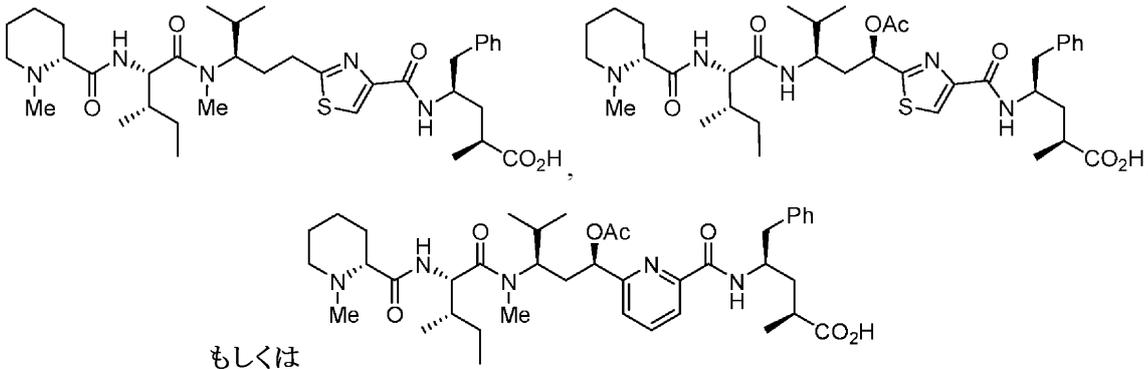
10

20

として更に定義されるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【0013】

一部の態様では、本開示は、以下の式：



30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0014】

また別の態様では、本開示は、本開示の化合物および賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。一部の実施形態では、本組成物は、経口、脂肪内、動脈内、関節内、頭蓋内、皮内、病巣内、筋内、鼻腔内、眼内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、直腸内、髄腔内、気管内、腫瘍内、臍帯内、腔内、静脈内、小胞内、硝子体内、リボソーム、局部、粘膜、非経口、直腸、結膜下、皮下、舌下、局所、経頬、経皮、経腔、クリーム剤中、脂質組成物中、カテーテルによる、灌注による、連続注入による、注入による、吸入による、注射による、局所送達による、または局所灌流による投与のために製剤化される。

40

【0015】

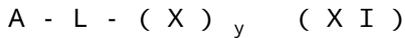
更に別の態様では、本開示は、疾患または障害の治療を、それを必要とする患者において行う方法を提供し、この方法は、患者に治療有効量の本開示の化合物または組成物を投与することを含む。一部の実施形態では、疾患または障害は癌である。一部の実施形態では、癌は、上皮性悪性腫瘍、非上皮性悪性腫瘍、リンパ腫、白血病、メラノーマ、中皮腫、多発性骨髄腫、または精上皮腫である。一部の実施形態では、癌は、膀胱、血液、骨、脳、乳房、中枢神経系、子宮頸部、結腸、子宮内膜、食道、胆嚢、消化管、生殖器、泌尿殖路、頭部、腎臓、喉頭、肝臓、肺、筋組織、首、口腔もしくは鼻腔粘膜、卵巣、膵臓、

50

前立腺、皮膚、脾臓、小腸、大腸、胃、睾丸、または甲状腺の癌である。一部の実施形態では、本方法は、第2の療法を施すことを更に含む。一部の実施形態では、第2の療法は、外科手術、第2の化学療法、放射線療法、または免疫療法である。一部の実施形態では、患者は哺乳動物である。一部の実施形態では、患者はヒトである。一部の実施形態では、本化合物は1回投与される。他の実施形態では、本化合物は2回または3回以上投与される。

【0016】

また別の態様では、本開示は、以下を含む抗体-薬物複合体を提供し、

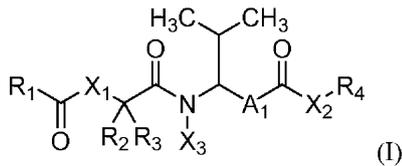


式中、Aが、抗体であり、Lが、共有結合もしくは二官能性リンカーであり、Xが、本開示の化合物であり、yが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20から選択される整数である。

10

【0017】

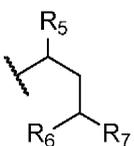
また更に別の態様では、本開示は、以下の式：



の化合物を調製する方法を提供し、式中、R₁が、ヘテロアリール(c₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル(c₁₋₂)、アリールアミノ(c₁₋₂)、アラルキルアミノ(c₁₋₂)、アルカンジイル(c₁₋₂)-Y₂、縮合シクロアルキル(c₁₋₂)-Y₂、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、Y₂が、アミノ、アルキルアミノ(c₁₋₂)、ジアルキルアミノ(c₁₋₂)、アミド(c₁₋₂)、置換アルキルアミノ(c₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ(c₁₋₂)、もしくは置換アミド(c₁₋₂)であり、R₂およびR₃が、各々独立して、水素、アルキル(c₁₋₂)、シクロアルキル(c₁₋₂)、縮合シクロアルキル(c₁₋₂)、ヘテロシクロアルキル(c₁₋₂)、-アルカンジイル(c₁₋₂)-シクロアルキル(c₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、またはR₂およびR₃が、一緒になって、アルカンジイル(c₁₋₂)、アルコキシジイル(c₁₋₂)、アルキルチオジイル(c₁₋₂)、もしくはアルキルアミノジイル(c₁₋₂)であり、R₄が、縮合シクロアルキルアミノ(c₁₋₂)、置換縮合シクロアルキルアミノ(c₁₋₂)、もしくは以下の式：

20

30

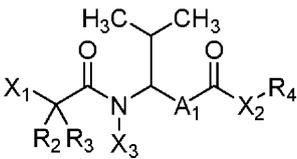


の構造であり、式中、R₅が、アリール(c₁₋₂)、アラルキル(c₁₋₂)、ヘテロアリール(c₁₋₂)、ヘテロアラルキル(c₁₋₂)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または-アルカンジイル(c₆)-アレンジイル(c₁₋₂)-Y₃もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、Y₃が、アルコキシ(c₁₋₂)、アリールオキシ(c₁₋₂)、酸素結合抗体、-C(O)-アルコキシ(c₁₋₂)、-C(O)-アルキルアミノ(c₁₋₂)、-C(O)-ジアルキルアミノ(c₁₋₂)、-C(O)-アリールオキシ(c₁₋₂)、-C(O)-アリールアミノ(c₁₋₂)、-C(O)-Y₄、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、Y₄が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、R₆が、水素、アルキル(c₈)、もしくは置換アルキル(c₈)であり、R₇が、-C(O)-Y₅であり、式中、Y₅が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ(c₁₋₂)、置換アルコキシ(c₁₋₂)、アルキルアミノ(c₁₋₂)、置換アルキルアミノ(c₁₋₂)、ジアルキルアミノ(c₁₋₂)、置換ジアルキルアミノ(c₁₋₂)、酸素結合抗体、もしくは窒素

40

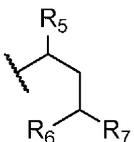
50

結合抗体であり、 X_1 が、 $-NY_6R_8-$ もしくは $-NY_6R_9NR_{10}-$ から選択され、 X_2 が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_8-$ 、もしくは $-NR_9NR_{10}-$ であり、式中、 Y_6 が、水素もしくは一価アミノ保護基であり、 R_8 、 R_9 、および R_{10} が、各々独立して、水素、アルキル (C_{1-2})、置換アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、もしくは置換シクロアルキル (C_{1-2}) から選択され、 X_3 が、水素、アルキル (C_{1-2})、もしくは置換アルキル (C_{1-2}) であり、 A_1 が、 $-C(O)NR_{13}$ - 縮合シクロアルカンジイル (C_{1-2})、 $-$ アルカンジイル (C_{1-2}) - ヘテロアレーン - ジイル (C_{1-2})、 $-$ アルカンジイル (C_{1-2}) - ヘテロアレーンジイル (C_{1-2}) であり、アルカンジイルが、アミド (C_8) もしくはアシルオキシ (C_8) 基、またはこれらの基のうちのいずれかの置換形で置換され、式中、 R_{13} が、水素、アルキル (C_{1-2})、置換アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、もしくは置換シクロアルキル (C_{1-2}) であり、但し、 R_2 もしくは R_3 が *sec*-ブチルであり、 R_5 がベンジルであり、 R_7 が $-CO_2H$ であり、 R_1 が 2-N-メチルピペリジニルであるとき、 X_3 が、水素、メチル、ヒドロキシメチル、もしくはアセトキシメチルではないことを条件とし、本方法は、以下の式：



(XII)

の化合物であって、式中、 R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキル (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2})、 $-$ アルカンジイル (C_{1-2}) - シクロアルキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{1-2})、アルコキシジイル (C_{1-2})、アルキルチオジイル (C_{1-2})、もしくはアルキルアミノジイル (C_{1-2}) であり、 R_4 が、縮合シクロアルキルアミノ (C_{1-2})、置換縮合シクロアルキルアミノ (C_{1-2})、もしくは以下の式：



の構造であり、式中、 R_5 が、アリール (C_{1-2})、アラルキル (C_{1-2})、ヘテロアリール (C_{1-2})、ヘテロアラルキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または $-$ アルカンジイル (C_6) - アレーンジイル (C_{1-2}) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_3 が、アルコキシ (C_{1-2})、アリールオキシ (C_{1-2})、酸素結合抗体、 $-C(O)-$ アルコキシ (C_{1-2})、 $-C(O)-$ アルキルアミノ (C_{1-2})、 $-C(O)-$ ジアルキルアミノ (C_{1-2})、 $-C(O)-$ アリールオキシ (C_{1-2})、 $-C(O)-$ アリールアミノ (C_{1-2})、 $-C(O)-Y_4$ 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_4 が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、 R_6 が、水素、アルキル (C_8)、もしくは置換アルキル (C_8) であり、 R_7 が、 $-C(O)-Y_5$ であり、式中、 Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{1-2})、置換アルコキシ (C_{1-2})、アルキルアミノ (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、 X_1 が、 $-NR_8-$ もしくは $-NR_9NR_{10}-$ から選択され、 X_2 が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_8-$ 、もしくは $-NR_9NR_{10}-$ であり、式中、 R_8 、 R_9 、および R_{10} が、各々独立して、水素、アルキル (C_{1-2})、置換アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、もしくは置換シクロアルキル (C_{1-2}) から選択され、 X_3 が、水素、アルキル (C_{1-2})、もしくは置換アルキル (C_{1-2}) であり

、 A_1 が、 $-C(O)NR_{13}$ - 縮合シクロアルカンジイル (C_{12})、 $-$ アルカンジイル (C_{12}) - ヘテロアレーン - ジイル (C_{12})、 $-$ アルカンジイル (C_{12}) - ヘテロアレーンジイル (C_{12}) であり、アルカンジイルが、アミド (C_8) もしくはアシルオキシ (C_8) 基、またはこれらの基のうちのいずれかの置換形で置換され、式中、 R_{13} が、水素、アルキル (C_{12})、置換アルキル (C_{12})、シクロアルキル (C_{12})、もしくは置換シクロアルキル (C_{12}) であり、但し、 R_2 もしくは R_3 が sec -ブチルであるとき、 X_3 が、水素、メチル、もしくはヒドロキシメチルではない、式 (XII) の化合物を、以下の式：



の化合物であって、 R_1 が、ヘテロアリアル (C_{12})、ヘテロシクロアルキル (C_{12})、アリアルアミノ (C_{12})、アラルキルアミノ (C_{12})、アルカンジイル (C_{12}) - Y_2 、縮合シクロアルキル (C_{12}) - Y_2 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_2 が、アミノ、アルキルアミノ (C_{12})、ジアルキルアミノ (C_{12})、アミド (C_{12})、置換アルキルアミノ (C_{12})、置換ジアルキルアミノ (C_{12})、もしくは置換アミド (C_{12}) であり、 Z が、イソシアネート、 $-C(O)$ - 活性化剤、 $-C(O)$ - アリアルオキシ (C_{12})、もしくは $-C(O)$ - 置換アリアルオキシ (C_{12}) である、式 (XIII) の化合物と、塩基の存在下で反応させることを含む。一部の実施形態では、本方法は、1つまたは2つ以上の脱保護工程を更に含む。一部の実施形態では、本方法は、1つまたは2つ以上のヒドロキシル基を、アシル (C_{12}) または置換アシル (C_{12}) 基で保護することを更に含む。一部の実施形態では、本方法は、一価アミノ保護基を塩基の存在下で除去することを更に含む。一部の実施形態では、塩基は、ピリジン、トリエチルアミン、またはジイソプロピルエチルアミンである。一部の実施形態では、本方法は、化合物を精製することを更に含む。

【0018】

本明細書に記載のいずれの方法または組成物も、本明細書に記載のいずれの他の方法または組成物に対しても織り込み得ることが企図される。例えば、ある方法によって合成した化合物を、異なる方法に従う最終化合物の調製に使用してもよい。

【0019】

「a」または「an」という語の使用は、本特許請求の範囲および/または本明細書において「含む」という用語と共に使用される場合、「1つの」を意味し得るが、これは、「1つまたは2つ以上の」、「少なくとも1つの」、および「1つまたは2つ以上の」の意味とも一致する。「約」という語は、示される数のプラスマイナス5%を意味する。

【0020】

本開示の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明から明らかとなる。しかしながら、詳細な説明および具体的な例は、本開示の特定の実施形態を示すが、本開示の趣旨および範囲内の様々な変化および修正がこの詳細な説明から当業者には明らかとなるため、例示目的のみで付与されることを理解されたい。

【図面の簡単な説明】

【0021】

以下の図面は、本明細書の一部を形成し、本開示のある特定の態様を更に示すために含まれる。本発明は、これらの図面のうちの1つまたは2つ以上を、詳細な説明と併せて参照することによってよりよく理解され得る。

【図1-1】天然に存在するツブリンA、B、C、G、I；D、E、F、H；U、V；プレツブリンD (PTb-D43)、および N^{14} -デスアセトキシツブリンH (Tb1)の分子構造である。

【図1-2】天然に存在するツブリンA、B、C、G、I；D、E、F、H；U、V；プレツブリンD (PTb-D43)、および N^{14} -デスアセトキシツブリンH (Tb1)の分子構造である。

【図2A-1】 N^{14} -デスアセトキシツブリンH (Tb1)、プレツブリンD (P

10

20

30

40

50

T b - D 4 3)、および設計した類似体 (T b 2 ~ T b 4 1 および P T b - D 4 2) の分子構造である。

【図 2 A - 2】N^{1 4} - デスアセトキシツブリシン H (T b 1)、プレツブリシン D (P T b - D 4 3)、および設計した類似体 (T b 2 ~ T b 4 1 および P T b - D 4 2) の分子構造である。

【図 2 A - 3】N^{1 4} - デスアセトキシツブリシン H (T b 1)、プレツブリシン D (P T b - D 4 3)、および設計した類似体 (T b 2 ~ T b 4 1 および P T b - D 4 2) の分子構造である。

【図 2 B】ツブリシン類似体 (T b 4 4 ~ T b 4 8、P T b - D 4 9 ~ P T b - D 5 1、および T b 5 2 ~ T b 6 1) の分子構造である。

【図 3】A : N^{1 4} - デスアセトキシツブリシン H (T b 1) の合成のための逆合成分析および戦略である。B : C 1 0 - C 1 1 結合を形成するための C - H 活性化工程である。M e p = N - メチル - (D) - ピペコリン酸、I l e = L - イソロイシン、T u v = ツバリリン、T u p = ツプフェニルアラニン。

【図 4 - 1】M E S S A におけるツブリシン類似体の 7 2 時間死滅アッセイである。

【図 4 - 2】M E S S A におけるツブリシン類似体の 7 2 時間死滅アッセイである。

【図 5 - 1】M E S S A におけるツブリシン類似体に関する細胞傷害性アッセイである。

【図 5 - 2】M E S S A におけるツブリシン類似体に関する細胞傷害性アッセイである。

【図 5 - 3】M E S S A におけるツブリシン類似体に関する細胞傷害性アッセイである。

【図 6 A - 1】M E S S A D x におけるツブリシン類似体に関する細胞傷害性アッセイである。

【図 6 A - 2】M E S S A D x におけるツブリシン類似体に関する細胞傷害性アッセイである。

【図 6 B - 1】M E S S A D x におけるツブリシン類似体に関する細胞傷害性アッセイである。

【図 6 B - 2】M E S S A D x におけるツブリシン類似体に関する細胞傷害性アッセイである。

【図 7 A - 1】H E K 2 9 3 T におけるツブリシン類似体に関する細胞傷害性アッセイである。

【図 7 A - 2】H E K 2 9 3 T におけるツブリシン類似体に関する細胞傷害性アッセイである。

【図 7 B】H E K 2 9 3 T におけるツブリシン類似体に関する細胞傷害性アッセイである。

【図 8 A】H E K 2 9 3 T (図 8 A) におけるツブリシン類似体 T b - D 4 9 ~ D 5 1 および T b 5 2 ~ T b 6 3 に関する細胞傷害性アッセイである。

【図 8 B】M E S S A (図 8 B) におけるツブリシン類似体 T b - D 4 9 ~ D 5 1 および T b 5 2 ~ T b 6 3 に関する細胞傷害性アッセイである。

【図 8 C】M E S S A D x (図 8 C) におけるツブリシン類似体 T b - D 4 9 ~ D 5 1 および T b 5 2 ~ T b 6 3 に関する細胞傷害性アッセイである。

【図 9 - 1】本開示のツブリシン類似体に関するインビトロ試験結果である。

【図 9 - 2】本開示のツブリシン類似体に関するインビトロ試験結果である。

【図 9 - 3】本開示のツブリシン類似体に関するインビトロ試験結果である。

【図 9 - 4】本開示のツブリシン類似体に関するインビトロ試験結果である。

【図 1 0 - 1】本開示のツブリシン類似体に関するインビトロ試験結果である。

【図 1 0 - 2】本開示のツブリシン類似体に関するインビトロ試験結果である。

【図 1 0 - 3】本開示のツブリシン類似体に関するインビトロ試験結果である。

【図 1 0 - 4】本開示のツブリシン類似体に関するインビトロ試験結果である。

10

20

30

40

50

【図 2 3 - 3】本開示のツプリシン類似体に関するインビトロ試験結果である。
 【図 2 3 - 4】本開示のツプリシン類似体に関するインビトロ試験結果である。
 【図 2 4 - 1】本開示のツプリシン類似体に関するインビトロ試験結果である。
 【図 2 4 - 2】本開示のツプリシン類似体に関するインビトロ試験結果である。
 【図 2 4 - 3】本開示のツプリシン類似体に関するインビトロ試験結果である。
 【図 2 4 - 4】本開示のツプリシン類似体に関するインビトロ試験結果である。
 【図 2 5 - 1】本開示のツプリシン類似体に関するインビトロ試験結果である。
 【図 2 5 - 2】本開示のツプリシン類似体に関するインビトロ試験結果である。
 【図 2 5 - 3】本開示のツプリシン類似体に関するインビトロ試験結果である。
 【図 2 5 - 4】本開示のツプリシン類似体に関するインビトロ試験結果である。

10

【発明を実施するための形態】

【0022】

例示的態様の説明

本開示は、癌または過剰増殖性疾患の治療に有用なツプリシンの新たな類似体に関する。一部の実施形態では、式中のイソロイシンの側鎖は、3または4員環を含む基で代置されている。一部の実施形態では、この基は、シクロプロピルまたはシクロブチル基である。

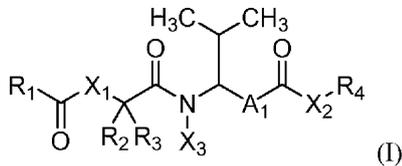
【0023】

I. 化合物およびその製剤

A. 化合物

20

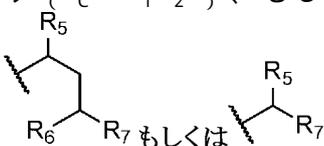
一態様では、本開示は、以下の式：



の化合物であって、式中、 R_1 が、ヘテロアリール (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2})、アリールアミノ (C_{1-2})、アラルキルアミノ (C_{1-2})、アルカンジイル (C_{1-2}) - Y_2 、縮合シクロアルキル (C_{1-2}) - Y_2 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_2 が、アミノ、アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、アミド (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、もしくは置換アミド (C_{1-2}) であり、 R_2 および R_3 が、各々独立して、水素、アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキル (C_{1-2})、アリール (C_{1-2})、ヘテロシクロアルキル (C_{1-2})、-アルカンジイル (C_{1-2}) - シクロアルキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形から選択されるか、または R_2 および R_3 が、一緒になって、アルカンジイル (C_{1-2})、アルコキシジイル (C_{1-2})、アルキルチオジイル (C_{1-2})、もしくはアルキルアミノジイル (C_{1-2}) であり、 R_4 が、シクロアルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキル (C_{1-2})、アラルキル (C_{1-2})、置換シクロアルキル (C_{1-2})、置換縮合シクロアルキル (C_{1-2})、置換アラルキル (C_{1-2})、縮合シクロアルキルアミノ (C_{1-2})、置換縮合シクロアルキルアミノ (C_{1-2})、もしくは以下の式：

30

40



の構造であり、式中、 R_5 が、アリール (C_{1-2})、アラルキル (C_{1-2})、ヘテロアリール (C_{1-2})、ヘテロアラルキル (C_{1-2})、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であるか、または -アルカンジイル (C_{6-}) - アレーンジイル (C_{1-2}) - Y_3 もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_3 が、アルコ

50

キシ (C_{1-2})、アリアルオキシ (C_{1-2})、酸素結合抗体、 $-C(O)-$ アルコキシ (C_{1-2})、 $-C(O)-$ アルキルアミノ (C_{1-2})、 $-C(O)-$ ジアルキルアミノ (C_{1-2})、 $-C(O)-$ アリアルオキシ (C_{1-2})、 $-C(O)-$ アリアルアミノ (C_{1-2})、 $-C(O)-Y_4$ 、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換形であり、式中、 Y_4 が、窒素結合抗体もしくは酸素結合抗体であり、 R_6 が、水素、アルキル (C_8)、もしくは置換アルキル (C_8) であり、 R_7 が、 $-C(O)-Y_5$ であり、式中、 Y_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ (C_{1-2})、置換アルコキシ (C_{1-2})、アルキルアミノ (C_{1-2})、置換アルキルアミノ (C_{1-2})、ジアルキルアミノ (C_{1-2})、置換ジアルキルアミノ (C_{1-2})、酸素結合抗体、もしくは窒素結合抗体であり、 X_1 および X_2 が、各々独立して、共有結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_8-$ 、もしくは $-NR_9NR_{10}-$ から選択され、式中、 R_8 、 R_9 、および R_{10} が、各々独立して、水素、アルキル (C_{1-2})、置換アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、もしくは置換シクロアルキル (C_{1-2}) から選択され、 X_3 が、水素、アルキル (C_{1-2})、もしくは置換アルキル (C_{1-2}) であり、 A_1 が、 $-C(O)NR_{13}-$ 縮合シクロアルカンジイル (C_{1-2})、 $-$ アルカンジイル (C_{1-2}) $-$ ヘテロアレーン $-$ ジイル (C_{1-2})、 $-$ アルカンジイル (C_{1-2}) $-$ ヘテロアレーンジイル (C_{1-2}) であり、アルカンジイルが、アミド (C_8) もしくはアシルオキシ (C_8) 基、またはこれらの基のうちのいずれかの置換形で置換され、式中、 R_{13} が、水素、アルキル (C_{1-2})、置換アルキル (C_{1-2})、シクロアルキル (C_{1-2})、もしくは置換シクロアルキル (C_{1-2}) であり、但し、 R_2 もしくは R_3 が、 sec -ブチルであり、 R_5 が、ベンジルであり、 R_7 が、 $-CO_2H$ であり、 R_1 が、 $2-N$ -メチルピペリジニルであるとき、 X_3 が、水素、メチル、ヒドロキシメチル、もしくはアセトキシメチルではないことを条件とする、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0024】

加えて、本開示が提供する化合物は、例えば、上記の発明の概要の節において、ならびに以下の実施例および特許請求の範囲において示される。これらは、実施例の節で概説する方法を使用して作製され得る。本明細書に記載のツプリシン類似体は、例えば、以下の実施例の節に記載される方法に従って合成することができる。これらの方法は、当業者によって用いられる有機化学の原理および技法を使用して、更に修正および最適化することができる。かかる原理および技法は、例えば、参照により本明細書に組み込まれる *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (2007) 中で教示されている。

【0025】

本明細書に記載のツプリシン類似体は、1つまたは2つ以上の非対称に置換された炭素または窒素原子を含んでもよく、光学活性形態またはラセミ形態で単離されてもよい。このため、特定の立体化学または異性体形態が具体的に示されない限り、化学式の全てのキラル、ジアステレオマー、ラセミ形態、エピマー形態、および全ての幾何異性体形態が意図される。化合物は、ラセミ化合物およびラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステレオマー混合物、ならびに個々のジアステレオマーとして生じ得る。一部の実施形態では、単一のジアステレオマーが得られる。本発明の化合物のキラル中心は、 S または R 配置を有し得る。

【0026】

本明細書に記載のツプリシン類似体を表すために使用される化学式は、典型的には、いくつかある可能性がある異なる互変異性体のうちの1つしか示さない。例えば、多くの種類のケトン基が、対応するエノール基と平衡に存在することが知られている。同様に、多くの種類のイミン基がエナミン基と平衡に存在する。どの互変異性体が所与の化合物について図示されるかに関わらず、またどれが最も優勢であるかに関わらず、所与の式の全ての互変異性体が意図される。

10

20

30

40

50

【0027】

本明細書に記載のツブリシン類似体はまた、本明細書で示される指標における使用について、ないしは別様に、それらが、先行技術において既知である化合物と比較して、より効果的、より毒性が低い、より長期間作用性である、より強力である、副作用がより少ない、より容易に吸収される、かつ/またはより優れた薬物動態特性（例えば、より高い経口生体可用性および/またはより低いクリアランス）を有し、かつ/または他の有用な薬理学的、物理学的、もしくは化学的特性を有し得るという利点を有してもよい。

【0028】

加えて、本明細書に記載のツブリシン類似体を構成している原子は、かかる原子の全ての同位形態を含むことが意図される。同位体は、本明細書で使用される場合、原子数は同じであるが、質量数が異なる原子を含む。一般的な例として非限定的に、水素の同位体はトリチウムおよびジウテリウムを含み、炭素の同位体は¹³Cおよび¹⁴Cを含む。

10

【0029】

本明細書に記載のツブリシン類似体は、プロドラッグ形態でも存在し得る。プロドラッグは、医薬品の多数の望ましい性質（例えば、可溶性、生体可用性、製造など）を強化することが知られているため、本開示の一部の方法において用いられる化合物は、所望の場合、プロドラッグ形態で送達されてもよい。このため、本発明は、本発明の化合物のプロドラッグ、およびプロドラッグを送達する方法を企図する。本明細書に記載のツブリシン類似体のプロドラッグは、化合物中に存在する官能基を修飾し、そうすることで、その修飾が、慣習的な操作またはインビボでのいずれかで、親化合物へと切断されるようにすることによって、調製され得る。したがって、プロドラッグは、例えば、ヒドロキシ、アミノ、またはカルボキシ基が、プロドラッグが患者に投与されるときに切断して、それぞれ、ヒドロキシ酸、アミノ酸、又カルボン酸を形成する任意の基に結合する、本明細書に記載の化合物を含む。

20

【0030】

本明細書で提供される化合物の任意の塩形態の一部を形成する特定のアニオンまたはカチオンは、塩が全体として薬理的に許容される限り重要ではないことを認識されたい。薬学的に許容される塩の更なる例、ならびにその調製および使用方法は、参照により本明細書に組み込まれる Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002) に提示されている。

30

【0031】

有機化学の当業者であれば、多くの有機化合物が溶媒と複合物を形成し、それらがその溶媒中で反応するか、またはその溶媒から沈殿するかもしくは結晶化され得ることを理解するであろう。これらの複合物は「溶媒和物」として知られる。例えば、水との複合物は「水和物」として知られる。本明細書に記載のツブリシン類似体の溶媒和物は本発明の範囲内である。多くの有機化合物が2つ以上の結晶形態で存在し得ることも、有機化学の当業者によって理解されるであろう。例えば、結晶形態は、溶媒和物ごとに異なり得る。このため、本明細書に記載のツブリシン類似体の全ての結晶形態が本開示の範囲内である。

【0032】

B. 製剤

本開示の一部の実施形態では、化合物は、薬学的製剤に含まれる。マイクロスフェアおよび/またはマイクロカプセルの調製における使用のための材料は、例えば、ポリガラクトン (polygalactin)、ポリ- (イソブチルシアノアクリレート)、ポリ (2-ヒドロキシエチル-L-グルタミン)、およびポリ (乳酸) 等の生分解性/生体内分解性ポリマーである。制御放出非経口製剤を製剤化するとき使用され得る生体適合性担体は、炭水化物 (例えば、デキストラン)、タンパク質 (例えば、アルブミン)、リポタンパク質、または抗体である。移植片における使用のための材料は、非生分解性 (例えば、ポリジメチルシロキサン)、または生分解性 (例えば、ポリ (カプロラクトン)、ポリ (乳酸)、ポリ (グリコール酸)、もしくはポリ (オルトエステル)、もしくはこれらの組み合わせ) であり得る。

40

50

【0033】

経口使用のための製剤としては、非毒性の薬学的に許容される賦形剤との混合物において活性成分（複数可）（例えば、本明細書に記載のツブリン類似体）を含有する錠剤が挙げられる。かかる製剤は、当業者には既知である。賦形剤は、例えば、不活性希釈剤または充填剤（例えば、スクロース、ソルビトール、糖、マンニトール、微結晶性セルロース、ジャガイモデンプンを含むデンプン、炭酸カルシウム、塩化ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、もしくはリン酸ナトリウム）；造粒および崩壊剤（例えば、微結晶性セルロースを含むセルロース誘導体、ジャガイモデンプンを含むデンプン、クロスカルメロースナトリウム、アルギネート、もしくはアルギン酸）；結合剤（例えば、スクロース、グルコース、ソルビトール、アカシア、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、デンプン、プレゼラチン化デンプン、微結晶性セルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、もしくはポリエチレングリコール）；ならびに平滑剤、流動促進剤、および接着防止剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、シリカ、水素添加植物油、もしくはタルク）であってもよい。他の薬学的に許容される賦形剤は、着色剤、着香剤、可塑剤、保湿剤、緩衝剤などであり得る。

10

【0034】

錠剤は、コーティングされていなくてもよく、またはそれらは、任意に胃腸管において崩壊および吸収を遅延させ、それによって、長期間にわたり、維持された作用を提供するように、既知の技術によってコーティングされてもよい。コーティングは、既定のパターンにおいて活性薬物を放出するように（例えば、制御放出製剤を達成するために）適合されてもよく、またはそれは、胃の通過後まで活性薬物を放出させないように適合されてもよい（腸溶コーティング）。コーティングは、糖コーティング、フィルムコーティング（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アクリレートコポリマー、ポリエチレングリコール、および/もしくはポリビニルピロリドンに基づく）、または腸溶コーティング（例えば、メタクリル酸コポリマー、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、セラック、および/もしくはエチルセルロースに基づく）であってもよい。更に、例えば、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリル等の時間遅延材料が用いられてもよい。

20

30

【0035】

II. 過剰増殖性疾患

A. 癌および他の過剰増殖性疾患

過剰増殖性疾患は、細胞を制御不能に増殖させる任意の疾患と関連付けられ得るが、原型的例は、癌である。癌の重要な要素のうちの1つは、細胞の正常なアポトーシスのサイクルが妨害されることであり、このため、細胞の増殖を妨害する薬剤は、これらの疾患を治療するための治療薬剤として重要である。本開示において、本明細書に記載のツブリン類似体は、細胞数の減少をもたらすために使用され得、したがって、可能性として、多様なタイプの癌株を治療するために使用することができる。一部の態様では、本明細書に記載のツブリン類似体は、事実上いかなる悪性腫瘍を治療するためにも使用され得ることが見込まれる。

40

【0036】

本開示の化合物で治療され得る癌細胞としては、膀胱、血液、骨、骨髄、脳、乳房、結腸、食道、胃腸、歯肉、頭部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、首、卵巣、前立腺、皮膚、胃、膵臓、睾丸、舌、子宮頸部、または子宮からの細胞が挙げられるが、これらに限定されない。加えて、癌は、以下に限定されるものではないが、具体的には以下の組織学的タイプであり得る：新生物、悪性；癌；癌、未分化；巨細胞および紡錘細胞癌；小細胞癌；乳頭癌；扁平上皮細胞癌；リンパ上皮癌；基底細胞癌；毛母癌；移行細胞癌；乳頭状移行細胞

50

癌；腺癌；ガストリノーマ、悪性；胆管癌；肝細胞癌；混合型肝細胞癌および胆管癌；索状腺癌；腺様嚢胞癌；腺腫性ポリープにおける腺癌；腺癌、家族性大腸ポリポーシス；固形癌；カルチノイド腫瘍、悪性；細気管支肺胞（branchiolo-alveolar）腺癌；乳頭腺癌；色素嫌性癌；好酸性癌；好酸性腺癌；好塩基球癌；明細胞腺癌；顆粒細胞癌；濾胞性腺癌；乳頭および濾胞性腺癌；非被嚢性硬化性癌；副腎皮質癌；類内膜（endometroid）癌；皮膚付属器癌；アポクリン腺癌；皮脂腺癌；耳垢腺癌；粘膜表皮癌；嚢胞腺癌；乳頭嚢胞腺癌；乳頭漿液性嚢胞腺癌；粘液性嚢胞腺癌；粘液性腺癌；印環細胞癌；浸潤性導管癌；髓様癌；小葉癌；炎症性癌；パジェット病、乳房；腺房細胞癌；腺扁平上皮癌；扁平上皮化生を伴う腺癌；胸腺腫、悪性；卵巣間質性腫瘍、悪性；卵胞膜細胞腫、悪性；顆粒膜細胞腫瘍、悪性；アンドロblastoma、悪性；セルトリ細胞癌；ライディッヒ細胞腫瘍、悪性；脂質細胞腫瘍、悪性；パラガングリオーマ、悪性；乳房外傍神経節腫、悪性；褐色細胞腫；血管球血管肉腫；悪性メラノーマ；無色素性メラノーマ；表在拡大型メラノーマ；巨大色素性母斑における悪性メラノーマ；類上皮細胞メラノーマ；青色母斑、悪性；肉腫；線維肉腫；線維性組織球腫、悪性；粘液肉腫；脂肪肉腫；平滑筋肉腫；横紋筋肉腫；胚性横紋筋肉腫；肺胞横紋筋肉腫；間質肉腫；混合腫瘍、悪性；ミューラー管混合腫瘍；腎芽腫；肝芽腫；癌肉腫；間葉腫、悪性；プレナー腫瘍、悪性；葉状腫瘍、悪性；滑膜肉腫；中皮腫、悪性；未分化胚細胞腫；胚性癌；テラトーマ、悪性；卵巣甲状腺腫、悪性；絨毛癌；中腎腫、悪性；血管肉腫；血管内皮腫、悪性；カボジ肉腫；血管外皮腫、悪性；リンパ管肉腫；骨肉腫；傍骨性骨肉腫；軟骨肉腫；軟骨芽細胞腫、悪性；間葉性軟骨肉腫；骨の巨細胞腫瘍；ユーイング肉腫；歯原性腫瘍、悪性；エナメル上皮歯牙肉腫；アメロblastoma、悪性；エナメル芽細胞線維肉腫；松果体腫、悪性；脊索腫；グリオーマ、悪性；上衣腫；星状細胞腫；原形質性星状細胞腫；原線維性星細胞腫；星状芽細胞腫；神経膠芽腫；乏突起神経膠腫；乏突起膠芽細胞腫；原始神経外胚葉性；小脳肉腫；神経節芽細胞腫；神経芽細胞腫；網膜芽細胞腫；嗅神経腫瘍；髄膜腫、悪性；神経線維肉腫；神経鞘腫、悪性；顆粒細胞腫瘍、悪性；悪性リンパ腫；ホジキン病；側肉芽腫；悪性リンパ腫、小リンパ球性；悪性リンパ腫、大細胞、びまん性；悪性リンパ腫、濾胞性；菌状息肉症；他の指定される非ホジキンリンパ腫；悪性組織球増殖症；多発性骨髄腫；肥満細胞肉腫；免疫増殖性小腸疾患；白血病；リンパ性白血病；形質細胞白血病；赤白血病；リンパ肉腫細胞白血病；骨髄白血病；好塩基球白血病；好酸球性白血病；単球性白血病；脂肪細胞白血病；巨核芽球性白血病；骨髄肉腫；ならびにヘアリー細胞白血病。ある特定の態様では、腫瘍は、骨肉腫、血管肉腫、横紋肉腫、平滑筋肉腫、ユーイング肉腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、または白血病を含み得る。

10

20

30

【0037】

III. 細胞ターゲティング部分

一部の態様では、本開示は、細胞ターゲティング部分に直接、またはリンカーを介して、複合される化合物を提供する。一部の実施形態では、細胞ターゲティング部分への化合物の複合は、疾患または障害を治療するうえでの化合物の有効性を増加させる。実施形態に従う細胞ターゲティング部分は、例えば、抗体、成長因子、ホルモン、ペプチド、アプタマー、ホルモン等の小分子、造影剤、もしくは共因子、またはサイトカインであってもよい。例えば、実施形態に従う細胞ターゲティング部分は、Hep3B細胞等の肝臓癌細胞に結合し得る。gp240抗原が、正常組織においてではなく、多様なメラノーマにおいて発現されることが実証されている。このため、一部の実施形態では、本開示の化合物は、正常組織においてではなく、癌細胞によって発現される特異的な抗原に対する抗体との複合体において使用されてもよい。

40

【0038】

ある特定の追加の実施形態では、癌細胞ターゲティング部分が、複数のタイプの癌細胞に結合することが想定される。例えば、8H9モノクローナル抗体、およびそれから誘導される単鎖抗体は、乳癌、肉腫、および神経芽細胞腫上で発現される糖タンパク質に結合する（Onda et al., 2004）。別の例は、多様な癌タイプ上で発現される抗原であるMUC-1に結合する、米国特許出願公開第2004/005647号および

50

Winthrop et al., 2003に記載の細胞ターゲティング剤である。このため、ある特定の実施形態では、実施形態に従う細胞ターゲティング構築物は、複数の癌または腫瘍タイプを標的とし得ることが理解されよう。

【0039】

更に、ヒト絨毛性ゴナドトロピン受容体およびゴナドトロピン放出ホルモン受容体等のホルモン受容体を含む、ある特定の細胞表面分子は、腫瘍細胞において高度に発現される (Nechushtan et al., 1997)。したがって、対応するホルモンが、癌療法における細胞特異的ターゲティング部分として使用され得る。更に、使用され得る細胞ターゲティング部分としては、共因子、糖、薬物分子、造影剤、または蛍光染料が挙げられる。多くの癌性細胞は、葉酸受容体を過剰発現することが既知であり、このため、葉酸または他の葉酸誘導体は、本開示の複合体と細胞との間の細胞特異的相互作用を促すように、複合体として使用され得る (Campbell, et al., 1991、Weitman, et al., 1992)。

10

【0040】

多数の細胞表面受容体が、様々な系統の造血細胞において識別されているため、これらの受容体に特異的なリガンドまたは抗体は、細胞特異的ターゲティング部分として使用され得る。IL2もまた、IL2R+細胞を標的とするために、キメラタンパク質における細胞特異的ターゲティング部分として使用され得る。代替的に、B7-1、B7-2、およびCD40等の他の分子が、活性化されたT細胞を特異的に標的とするために使用され得る (The Leucocyte Antigen Facts Book, 1993, Barclay et al. (eds.), Academic Press)。更に、B細胞は、CD19、CD40、およびIL4受容体を発現し、CD40リガンド、IL4、IL5、IL6、およびCD28等のこれらの受容体に結合する部分によって標的とされ得る。T細胞およびB細胞等の免疫細胞の排除は、リンパ性腫瘍の治療において特に有用である。

20

【0041】

特異的細胞サブセットを標的とするために使用され得る他のサイトカインとしては、インターロイキン (IL1~IL15)、顆粒球コロニー刺激因子、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、白血病阻害因子、腫瘍壊死因子、形質転換成長因子、表皮成長因子、インスリン様成長因子、および/または線維芽細胞成長因子が挙げられる (Thompson (ed.), 1994, The Cytokine Handbook, Academic Press, San Diego)。一部の態様では、ターゲティングポリペプチドは、TWEAK等の、Fn14受容体に結合するサイトカインである (例えば、参照により本明細書に組み込まれるWinkles, 2008; Zhou et al., 2011およびBurkly et al., 2007を参照されたい)。

30

【0042】

当業者は、ヘマトポイエチン (4ヘリックスバンドル) (EPO (erythropoietin) (エリスロポエチン)、IL-2 (T細胞成長因子)、IL-3 (マルチコロニーCSF)、IL-4 (BCGF-1、BSF-1)、IL-5 (BCGF-2)、IL-6、IL-4 (IFN-2、BSF-2、BCDF)、IL-7、IL-8、IL-9、IL-11、IL-13 (P600)、G-CSF、IL-15 (T細胞成長因子)、GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor) (顆粒球マクロファージコロニー刺激因子)、OSM (OM、オンコスタチンM)、およびLIF (leukemia inhibitory factor) (白血病阻害因子)等); インターフェロン (IFN-、IFN-、およびIFN-等); イムノグロビン (immunoglobulin) スーパーファミリー (B7.1 (CD80)、およびB7.2 (B70、CD86)等); TNFファミリー (TNF- (カケクチン)、TNF- (リンホトキシン、LT、LT-)、LT-、CD40リガンド (CD40L)、Fasリガンド (FasL)、CD2

40

50

7リガンド(CD27L)、CD30リガンド(CD30L)、および4-1BBL)等); ならびに特定のファミリーに割り当てられていないもの(TGF-、IL-1、IL-1RA、IL-10(サイトカイン合成阻害剤F)、IL-12(NK細胞刺激因子)、MIF、IL-16、IL-17(mCTLA-8)、および/またはIL-18(IGIF(interferon-inducing factor)、インターフェロン-誘導因子)等)を含む、多様な既知のサイトカインが存在することを認識する。更に、抗体の重鎖のFc部分は、標的マスト細胞および好塩基球に対するIgE抗体のFc部分の使用など、標的Fc受容体発現細胞に使用してもよい。

【0043】

更に、一部の態様では、細胞ターゲティング部分は、ペプチド配列または環式ペプチドであってもよい。実施形態に従って使用され得る例、細胞および組織ターゲティングペプチドは、例えば、米国特許第6,232,287号、同第6,528,481号、同第7,452,964号、同第7,671,010号、同第7,781,565号、同第8,507,445号、および同第8,450,278号で提供されており、これらの各々は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0044】

このため、一部の実施形態では、細胞ターゲティング部分は、抗体またはアビマー(antibody)である。抗体およびアビマーは、実質的にあらゆる細胞表面マーカ-に対して生成することができるため、実質的にあらゆる関心の細胞集団へのGrBの送達を目標とする方法を提供する。細胞ターゲティング部分として使用し得る抗体を生成するための方法を以下に詳述する。所与の細胞表面マーカ-に結合するアビマーを生成するための方法は、各々参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2006/0234299号および同第2006/0223114号に詳述されている。

20

【0045】

IV. 療法

A. 薬学的製剤および投与経路

臨床的用途が企図される場合、意図される用途に対して適切な形態の薬学的組成物を調製する必要がある。一部の実施形態では、本開示の化合物を有するかかる製剤が企図される。一般的に、これは、発熱物質、ならびにヒトまたは動物に対して有害であり得る他の不純物を本質的に含まない組成物を調製することを伴う。

30

【0046】

一般的に、送達ベクターを安定にし、かつ標的細胞による摂取を可能にするように、適切な塩および緩衝剤を用いることが望まれるであろう。緩衝剤はまた、組み換え細胞が患者に導入されるときに、採用される。本発明の水性組成物は、薬学的に許容される担体または水性媒体中に溶解または分散された、細胞に対して有効量のベクターを含む。かかる組成物はまた、接種材料と称される。「薬学的にまたは薬理的に許容される」という句は、動物またはヒトに投与されたときに、有害、アレルギー、または他の不適当な反応をもたらさない、分子の実体および組成物を指す。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」としては、いずれかのおよび全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗細菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延在などが挙げられる。薬学的に活性な物質に対するかかる媒体および薬剤の使用は、当該技術分野においては公知である。いずれの従来の媒体または薬剤も、本発明のベクターまたは細胞と不適合である場合を除き、治療組成物中のその使用が企図される。補助的な活性成分もまた、組成物に組み込むことができる。

40

【0047】

本発明の活性組成物は、古典的な薬学的調製物を含んでもよい。本発明に従うこれらの組成物の投与は、標的組織がその経路を介して利用可能である限り、任意の一般的な経路を介する。かかる経路としては、経口、経鼻、頬側、直腸、腔内、または局所経路が挙げられる。代替的に、投与は、同所、皮内、皮下、筋肉内、腫瘍内、腹腔内、または静脈内注射によってであってもよい。かかる組成物は、通常、上に記載される薬学的に許容され

50

る組成物として投与される。

【0048】

活性化化合物もまた、非経口または腹腔内投与されてもよい。遊離塩基または薬理的に許容される塩としての活性化化合物の溶液は、ヒドロキシプロピルセルロース等の界面活性剤と好適に混合された水において調製することができる。分散液もまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびこれらの混合物において、ならびに油において、調製することができる。通常の保管および使用条件下で、これらの調製物は、微生物の増殖を防止するように、防腐剤を含有する。

【0049】

注射可能な使用に対して好適な薬学的形態としては、無菌水溶液または分散液、および無菌の注射可能な溶液または分散液の即時調製のための無菌粉末が挙げられる。全ての場合において、形態は、無菌でなければならず、かつ容易な注射針通過性(syringability)が存在する程度に流体でなければならない。それは、製造および保管条件下で安定していなければならない、かつ細菌および真菌等の微生物の汚染作用から保存されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど)、これらの好適な混合物、ならびに植物油を含有する、溶媒または分散媒体であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチン等のコーティングの使用によって、分散液の場合、必要とされる粒径の維持によって、および表面活性剤の使用によって、維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗細菌および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによって行うことができる。多くの場合において、等張剤、例えば、糖または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射可能な組成物の長期吸収は、組成物における、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの使用によって行うことができる。

【0050】

無菌の注射可能な溶液は、必要とされる量の活性化化合物を、必要に応じて、上で列挙される他の成分のうちの様々なものを有する適切な溶媒に組み込むこと、続いて、濾過殺菌によって、調製される。一般的に、分散液は、様々な殺菌された活性成分を、塩基性分散媒体、および上で列挙されるものから必要とされる他の成分を含有する、無菌ビヒクルに組み込むことによって、調製される。無菌の注射可能な溶液の調製のための無菌粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥技術であり、これらは、事前に無菌濾過されたその溶液から、活性成分の粉末と、任意の追加の所望される成分をもたらす。

【0051】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」としては、いずれかのおよび全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗細菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延在などが挙げられる。薬学的活性物質に対するかかる媒体および薬剤の使用は、当該技術分野においては公知である。任意の従来の媒体または薬剤が、活性成分と不適合である場合を除き、治療組成物のその使用が、企図される。補助的な活性成分もまた、組成物に組み込むことができる。

【0052】

経口投与に対しては、本明細書に記載のツブリン類似体は、賦形剤と共に組み込まれてもよく、摂取不可能な洗口液および歯磨剤の形態で使用されてもよい。洗口液は、必要とされる量の活性成分を、ホウ酸ナトリウム溶液(ドーベル液)等の適切な溶媒に組み込んで調製されてもよい。代替的に、活性成分は、ホウ酸ナトリウム、グリセリン、および重炭酸カリウムを含有する、消毒洗浄液に組み込まれてもよい。活性成分はまた、ゲル、ペースト、粉末、およびスラリーを含む、歯磨剤に分散されてもよい。活性成分は、治療有効量で、水、結合剤、研磨剤、着香剤、発泡剤、および保湿剤を含んでもよい、ペースト歯磨剤に添加されてもよい。

【0053】

本開示の組成物は、中性または塩形態で製剤化されてもよい。薬学的に許容される塩と

しては、酸添加塩（タンパク質の遊離アミノ基と共に形成される）が挙げられ、これらは、例えば、塩酸もしくはリン酸等の無機酸、または酢酸、シュウ酸、酒石酸、マンデル酸など等の有機酸と共に形成される。遊離カルボキシル基と共に形成される塩もまた、例えば、水酸化ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、または第二鉄等の無機塩基、およびイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン、プロカインなど等の有機塩基から誘導され得る。

【0054】

製剤化時に、溶液は、用量製剤と適合する状態で、かつ治療的に有効であるような量で、投与される。製剤は、注射可能な溶液、薬物放出カプセルなど等の多様な用量形態において、容易に投与される。水溶液における非経口投与に対して、例えば、溶液は、必要に応じて、好適に緩衝されるべきであり、液体希釈剤は、最初に、十分な生理食塩水またはグルコースで等張にされる。これらの特定の水溶液は、静脈内、筋肉内、皮下、および腹腔内投与に対して特に好適である。これに関連して、用いることができる無菌水性媒体は、本開示を踏まえれば、当業者には既知であろう。例えば、一用量は、1 ml の等張 NaCl 溶液に溶解され得、かつ 1000 ml の皮下点滴液に添加され得るか、または提唱された注入部位に注射され得る（例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences,」15th Edition, pages 1035 ~ 1038 および 1570 ~ 1580 を参照されたい）。用量における何らかの変更は、治療されている対象の状態に依存して、必然的に生じる。投与を担う人物は、いかなる場合においても、個々の対象に対して適切な用量を判断する。更に、ヒトへの投与に対して、調製物は、FDA Office of Biologics の基準によって必要とされる無菌性、発熱性、一般的な安全性および純度基準を満たすべきである。

10

20

【0055】

B. 治療方法

具体的には、対象（例えば、ヒト対象）において、微生物感染および癌を治療するうえで使用され得る組成物を、本明細書に開示する。上に記載される組成物は、好ましくは、有効量、つまり、治療された対象において望ましい結果をもたらす（例えば、癌性細胞のアポトーシスを引き起こす、または細菌細胞を死滅させる）ことが可能な量で、哺乳動物（例えば、齧歯類、ヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ウシ、ヒツジ、ウマ、ネコなど）に投与される。本発明の方法において利用される組成物の毒性および治療有効性は、標準的な薬学的手順によって判断することができる。医学的および獣医学的分野において公知の通り、任意の1つの動物に対する用量は、対象の大きさ、体表面積、体重、年齢、投与されるべき特定の組成物、投与時間および経路、健康全般、感染症または癌の臨床的症状、ならびに同時に投与されている他の薬物を含む、多くの要因に依存する。本明細書に記載の組成物は、典型的に、血液学的パラメータ（全血球数（Complete Blood Count、CBC）、または癌細胞成長もしくは増殖における低減を識別することによってアッセイされる際、細菌細胞の成長または増殖を阻害する、バイオフィルムの成長を阻害する、または癌性細胞の死滅を誘導する（例えば、癌細胞のアポトーシスを誘導する）用量で投与される。一部の実施形態では、細菌増殖を阻害する、または癌細胞のアポトーシスを誘導するために使用される、ツブリン類似体の量は、約 0.01 mg ~ 約 10,000 mg / 日であると計算される。一部の実施形態では、量は、約 1 mg ~ 約 1,000 mg / 日である。一部の実施形態では、これらの用量は、薬物の代謝分解の増加もしくは減少、または経口投与された場合の消化管による摂取の減少等の特定の患者の生物学的要因に基づいて、低減または増加してもよい。更に、ツブリンの誘導体は、より効果的であり得、このため、同様の効果を達成するために、より小さい用量が必要とされる。かかる用量は、典型的に、数週間にわたり、または癌細胞の十分な低減が達成されるまで、1日1回投与される。

30

40

【0056】

一般的に、本発明の治療方法（予防的治療を含む）は、哺乳動物、具体的には、ヒトを含む、それを必要とする対象への、治療有効量の明細書に記載の組成物の投与を含む。かかる治療は、疾患、障害、またはその症状に見舞われている、有している、影響を受け

50

やすい、または危険性がある、対象、具体的には、ヒトに好適に投与される。それらの「危険性がある」対象の判断は、診断試験、または対象もしくは医療提供者の意見（例えば、遺伝子試験、酵素もしくはタンパク質マーカー、マーカー（本明細書に定義されるような）、家族歴など）による、任意の客観的または主観的判断によって行うことができる。

【0057】

一実施形態では、本発明は、治療の進捗を監視する方法を提供する。方法は、診断マーカー（例えば、CD34、CD38、CD90、およびCD117が挙げられ得るが、これらに限定されない）として、細胞表面タンパク質を用いた、血液学的パラメータおよび/または癌幹細胞（Cancer Stem Cell、CSC）分析における、あるいは癌に関連する障害もしくはその症状（例えば、白血病）に見舞われているか、またはその影響を受けやすい対象における、診断的測定（例えば、スクリーン、アッセイ）（対象には治療量の本明細書に記載の組成物が投与されている）における、変化のレベルを判断する工程を含む。方法において判断されるマーカーのレベルは、対象の疾患状態を確立するように、健康で正常な対照または他の罹患患者のいずれかにおける既知のレベルのマーカーと比較することができる。好ましい実施形態では、対象における第2のレベルのマーカーは、第1のレベルの判断よりも後の時点で判断され、2つのレベルは、疾患の過程または療法の有効性を監視するために比較される。ある特定の好ましい実施形態では、対象におけるマーカーの事前治療レベルは、本明細書に記載の方法に従う治療を始める前に判断され、次いで、マーカーのこの事前治療レベルは、治療の有効性を判断するために、治療を開始した後の対象におけるマーカーのレベルと比較することができる。

10

20

【0058】

C. 併用療法

本明細書に記載のツブリシン類似体は、抗生物質、または患者によって経験される副作用のうちの一つまたは二つ以上を軽減する化合物等の追加の抗微生物剤との併用療法において使用され得ることが想定される。

【0059】

更に、癌療法の分野において、治療様式を組み合わせることは、非常に一般的である。以下は、本開示の療法と併せて使用され得る療法の一般考察である。

【0060】

本開示の方法および組成物を使用して癌を治療するために、一般的には、腫瘍細胞または対象を、化合物および少なくとも一つの他の療法剤と接触させるであろう。これらの療法剤は、一つまたは二つ以上の疾患パラメータの低減を達成するために有効な組み合わせられた量において提供されるであろう。このプロセスは、例えば、両方の薬剤を含む単一の組成物もしくは薬理的製剤を使用して、または細胞/対象を、二つの別個の組成物もしくは製剤と同時に接触させることによって、細胞/対象を、両方の薬剤/療法剤と同時に接触させることを含み得、一方の組成物は、化合物を含み、他方は、他の薬剤を含む。

30

【0061】

代替的に、本明細書に記載のツブリシン類似体は、数分～数週間の範囲の間隔で、他の治療に先行または後続してもよい。療法剤が、有利に組み合わせられた効果を細胞/対象に依然として発揮することができるように、一般的には、著しい期間が、各送達時間の間に経過しなかったことを確認するであろう。かかる場合、細胞を、両方の様式と、互いに約12～24時間内に、互いに約6～12時間内に、または約1～2時間のみの遅延時間を伴って、接触させるであろうことが企図される。一部の状況では、治療のための期間を著しく延長することが望ましくあり得るが、しかしながら、ここでは、数日間（2、3、4、5、6、または7）～数週間（1、2、3、4、5、6、7、または8）が、それぞれの投与間に経過する。

40

【0062】

また、化合物または他方の療法のいずれかの一回を超える投与が所望されることも、考えられる。様々な組み合わせが用いられ得、ここでは、以下で例示されるように、本開示の化合物が「A」であり、他方の療法が「B」である。

50

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B B/A/A A/B/B B/B/B/A B/B/A/B
 A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A B/A/B/A B/A/A/B B/B/B/A
 A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A A/B/B/B B/A/B/B B/B/A/B
 【 0 0 6 3 】

他の組み合わせもまた、企図される。以下は、本開示の化合物と組み合わせて使用され得る癌療法的一般考察である。

【 0 0 6 4 】

1. 化学療法

「化学療法」という用語は、癌を治療するための薬物の使用を指す。「化学療法剤」は、癌の治療において投与される化合物または組成物を示唆するために使用される。これらの薬剤または薬物は、細胞内でのそれらの作用形態、例えば、それらが細胞周期に影響を及ぼすかどうか、およびどの段階で影響を及ぼすかによって、カテゴリ化される。代替的に、薬剤は、DNAに直接架橋する、DNAの中へ間在する、または核酸合成に影響を及ぼすことによって染色体および有糸分裂異常を誘導する、その能力に基づいて、特徴付けられ得る。ほとんどの化学療法剤は、以下のカテゴリに入る：アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍抗生物質、有糸分裂阻害剤、およびニトロソウレア。

【 0 0 6 5 】

化学療法剤の例としては、アルキル化剤、例えば、チオテパおよびシクロスホスファミド (cyclophosphamide)；スルホン酸アルキル、例えば、ブスルファン、インプロスルファン、およびピボスルファン；アジリジン、例えば、ベンゾドーパ、カルボクオン、メツレドーパ、およびウレドーパ；エチレンイミン、ならびにアルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、およびトリメチルオロメラミンを含む、メチラメラミン；アセトゲニン（特に、プラタシンおよびプラタシノン）；カンプトテシン（合成類似体トポテカンを含む）；プリオスタチン；カリストアチン；CC-1065（そのアドゼレシン、カルゼレシン、およびビゼレシン合成類似体を含む）；クリプトフィシン（具体的には、クリプトフィシン1およびクリプトフィシン8）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成類似体、KW-2189およびCB1-TM1を含む）；エリユテロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンギスタチン；ナイトロジェンマスタード、例えば、クロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキサイドヒドロクロライド、メルファラン、ノベムピチン、フェネステリン、プレドニマスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード；ニトロソウレア (nitrosurea)、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、およびラニンヌスチン (ranimustine)；抗生物質、例えば、エンジイン抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特に、カリケアマイシン 1およびカリケアマイシン 1；ジネマイシンAウンシアラマイシンおよびその誘導体を含む、ジネマイシン；ビスフォスフォネート、例えば、クロドロネート；エスペラミシン；ならびにネオカルジノスタチン発色団および関連する色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団、アクラシノマイシン (aclacinomycin)、アクチノマイシン、オースラルナイシン、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラピシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシニス (chromomycinis)、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルピシン (モルフォリノ-ドキシソルピシン、シアノモルフォリノ-ドキシソルピシン、2-ピロリノ-ドキシソルピシン、およびデオキシドキシソルピシンを含む)、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えば、マイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラルナイシン (nogalarnycin)、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン；代謝拮抗剤、例えば、メトトレキサートおよび5-フルオロウラシル (5-FU)；葉酸類似体、例えば、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート；プリン類似体、例えば、フルダラビン

10

20

30

40

50

、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジン類似体、例えば、アンシタピン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラピン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロクスウリジン；アンドロゲン、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗副腎剤（anti-adrenal）、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補充剤、例えば、フォリン酸；アセグラトン；アルドホスファミドグルコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキセート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジコン；エルフォルミチン（elformithine）；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダイニン；マイタンシノイド、例えば、マイタンシンおよびアンサミトシン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK多糖複合体）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特に、T-2トキシシ、ベラクリンA、ロリジンA、およびアングイジン）；ウレタン；ピンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ara-C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル；クロラムブシル；ゲムシタピン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；白金配位錯体、例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、およびカルボプラチン；ピンブラスチン；白金；エトボシド（VP-16）；イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ビノレルピン；ノバントロン；テニボシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；イリノテカン（例えば、CPT-11）；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；レチノイド、例えば、レチノイン酸；カペシタピン；シスプラチン（CDDP）、カルボプラチン、プロカルバジン、メクロレタミン、シクロホスファミド、カンプトセシン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、ニトロスウレア（nitrosurea）、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、プレオマイシン、プリコマイシン、マイトマイシン、エトボシド（VP16）、タモキシフェン、ラロキシフェン、エストロゲン受容体結合剤、タキソール、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビエン（gemcitabien）、ナベルピン、ファルネシル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、トランスプラチナ、5-フルオロウラシル、ピンクリスチン、ピンブラスチン、およびメトトレキサート、ならびに上記のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体が挙げられる。

【0066】

2. 放射線療法

放射線療法（radiation therapy）とも呼ばれる放射線療法（radiotherapy）は、電離放射線での癌および他の疾患の治療である。電離放射線は、それらの遺伝物質を損傷させ、これらの細胞が増殖し続けることを不可能にすることによって、治療されている領域内の細胞を負傷または破壊させるエネルギーを堆積させる。放射線は、癌細胞および正常細胞の両方を損傷させるが、後者は、それら自身を修復し、適切に機能することができる。

【0067】

本発明に従って使用される放射線療法は、 γ 線、X線、および/または腫瘍細胞への放射性同位体の指向送達の使用が挙げられ得るが、これらに限定されない。マイクロ波および紫外線照射等の他の形態のDNA損傷因子もまた、企図される。これらの因子の全ては、DNA、DNAの前駆体、DNAの複製および修復、ならびに染色体の集合および維持に広範な損傷を誘導する可能性が最も高いX線に対する用量範囲は、長期間にわたり（3～4週）50～200レントゲンの1日用量から、2000～6000レントゲンの単回用量までの範囲である。放射性同位体に対する用量範囲は、広く異なり、かつ同位体の半減期、放射される放射線の強度およびタイプ、ならびに新生細胞による摂取に依存する。

【 0 0 6 8 】

放射線療法は、癌部位に放射線の用量を直接送達するために、放射性標識抗体の使用を含み得る（放射免疫療法）。抗体は、抗原（免疫系によって外来と認識される物質）の存在に応答して、身体によって作製される高度に特異的なタンパク質である。一部の腫瘍細胞は、腫瘍特異的抗体の産生を促す特異的抗原を含有する。多量のこれらの抗体は、研究室において作製し、放射性物質に付着させることができる（放射性標識として知られるプロセス）。一度体内へ注射されると、抗体は、能動的に癌細胞を探し、これらは、放射線の細胞死滅（細胞傷害性）作用によって破壊される。このアプローチは、健康な細胞への放射線損傷の危険性を最小化することができる。

【 0 0 6 9 】

原体放射線療法は、通常の放射線療法治療と同じ放射線療法機械、を使用するが、その形状を変化させて癌細胞線形加速器のそれと一致させるように、金属ブロックがx線ビームの経路に配置される。これは、より高い放射線用量が腫瘍に与えられることを確実にする。健康な周辺細胞および近傍の構造は、良い低い用量の放射線を受けるため、副作用の可能性は、低減される。マルチリーフコリメータと呼ばれる装置が開発されており、金属ブロックの代替物として使用されてもよい。マルチリーフコリメータは、線形加速器に固定されるいくつかの金属シートからなる。各層は、金属ブロックに対する必要性を伴わずに、放射線療法ビームを治療領域に合わせて成形することができるように、調節することができる。放射線療法機械の正確な位置付けは、原体放射線療法治療にとって非常に重要であり、特殊な走査機械は、各治療の開始時に、内臓の位置をチェックするために使用されてもよい。

【 0 0 7 0 】

高分解能強度変調放射線療法もまた、マルチリーフコリメータを使用する。この治療中、マルチリーフコリメータの層は、治療が行われている間に移動する。この方法は、治療ビームの更により正確な成形を達成する可能性が高く、放射線療法の用量が治療領域全体にわたって一定していることを可能にする。

【 0 0 7 1 】

調査研究では、原体放射線療法および強度変調放射線療法が、放射線療法治療の副作用を低減し得ることを示しているが、治療領域をそのように正確に成形することは、治療領域のすぐ外側の微細な癌細胞が破壊されることを停止し得るという可能性がある。これは、将来、癌が再発する危険性が、これらの特殊化された放射線療法技術では、より高くなり得ることを意味する。

【 0 0 7 2 】

科学者はまた、放射線療法の有効性を増加させる方法を探している。2つタイプの治療薬が、放射線を受けている細胞におけるそれらの効果に関して研究されている。放射線増感剤は、腫瘍細胞が損傷される可能性をより高くし、放射線保護剤は、放射線の影響から正常細胞を保護する。熱の使用である、温熱療法もまた、放射線に対して細胞を増感させるうえでのその有効性に関して研究されている。

【 0 0 7 3 】

3 . 免疫療法

癌治療の文脈において、免疫療法薬は、一般的に、癌細胞を標的とするおよび破壊するために、免疫エフェクタ細胞および分子の使用に依存する。トラスツズマブ（H e r c e p t i n（商標））は、かかる例である。免疫エフェクタは、例えば、腫瘍細胞の表面上の一部のマーカーに対して特異的な抗体であり得る。抗体単独では、療法のエフェクタとして機能し得るか、またはそれは、他の細胞を動員して、実際に細胞死滅に影響を及ぼし得る。抗体はまた、薬物または毒素（化学療法薬、放射性核種、リシンA鎖、コレラ毒素、百日咳毒素など）に複合され得、ターゲティング剤としてのみ機能する。代替的に、エフェクタは、腫瘍細胞標的と直接的または間接的のいずれかで相互作用する表面分子を担持するリンパ球であり得る。様々なエフェクタ細胞が、細胞傷害性T細胞およびNK細胞を含む。治療様式の組み合わせ、即ち、直接的な細胞傷害活性、およびE r b B 2の阻害

10

20

30

40

50

または低減は、ErbB2過剰発現癌の治療において、治療的利益を提供するであろう。

【0074】

免疫療法の一態様では、腫瘍細胞は、ターゲティングに適している、即ち、他の細胞の大半には存在しない、一部のマーカーを有しなければならない。多くの腫瘍マーカーが存在し、これらのうちのいずれも、本発明の文脈におけるターゲティングに対して好適であり得る。一般的な腫瘍マーカーとしては、癌胎児性抗原、前立腺特異的抗原、泌尿器腫瘍関連抗原、胎児性抗原、チロシナーゼ (p97)、gp68、TAG-72、HMFG、シアリルルイス抗原、MucA、MucB、PLAP、エストロゲン受容体、ラミニン受容体、erbB、およびp155が挙げられる。免疫療法の代替的な態様は、抗癌効果を、免疫刺激効果と組み合わせることである。サイトカイン、例えば、IL-2、IL-4、IL-12、GM-CSF、IFN、ケモカイン、例えば、MIP-1、MCP-1、IL-8、および成長因子、例えば、FLT3リガンドを含む、免疫刺激分子もまた、存在する。タンパク質として、または腫瘍抑制因子と組み合わせた遺伝子送達を使用してのいずれかで、免疫刺激分子を組み合わせることは、抗腫瘍効果を増強させることが示されている (Juet al., 2000)。更に、これらの化合物のうちのいずれに対する抗体も、本明細書で述べられる抗癌剤を標的指向化するために使用され得る。

10

【0075】

現在調査中または使用中である免疫療法の例は、免疫アジュバント、例えば、ウシ型結核菌、熱帯熱マラリア原虫、ジニトロクロロベンゼン、および芳香族化合物 (米国特許第5,801,005号および同第5,739,169号、Hui and Hashimoto, 1998; Christodoulides et al., 1998)、サイトカイン療法、例えば、インターフェロン、および ; IL-1、GM-CSF、およびTNF (Bukowski et al., 1998、Davidson et al., 1998、Hellstrand et al., 1998) 遺伝子療法、例えば、TNF、IL-1、IL-2、p53 (Qin et al., 1998、Austin-Ward and Villaseca, 1998、米国特許第5,830,880号および同第5,846,945号)、ならびにモノクローナル抗体、例えば、抗グリオシドGM2、抗HER-2、抗p185 (Pietras et al., 1998、Hanibuchi et al., 1998、米国特許第5,824,311号) である。1つまたは2つ以上の抗癌療法が、本明細書に記載の遺伝子サイレンシング療法と共に用いられてもよいことが企図される。

20

30

【0076】

能動免疫療法において、抗原ペプチド、ポリペプチド、もしくはタンパク質、または自己もしくは同種腫瘍細胞組成物もしくは「ワクチン」は、一般的に、別個の細菌性アジュバントと共に投与される (Ravindranath and Morton, 1991、Morton et al., 1992、Mitchell et al., 1990、Mitchell et al., 1993)。

【0077】

養子免疫療法において、患者の循環リンパ球、または腫瘍浸潤リンパ球は、インビトロで単離され、IL-2等のリンホカインによって活性化され、または腫瘍壊死のための遺伝子で形質導入され、再投与される (Rosenberg et al., 1988; 1989)。

40

【0078】

4. 外科手術

癌を有する人物の約60%は、予防的、診断的、またはステージ分類、根治的、および緩和的外科手術を含む、何らかのタイプの外科手術を受ける。根治的外科手術は、本発明の治療、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、遺伝子療法、免疫療法、および/または代替療法などの他の療法と併用され得る癌治療である。

【0079】

根治的外科手術は、癌組織の全てまたは一部を物理的に除去、切除、および/または破

50

壊する摘除を含む。腫瘍摘除は、腫瘍の少なくとも一部の物理的除去を指す。腫瘍摘除に加えて、外科手術による治療には、レーザー手術、凍結手術、電気手術、および顕微鏡下手術（モース術）が含まれる。本発明は、表在性癌、前癌状態、または付随する量の正常組織の除去と併用されてもよいことが更に企図される。

【0080】

癌性細胞、組織、または腫瘍の一部または全てを切除すると、身体に空洞が形成され得る。治療は、更なる抗癌療法によるその領域の灌流、直接注射、または局所的適用によって達成され得る。かかる治療は、例えば、1、2、3、4、5、6、もしくは7日ごと、または1、2、3、4、および5週ごと、または1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12カ月ごとに繰り返してもよい。これらの治療はまた、異なる投薬量で行ってもよい。

10

【0081】

一部の特定の実施形態では、腫瘍除去の後、本開示の化合物による補助療法が腫瘍の再発の低減に特に有効であると考えられている。加えて、本開示の化合物は、新補助状況において使用することもできる。

【0082】

5. 他の薬剤

他の薬剤を本開示と共に使用し得ることが企図される。これらの追加の薬剤には、免疫調節剤、細胞表面受容体およびGAP結合の上方調節に影響する薬剤、細胞増殖抑制および分化剤、細胞接着阻害剤、過剰増殖性細胞のアポトーシス誘導剤への感受性を増加させる薬剤、または他の生物剤が含まれる。免疫調節剤には、腫瘍壊死因子；インターフェロンアルファ、ベータ、およびガンマ；IL-2および他のサイトカイン；F42Kおよび他のサイトカイン類似体；またはMIP-1、MIP-1、MCP-1、RANTES、および他のケモカインが含まれる。細胞表面受容体またはそれらのリガンド、例えば、Fas/Fasリガンド、DR4、またはDR5/TRAIL (Apo-2リガンド)の上方調節は、過剰増殖性細胞に対する自己分泌または傍分泌効果を確立することによって、本発明のアポトーシス誘導能力を増強し得ることが更に企図される。GAP結合の数を上昇させることによって細胞間シグナル伝達を増加させることで、近隣の過剰増殖性細胞集団に対する抗過剰増殖性効果を増加させ得る。他の実施形態では、治療の抗過剰増殖有効性を改善するために、細胞増殖抑制または分化剤を本発明と併用してもよい。細胞接着の阻害剤は本発明の有効性を改善することが企図される。細胞接着阻害剤の例は、接着斑キナーゼ (Focal Adhesion Kinase、FAK) 阻害剤およびロバスタチンである。抗体c225などの過剰増殖性細胞のアポトーシスに対する感受性を増加させる他の薬剤を本発明と併用して治療有効性を改善し得ることが、更に企図される。

20

30

【0083】

細胞傷害性化学療法薬の導入後の癌療法の進歩は数多く存在する。しかしながら、化学療法の結果のうちの一つは、薬物耐性表現型の発現/獲得、および複数の薬物耐性の発現である。薬物耐性の発現は依然としてかかる腫瘍の治療における主要な障害であるため、遺伝子療法などの代替的なアプローチの必要性は明らかである。

【0084】

化学療法と併用するための療法の別の形態である放射線療法または生物学的療法には温熱療法が含まれ、これは、患者の組織を高温（最大106°F）に露出させる手順である。外部または内部加熱装置が、局所、領域的、または全身温熱療法の適用に参与し得る。局所温熱療法は、腫瘍などの小さい面積に熱を適用することを伴う。熱は、体外の装置からの腫瘍を標的とする高周波によって外的に生成され得る。内部熱には、細い加熱したワイヤーもしくは温水を充填した中空管、埋め込んだマイクロ波アンテナ、または高周波電極を含む無菌プローブが参与し得る。

40

【0085】

領域的療法については、患者の器官または手足を加熱し、これは、磁石などの高エネルギーを生成する装置を使用して達成される。代替的に、患者の血液の一部を取り出し、加

50

熱した後で、内部加熱することになる領域に灌流してもよい。癌が全身に広がっている場合には、全身加熱も実施し得る。温水ブランケット、ホットワックス、誘導性コイル、および熱チャンバが、この目的に使用され得る。

【0086】

当業者は、「Remington's Pharmaceutical Sciences」15th Edition, chapter 33、特に624～652頁を参考にされたい。用量における何らかの変更は、治療されている対象の状態に依存して、必然的に生じる。投与を担う人物は、いかなる場合においても、個々の対象に対して適切な用量を判断する。更に、ヒトへの投与に対して、調製物は、FDA Office of Biologicsの基準によって必要とされる無菌性、発熱性、一般的な安全性および純度基準を満たすべきである。

10

【0087】

前述の療法のうちのいずれも癌の治療において有用であり得ることが分かっていることも指摘すべきである。

【0088】

V. 合成方法

一部の態様では、本開示の化合物は、本出願に記載の有機化学法を使用して合成することができる。これらの方法は、当業者によって用いられる有機化学の原理および技法を使用して、更に修正および最適化することができる。かかる原理および技法は、例えば、参照により本明細書に組み込まれるMarch's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007)中で教示されている。

20

【0089】

A. プロセスのスケールアップ

本明細書に記載の合成方法は、当業者によって応用されるプロセス化学の原理および技法を使用して、分取、パイロット、または大規模定量的、連続のいずれかのバッチのために更に改変および最適化することができる。かかる原理および技法は、例えば、参照により本明細書に組み込まれるPractical Process Research & Development (2000)中で教示されている。本明細書に記載の合成方法を使用して、分取規模の量の本明細書に記載のツプリシン類似体を生成し得る。

30

【0090】

B. 化学的定義

化学基の文脈において使用される場合、「水素」は - Hを意味し、「ヒドロキシ」は - OHを意味し、「オキソ」は = Oを意味し、「カルボニル」は - C(=O) - を意味し、「カルボキシ」は - C(=O)OH (- COOHまたは - CO₂Hとも記述される)を意味し、「ハロ」は、独立して、- F、- Cl、- Br、または - Iを意味し、「アミノ」は - NH₂を意味し、「ヒドロキシアミノ」は - NHOHを意味し、「ニトロ」は - NO₂を意味し、イミノは = NHを意味し、「シアノ」は - CNを意味し、「イソシアネート」は - N=C=Oを意味し、「アジド」は - N₃を意味し、一価の文脈では、「ホスフェート」は - OP(O)(OH)₂またはその脱プロトン化体を意味し、二価の文脈では、「ホスフェート」は - OP(O)(OH)O - またはその脱プロトン化体を意味し、「メルカプト」は - SHを意味し、「チオ」は = Sを意味し、「スルホ」は - SO₃Hを意味し、「スルホニル」は - S(O)₂ - を意味し、「スルフィニル」は - S(O) - を意味する。

40

【0091】

化学式の文脈では、" - "という記号は単結合を意味し、" = "は二重結合を意味し、" ≡ "は三重結合を意味する。" - - - "という記号は任意選択の結合を表し、これは、存在する場合、単結合か二重結合のいずれかである。

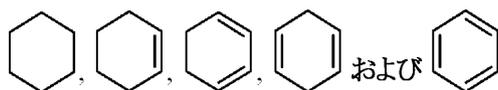
“ ”

という記号は、単結合または二重結合を表す。したがって、例えば、式

50



は、



を含む。また、1つのかかる環原子が1つ超の二重結合の一部を形成することはないことが理解される。更に、“-”という共有結合記号は、1つまたは2つの立体原子を繋いでいる場合、いずれの好ましい立体化学も示さないことに留意されたい。むしろこれは、全ての立体異性体およびそれらの混合物を網羅する。

“”

という記号は、結合を横切って垂直に描かれている（例えば、メチルについて



) 場合、基の付着点を示す。付着点は、典型的には、読者が付着点を明確に特定することを助けるために、より大きい基についてこの様式でのみ特定されることに留意されたい。

“”

という記号は、楔形の幅が広い方の端部に付いた基が「そのページより外側」にある単結合を意味する。

“”

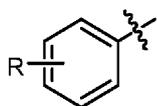
という記号は、楔形の幅が広い方の端部に付いた基が「そのページより内側」にある単結合を意味する。

“”

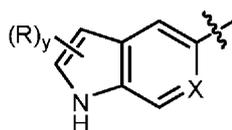
という記号は、二重結合の周りのジオメトリー（例えば、EまたはZのいずれか）が未定義である単結合を意味する。したがって、両方の選択枝およびそれらの組み合わせが意図される。本出願において示される構造の原子上のいずれの未定義の原子価も、その原子に結合した水素原子を暗黙的に表す。炭素原子上の太字の点は、その炭素に付着した水素が紙面の外に配向されることを示す。

【0092】

「R」基が、環系上で、例えば、以下の式：



において「浮動基」として描出される場合には、Rは、安定した構造が形成される限り、描出された、暗示された、または明確に定義された水素を含む環原子のいずれかに付着するいずれの水素原子も代置し得る。「R」基が、縮合環上で、例えば、以下の式：



において「浮動基」として描出される場合には、Rは、別途示されない限り、縮合環のどちらかの環原子のいずれかに付着したいずれの水素も代置し得る。代置可能な水素には、安定した構造が形成される限り、描出される水素（例えば、上式における窒素に付着した水素）、暗示される水素（例えば、示されてはいないが存在することが理解される上式の水素）、明確に定義された水素、および存在が環原子のアイデンティティに依存する任意選択の水素（例えば、Xが-CH-と等しいときにX基に付着する水素）が含まれる。描出される例では、Rは、縮合環系の5員環または6員環のいずれかの上に存在し得る。上式では、丸括弧で囲まれた「R」基の直後の「y」という下付き文字は、数値変数を表す。別途指定のない限り、この変数は、0、1、2、または2を超える任意の整数であることができ、これは、環または環系の代置可能な水素原子の最大数によってのみ制限される

10

20

30

40

50

。

【0093】

以下の基およびクラスについては、続く角括弧の下付きは、以下のように基/クラスを更に定義する。「(C_n)」は、基/クラス中の炭素原子の正確な数(n)を定義する。「(C_n)」は基/クラス中にあり得る炭素原子の最大数(n)を定義し、最小数は問題の基について可能な限り小さく、例えば、「アルケニル(C₂₋₈)」基または「アルケン(C₂₋₈)」クラス中の炭素原子の最小数は2であることが理解される。例えば、「アルコキシ(C₁₋₁₀)」は、1~10個の炭素原子を有するアルコキシ基を指定する。(C_{n~n'})は、基における炭素原子の最小数(n)および最大数(n')の両方を定義する。同様に、「アルキル(C₂₋₁₀)」は、2~10個の炭素原子を有するアルキル基を指定する。

10

【0094】

「飽和」という用語は、本明細書で使用される場合、そのように修飾された化合物または基が、以下に記述するものを除き、炭素-炭素二重結合および炭素-炭素三重結合を有しないことを意味する。飽和基の置換形の場合、1つまたは2つ以上の炭素酸素二重結合または炭素窒素二重結合が存在してもよい。またかかる結合が存在する場合には、ケト-エノール互変異性またはイミン/エナミン互変異性の一部として生じ得る炭素-炭素二重結合は除外されない。

【0095】

「脂肪族」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、そのように修飾された化合物/基が、非環式または環式であるが、非芳香族炭化水素化合物または基であることを表す。脂肪族化合物/基において、炭素原子は、直鎖、分岐鎖、または非芳香環(脂環式)で共に接合され得る。脂肪族化合物/基は、単結合によって接合されている飽和である(アルカン/アルキル)か、あるいは1つもしくは2つ以上の二重結合(アルケン/アルケニル)または1つもしくは2つ以上の三重結合(アルキン/アルキニル)による不飽和であることができる。

20

【0096】

「アルキル」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、炭素原子を付着点とし、線状または分岐非環式構造を有し、炭素および水素以外の原子を有しない、一価飽和脂肪族基を指す。 $-CH_3$ (Me)、 $-CH_2CH_3$ (Et)、 $-CH_2CH_2CH_3$ (n-Prまたはプロピル)、 $-CH(CH_3)_2$ (i-Pr、ⁱPr、またはイソプロピル)、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ (n-Bu)、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ (sec-ブチル)、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ (イソブチル)、 $-C(CH_3)_3$ (tert-ブチル、t-ブチル、t-Bu、または^tBu)、および $-CH_2C(CH_3)_3$ (ネオペンチル)基が、アルキル基の非限定的な例である。「アルカンジイル」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、1つまたは2つの飽和炭素原子(複数可)を付着点(複数可)とし、線状または分岐非環式構造を有し、炭素-炭素二重または三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有しない、二価飽和脂肪族基を指す。 $-CH_2-$ (メチレン)、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ 、および $-CH_2CH_2CH_2-$ 基は、アルカンジイル基の非限定的な例である。「アルキリデン」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、RおよびR'が独立して水素またはアルキルである二価基 $=CR R'$ を指す。アルキリデン基の非限定的な例には、 $=CH_2$ 、 $=CH(CH_2CH_3)$ 、および $=C(CH_3)_2$ が含まれる。「アルカン」は化合物H-Rを指し、式中、Rはアルキルであり、この用語は上で定義される通りである。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語を伴って使用される場合、1つまたは2つ以上の水素原子は、独立して、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、または $-S(O)_2NH_2$ によって代置されている。以下の基が置換アルキル基の非限定的な例である： $-CH_2OH$ 、-

30

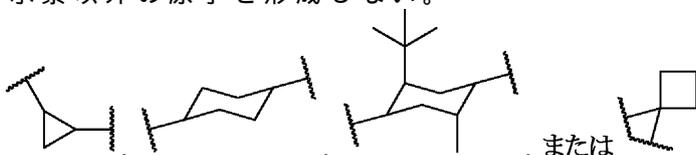
40

50

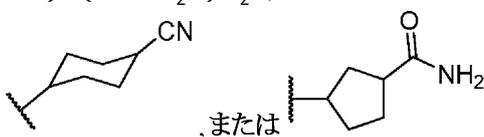
CH_2Cl 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 。「ハロアルキル」という用語は、1つまたは2つ以上の水素原子がハロ基で置換されており、炭素、水素、および炭化水素以外の原子が存在しない、置換アルキルのサブセットである。 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 基がハロアルキルの非限定的な例である。「フルオロアルキル」という用語は、1つまたは2つ以上の水素原子がフルオロ基で置換されており、炭素、水素、およびフッ素以外の原子が存在しない、置換アルキルのサブセットである。 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、および $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ は、フルオロアルキル基の非限定的な例である。

【0097】

「シクロアルキル」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、炭素原子を付着点とする一価飽和脂肪族基を指し、この炭素原子は、1つまたは2つ以上の非芳香環構造、シクロまたは環式構造の一部を形成し、炭素-炭素二重または三重結合ならびに炭素および水素以外の原子を形成しない。シクロアルキル基の非限定的な例には、 $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ （シクロプロピル）、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルが含まれる。「シクロアルカンジイル」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、1つまたは2つの炭素原子を付着点（複数可）とする二価飽和脂肪族基を指し、この炭素原子（複数可）は、1つまたは2つ以上の非芳香環構造、シクロまたは環式構造の一部を形成し、炭素-炭素二重または三重結合ならびに炭素および水素以外の原子を形成しない。



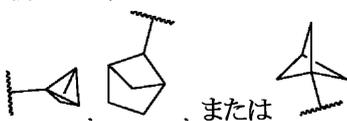
が、シクロアルカンジイル基の非限定的な例である。「シクロアルカン」は化合物 $\text{H}-\text{R}$ を指し、式中、 R はシクロアルキルであり、この用語は上で定義される通りである。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語を伴って使用される場合、1つまたは2つ以上の水素原子は、独立して、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ によって代置されている。 $-\text{C}(\text{O})\text{H}(\text{CH}_2)_2$ 、



が置換シクロアルキル基の非限定的な例である。

【0098】

「縮合シクロアルキル」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、炭素原子を付着点とし、二環もしくは二環式構造、または複数の縮合環を3次元配列で含有する構造、または1つもしくは2つ以上の著しく緊張した結合を含有する構造を含有し、炭素-炭素二重または三重結合を含有せず、かつ炭素および水素以外の原子を含有しない多環構造を有する、一価飽和脂肪族基を指す。縮合シクロアルキル基の非限定的な例には、



が含まれる。「縮合シクロアルカンジイル」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、1つまたは2つ以上の炭素原子を付着点（複数可）とし、二環もしくは二環式構造、または複数の縮合環を3次元配列で含有する構造、または1つもしくは

10

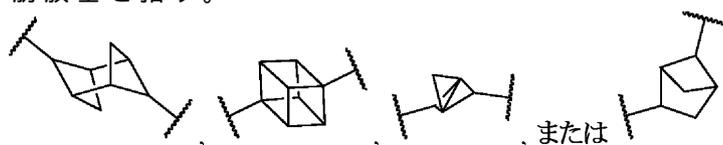
20

30

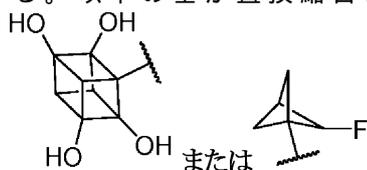
40

50

2つ以上の著しく緊張した結合を含有する構造を含有し、炭素 - 炭素二重または三重結合を含有せず、かつ炭素および水素以外の原子を含有しない多環構造を有する、二価飽和脂肪族基を指す。



が、縮合シクロアルカンジイル基の非限定的な例である。「縮合シクロアルカン」は化合物 $H - R$ を指し、式中、 R は縮合シクロアルキルであり、この用語は上で定義される通りである。縮合シクロアルカンの一部の非限定的な例には、キュバンおよびプロペランが含まれる。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語を伴って使用される場合、1つまたは2つ以上の水素原子は、独立して、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、または $-S(O)_2NH_2$ によって代置されている。以下の基が置換縮合シクロアルキル基の非限定的な例である。

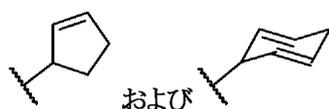


【0099】

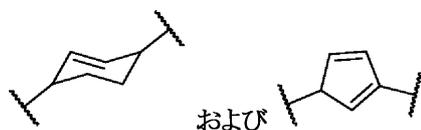
「アルケニル」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、炭素原子を付着点とし、線状または分岐非環式構造、少なくとも1つの非芳香族炭素 - 炭素二重結合を有し、炭素 - 炭素三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有しない、一価不飽和脂肪族基を指す。アルケニル基の非限定的な例には、 $-CH=CH_2$ (ビニル)、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-CH=CHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ (アリル)、 $-CH_2CH=CHCH_3$ 、および $-CH=CHCH=CH_2$ が含まれる。「アルケンジイル」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、2つの炭素原子を付着点とし、線状または分岐、シクロ、環式、または非環式構造、少なくとも1つの非芳香族炭素 - 炭素二重結合を有し、炭素 - 炭素三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有しない、二価不飽和脂肪族基を指す。 $-CH=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)CH_2-$ 、および $-CH=CHCH_2-$ 基が、アルケンジイル基の非限定的な例である。アルケンジイル基は脂肪族であるが、この基は、両端で接続されると、芳香族構造の形成部分から除外されないことに留意されたい。「アルケン」およびは、式 $H - R$ を有する化合物を指し、式中、 R はアルケニルであり、この用語は上で定義される通りである。「末端アルケン」は、炭素 - 炭素二重結合を1つだけ有するアルケンを指し、その結合は、分子の一端でビニル基を形成する。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語を伴って使用される場合、1つまたは2つ以上の水素原子は、独立して、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、または $-S(O)_2NH_2$ によって代置されている。 $-CH=CHF$ 、 $-CH=CHCl$ 、および $-CH=CHBr$ の基は、置換アルケニル基の非限定的な例である。

【0100】

「シクロアルケニル」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、炭素原子を付着点とする一価不飽和脂肪族基を指し、この炭素原子は、1つまたは2つ以上の非芳香環構造、シクロまたは環式構造、少なくとも1つの非芳香族炭素 - 炭素二重結合の一部を形成し、炭素 - 炭素三重結合ならびに炭素および水素以外の原子を形成しない。シクロアルケニル基の一部の非限定的な例には、



が含まれる。「シクロアルケンジイル」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、1つまたは2つの炭素原子（複数可）を付着点（複数可）とする二価不飽和脂肪族基を指し、この炭素原子（複数可）は、1つまたは2つ以上の非芳香環構造、シクロまたは環式構造、少なくとも1つの非芳香族炭素 - 炭素二重結合の一部を形成し、炭素 - 炭素三重結合ならびに炭素および水素以外の原子を形成しない。



がシクロアルケンジイルの非限定的な例である。シクロアルケンジイル基は脂肪族であるが、この基は、両端で接続されると、芳香族構造の形成部分から除外されないことに留意されたい。「シクロアルケン」および「シクロアルケニル」は、式 $H - R$ を有する化合物を指し、式中、 R はシクロアルケニルであり、この用語は上で定義される通りである。「オレフィン」は、「アルケン」または「シクロアルカン」と同義であり、これらの用語は上で定義される通りである。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語を伴って使用される場合、1つまたは2つ以上の水素原子は、独立して、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、または $-S(O)_2NH_2$ によって代置されている。置換シクロアルケニルの一部の非限定的な例には、



が含まれる。

【0101】

「アルキニル」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、炭素原子を付着点とし、線状または分岐非環式構造、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を有し、炭素および水素以外の原子を有しない、一価不飽和脂肪族基を指す。本明細書で使用される場合、アルキニルという用語は、1つまたは2つ以上の非芳香族炭素 - 炭素二重結合の存在を除外しない。 $-C \equiv CH$ 、 $-C \equiv CCH_3$ 、および $-CH_2C \equiv CCH_3$ 基が、アルキニル基の非限定的な例である。「アルキン」は化合物 $H - R$ を指し、式中、 R はアルキニルである。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語を伴って使用される場合、1つまたは2つ以上の水素原子は、独立して、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、または $-S(O)_2NH_2$ によって代置されている。

【0102】

「アリール」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、芳香族炭素原子を付着点とする一価不飽和芳香族基を指し、この炭素原子は、1つまたは2つ以上の六員芳香環構造の一部を形成し、これらの環原子は全て炭素であり、この基は炭素および水素のみの原子から構成される。1つ超の環が存在する場合、環は縮合であっても非縮合であってもよい。本明細書で使用される場合、本用語は、第1の芳香環または存在する任意の更なる芳香環に結合した1つまたは2つ以上のアルキルまたはアラールキル基（炭素数制限による）の存在を除外しない。アリール基の非限定的な例には、フェニル (Ph)、メチルフェニル、(ジメチル)フェニル、 $-C_6H_4CH_2CH_3$ (エチルフェニル)

10

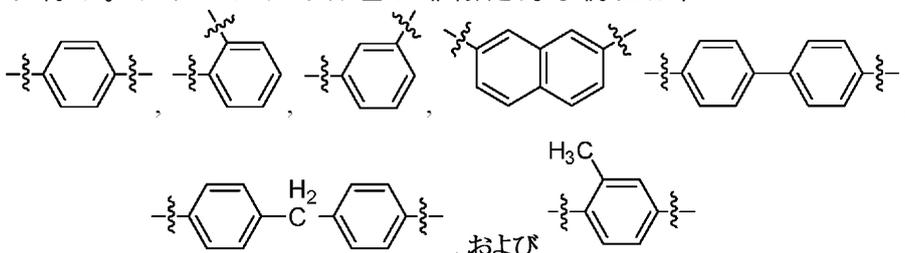
20

30

40

50

)、ナフチル、およびビフェニル由来の一価基が含まれる。「アレージル」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、2つの芳香族炭素原子を付着点とする二価芳香族基を指し、この炭素原子は、1つまたは2つ以上の六員芳香環構造(複数可)の一部を形成し、これらの環原子は全て炭素であり、この一価基は炭素および水素のみの原子から構成される。本明細書で使用される場合、本用語は、第1の芳香環または存在する任意の更なる芳香環に結合した1つまたは2つ以上のアルキル、アリール、またはアラルキル基(炭素数制限による)の存在を除外しない。1つ超の環が存在する場合、環は縮合であっても非縮合であってもよい。非縮合環は、共有結合、アルカンジイル、またはアルケンジイル基(炭素数制限による)のうちの1つまたは2つ以上を介して接続され得る。アレージル基の非限定的な例には、



が含まれる。

【0103】

「アレーン」は化合物H-Rを指し、式中、Rはアリールであり、この用語は上で定義される通りである。ベンゼンおよびトルエンがアレーンの非限定的な例である。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語を伴って使用される場合、1つまたは2つ以上の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃、または-S(O)₂NH₂によって代置されている。

【0104】

「アラルキル」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、一価基アルカンジイル-アリールを指し、ここでは、アルカンジイルおよびアリールという用語は、各々、上で提供される定義と一致する様式で使用される。アラルキルの非限定的な例は、フェニルメチル(ベンジル、Bn)および2-フェニル-エチルである。アラルキルという用語が「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、アルカンジイルおよび/またはアリール基からの1つまたは2つ以上の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃、または-S(O)₂NH₂によって代置されている。置換アラルキルの非限定的な例は、(3-クロロフェニル)-メチルおよび2-クロロ-2-フェニル-エト-1-イルである。

【0105】

「ヘテロアリール」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、芳香族炭素原子または窒素原子を付着点とする一価芳香族基を指し、この炭素原子または窒素原子は、1つまたは2つ以上の芳香環構造の一部を形成し、環原子のうち少なくとも1つが、窒素、酸素、または硫黄であり、ヘテロアリール基は、炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素、および芳香族硫黄のみの原子から構成される。1つ超の環が存在する場合、環は縮合であっても非縮合であってもよい。本明細書で使用される場合、本用語は、芳香環または芳香環系に結合した1つまたは2つ以上のアルキル、アリール、および/またはアラルキル基(炭素数制限による)の存在を除外しない。ヘテロアリール基の非限定的な例には、フラニル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、メチルピリジニル、オキサゾリル、フェニルピリジニル、ピリジニル、ピロリル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリル、キナゾリル、キノキサリニル、トリアジニル、テトラゾ

10

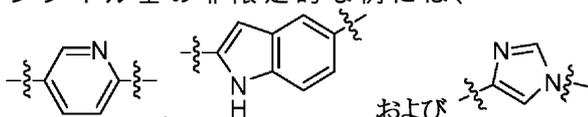
20

30

40

50

リル、チアゾリル、チエニル、およびトリアゾリルが含まれる。「N-ヘテロアリアル」という用語は、窒素原子を付着点とするヘテロアリアル基を指す。「ヘテロアレージル」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、2つの芳香族炭素原子、2つの芳香族窒素原子、または1つの芳香族炭素原子および1つの芳香族窒素原子を2つの付着点とする二価芳香族基を指し、これらの原子は、1つまたは2つ以上の芳香環構造（複数可）の一部を形成し、環原子のうち少なくとも1つが、窒素、酸素、または硫黄であり、二価基は、炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素、および芳香族硫黄のみの原子から構成される。1つ超の環が存在する場合、環は縮合であっても非縮合であってもよい。非縮合環は、共有結合、アルカンジイル、またはアルケンジイル基（炭素数制限による）のうち1つまたは2つ以上を介して接続され得る。本明細書で使用される場合、本用語は、芳香環または芳香環系に結合した1つまたは2つ以上のアルキル、アリアル、および/またはアラルキル基（炭素数制限による）の存在を除外しない。ヘテロアレージル基の非限定的な例には、



が含まれる。

【0106】

「ヘテロアレージル」は化合物 H-R を指し、式中、R はヘテロアリアルである。ピリジンおよびキノリンがヘテロアレージルの非限定的な例である。これらの用語が「置換」という修飾語を伴って使用される場合、1つまたは2つ以上の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃、または-S(O)₂NH₂ によって代置されている。

【0107】

「ヘテロアラルキル」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、一価基アルカンジイル-ヘテロアリアルを指し、ここでは、アルカンジイルおよびヘテロアリアルという用語は、各々、上で提供される定義と一致する様式で使用される。ヘテロアラルキルの非限定的な例は、2-ピリジルメチルおよび2-インダゾリル-エチルである。ヘテロアラルキルという用語が「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、アルカンジイルおよび/またはヘテロアリアル基からの1つまたは2つ以上の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃、または-S(O)₂NH₂ によって代置されている。置換ヘテロアラルキルの非限定的な例は、(3-クロロキノリル)-メチルおよび2-クロロ-2-チエニル-エト-1-イルである。

【0108】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、炭素原子または窒素原子を付着点とする一価非芳香族を指し、この炭素原子または窒素原子は、1つまたは2つ以上の非芳香環構造の一部を形成し、環原子のうち少なくとも1つは、窒素、酸素、または硫黄であり、ヘテロシクロアルキル基は、炭素、水素、窒素、酸素、および硫黄のみの原子から構成される。1つ超の環が存在する場合、環は縮合であっても非縮合であってもよい。本明細書で使用される場合、本用語は、環または環系に結合した1つまたは2つ以上のアルキル基（炭素数制限による）の存在を除外しない。また、本用語は、結果として得られる基が依然として非芳香族であることを条件として、環または環系における1つまたは2つ以上の二重結合の存在を除外しない。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例には、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テト

10

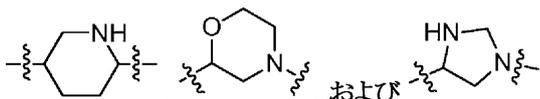
20

30

40

50

ラヒドロチオフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、オキシラニル、およびオキセタニルが含まれる。「N-ヘテロシクロアルキル」という用語は、窒素原子を付着点とするヘテロシクロアルキル基を指す。「ヘテロシクロアルカンジイル」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、2つの炭素原子、2つの窒素原子、または1つの炭素原子および1つの窒素原子を2つの付着点とする二価芳香式基を指し、これらの原子は、1つまたは2つ以上の環構造（複数可）の一部を形成し、環原子のうちの少なくとも1つが、窒素、酸素、または硫黄であり、二価基は、炭素、水素、窒素、酸素、および硫黄のみの原子から構成される。1つ超の環が存在する場合、環は縮合であっても非縮合であってもよい。非縮合環は、共有結合、アルカンジイル、またはアルケンジイル基（炭素数制限による）のうちの1つまたは2つ以上を介して接続され得る。本明細書で使用される場合、本用語は、環または環系に結合した1つまたは2つ以上のアルキル基（炭素数制限による）の存在を除外しない。また、本用語は、結果として得られる基が依然として非芳香族であることを条件として、環または環系における1つまたは2つ以上の二重結合の存在を除外しない。ヘテロシクロアルカンジイル基の非限定的な例には、



が含まれる。

これらの用語が「置換」という修飾語を伴って使用される場合、1つまたは2つ以上の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃、-S(O)₂NH₂、または-C(O)OC(CH₃)₃ (tert-ブチルオキシカルボニル、BOC)によって置換される。

【0109】

「アシル」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、Rが、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、またはヘテロアリールである-C(O)R基を指し、これらの用語は上で定義される通りである。-CHO、-C(O)CH₃ (アセチル、Ac)、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH₂CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)CH(CH₂)₂、-C(O)C₆H₅、-C(O)C₆H₄CH₃、-C(O)CH₂C₆H₅、-C(O)(イミダゾリル)基が、アシル基の非限定的な例である。「チオアシル」は、類似した様式で定義されるが、-C(O)R基の酸素原子が硫黄原子-C(S)Rで置換されていることを除く。「アルデヒド」は上で定義されるアルカンに対応し、水素原子のうちの少なくとも1つが-CHO基で置換されている。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語を伴って使用される場合、1つまたは2つ以上の水素原子（存在する場合には、カルボニルまたはチオカルボニル基に直接結合する水素原子を含む）は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃、または-S(O)₂NH₂によって置換されている。-C(O)CH₂CF₃、-CO₂H (カルボキシル)、-CO₂CH₃ (メチルカルボキシル)、-CO₂CH₂CH₃、-C(O)NH₂ (カルバモイル)、および-CON(CH₃)₂基が、置換アシル基の非限定的な例である。

【0110】

「アルキルアミノ」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、Rがアルキルである-NHR基を指し、この用語は上で定義される通りである。アルキルアミノ基の非限定的な例には、-NHCH₃および-NHCH₂CH₃が含まれる。「ジアルキルアミノ」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、RおよびR'が各々独立して、同じまたは異なるアルキル基であり得るか、またはRおよびR'が一緒になって、アルカンジイルを表し得る-NRR'基を指す。ジアルキルアミノ基

の非限定的な例には、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、および N -ピロリジニルが含まれる。「アルコキシアミノ」、「シクロアルキルアミノ」、「アルケニルアミノ」、「シクロアルケニルアミノ」、「アルキニルアミノ」、「アリールアミノ」、「アラルキルアミノ」、「ヘテロアリールアミノ」、「ヘテロシクロアルキルアミノ」、および「アルキルスルホニルアミノ」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、 R が、それぞれ、アルコキシ、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、およびアルキルスルホニルである $-NHR$ として定義される基を指す。アリールアミノ基の非限定的な例は $-NHC_6H_5$ である。「アミド」(アシルアミノ)という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、 R がアシルである $-NHR$ 基を指し、この用語は上で定義される通りである。アミド基の非限定的な例は $-NHC(O)CH_3$ である。「アルキルイミノ」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、 R がアルキルである二価基 $=NR$ を指し、この用語は上で定義される通りである。「アルキルアミノジイル」という用語は、二価基 $-NH-$ アルカンジイル-、 $-NH-$ アルカンジイル- $NH-$ 、または $-$ アルカンジイル- $NH-$ アルカンジイル-を指す。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語を伴って使用される場合、1つまたは2つ以上の水素原子は、独立して、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、または $-S(O)_2NH_2$ によって代置されている。 $-NHC(O)OCH_3$ および $-NHC(O)NHCH_3$ 基が置換アミド基の非限定的な例である。

10

20

【0111】

「アルコキシ」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、 R がアルキルである $-OR$ 基を指し、この用語は上で定義される通りである。非限定的な例には、 $-OCH_3$ (メトキシ)、 $-OCH_2CH_3$ (エトキシ)、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ (イソプロポキシ)、および $-OC(CH_3)_3$ (tert-ブトキシ)が含まれる。「シクロアルコキシ」、「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「アリールオキシ」、「アラルコキシ」、「ヘテロアリールオキシ」、「ヘテロシクロアルコキシ」、および「アシルオキシ」は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、 R が、それぞれ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、およびアシルである $-OR$ として定義される。「アルコキシジイル」という用語は、二価基 $-O-$ アルカンジイル-、 $-O-$ アルカンジイル- $O-$ 、もしくは $-$ アルカンジイル- $O-$ アルカンジイル-を指す。「アルキルチオ」および「アシルチオ」という用語は、「置換」という修飾語を伴わずに使用される場合、 R が、それぞれ、アルキルおよびアシルである $-SR$ 基を指す。「アルキルチオジイル」は、二価基 $-S-$ アルカンジイル-、 $-S-$ アルカンジイル- $S-$ 、もしくは $-$ アルカンジイル- $S-$ アルカンジイル-を指す。「アルコール」という用語は、水素原子のうち少なくとも1つがヒドロキシ基で代置されている、上で定義されるアルカンに対応する。「エーテル」という用語は、水素原子のうち少なくとも1つがアルコキシまたはシクロアルコキシ基で代置されている、上で定義されるアルカンまたはシクロアルカンに対応する。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語を伴って使用される場合、1つまたは2つ以上の水素原子は、独立して、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、または $-S(O)_2NH_2$ によって代置されている。

30

40

【0112】

上で示されるように、一部の態様では、細胞ターゲティング部分が抗体である。本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、指定のタンパク質もしくはペプチド、また

50

はその断片に対して特異的に反応性である免疫グロブリンおよびその断片を含むことが意図される。好適な抗体としては、ヒト抗体、霊長類化抗体、脱免疫化抗体、キメラ抗体、二重特異性抗体、ヒト化抗体、複合抗体（即ち、他のタンパク質、放射性標識、細胞毒素に複合または融合された抗体）、小モジュラー免疫薬（Small Modular Immunopharmaceuticals（「SMIP（商標）」））、一本鎖抗体、ラクダ様抗体、抗体様分子（例えば、アンチカリン）、および抗体断片が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、「抗体」という用語には、完全モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、単ドメイン抗体（例えば、サメ単ドメイン抗体（例えば、IgNARまたはその断片））、少なくとも2つの完全抗体から形成される多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、および抗体断片も、それらが所望の生物学的活性を呈する限り、含まれる。本明細書における使用のための抗体ポリペプチドは、いずれのタイプ（例えば、IgG、IgM、IgA、IgD、およびIgE）のものであってもよい。一般に、IgGおよび/またはIgMが好ましく、これは、それらが生理学的状況において最も一般的な抗体であるため、またそれらが研究室環境において最も容易に作製されるためである。本明細書で使用される場合、抗体という用語はまた、例えば、抗体の抗原結合または可変領域などの完全抗体の一部といった抗体断片を包含する。抗体断片の例としては、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fc、およびFv断片；トリアボディ；テトラボディ；線形抗体；一本鎖抗体分子；ならびに抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられる。「抗体断片」という用語はまた、特定の抗原に結合して複合物を形成する抗体のように作用する任意の合成または遺伝子操作されたタンパク質を含む。例えば、抗体断片には、単離断片、重鎖および軽鎖の可変領域から構成される「Fv」断片、軽鎖および重鎖可変領域がペプチドリンカー（「ScFvタンパク質」）によって接続される組み換え一本鎖ポリペプチド分子、ならびに超可変領域を模倣するアミノ酸残基から構成される最小認識単位が含まれる。酸素結合抗体は、抗体とリンカーまたは化合物との間の結合が酸素原子を介して接合されるように化学的官能基を有する抗体である。同様に、窒素結合抗体は、抗体とリンカーまたは化合物との間の連結が窒素原子を介して接合されるように化学的官能基を有する抗体である。

10

20

30

40

50

【0113】

「塩基」は、本出願の文脈において、陽子を受け入れることができる孤立電子対を有する化合物である。塩基の非限定的な例としては、トリエチルアミン、金属水酸化物、金属アルコキシド、金属水素化物、または金属アルカンを挙げることができる。アルキルリチウムまたは有機リチウムは、式、 $\text{アルキル}(\text{C}_{1-2})-\text{Li}$ の化合物である。窒素塩基は、塩基が陽子を受け入れて正電荷を持つ種を形成することができる、アルキルアミン、ジアルキルアミノ、トリアルキルアミン、窒素含有ヘテロシクロアルカン、またはヘテロアレーンである。例えば、非限定的に、窒素塩基は、4,4-ジメチルピリジン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エン、ジイソプロピルエチルアミン、またはトリエチルアミンであり得る。金属アルコキシドは、接続点であった酸素原子が、余分の電子、故に金属イオンによって釣り合って荷電する負電荷を有する、アルコキシ基である。例えば、金属アルコキシドは、ナトリウムtert-ブトキシドまたはカリウムメトキシドであり得る。

【0114】

「リンカー」は、本出願の文脈において、1つまたは2つ以上の分子を本開示の化合物に接合するために使用され得る二価化学基である。一部の実施形態では、リンカーは、各端部に、1つまたは2つ以上の分子を本開示の化合物を接合するために使用される、カルボキシル、アミド、アミン、ヒドロキシ、メルカプト、アルデヒド、またはケトン等の反応性官能基を含有する。一部の非限定的な例では、nが1~1000である $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 、および $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-$ が、リンカーである。

【0115】

「アミン保護基」は、当該技術分野で十分に理解されている。アミン保護基は、分子の

何らかの他の部分を修飾する反応中のアミン基の反応性を防止する基であり、所望のアミンを生成するために容易に除去することができる。アミン保護基は、少なくとも、参照により本明細書に組み込まれる Greene and Wuts, 1999 中に見出すことができる。アミノ保護基の一部の非限定的な例には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、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、*o*-ニトロフェノキシアセチル、*m*-クロロブチリル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイル、4-ニトロベンゾイル、および同様のもの；ベンゼンスルホニル、*p*-トルエンズルホニル、および同様のものなどのスルホニル基；ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、*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*-ピフェニリル)-1-メチルエトキシカルボニル、*m*-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 (Boc)、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 (Alloc)、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエチルオキシカルボニル (Teoc)、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 (Fmoc)、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、フェニルチオカルボニル、および同様のものなどのアルコキシ-またはアリールオキシカルボニル基（保護されたアミンと共にウレタンを形成する）；ベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチル、および同様のものなどのアラキル基；ならびにトリメチルシリルおよび同様のものなどのシリル基が含まれる。加えて、「アミン保護基」は、一級アミン上の両方の水素原子が単一の保護基で置き換えられるように、二価保護基であることができる。かかる状況では、アミン保護基は、フタルイミド (phth) またはその置換された誘導体であることができ、「置換された」という用語は上で定義される通りである。一部の実施形態では、ハロゲン化フタルイミド誘導体は、テトラクロロフタルイミド (TCphth) であってもよい。

10

20

30

【0116】

「ヒドロキシル保護基」は、当該技術分野で十分に理解されている。ヒドロキシル保護基は、分子の何らかの他の部分を修飾する反応中のヒドロキシル基の反応性を防止する基であり、所望のヒドロキシルを生成するために容易に除去することができる。ヒドロキシル保護基は、少なくとも、参照により本明細書に組み込まれる Greene and Wuts, 1999 中に見出すことができる。ヒドロキシル保護基の一部の非限定的な例には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、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、*o*-ニトロフェノキシアセチル、*m*-クロロブチリル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイル、4-ニトロベンゾイル、および同様のものなどのアシル基；ベンゼンスルホニル、*p*-トルエンズルホニル、および同様のものなどのスルホニル基；ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、*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*-ピフェニリル)-1-メチルエトキシカルボニル、*m*-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*-

40

50

ブチルオキシカルボニル (B o c)、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 (A l l o c)、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル、2 - トリメチルシリルエチルオキシカルボニル (T e o c)、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 (F m o c)、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、フェニルチオカルボニル、および同様のものなどのアシルオキシ基；ベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチル、および同様のものなどのアラルキル基；ならびにトリメチルシリルおよび同様のものなどのシリル基が含まれる。

【 0 1 1 7 】

「チオール保護基」は、当該技術分野で十分に理解されている。チオール保護基は、分子の何らかの他の部分を修飾する反応中のメルカプト基の反応性を防止する基であり、所望のメルカプト基を生成するために容易に除去することができる。チオール保護基は、少なくとも、参照により本明細書に組み込まれる Greene and Wuts, 1999 中に見出すことができる。チオール保護基の一部の非限定的な例には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピパロイル、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、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、4 - ブロモベンゾイル、4 - ニトロベンゾイル、および同様のものなどのアシル基；ベンゼンスルホニル、p - トルエンズルホニル、および同様のものなどのスルホニル基；ベンジルオキシカルボニル (C b z)、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 - フェニリル) - 1 - メチルエトキシカルボニル、 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 (B o c)、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 (A l l o c)、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル、2 - トリメチルシリルエチルオキシカルボニル (T e o c)、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 (F m o c)、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、フェニルチオカルボニル、および同様のものなどのアシルオキシ基；ベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチル、および同様のものなどのアラルキル基；ならびにトリメチルシリルおよび同様のものなどのシリル基が含まれる。

【 0 1 1 8 】

「立体異性体」または「光学異性体」は、同じ原子が同じもう一方の原子に結合するが、これらの原子の三次元構成が異なる、所与の化合物の異性体である。「鏡像異性体」は、左手および右手のように互いの鏡像である、所与の化合物の立体異性体である。「ジアステレオ異性体」は、鏡像異性体ではない所与の化合物の立体異性体である。キラル分子は、立体中心または不斉中心とも称されるキラル中心を含有し、これは、任意の2つの基の交換により立体異性体をもたらされるように基を有する分子における、必ずしも原子である必要はない任意の点である。有機化合物中では、キラル中心は、典型的に、炭素、リン、または硫黄原子であるが、他の原子が有機および無機化合物中の立体中心であることも可能である。分子は複数の立体中心を有することができ、多くの立体異性体を付与する。立体異性が四面体不斉中心 (例えば、四面体炭素) に起因する化合物においては、仮定として可能な立体異性体の総数は 2^n を超過することはなく、ここで、n は四面体立体中心の数である。対称性を有する分子は、高い頻度で、可能である最大数より少ない立体異

10

20

30

40

50

性体を有する。鏡像異性体の50:50の混合物は、ラセミ混合物と称される。代替的に、鏡像異性体の混合物は、1つの鏡像異性体が50%を超える量で存在するように、鏡像異性体を富化させ得る。典型的には、鏡像異性体および/またはジアステレオマーは、当該技術分野で既知の技法を使用して分解または分離させることができる。立体化学が定義されていない任意の立体中心またはキラル軸については、その立体中心またはキラル軸は、そのR形態、S形態で、またはラセミおよび非ラセミ混合物を含むRおよびS形態の混合物として存在することができることが企図される。本明細書で使用される場合、「他の立体異性体を実質的に含まない」という語句は、組成物が、15%以下、より好ましくは10%以下、更により好ましくは5%以下、または最も好ましくは1%以下の別の立体異性体(複数可)を含有することを意味する。

10

【実施例】

【0119】

VI. 実施例

以下の実施例は、本発明の好ましい実施形態を示すために含まれる。当業者であれば、以下の実施例中で開示される技法は、発明者らによって発見された技法が本発明の実施において十分に機能し、そのため、その実施に好ましい様式であると見なすことができる技法を表すことを理解するはずである。しかしながら、当業者は、本開示を考慮して、多くの変更が開示される特定の実施形態において成され得、それでも本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく同様または類似の結果を得ることができることを理解するはずである。

20

【0120】

実施例1 - ツブリシン類似体の合成

ツブリシン構造のペプチド性質は、 N^{14} -デスアセトキシツブリシンH (Tb1)の事例について例示される図3に示される三重アミド結合カップリングに基づく合成方法を明確に示す。このため、三重アミド結合切断は、図3aに示されるように、Mep (N-メチル-D-ピペコリン酸)、Ile (L-イソロイシン)、Tuv (ツバリン)、およびTup (ツプフェニルアラニン)という断片をもたらす。しかしながら、ツブリシン分子の最も興味深い切断は、チアゾール系(B)とのアルデヒド(A)のC-H活性化カップリング(C10-C11結合)に基づき、不斉還元が標的分子の所望の構造モチーフに対応するチアゾリルアルコール(D)に繋がり得るチアゾリルケトン(C)をもたらすものである(図3B)。

30

【0121】

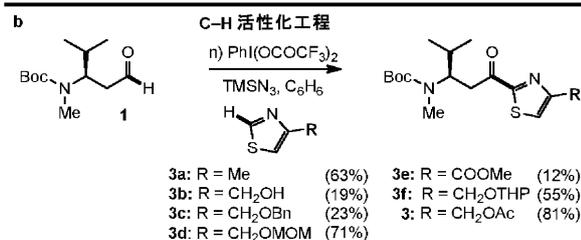
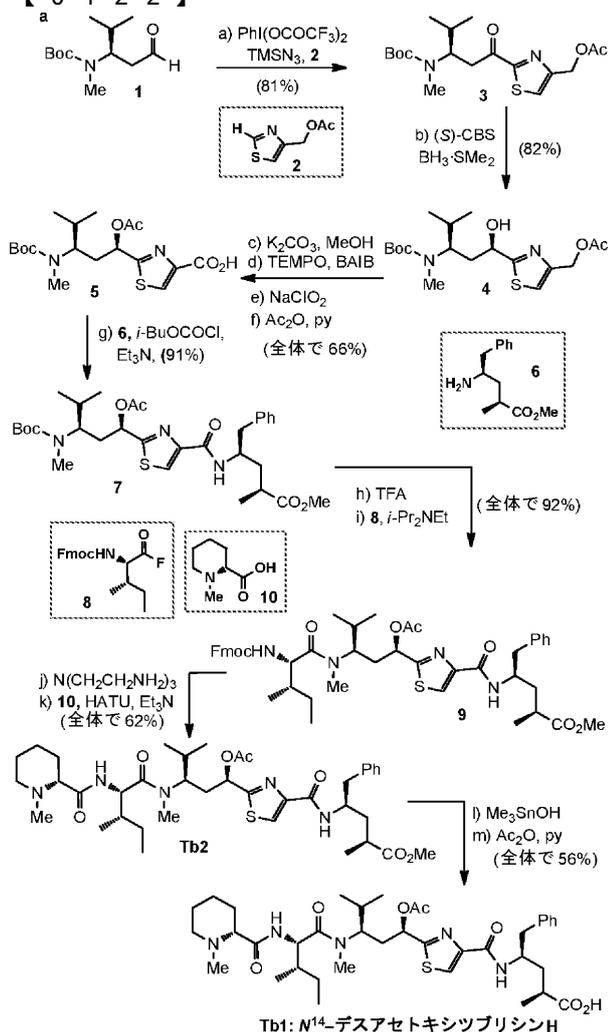
スキーム1は、既知であり容易に利用可能であるアルデヒド1(マルチグラム量の(S)-Boc-パリンから調製)(Sohtome, et al., 2010, In, et al., 2007)から開始する、 N^{14} -デスアセトキシツブリシンH (Tb1)のスリム化した全合成を概説する。このため、アルデヒド1の好適なチアゾリル部分とのC-H活性化に基づくカップリングの端的な最適化研究(2、2a~f、スキーム1b)は、チアゾリルアセテート2がこの反応に好適な基質として最良の働きをするという発見に繋がり、これまでに報告されている条件[PhI(OCOCF₃)₂、TMSN₃](Matcha, et al., 2014, Khemnar, et al., 2014, Chatgililoglu, et al., 1999, Yeung, et al., 2011)下で、収率81%でカップリング生成物のケトン3を提供した。次に、BH₃·SMe₂の存在下での(S)-CBSによるチアゾリルケトン3の還元(Corey, et al., 1987, Deloux and Srebniak, 1993, Corey and Helal, 1998)により、アルコール4が、クロマトグラフィー精製後に単一のジアステレオ異性体として収率82%で生成された。ヒドロキシ化合物4のアセトキシカルボン酸5への合成を、脱アセチル化(K₂CO₃、MeOH)、第一級アルコール(TEMPO、BAIB、その後NaClO₂)の選択的酸化、および結果として得られた第二級アルコールのアセチル化(Ac₂O、py)を伴うシーケンスによって全収率66%で達成した。i-BuOCOC1およびEt₃Nの存在下でのカルボン酸5およ

40

50

びアミノエステル6のカップリング(Shankar, et al., 2011)によりアミド7をもたらした(収率91%)。スキーム1aに示すように、Boc基を後の化合物(TFA)から切断し、結果として得られたアミンを酸フッ化物8(Wipf and Wang, 2007)とカップリングして、ペプチド9(*i*-Pr₂NEt、92%)を得た。9[N(CH₂CH₂NH₂)₃]からのFmoc保護基の除去、続くそのように生成したアミンの*N*-メチル-(*D*)-ピペコリン酸(10)とのカップリングにより、ツブリシンHメチルエステル(Tb2、全収率62%)をもたらし、これの*N*¹⁴-デスアセトキシツブリシンH(Tb1)への変換は、スキーム1aに示すように、Me₃SnOHによる連続した処理(Nicolaou, et al., 2005)(メチルエステルとアセテートとの両方の切断)および再アセチル化(Ac₂O、py)/水によるワークアップ(aqueous work-up)(全収率56%)を必要とした。

【0122】



スキーム1. *N*¹⁴-デスアセトキシツブリシンH(Tb1)およびそのメチルエステル(Tb2)の全合成。試薬および条件: a. (a) 1(2.0等量)、2(1.0等量)、TMSN₃(2.0等量)、PIFA(2.0等量)、ベンゼン、23、16時間;その後、1(2.0等量)、TMSN₃(2.0等量)、PIFA(2.0等量)、23、12時間、81%、(b) (S)-CBS(0.2等量)、BH₃·SMe₂(1

10

20

30

40

50

. 0 等量)、0 23、18時間、82%、(C) K_2CO_3 (4.0等量)、MeOH、23、3時間、93%、(d) TEMPO (0.1等量)、BAIB (1.0等量)、 CH_2Cl_2 、23、16時間、96%、(e) $NaClO_2$ (5.0等量)、 $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (12等量)、2-メチル-2-ブテン (7.5等量)、t-BuOH、THF、 H_2O 、23、12時間、(f) Ac_2O (3.2等量)、py (3.5等量)、 CH_2Cl_2 、0 23、15時間、2工程について74%、(g) i-BuOCOC1 (2.0等量)、 Et_3N (4.0等量)、THF、-20、30分;その後、6 (2.1等量)、-20 23、24時間、91%、または6 (1.5等量)、HATU (3.0等量)、 Et_3N (6.0等量)、DMF、0 23、18時間、74%、(h) TFA (45等量)、 CH_2Cl_2 、0 23、3時間、(i) 8 (4.0等量)、i-Pr₂NEt (6.0等量)、DMF、0 23、18時間、2工程について92%、(j) $N(CH_2CH_2NH_2)_3$ (16等量)、 CH_2Cl_2 、0 23、3時間、(k) 10 (3.0等量)、HATU (3.0等量)、 Et_3N (6.0等量)、DMF、0 23、24時間、2工程について62%、(l) Me_3SnOH (20等量)、1,2-ジクロロエタン、還流、12時間、(m) Ac_2O (4.0等量)、py、0 23、12時間、2工程について56%、b.C-H/C-Hカップリングに関するチアゾール基質のスクリーニング: (n) 1 (2.0等量)、2 (1.0等量)、 $TMSN_3$ (2.0等量)、PIFA (2.0等量)、ベンゼン、23、16時間;その後、1 (2.0等量)、 $TMSN_3$ (2.0等量)、PIFA (2.0等量)、23、12時間、収率12~81%。THF = テトラヒドロフラン; TFA = トリフルオロ酢酸; TMS = トリメチルシリル; PIFA = フェニルヨウ素 (III) ビス (トリフルオロアセテート); TEMPO = 2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ; BAIB = ビス (アセトキシ) ヨードベンゼン; DMF = ジメチルホルムアミド; HATU = 1-[ビス (ジメチルアミノ) メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート; (S)-CBS = (S)-(-)-メチル-CBS-オキサザボロリジン; Boc = tert-ブチル1オキシカルボニル; Fmoc = フルオレニルメチルオキシカルボニル; py = ピリジン; Ac = アセチル; TBS = tert-ブチルジメチルシリル; THP = テトラヒドロピラン-2-イル; Bn = ベンジル; MOM = メトキシメチル。

10

20

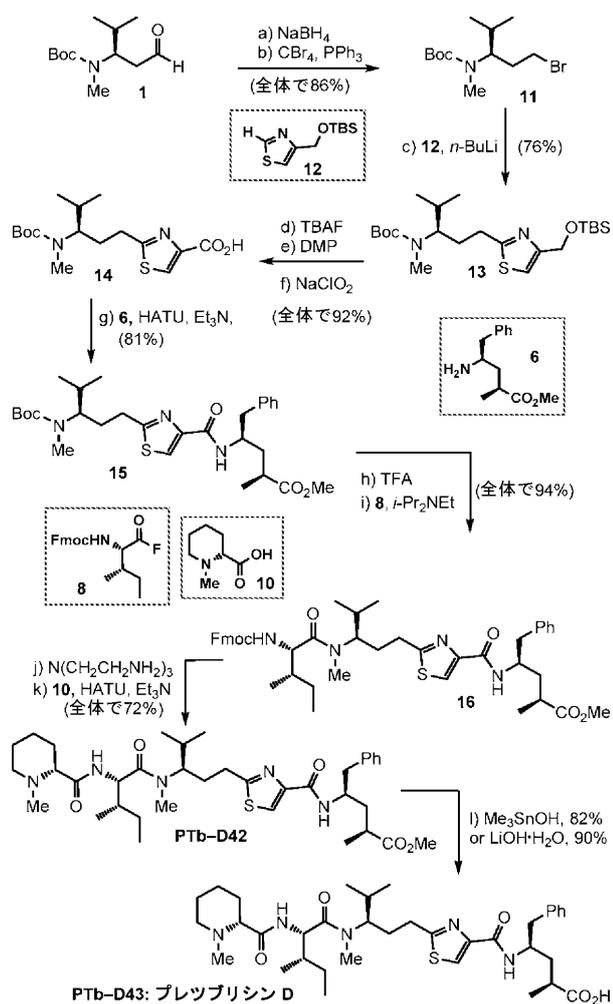
30

40

【0123】

スキーム2は、既知のアルデヒド1 (Sohtome, et al., 2010, In, et al., 2007) から開始するプレツプリシンD (PTb-D43) 全合成を概説する。アルデヒド1の $NaBH_4$ による還元、その後の CBR_4 および PPh_3 を使用する結果として得られたアルコールの臭素化は、全収率86%で臭化物11を提供した。n-BuLiの存在下でのチアゾールTBS-エーテル12の臭化物11とのカップリングにより、収率76%で生成物13を得た。化合物13のカルボン酸14への合成を、脱シリル化 (TBAF) および結果として得られたアルコールの酸化 (DMP、その後、 $NaClO_2$) によって全収率92%で達成した。HATUおよび Et_3N の存在下でのカルボン酸14のアミノエステル6とのカップリング (Shankar, et al., 2011) は、アミド15をもたらした (収率81%)。後の化合物 (TFA) からのBoc基除去、続く結果として得られたアミンの酸フッ化物8とのカップリング (Wipf and Wang, 2007) は、スキーム2に示すように、ペプチド16 (i-Pr₂NEt、94%) を提供した。16 [$N(CH_2CH_2NH_2)_3$] からのFmoc保護基の除去および結果として得られたアミンのN-メチル-(D)-ピペコリン酸 (10) とのカップリングは、プレツプリシンD類似体 (PTb-D42、全収率72%) を提供し、これのプレツプリシンD (PTb-D43) への変換は、スキーム2に示すように、 Me_3SnOH (Nicolaou, et al., 2005) (収率82%) またはLiOH (収率90%) によって達成した。

【0124】



10

20

スキーム 2 . プレツプリシン D (PTb - D 4 3) およびそのメチルエステル (PTb - D 4 2) の全合成。試薬および条件： (a) NaBH₄ (1 . 5 等量)、MeOH、0 2 3 、 1 時間、 9 2 %、 (b) CBr₄ (2 . 0 等量)、PPh₃ (2 . 0 等量)、0 1 0 、 1 時間、 8 0 %、 (c) 1 2 (1 . 1 等量)、n - BuLi (1 . 2 等量 ; 3 0
ヘキサン中 2 . 6 M)、THF、 - 7 8 0 、 3 時間、 7 6 %、 (d) TBAF (2 . 0 等量 ; THF 中 1 M)、THF、 0 、 1 時間、 9 4 %、 (e) DMP (1 . 5 等量)、CH₂Cl₂、 2 3 、 1 時間、 9 0 %、 (f) NaClO₂ (5 . 4 等量)、NaH₂PO₄ · H₂O (1 2 等量)、2 - メチル - 2 - ブテン (7 . 5 等量)、t - BuOH、THF、H₂O、 2 3 、 1 時間 ; 9 2 %、 (g) 6 (1 . 5 等量)、HATU (3 . 0 等量)、Et₃N (6 . 0 等量)、DMF、 0 2 3 、 1 8 時間、 8 1 %、 (h) TFA (4 5 等量)、CH₂Cl₂、 2 3 、 2 時間、 (i) 8 (4 . 1 等量)、i - Pr₂NEt (6 . 2 等量)、DMF、 0 2 3 、 1 8 時間、 2 工程について 9 4 %、 (j) N (CH₂CH₂NH₂)₃ (1 6 等量)、CH₂Cl₂、 0 2 3 、 2 時間、 (k) 1 0 (3 . 0 等量)、HATU (3 . 0 等量)、Et₃N (6 . 0 等量)、DMF、 0 2 3 、 2 4 時間、 2 工程について 7 2 %、 (l) Me₃SnOH (2 0 等量)、1 , 2 - ジクロロエタン、還流、 1 2 時間、 8 2 %、または LiOH · H₂O (5 . 0 等量)、THF、H₂O、 2 3 、 2 4 時間、 9 0 %。TBAF = テトラ - n - ブチルアンモニウムフッ化物 ; DMP = デス - マーチンペルヨージナン。

30

40

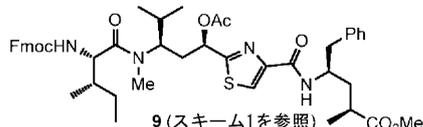
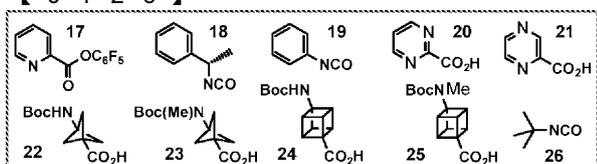
【 0 1 2 5 】

利用可能なトリペプチド Fmoc 誘導体 9 (スキーム 1) の実用的かつ効率的な合成を受けて、分子の「左側」 (M e p) で異なるアミノ酸残基を用いた、設計したツプリシン類似体 Tb 3 ~ Tb 1 0、Tb 3 4、Tb 3 5 (構造については図 2 A を参照) の構築へのその適用に目を向けた。これらの類似体に必要とされる構成要素 (1 7 ~ 2 6、スキーム 3) を記載のように調製した。9 [N (CH₂CH₂NH₂)₃] からの Fmoc 保護

50

基の除去、続く結果として得られたアミンのカルボン酸 20 ~ 25、エステル 17、ならびにイソシアネート 18、19、および 26 とのカップリングは、対応するテトラペプチドを提供し、この官能基の適切な操作により、スキーム 3 に概説するように収率 46 ~ 90% の範囲で、標的指向化したツプリシン類似体 (Tb3 ~ Tb10、Tb34、および Tb35) がもたらされた。

【0126】



a) $N(CH_2CH_2NH_2)_3$
b) 17~26 とのカップリング および官能化 (全体で 46-90%)

Tb3-Tb10, Tb34, Tb35, 図 2A

スキーム 3 . N¹⁴-デアセトキシツプリシン H 類似体 Tb3 ~ Tb10、Tb34、および Tb35 の合成。試薬および条件：(a) $N(CH_2CH_2NH_2)_3$ (1.6 等量)、 CH_2Cl_2 、0 ~ 23、3 時間、(b) 17 (6.0 等量)、DMF、0 ~ 23、24 時間、Tb3 に対する 2 工程について 58%；または 18 もしくは 19 もしくは 26 (6.0 等量)、 $i-Pr_2NEt$ (6.0 等量)、 CH_2Cl_2 、0 ~ 23、24 時間、Tb4 に対する 2 工程について 80%、Tb5 に対する 2 工程について 74%、Tb6 に対する 2 工程について 83%；または 22 もしくは 24 もしくは 23 および 25 (1.5 等量)、HATU (1.3 等量)、HOAt (1.3 等量)、 $i-Pr_2NEt$ (3.0 等量)、DMF、0 ~ 23、24 時間、Boc 保護 Tb7 に対する 2 工程について 48%、Boc 保護 Tb9 に対する 2 工程について 52%、Boc 保護 Tb8 に対する 2 工程について 46%、および Boc 保護 Tb10 に対する 2 工程について 52%；その後、TFA (3.0 等量)、 CH_2Cl_2 、0 ~ 23、12 時間、Tb8 について 90%、Tb10 について 66%；その後、Ac₂O (1.0 等量)、py、0 ~ 23、12 時間、Tb7 に対する 2 工程について 56%、Tb9 に対する 2 工程について 55%；または 20 もしくは 21 (3.0 等量)、HATU (3.0 等量)、 Et_3N (6.0 等量)、DMF、0 ~ 23、24 時間、Tb34 に対する 2 工程について 79%、Tb35 に対する 2 工程について 77%。

【0127】

「右端」アミノ酸 (Tup) が異なるアミノ酸残基で置換されたツプリシン類似体 Tb11 ~ Tb16 (構造については図 2A を参照) を、スキーム 4 で概説するように、非天然アミノ酸誘導体 5 (スキーム 1 を参照)、ならびに構成要素 17、27、および 28 (スキーム 4、実施例 3 に記載のように合成) から 3 つの連続したペプチドカップリング反応によって合成した。このため、5 を、HATU および HOAt の存在下で、それぞれ、キュバン (29) (Nicolaou, et al., 2015; Wlochall, et al., 2014; Falkiner, et al., 2013; Ingalsbe, et al., 2010; Stepan, et al., 2012; Patzel, et al., 2004) またはピシクロペンタン-メチルエステルアミン (30) (Nicolaou, et al., 2015; Wlochall, et al., 2014; Falkiner, et al., 2013; Ingalsbe, et al., 2010; Stepan, et al., 2012; Patzel, et al., 2004) のいずれかとカップリングすること (更なる詳細については実施例 3 を参照) により、それぞれ、ジペプチド 31 (収率 55%) および 32 (収率 54%) を得た。そのように形成したジペプチドを TFA に露出させることで Boc 基の除去をもたらし、対応するアミンを

10

20

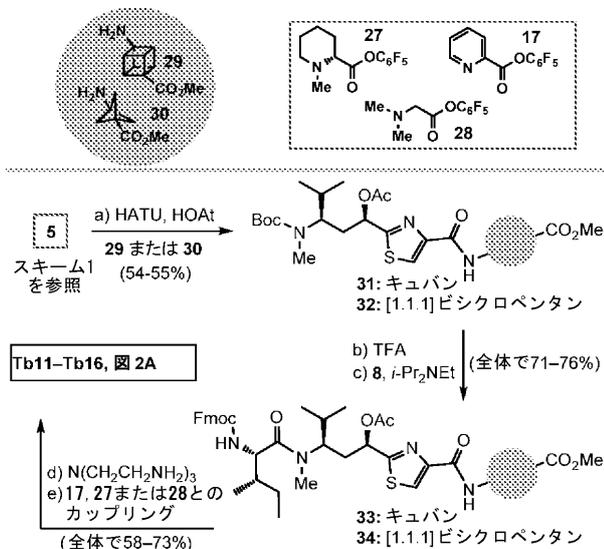
30

40

50

得て、これをDMF中の*i*-Pr₂NEtの存在下で酸フッ化物8とカップリングすることで、トリペプチド33(全収率76%)および34(全収率71%)を形成した。最後に、33および34からのFmoc基の除去[N(CH₂CH₂NH₂)₃]、続く結果として得られたアミンのペンタフルオロフェニルエステル17、27、および28とのカップリングにより、スキーム4に示すように、ツプリシン類似体Tb11~Tb16(全収率58~73%)を得た。

【0128】



スキーム4. ツプリシン類似体Tb11~Tb16の合成。試薬および条件：(a) 29または30(1.5等量)、HATU(1.3等量)、HOAt(1.3等量)、*i*-Pr₂NEt(4.0等量)、DMF、23、24時間、31に対して55%、32に対して54%、(b) TFA(45等量)、CH₂Cl₂、23、18時間、(c) 8(4.0等量)、*i*-Pr₂NEt(6.0等量)、DMF、23、24時間、33に対する2工程について76%、34に対する2工程について71%、(d) N(CH₂CH₂NH₂)₃(16等量)、CH₂Cl₂、23、3時間、(e) 17または27または28(6.0等量)、DMF、0 23、24時間、2工程について58~73%。(Tb11-Tb16、更なる詳細については実施例3を参照)。HOAt = 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール。

【0129】

スキーム5は、チアゾール部分の代わりに、キュバンおよび[1.1.1]ビシクロペンタンの強固な官能基を保有する類似体Tb17~Tb19の合成を概説する。このため、アミノエステル29(Nicolaou, et al., 2015; Wlochall, et al., 2014; Falkiner, et al., 2013; Ingalsbe, et al., 2010; Stepan, et al., 2012; Patzel, et al., 2004)および30(Nicolaou, et al., 2015; Wlochall, et al., 2014; Falkiner, et al., 2013; Ingalsbe, et al., 2010; Stepan, et al., 2012; Patzel, et al., 2004)を4つの残留アミノ酸残基35、6、8、およびN-メチル-(D)-ピペコリン酸(10)、ならびにN,N-ジメチルグリシン36とカップリングして、スキーム5に示すように、所望のN¹⁴-デスアセトキシツプリシン誘導体Tb17、Tb18、およびTb19を、それぞれ全収率75%、58%、および72%で得た。

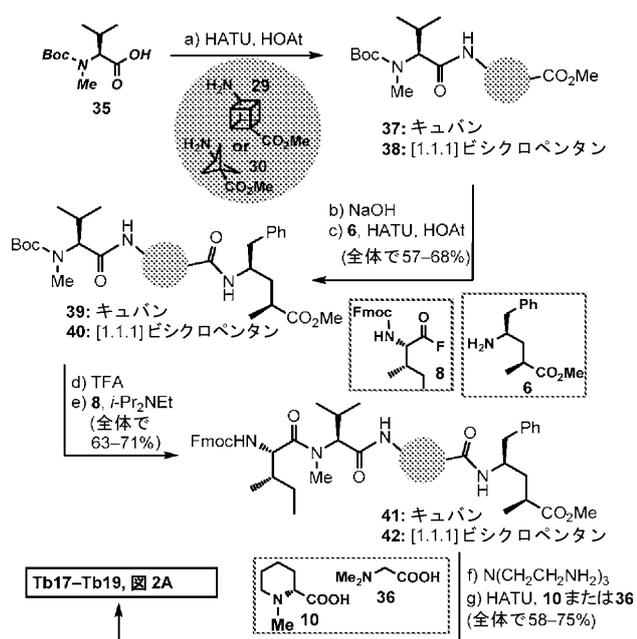
【0130】

10

20

30

40



10

スキーム5．ツプリシン類似体Tb17～Tb19の合成。試薬および条件：(a) 29または30(1.2等量)、HATU(1.5等量)、HOAt(0.1等量)、Et₃N(8.0等量)、DMF、0℃、4時間、(b) 1MのNaOH(水溶液)(2.3等量)、THF、23℃、11時間、(c) 6(1.0等量)、HATU(1.2等量)、HOAt(0.1等量)、Et₃N(6.5等量)、DMF、0℃、15時間、39に対する3工程について57%、40に対する3工程について68%、(d) TFA(45等量)、CH₂Cl₂、23℃、12時間、(e) 8(3.0等量)、*i*-Pr₂NEt(6.0等量)、DMF、0℃、24時間、41に対する2工程について63%、42に対する2工程について71%、(f) N(CH₂CH₂NH₂)₃(16等量)、CH₂Cl₂、0℃、3時間、(g) N-メチル-D-ピペコリン酸(10、6.0等量)またはN,N-ジメチルグリシン(36、6.0等量)、HATU(6.0等量)、Et₃N(6.5等量)、DMF、0℃、12時間、Tb17に対する2工程について75%、Tb18に対する2工程について58%、およびTb19に対する2工程について72%。

20

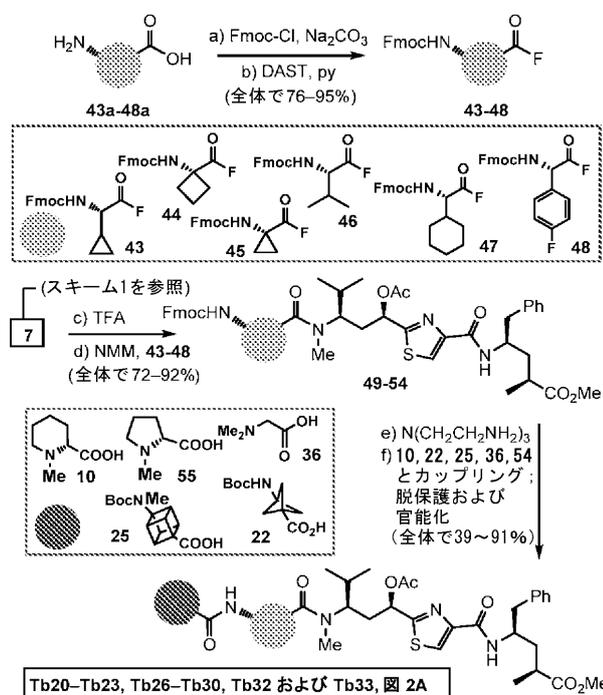
30

【0131】

スキーム6は、N-Me-ピペコリン酸およびイソロイシン残基の代わりに様々な組み合わせの構造モチーフを組み込むツプリシン類似体Tb20～Tb23、Tb26～Tb30、Tb32、およびTb33の合成を概説する。これらの合成は、ジペプチド7(スキーム1を参照)のBoc基の除去によって始まり、これをFmoc保護酸フッ化物43～48[FmocClおよびDASTへの連続的な露出によってそれらのアミノ酸対応物(43a～48a)(Wipf and Wang, 2007)から調製(2工程について収率76～95%)、スキーム6(上部)参照]とカップリングして、トリペプチド49～54(2工程について収率72～92%)を得た。これはスキーム6に示す通りである(更なる詳細については実施例3を参照)。これらの中間体からのFmoc基[N(CH₂CH₂NH₂)₃]の切断、続く構成要素10、22、25、36、および55とのカップリング、ならびに結果として得られた生成物の更なる標準的な合成により、ツプリシン類似体Tb20～Tb23、Tb26～Tb30、Tb32、およびTb33(全収率39～91%)がもたらされた。

40

【0132】



10

スキーム6. ツブリシン類似体 Tb20~Tb23、Tb26~Tb30、Tb32、
 および Tb33 の合成。試薬および条件：(a) Fmoc-Cl (1.1 等量)、 Na_2CO_3 (2.5 等量)、 H_2O 、1, 4-ジオキサン、23、6 時間、(b) DAST (1.2 等量)、py (1.0 等量)、 CH_2Cl_2 、23、1 時間、2 工程について 43~48 に対して 76~95%、(c) TFA (4.5 等量)、 CH_2Cl_2 、23、12 時間、(d) 43~48 (4.0 等量)、NMM (8.0 等量)、DMF、23、18 時間、2 工程について 72~92%、(e) $N(CH_2CH_2NH_2)_3$ (1.6 等量)、 CH_2Cl_2 、0 23、3 時間、(f) N-メチル-(D)-ピペコリン酸 (10) (2.0 等量) または N,N-ジメチルグリシン (36、1.5 等量) または 22 (1.5 等量) または 25 (1.5 等量) または 55 (1.5 等量)、HATU (1.3 等量)、HOAt (1.3 等量)、NMM (3.0 等量)、DMF、23、24 時間、Tb20 に対する 2 工程について 49%；続いて、 Me_3SnOH (20 等量)、1,2-ジクロロエタン、還流、12 時間；次に、 Ac_2O (4.0 等量)、py、0 23、12 時間、Tb30 に対する 2 工程について 54%；Tb21 に対する 2 工程について 39%、Boc 保護 Tb22 に対する 2 工程について 49%；次に、TFA (30.0 等量)、 CH_2Cl_2 、23、12 時間；次に、 Ac_2O (10 等量)、py、23、6 時間、Tb22 に対する 2 工程について 91%；Boc 保護 Tb23 に対する 2 工程について 47%；次に、TFA (30 等量)、 CH_2Cl_2 、23、12 時間、Tb23 に対して 73%；Tb26 に対する 2 工程について 85%、Tb27~Tb29 に対する 2 工程について 76~81%、Tb32~Tb33 に対する 2 工程について 75~80%。
 DAST = ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド；NMM = N-メチルモルホリン。

20

30

40

【0133】

「右端」アミノ酸残基 (Tup)、イソロイシン (Ile)、および「左端」(Mep) が、それぞれ、56、43、および 10 または 55 で置き換えられたツブリシン類似体 Tb24 および Tb25 (構造については図 2A を参照) (スキーム7)。このため、HATU の存在下での 5 の 56 とのカップリングにより、ジペプチド 57 (収率 93%) を得た。そのように形成したジペプチドを TFA に露出させることで Boc 基の除去をもたらし、対応するアミンを得て、これを DMF 中の $i-Pr_2NEt$ の存在下で酸フッ化物 43 とカップリングすることで、トリペプチド 58 (全収率 85%) を形成した。最後に、58 からの Fmoc 基の除去 [$N(CH_2CH_2NH_2)_3$]、続く HATU 条件下での結果として得られたアミンの N-メチル-(D)-ピペコリン酸 (10) または 55 のカップリングにより、スキーム7に示すように、ツブリシン類似体 Tb24 (収率 82%) お

50

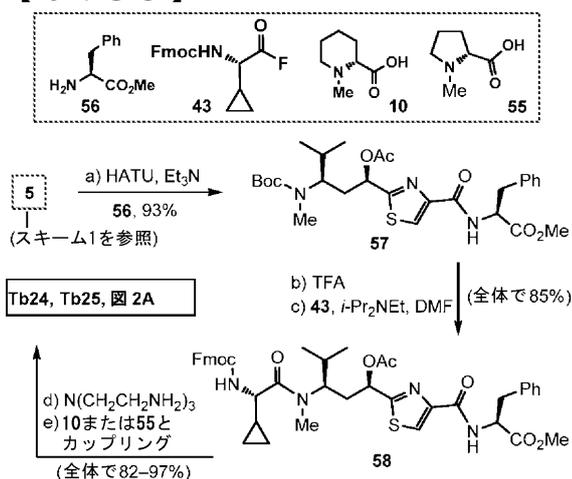
よび T b 2 5 (収率 9 7 %) を得た。

【 0 1 3 4 】

「右側」アミド結合がヒドラジド結合によって置き換えられたツブリシン類似体 T b 3 1 を、スキーム 8 に示すシーケンスによってアミノ酸誘導体 5 (スキーム 1) から合成した。このため、5 をそのメチルエステル (5 9、T M S C H N₂、収率 7 3 %) に変換し、そこから、まず B o c 基 (T F A) を除去し、次に結果として得られたアミンを酸フッ化物断片 4 3 とカップリングすることによって、ジペプチド 6 0 に変換した (*i*-P r₂ N E t、全収率 7 5 %)。後者を [N (C H₂ C H₂ N H₂)₃] で処理して F m o c 基を切断し、結果として得られたアミンを N - メチル - (D) - ピペコリン酸とカップリングして (1 0、H A T U、E t₃ N、全収率 8 2 %) トリペプチド 6 1 を得た。トリペプチド 6 1 をそのカルボン酸対応物 (6 2、M e₃ S n O H (N i c o l a o u , e t a l . , 2 0 0 5) ; A c₂ O - p y、全収率 7 5 %) に変換した。次に、この化合物をそのペンタフルオロフェニルエステル C₆ F₅ O H、D I C) に移し、後者をヒドラジン誘導体 6 3 (V i r e t , e t a l . , 1 9 8 7) と *i*-P r₂ N E t の存在下でカップリングして、ツブリシン類似体 T b 3 1 (全収率 7 3 %) を得た。

10

【 0 1 3 5 】

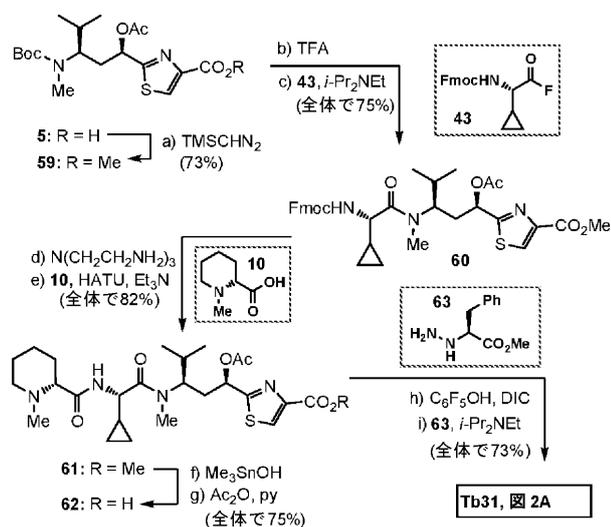


20

スキーム 7 . ツブリシン類似体 T b 2 4 および T b 2 5 の合成。試薬および条件 : (a) 5 6 (1 . 5 等量)、H A T U (3 . 0 等量)、E t₃ N (6 . 0 等量)、D M F、2 3、1 8 時間、9 3 % ; b) T F A (4 5 等量)、C H₂ C l₂、0 2 3、6 時間、(c) 4 3 (4 . 0 等量)、*i*-P r₂ N E t (5 . 0 等量)、D M F、0 2 3、1 8 時間、2 工程について 8 5 %、(d) N (C H₂ C H₂ N H₂)₃ (1 6 等量)、C H₂ C l₂、0 2 3、3 時間、(e) N - メチル - (D) - ピペコリン酸 (1 0) (2 . 0 等量) または (5 5) (2 . 0 等量)、H A T U (1 . 5 等量)、E t₃ N (3 . 0 等量)、D M F、0 2 3、2 4 時間、T b 2 4 に対する 2 工程について 8 2 %、T b 2 5 に対する 2 工程について 9 7 %。

30

【 0 1 3 6 】

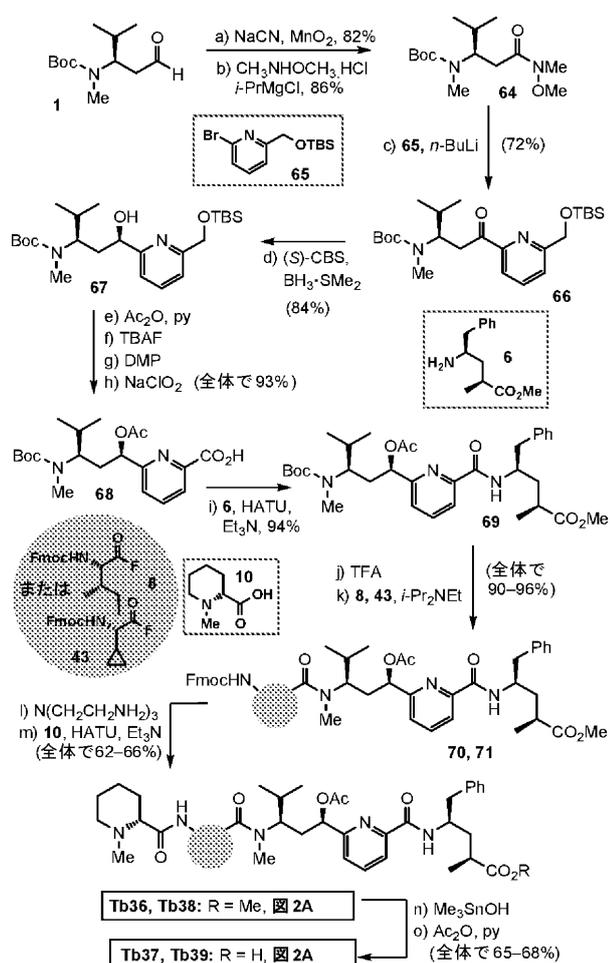


10

20

スキーム 8 . ヒドラジンツプリシン類似体 Tb 3 1 の合成。試薬および条件：(a) T M S C H N ₂ (E t ₂ O 中 2 M 、 1 . 2 等 量) 、 ト ル エ ン : メ タ ノ ー ル (3 : 2) 、 2 3 、 3 0 分 、 7 3 % 、 (b) T F A (4 5 等 量) 、 C H ₂ C l ₂ 、 0 2 3 、 1 2 時 間 、 (c) 4 3 (4 . 0 等 量) 、 *i* - P r ₂ N E t (6 . 0 等 量) 、 D M F 、 0 2 3 、 1 8 時 間 、 2 工 程 に つ い て 7 5 % 、 (d) N (C H ₂ C H ₂ N H ₂) ₃ (1 6 等 量) 、 C H ₂ C l ₂ 、 0 2 3 、 3 時 間 、 (e) 1 0 (1 . 5 等 量) 、 H A T U (1 . 5 等 量)

【 0 1 3 7 】



10

20

スキーム 9 . ツブリシン類似体 Tb 3 6 ~ Tb 3 の合成。試薬および条件：(a) Na CN (2 . 0 等量)、Mn O₂ (1 7 等量)、Me OH、0 2 3 、 2 4 時間、8 2 %、(b) CH₃ NH O CH₃ · HCl (2 . 1 等量)、*i* - Pr Mg Cl (4 . 0 等量)、THF、- 2 0 0 、 3 時間、8 6 %、(c) *n* - Bu Li (ヘキサン中 2 . 5 mol、1 . 4 4 等量)、6 5 (1 . 2 等量)、THF、- 7 8 - 5 0 、 3 時間、7 2 %、(d) (S) - CBS (0 . 1 等量)、BH₃ · SMe₂ (1 . 0 等量)、0 2 3、2 4 時間、8 4 %、(e) Ac₂ O (3 . 0 等量)、Et₃ N (4 等量)、0 2 3、2 時間、9 3 %、(f) TBAF (THF 中 1 M 溶液、2 . 0 等量)、THF、0 2 3、3 0 分、9 6 %、(g) DMP (1 . 5 等量)、CH₂ Cl₂、2 3、1 時間、8 9 %、(h) Na Cl O₂ (5 . 4 等量)、Na H₂ P O₄ · H₂ O (1 2 等量)、2 - メチル - 2 - ブテン (7 . 5 等量)、*t* - Bu OH、THF、H₂ O、2 3、1 時間、9 5 %、(i) 6 (1 . 5 等量)、HATU (3 . 0 等量)、Et₃ N (6 . 0 等量)、DMF、0 2 3、2 4 時間、9 4 %、(j) TFA (4 5 等量)、CH₂ Cl₂、0 2 3、2 時間、(k) 8 または 4 3 (4 . 0 等量)、*i* - Pr₂ NEt (6 . 0 等量)、DMF、0 2 3、1 8 時間、7 0 に対する 2 工程について 9 6 %、7 1 に対する 2 工程について 9 0 %、(l) N (CH₂ CH₂ NH₂)₃ (1 6 等量)、CH₂ Cl₂、0 2 3、3 時間、(m) 1 0 (1 . 5 等量)、HATU (1 . 5 等量)、Et₃ N (3 . 0 等量)、DMF、0 2 3、2 4 時間、Tb 3 6 に対する 2 工程について 6 2 %、Tb 3 8 に対する 2 工程について 6 6 %、(n) Me₃ Sn OH (2 0 等量)、1, 2 - ジクロロエタン、還流、1 2 時間、(o) Ac₂ O (4 . 0 等量)、py、0 2 3、1 2 時間、Tb 3 7 に対する 2 工程について 6 5 %、Tb 3 9 に対する 2 工程について 6 8 %。

30

40

【 0 1 3 8 】

スキーム 9 は、チアゾール部分がピリジン構造モチーフ (Tu v アミノ酸単位内) およびいくつかの異なるイソロイシン置換で置き換えられたツブリシン類似体 Tb 3 6 ~ Tb 3

50

9の合成を示す。アルデヒド1 (Sohtome, et al., 2010, In, et al., 2007)を、メチルエステル形成 (NaCN、MnO₂、MeOH、収率82%)、次にMeNH₂・HClおよび*i*-PrMgCl (収率86%)との反応を伴うシーケンスによってワインレブアミド64に変換した。64とプロモピリジン65 (調製については実施例3を参照)のリチオ誘導体とのカップリングによりケトン66 (収率72%)を得て、これを(S)-CBSおよびBH₃・SMe₂によって不斉還元して、ヒドロキシ化合物67 (収率84%)にした。後の化合物を、アセチル化 (Ac₂O、py)、脱シリル化 (TBAF)、および酸化 (DMP; NaClO₂)を伴うシーケンスによって全収率93%でアセトキシカルボン酸68に合成した。68とアミノメチルエステル6とのカップリングによりジペプチド69 (収率94%)を得て、これをBoc基切断 (TFA)することによって、対応する第2のアミンを導き、これを酸フッ化物断片8および43とカップリングして、それぞれ、トリペプチド70および71を得た (全収率90~96%)。Fmoc[N(CH₂CH₂NH₂)₃]をHATU条件下で後者の中間体D-ピペコリン酸(10)から除去することで、それぞれ、ツプリシン類似体Tb36およびTb38 (収率62~66%)を得た。後者を、スキーム9に示すように、Me₃SnOH (Nicolaou, et al., 2005) (メチルエステルおよび酢酸塩部分の切断)およびAc₂O、py (ヒドロキシ基の再アセチル化)の連続的な作用によって、それぞれ、それらのカルボン酸対応物Tb37およびTb39に、全収率65~68%で変換した。

10

20

30

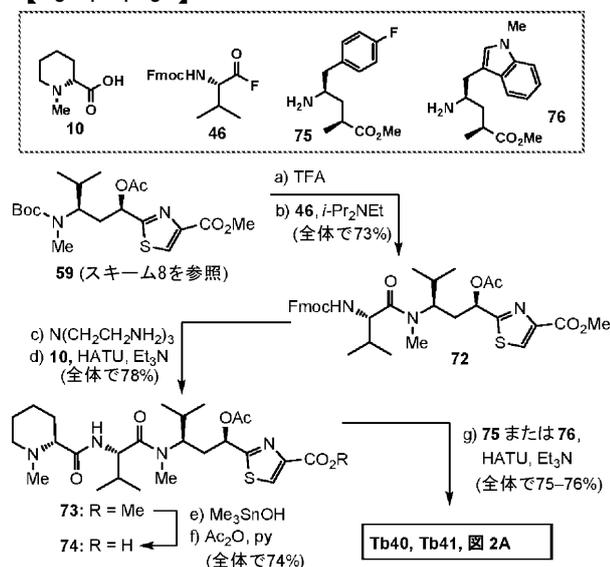
40

50

【0139】

スキーム10に示すように、「右端」アミノ酸残基(Tup)およびイソロイシンが、それぞれ、75または76および46によって表される構造モチーフで代置されているツプリシン類似体Tb40およびTb41 (構造については図2Aを参照)。このため、59 (TFA)からのBoc基の除去、続くDMF中の*i*-Pr₂NEtの存在下での結果として得られたアミンの46とのカップリングにより、ジペプチド72 (全収率73%)の形成をもたらした。後者を[N(CH₂CH₂NH₂)₃]で処理してFmoc基を切断し、結果として得られたアミンをN-メチル-(D)-ピペコリン酸とカップリングして(10、HATU、Et₃N、全収率78%)トリペプチド73を得た。次に、ペプチド73をそのカルボン酸対応物に変換した(74、Me₃SnOH; Ac₂O-py、全収率74%)。最後に、HATU条件下での74の75または76とのカップリングにより、スキーム10に記載のように、ツプリシン類似体Tb40 (収率75%)およびTb41 (収率76%)を得た (更なる詳細については実施例3を参照)。

【0140】



スキーム10. ツプリシン類似体Tb40およびTb41の合成。試薬および条件: (a) TFA (45等量)、CH₂Cl₂、0-23、12時間、(b) 46 (4.0等

量)、 i -Pr₂NEt (6.0 等量)、DMF、0.23、18 時間、2 工程について 73%、(C)N(CH₂CH₂NH₂)₃ (16 等量)、CH₂Cl₂、0.23、3 時間、(d)10 (1.5 等量)、HATU (1.5 等量)、Et₃N (3.0 等量)、DMF、0.23、24 時間、2 工程について 78%、(e)Me₃SnOH (20 等量)、1,2-ジクロロエタン、還流、12 時間、(f)Ac₂O (4.0 等量)、py、0.23、12 時間、2 工程について 74%、(g)75 または 76 (1.2 等量)、HATU (1.2 等量)、Et₃N (2.4 等量)、DMF、0.23、18 時間、Tb40 に対する 2 工程について 75%、Tb41 に対する 2 工程について 76%。

【0141】

ツブリシン類似体の先の合成およびそれらの有望な活性に着想を得て、更なるツブリシン類似体 (Tb44 ~ Tb48、PTb-D49 ~ PTb-D51、および Tb52 ~ Tb61) を合成し、いくつかの癌細胞株に対して試験した。

10

【0142】

スキーム 11 は、既知であり容易に利用可能であるアルデヒド 78 から開始する、ツブリシン U (Tb54)、そのメチルエステル (Tb53)、および ツブリシン V (77) のスリム化した全合成を概説する。このため、アルデヒド 78 の好適なチアゾリル部分 2 との C-H 活性化に基づくカップリングは、これまでに報告されている条件 [PhI(OAcF₃)₂、TMSN₃] (Matcha et al., 2013、Khemnar et al., 2014、Chatgilialoglu et al., 1999、Yeung et al., 2011) 下で、収率 56% でカップリング生成物のケトン 79 をもたらした。次に、BH₃·SMe₂ の存在下での (S)-CBS によるチアゾリルケトン 79 の還元 (Corey, et al., 1987、Deloux and Srebniak, 1993、Corey and Helal, 1998) により、アルコール 80 が、クロマトグラフィー精製後に単一のジアステレオ異性体として収率 83% で生成された。ヒドロキシ化合物 80 のアセトキシカルボン酸 81 への合成を、脱アセチル化 (K₂CO₃、MeOH)、第一級アルコール (TEMPO、BAIB; その後 NaClO₂) の選択的酸化、および結果として得られた第二級アルコールのアセチル化 (Ac₂O、py) を伴うシーケンスによって全収率 82% で達成した。HATU および Et₃N の存在下でのカルボン酸 81 とアミノエステル 6 とのカップリング (Shankar et al., 2013) は、アミド 82 をもたらした (収率 94%)。スキーム 11 に示すように、Boc 基を後の化合物 (TFA) から切断し、結果として得られたアミンを酸フッ化物 8 (Wipf et al., 2007) とカップリングして、ペプチド 83 (i -Pr₂NEt、92%) を得た。83 [N(CH₂CH₂NH₂)₃] からの Fmoc 保護基の除去、続くそのように生成したアミンの N-メチル-(D)-ピペコリン酸 (10) とのカップリングにより、ツブリシン U メチルエステル (Tb53、全収率 85%) をもたらし、これのツブリシン V (77) を介したツブリシン U (Tb54) への変換は、スキーム 11 に示すように、Me₃SnOH (Nicolaou et al., 2005) による連続した処理 (メチルエステルおよびアセテート両方の切断) および再アセチル化 (Ac₂O、py) / 水によるワークアップ (全収率 74%) を必要とした。

20

30

40

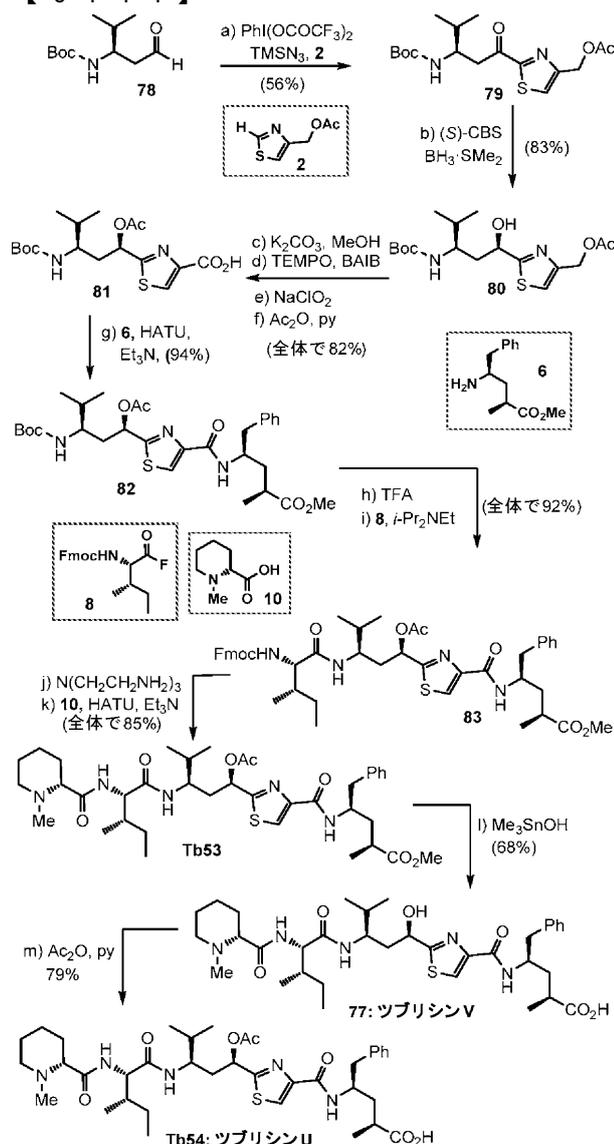
【0143】

スキーム 12 は、既知であり容易に利用可能であるアルデヒド 1 (マルチグラム量の (S)-Boc-バリンから調製) (Sohtome, et al., 2010、In, et al., 2007) から開始する、N^{1,4}-デスアセトキシツブリシン類似体 Tb44 および Tb45 の合成を概説する。このため、アルデヒド 1 の好適なチアゾリル部分 2 との C-H 活性化に基づくカップリングは、これまでに報告されている条件 [PhI(OAcF₃)₂、TMSN₃] (Matcha et al., 2013、Khemnar et al., 2014、Chatgilialoglu et al., 1999、Yeung et al., 2011) 下で、収率 81% でカップリング生成物のケトン 3 をもたらした。次に、BH₃·SMe₂ の存在下での (S)-CBS によるチアゾリ

50

ルケトン 3 の還元により、アルコール 4 が、クロマトグラフィー精製後に単一のジアステレオ異性体として収率 82% で生成された。ヒドロキシ化合物 4 のアセトキシカルボン酸 5 への合成を、脱アセチル化 (K_2CO_3 、MeOH)、第一級アルコール (TEMPO、BAIB; その後 $NaClO_2$) の選択的酸化、および結果として得られた第二級アルコールのアセチル化 (Ac_2O 、py) を伴うシーケンスによって全収率 66% で達成した。i- $BuOCOC1$ および Et_3N の存在下でのカルボン酸 5 およびアミノエステル 6 のカップリング (Shankar, et al., 2013) によりアミド 7 をもたらした (収率 91%)。スキーム 12 に示すように、Boc 基を後の化合物 (TFA) から切断し、結果として得られたアミンを酸フッ化物 8 (Wipf et al., 2007) とカップリングして、ペプチド 9 (i- Pr_2NEt 、92%) を得た。9 [N(CH₂CH₂NH₂)₃] から Fmoc 保護基の除去、続くそのように生成したアミンの N-Me-2-ピロールカルボン酸 (84) または N-Me-2-イミダゾールカルボン酸 (85) とのカップリングにより、それぞれ、類似体 Tb44 および Tb45 (全収率各々 74%) を得た。

【 0 1 4 4 】



スキーム 11. ツブリシン U (Tb54)、そのメチルエステル (Tb53)、および ツブリシン V (83) の全合成。試薬および条件: (a) 78 (2.0 等量)、**2** (1.0 等量)、 $TMSN_3$ (2.0 等量)、PIFA (2.0 等量)、ベンゼン、23、16 時間; 次に、77 (2.0 等量)、 $TMSN_3$ (2.0 等量)、PIFA (2.0 等量)、23、12 時間、56%、(b) (S)-CBS (0.2 等量)、 $BH_3 \cdot SMe$

10

20

30

40

50

2 (1.0 等量)、0 23、18 時間、83%、(C) K_2CO_3 (4.0 等量)、
 MeOH、23、3 時間、95%、(d) TEMPO (0.1 等量)、BAIB (1.
 0 等量)、 CH_2Cl_2 、23、16 時間、98%、(e) $NaClO_2$ (5.0 等量
)、 $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (12 等量)、2-メチル-2-ブテン (7.5 等量)、t
 -BuOH, THF, H_2O 、23、12 時間、(f) Ac_2O (3.2 等量)、py
 (3.5 等量)、 CH_2Cl_2 、0 23、15 時間、2 工程について 78%、(g)
 6 (1.5 等量)、HATU (3.0 等量)、 Et_3N (6.0 等量)、DMF、0 2
 3、18 時間、94%、(h) TFA (45 等量)、 CH_2Cl_2 、0 23、3 時
 間、(i) 8 (4.0 等量)、i-Pr₂NEt (6.0 等量)、DMF、0 23、
 18 時間、2 工程について 92%、(j) $N(CH_2CH_2NH_2)_3$ (16 等量)、C
 H₂Cl₂、0 23、3 時間、(k) 10 (3.0 等量)、HATU (3.0 等量)
)、 Et_3N (6.0 等量)、DMF、0 23、24 時間、2 工程について 85%、(l)
 Me₃SnOH (20 等量)、1,2-ジクロロエタン、還流、12 時間、68%、
 (m) Ac_2O (4.0 等量)、py、0 23、12 時間、79%；TMS = トリメ
 チルシリル；PIFA = フェニルヨウ素 (III) ビス (トリフルオロアセテート)；
 (S) - CBS = (S) - (-) - メチル - CBS - オキサザポロリジン；TEMPO =
 2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ；BAIB = ビス (アセトキシ
) ヨードベンゼン；Ac = アセチル；py = ピリジン；THF = テトラヒドロフラン；H
 ATU = 1-[ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1H - 1,2,3-トリアゾロ [4
 ,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート；DMF = ジメチルホ
 ルムアミド；TFA = トリフルオロ酢酸；Boc = tert-ブチル 1 オキシカルボニル
 ；Fmoc = フルオレニルメチルオキシカルボニル。

10

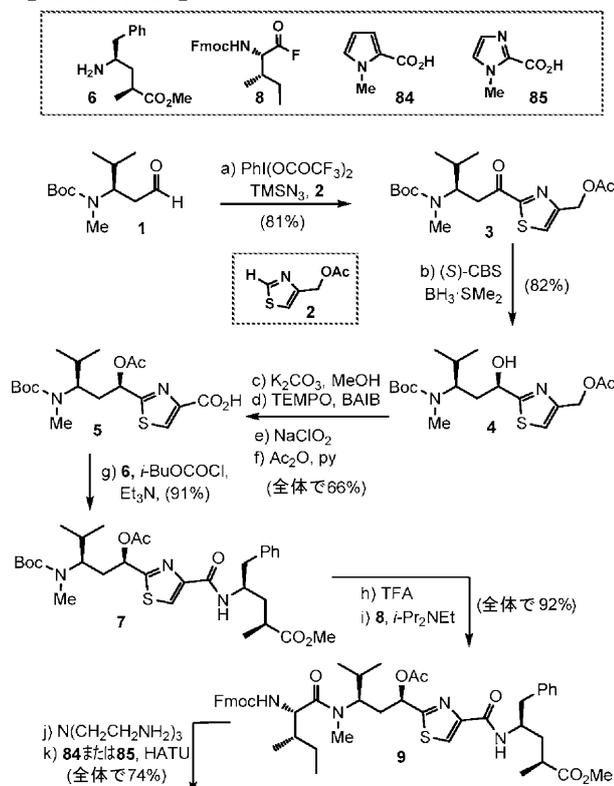
20

30

40

50

【0145】



Tb44 および Tb45, 図 2B

スキーム 12. ツプリシン類似体 Tb44 および Tb45 の合成。試薬および条件：(a) 1 (2.0 等量)、2 (1.0 等量)、 $TMSN_3$ (2.0 等量)、PIFA (2.0 等量)、ベンゼン、23、16 時間；次に、1 (2.0 等量)、 $TMSN_3$ (2.0 等量)、PIFA (2.0 等量)、23、12 時間、81%、(b) (S) - CBS (0.2 等量)、 $BH_3 \cdot SMe_2$ (1.0 等量)、0 23、18 時間、82%、(C)

) K_2CO_3 (4.0 等量)、 $MeOH$ 、23、3 時間、93%、(d) $TEMPO$ (0.1 等量)、 $BAIB$ (1.0 等量)、 CH_2Cl_2 、23、16 時間、96%、(e) $NaClO_2$ (5.0 等量)、 $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (12 等量)、2-メチル-2-ブテン (7.5 等量)、 $t-BuOH$ 、 THF 、 H_2O 、23、12 時間、(f) Ac_2O (3.2 等量)、 py (3.5 等量)、 CH_2Cl_2 、0 23、15 時間、2 工程について 74%、(g) $i-BuOCOCl$ (2.0 等量)、 Et_3N (4.0 等量)、 THF 、-20、30 分;次に、6 (2.1 等量)、-20 23、24 時間、91%、または 6 (1.5 等量)、 $HATU$ (3.0 等量)、 Et_3N (6.0 等量)、 DMF 、0 23、18 時間、74%、(h) TFA (45 等量)、 CH_2Cl_2 、0 23、3 時間、(i) 8 (4.0 等量)、 $i-Pr_2NEt$ (6.0 等量)、 DMF 、0 23、18 時間、2 工程について 92%、(j) $N(CH_2CH_2NH_2)_3$ (16 等量)、 CH_2Cl_2 、0 23、3 時間、(k) 84 または 85 (3.0 等量)、 $HATU$ (3.0 等量)、 Et_3N (6.0 等量)、 DMF 、0 23、18 時間、 $Tb44$ に対する 2 工程について 74%、 $Tb45$ に対する 2 工程について 74%。

10

【0146】

「右側」アミド結合が、29、30、および 75 等の様々なアミノ酸によって代置されたツブリシン類似体 $Tb46$ 、 $Tb47$ 、および $Tb57$ (構造については図 2B を参照) を、スキーム 13 に示すシーケンスによってアミノ酸誘導体 5 (スキーム 12 参照) から合成した。このため、5 をそのメチルエステル (59、 $TMSCHN_2$ 、収率 73%) に変換し、そこから、まず Boc 基 (TFA) を除去し、次に結果として得られたアミンを酸フッ化物断片 43 とカップリングすることによって、ジペプチド 60 に変換した ($i-Pr_2NEt$ 、全収率 75%)。後者を $[N(CH_2CH_2NH_2)_3]$ で処理して $Fmoc$ 基を切断し、結果として得られたアミンを N -メチル-(D)-ピペコリン酸とカップリングして (10、 $HATU$ 、 Et_3N 、全収率 82%) トリペプチド 61 を得た。トリペプチド 61 をそのカルボン酸対応物 (62、 Me_3SnOH ; Ac_2O - py 、全収率 75%) に変換した。最後に、 $HATU$ 条件下での 62 の 29、30、または 75 とのカップリングにより、スキーム 13 に示すように、ツブリシン類似体 $Tb46$ (収率 70%)、 $Tb47$ (収率 72%) および $Tb57$ (収率 75%) を得た (更なる詳細については実施例 3 を参照)。

20

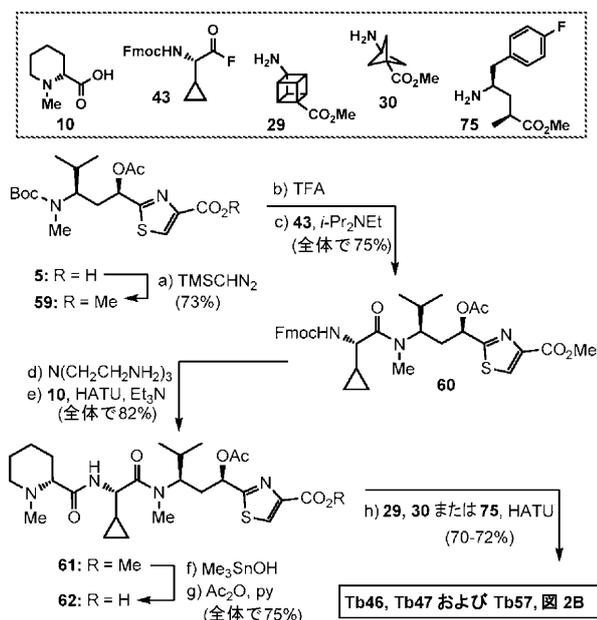
【0147】

スキーム 14 は、ツブリシン類似体 (これまでに報告されている類似体 $Tb32$ がその酸対応物に変換された $Tb48$) および $Tb52$ の合成を概説する。これらの合成は、ジペプチド 7 の Boc 基の除去 (スキーム 12 を参照) によって開始し、これを、スキーム 14 に示すように、 $Fmoc$ 保護酸フッ化物 46 または 88 とカップリングさせて、それぞれ、トリペプチド 52 または 89 (2 工程について収率 88 および 56%) を得た。これらの中間体からの $Fmoc$ 基 $[N(CH_2CH_2NH_2)_3]$ の切断、続く N -メチル-(D)-ピペコリン酸 10 とのカップリングにより、ツブリシン類似体 $Tb32$ (全収率 81%) および $Tb52$ (2 工程について収率 69%) を得た。 $Tb32$ のその酸対応物 $Tb48$ への変換は、スキーム 14 に示すように、 Me_3SnOH による連続した処理 ($Nicolaou, et al., 2005$) (メチルエステルとアセテートとの両方の切断) および再アセチル化 (Ac_2O 、 py) / 水によるワークアップ (全収率 50%) を必要とした。

30

40

【0148】



10

20

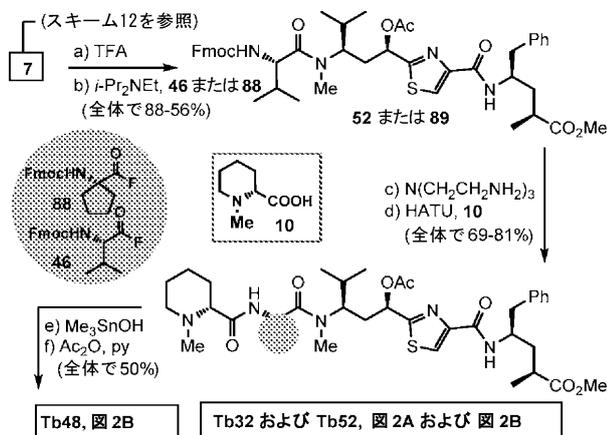
30

40

50

スキーム 13 . ツブリン類似体 Tb 4 6、Tb 4 7、および Tb 5 7 の合成。試薬および条件：(a) TMSCHN₂ (Et₂O 中 2 M、1.2 等量)、トルエン：メタノール (3 : 2)、23、30 分、73%、(b) TFA (45 等量)、CH₂Cl₂、0 23、12 時間、(c) 43 (4.0 等量)、*i*-Pr₂NEt (6.0 等量)、DMF、0 23、18 時間、2 工程について 75%、(d) N(CH₂CH₂NH₂)₃ (16 等量)、CH₂Cl₂、0 23、3 時間、(e) 10 (1.5 等量)、HATU (1.5 等量)、Et₃N (3.0 等量)、DMF、0 23、24 時間、2 工程について 82%、(f) Me₃SnOH (20 等量)、1,2-ジクロロエタン、還流、12 時間、(g) Ac₂O (4.0 等量)、py、0 23、12 時間、2 工程について 75%、(h) 29 または 30 または 75 (5.0 等量)、HATU (5.0 等量)、Et₃N (10 等量)、DMF、0 23、16 時間、Tb 4 6 に対する 2 工程について 70%、Tb 4 7 に対する 2 工程について 72%、Tb 5 7 に対する 2 工程について 75%。

【0149】



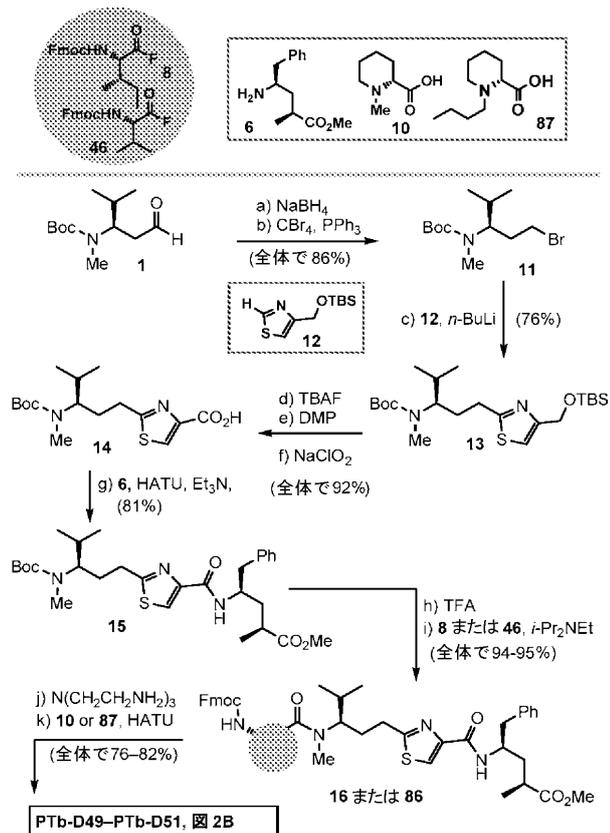
スキーム 14 . ツブリン類似体 Tb 3 2 ならびにその酸対応物 Tb 4 8 および Tb 5 2 の合成。試薬および条件：(a) TFA (45 等量)、CH₂Cl₂、23、12 時間、(b) 46 (4.0 等量) または 88 (4.0 等量)、*i*-Pr₂NEt (6.0 等量)、DMF、0 23、18 時間、52 に対する 2 工程について 88% ; 89 に対する 2 工程について 56%、(c) N(CH₂CH₂NH₂)₃ (16 等量)、CH₂Cl₂、0 23、2 時間、(d) N-メチル-(D)-ピペコリン酸 (10) (2.0 等量)、HATU (1.3 等量)、Et₃N (3.0 等量)、DMF、0 23、24 時間、Tb 3 2 に対する 2 工程について 81% ; Tb 5 3 に対する 2 工程について 69%、

(e) $Tb32$ 、 Me_3SnOH (20等量)、1,2-ジクロロエタン、還流、12時間、(f) Ac_2O (4.0等量)、 py 、0 23、12時間、2工程について50%。

【0150】

プレツプリシンを、 N - Me -ピペコリン酸およびイソロイシン残基の代わりに構造モチーフの様々な組み合わせを組み込むその類似体 ($PTb-D49 \sim PTb-D51$) を合成することによって調査すること (スキーム15)。既知のアルデヒド1の $NaBH_4$ を用いた還元、続く CBr_4 および PPh_3 を使用する結果として得られたアルコールの臭素化は、全収率86%で臭化物11を提供した。 $n-BuLi$ の存在下でのチアゾール TBS -エーテル12の臭化物11とのカップリングにより、収率76%で生成物13を得た。化合物13のカルボン酸14への合成を、脱シリル化 ($TBAF$) および結果として得られたアルコールの酸化 (DMP ; その後、 $NaClO_2$) によって全収率92%で達成した。 $HATU$ および Et_3N の存在下でのカルボン酸14のアミノエステル6とのカップリング ($Shankar et al., 2013$) は、アミド15をもたらした (収率81%)。後の化合物 (TFA) から Boc 基除去、続く結果として得られたアミンの酸フッ化物8または46とのカップリングは、スキーム15に示すように、それぞれ、ペプチド16または86 ($i-Pr_2NEt$ 、収率94~95%) を提供した。16 [$N(CH_2CH_2NH_2)_3$] から $Fmoc$ 保護基の除去および結果として得られたアミンの N -メチル- (D)-ピペコリン酸 (10) とのカップリングは、プレツプリシンD類似体 ($PTb-D49$ 、全収率82%) を提供した。86 [$N(CH_2CH_2NH_2)_3$] から $Fmoc$ 保護基の除去、および結果として得られたアミンの N -メチル- (D)-ピペコリン酸 (10) またはアミノ酸 (87) のいずれかとのカップリングは、スキーム15に示すように、それぞれ、プレツプリシンD類似体 ($PTb-D50$ 、全収率81%) または ($PTb-D51$ 、全収率76%) を提供した。

【0151】



スキーム15. プレツプリシン類似体 $PTb-D49 \sim PTb-D51$ の合成。試薬および条件: (a) $NaBH_4$ (1.5等量)、 $MeOH$ 、0 23、1時間、92%、(b) CBr_4 (2.0等量)、 PPh_3 (2.0等量)、0 10、1時間、80%

、(c) 12 (1.1 等量)、*n*-BuLi (1.2 等量; ヘキサン中 2.6 M)、THF、-78 °C、3 時間、76%、(d) TBAF (2.0 等量; THF 中 1 M)、THF、0 °C、1 時間、94%、(e) DMP (1.5 等量)、CH₂Cl₂、23 °C、1 時間、90%、(f) NaClO₂ (5.4 等量)、NaH₂PO₄·H₂O (12 等量)、2-メチル-2-ブテン (7.5 等量)、*t*-BuOH, THF, H₂O、23 °C、1 時間; 92%、(g) 6 (1.5 等量)、HATU (3.0 等量)、Et₃N (6.0 等量)、DMF、0 °C、23 °C、18 時間、81%、(h) TFA (45 等量)、CH₂Cl₂、23 °C、2 時間、(i) 8 または 46 (4.1 等量)、*i*-Pr₂NEt (6.2 等量)、DMF、0 °C、23 °C、18 時間、16 に対する 2 工程について 94%、86 に対する 2 工程について 95%、(j) N(CH₂CH₂NH₂)₃ (16 等量)、CH₂Cl₂、0 °C、23 °C、2 時間、(k) *N*-メチル-*D*-ピペコリン酸 (10、3.0 等量)、または 87 (3.0 等量)、HATU (3.0 等量)、Et₃N (6.0 等量)、DMF、0 °C、23 °C、24 時間、PTb-D49 に対する 2 工程について 82%、PTb-D50 に対する 2 工程について 81%、および PTb-D51 に対する 2 工程について 76%。

10

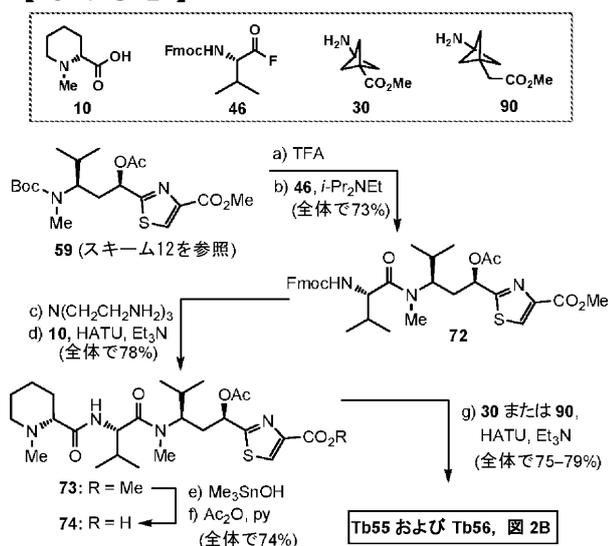
20

30

40

50

【0152】



スキーム16. ツプリシン類似体 Tb55 および Tb56 の合成。試薬および条件：(a) TFA (45 等量)、CH₂Cl₂、0 °C、23 °C、12 時間、(b) 46 (4.0 等量)、*i*-Pr₂NEt (6.0 等量)、DMF、0 °C、23 °C、18 時間、2 工程について 73%、(c) N(CH₂CH₂NH₂)₃ (16 等量)、CH₂Cl₂、0 °C、23 °C、3 時間、(d) 10 (1.5 等量)、HATU (1.5 等量)、Et₃N (3.0 等量)、DMF、0 °C、23 °C、24 時間、2 工程について 78%、(e) Me₃SnOH (20 等量)、1,2-ジクロロエタン、還流、12 時間、(f) Ac₂O (4.0 等量)、py、0 °C、23 °C、12 時間、2 工程について 74%、(g) 30 または 90 (1.2 等量)、HATU (1.2 等量)、Et₃N (2.4 等量)、DMF、0 °C、23 °C、18 時間、Tb55 に対する 2 工程について 75%、および Tb56 に対する 2 工程について 79%。

【0153】

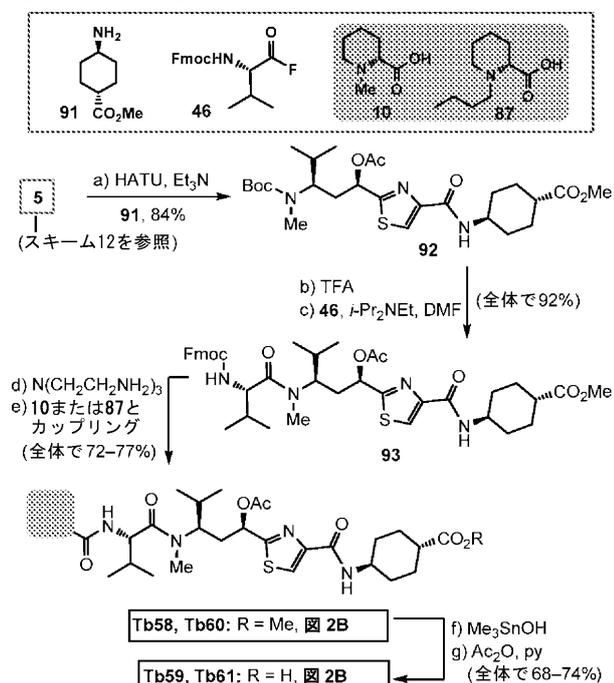
スキーム16に示すように、「右端」アミノ酸残基 (Tup) およびイソロイシンが、それぞれ、30 または 90 および 46 によって表される構造モチーフで置き換えられている、ツプリシン類似体 Tb55 および Tb56 (構造については図 2B を参照)。このため、59 (TFA) からの Boc 基の除去、続く DMF 中の *i*-Pr₂NEt の存在下での結果として得られたアミンの 46 とのカップリングにより、ジペプチド 72 (全収率 73%) の形成をもたらした。後者を [N(CH₂CH₂NH₂)₃] で処理して Fmoc 基を切断し、結果として得られたアミンを *N*-メチル-(*D*)-ピペコリン酸とカップリングして (10、HATU、Et₃N、全収率 78%) トリペプチド 73 を得た。次に、ペプ

チド73をそのカルボン酸対応物に変換した(74、 Me_3SnOH ; Ac_2O -py、全収率74%)。最後に、HATU条件下での74の30または90とのカップリングにより、スキーム16に記載のように、ツブリシン類似体Tb55(収率75%)およびTb56(収率79%)を得た。

【0154】

「右端」アミノ酸残基(Tup)、イソロイシン(Ile)、および「左端」(Mep)が、それぞれ、91、46、および10または87で代置されている、ツブリシン類似体Tb58~Tb61(構造については、図2Bを参照)(スキーム17)。このため、HATUの存在下での5の91とのカップリングにより、ジペプチド92(収率84%)を得た。そのように形成したジペプチドをTFAに露出させることでBoc基の除去をもち、対応するアミンを得て、これをDMF中の*i*-Pr₂NEtの存在下で酸フッ化物46とカップリングすることで、トリペプチド93(全収率92%)を形成した。最後に、93からのFmoc基の除去[N(CH₂CH₂NH₂)₃]、続くHATU条件下での結果として得られたアミンの*N*-メチル-(*D*)-ピペコリン酸(10)または87のカップリングにより、スキーム17に示すように、ツブリシン類似体Tb58(収率72%)およびTb60(収率77%)を得た(更なる詳細については実施例3を参照)。後者を、スキーム17に示すように、 Me_3SnOH (Nicolaou et al., 2005)(メチルエステルおよび酢酸塩部分の切断)および Ac_2O , py(ヒドロキシ基の再アセチル化)の連続的な作用によって、それぞれ、それらのカルボン酸対応物Tb59およびTb60に、全収率68~74%で変換した。

【0155】



スキーム17. ツブリシン類似体Tb58~Tb61の合成。試薬および条件:(a) 91(1.5等量)、HATU(3.0等量)、Et₃N(6.0等量)、DMF、23、18時間、84%;(b) TFA(45等量)、CH₂Cl₂、0 23、1時間、(c) 46(4.0等量)、*i*-Pr₂NEt(5.0等量)、DMF、0 23、18時間、2工程について92%、(d) N(CH₂CH₂NH₂)₃(16等量)、CH₂Cl₂、0 23、2時間、(e) *N*-メチル-(*D*)-ピペコリン酸(10)(2.0等量)または(87)(2.0等量)、HATU(1.5等量)、Et₃N(3.0等量)、DMF、0 23、24時間、Tb58に対する2工程について72%、Tb60に対する2工程について77%、(f) Me_3SnOH (20等量)、1,2-ジクロロエタン、還流、12時間、(g) Ac_2O (4.0等量)、py、0 23、12時間、Tb59に対する2工程について68%、Tb61に対する2工程について74%

。【0156】

実施例2 - 一般的方法および材料

全ての反応は、別途記載のない限り、無水条件下の乾燥溶媒を用いたアルゴン雰囲気下で実行した。塩化メチレン (CH_2Cl_2)、1,2-ジクロロエタン ($\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$)、テトラヒドロフラン (THF)、トルエン、メタノール (MeOH)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジイソプロピルエチルアミン、およびトリエチルアミンを、別途記載のない限り、活性化したアルミナカラムを通過させることによって、使用前に乾燥させた (Pangborn et al., 1996)。無水アセトン、酢酸エチル、および1,2-ジクロロエタンを商業的供給元から購入し、アルゴン下で保管した。最も高い業務用品質の試薬を購入し、別途記載のない限り、更に精製することなく使用した。収率は、別途記述のない限り、クロマトグラフィーおよび分光学 ($^1\text{H NMR}$) に基づいて均一な材料を指す。

10

【0157】

反応は、S-2 0.25 mm E. Merck シリカゲルプレート (60F-254) 上で実行した薄層クロマトグラフィークロマトグラフィー (TLC) によってモニタリングし、UV光、ならびにリンモリブデン酸および硫酸セリウムのエタノール溶液または過マンガン酸カリウムの水溶液を使用して可視化した。E. Merck シリカゲル (60、粒径 0.040 ~ 0.063 mm) を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーを Still (Still et al., 1978) によって記載されているように行った。NMRスペクトルを、5 mm の DCH クライオプローブを備えた Bruker DRX-600 上で記録し、 $^1\text{H NMR}$ [$_{\text{H}} = 7.26$ (CDCl_3) および 3.31 (CD_3OD) ppm] に対して残りの非重水素化溶媒を、また 298 K にて内部参照として $^{13}\text{C NMR}$ [$_{\text{C}} = 77.00$ (CDCl_3) および 49.00 (CD_3OD) ppm] に対して ^{13}C 重水素化溶媒を使用して (Fulmer et al., 2010) 校正した。多重度を指定するために以下の略記を使用した: s = 一重項、d = 二重項、t = 三重項、q = 四重項、m = 多重項、b = 広幅、ap = 見かけ。

20

【0158】

ATR-赤外 (IR) スペクトルを Perkin-Elmer 100 シリーズ FT-IR 分光計上で記録した。高分解能質量スペクトル (HRMS) を、ESI (エレクトロスプレーイオン化)、または ESI を使用する Shimadzu Ion Trap-TOF を使用して、Agilent LC/MSD/TOF 質量分析計上で記録した。旋光度を 589 nm の POLARTRONIC M100 偏向計上で記録し、 10^{-1} ($\text{deg cm}^2 \text{g}^{-1}$) の単位で報告した。

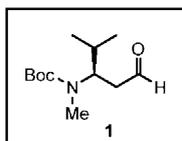
30

【0159】

実施例3 - 化合物特性評価



40



tert-ブチル-(R)-メチル(4-メチル-1-オキソペンタン-3-イル)カルバメート (1): アルデヒド 1 を、文献 (Sohtone, et al., 2010, In, et al., 2007) 中でこれまでに報告されている手順に従って合成した。

【0160】

0 の CH_2Cl_2 (60 mL) 中の 1a (5.0 g、24.6 mmol) の攪拌溶液に、 Et_3N (6.84 mL、49.2 mmol)、続いてメタンシルホニルクロリド (

50

2.85 mL、37.0 mmol) を添加した。反応混合物を 25 °C に温ませ、更に 30 分間攪拌した。次に、反応混合物を NH₄Cl の飽和水溶液 (20 mL) でクエンチし、2 つの相を分離した。水層を CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) で抽出し、組み合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、メシラート 1b を得た。25 °C の DMSO (60 mL) 中のメシラート 1b の攪拌溶液に、NaCN (3.6 g、74.0 mmol) を添加した。反応混合物を 45 °C に加熱し、12 時間攪拌した。次に、反応混合物を 25 °C に冷却させ、EtOAc (30 mL) で希釈して、水 (30 mL) に注いだ。水層を EtOAc (3 × 30 mL) で抽出し、組み合わせた有機層をブライン (3 × 20 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 10–30% の EtOAc) によって精製して、黄味を帯びた固体の純粋なシアン化物 1c (4.1 g、2 工程について 79%) を得た。1c : R_f = 0.36 (シリカゲル、ヘキサン中 20% の EtOAc)。

10

【0161】

0 °C の DMF (5 mL) 中の NaH (鉱油中 60% の分散液、1.3 g、37.55 mmol) の攪拌溶液に、DMF (30 mL) 中の 1c (4.0 g、18.8 mmol) の溶液を滴加した。同じ温度で 30 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (3.5 mL、56.3 mmol) を添加した。反応混合物を 25 °C にゆっくりと温ませ、更に 2 時間攪拌した。次に、反応混合物を NH₄Cl (20 mL) の飽和水溶液でクエンチした。水層を EtOAc (3 × 30 mL) で抽出し、組み合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 10–30% の EtOAc) によって精製して、白色固体の純粋なシアン化物 1d (3.4 g、80%) を得た。1d : R_f = 0.37 (シリカゲル、ヘキサン中 20% の EtOAc)。

20

【0162】

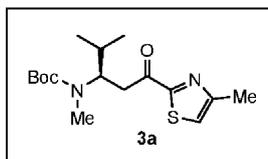
-50 °C の CH₂Cl₂ (20 mL) 中の 1d (3.4 g、15.0 mmol) の攪拌溶液に、DIBAL-H (トルエン中 1M、50.0 mL、60.0 mmol) を添加した。同じ温度で 1 時間攪拌した後、反応混合物を MeOH (10 mL) および Na/K 酒石酸塩の飽和水溶液でクエンチした。反応混合物を 25 °C に温ませ、更に 2 時間攪拌した。次に、反応混合物を減圧下で濃縮して、トルエンを除去し、水層を EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 10–30% の EtOAc) によって精製して、無色油状の純粋なアルデヒド 1 (2.6 g、76%) を得た。1 : R_f = 0.4 (シリカゲル、ヘキサン中 25% の EtOAc)

30

¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 9.76–9.52 (m, 1H), 4.26 (td, *J* = 10.6, 4.2 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.61–2.37 (m, 2H), 1.74 (dq, *J* = 10.3, 6.6 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 16.1 Hz, 9H), 0.90 (dd, *J* = 11.7, 6.6 Hz, 3H), 0.84 (dd, *J* = 6.7, 2.2 Hz, 3H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 201.4, 156.0, 79.5, 56.6, 44.8, 30.3, 29.0, 28.3, 19.9, 19.4, 19.2; 副回転異性体の識別信号: ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 200.6, 155.6, 79.9, 57.8, 30.8, 28.8, 28.3, 20.0, 19.2

40

【0163】



tert-ブチル (R) - メチル (4 - メチル - 1 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 1 - オキソペンタン - 3 - イル) カルバメート (3a) : 25 °C の無水ベンゼン (1.0 mL) 中のアルデヒド 1 (115 mg、0.50 mmol) および 4 - メチルチア

50

ゾール 2 a (2 5 m g 、 0 . 2 5 m m o l) の攪拌溶液に、TMSN₃ (0 . 0 6 6 m L 、 0 . 5 0 m m o l) 、続いてフェニルヨウ素ビス(トリフルオロアセテート) (PIFA、216 mg、0.50 mmol) を15分かけて一部ずつ添加した。25 で12時間攪拌した後、反応混合物を0 に冷却し、Et₃N (0 . 2 m L) でクエンチした。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中10-30%のEtOAc)によって精製して、無色油状のケトン 3 a (5 2 m g 、 収率 6 3 %) を得た。3 a : R_f = 0 . 5 (シリカゲル、ヘキサン中20%のEtOAc) ; [α]_D²² = - 4 . 5 (c = 1 . 0 , CHCl₃) ; FT - IR (neat) ~最大 : 2 9 6 4 , 2 9 2 5 , 1 6 8 7 , 1 4 3 4 , 1 3 6 5 , 1 3 0 4 , 1 1 7 0 , 1 1 4 9 , 9 9 4 , 9 4 9 , 8 7 0 , 7 7 1 c m⁻¹ ;

10

¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 7.24 - 7.18 (m, 1H), 4.40 - 4.15 (m, 1H),

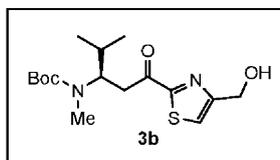
3.56 - 3.06 (m, 2H), 2.73 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.52 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.9 (s, 1H), 1.34 (d, J = 27.7 Hz, 9H),

1.03 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 192.1, 165.9, 155.8,

155.1, 121.4, 79.3, 59.9, 59.1, 40.0, 31.2, 28.2, 20.3, 19.6, 17.2; 副回転異性体の識別信号: ¹³C

NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 192.3, 155.0, 121.2, 79.0, 39.6, 30.9, 30.1, 28.3, 20.2, 19.5, 17.2; HRMS calcd for C₁₆H₂₆N₂O₃S [M+Na⁺] 349.1562 found 349.1556

【 0 1 6 4 】



20

tert - ブチル (R) - (1 - (4 - (ヒドロキシメチル) チアゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (3 b) : 2 5 の無水ベンゼン (1 . 0 m L) 中のアルデヒド 1 (1 0 0 m g 、 0 . 4 3 m m o l) およびチアゾール - 4 - イルメタノール 2 b (2 5 m g 、 0 . 2 2 m m o l) の攪拌溶液に、TMSN₃ (0 . 0 6 m L 、 0 . 4 3 m m o l) 、続いてフェニルヨウ素ビス(トリフルオロアセテート) (PIFA、186 mg、0.43 mmol) を15分かけて一部ずつ添加した。10分以内に反応を停止し、溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中10-60%のEtOAc)によって精製して、白色無定形固体のケトン 3 b (1 4 m g 、 収率 1 9 %) を得た。3 b : R_f = 0 . 4 (シリカゲル、ヘキサン中50%のEtOAc) ; [α]_D²² = - 2 . 8 (c = 1 . 0 , CHCl₃) ; FT - IR (neat) ~最大 : 3 4 2 4 , 2 9 6 5 , 2 9 2 4 , 1 6 8 5 , 1 4 4 0 , 1 3 8 9 , 1 3 6 6 , 1 3 0 7 , 1 1 6 8 , 1 1 4 8 , 1 0 6 6 , 1 0 4 6 , 9 9 3 , 9 5 0 , 8 7 0 , 7 7 2 c m⁻¹ ;

30

¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 7.52 (d, J = 30.6 Hz, 1H), 4.96 - 4.75 (m, 2H), 4.57 - 4.01 (m, 1H),

3.65 - 2.96 (m, 2H), 2.72 (d, J = 19.3 Hz, 3H), 2.01 - 1.76 (m, 1H), 1.56 (brs, 1H), 1.32 (d, J = 19.3 Hz, 9H),

1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (dd, J = 10.8, 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 192.2, 167.0,

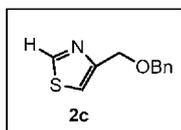
40

158.5, 155.9, 122.1, 79.5, 61.0, 59.1, 40.7, 39.8, 31.2, 28.3, 20.4, 19.7; 副回転異性体の識別信号:

¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 192.3, 166.6, 158.3, 155.8, 121.8, 118.9, 79.2, 61.0, 60.4, 29.8, 29.7, 28.2,

20.1, 19.5, 19.3; HRMS calcd for C₁₆H₂₆N₂O₄S [M+Na⁺] 365.1511 found 365.1494

【 0 1 6 5 】



4 - ((ベンジルオキシ) メチル) チアゾール (2 c) : 0 のDMF (1 . 0 m L) 中のチアゾール - 4 - イル - メタノール (5 0 m g 、 0 . 4 3 m m o l) の攪拌溶液に、

50

NaH (鋇油中60%の分散液、26 mg、0.65 mmol)、続いてBnBr (0.077 mL、0.65 mmol)を添加した。反応混合物を25 に温ませ、更に1時間攪拌した。次に、反応混合物を水(10 mL)でクエンチし、2つの相を分離した。水層をEtOAc (3 × 10 mL)で抽出し、組み合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中10-40%のEtOAc)によって精製して、無色液体の純粋な化合物2c (78 mg、88%)を得た。2c: R_f = 0.45 (シリカゲル、ヘキサン中30%のEtOAc); FT-IR (neat) ~最大: 2859, 1454, 1417, 1361, 1093, 1072, 875, 817, 735, 697 cm⁻¹;

¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 8.79 (q, J =

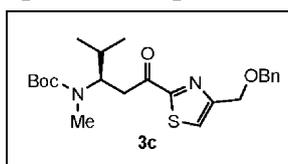
10

1.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.26 (m, 6H), 4.75 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ =

154.8, 152.8, 137.8, 128.3, 127.7, 127.6, 115.5, 72.7, 67.8. HRMS calcd for C₁₁H₁₁NOS [M+H⁺] 206.0640

found 206.0635

【0166】



20

tert-ブチル(R)-(1-(4-((ベンジルオキシ)メチル)チアゾール-2-イル)-4-メチル-1-オキソペンタン-3-イル)(メチル)カルバメート(3c): 25 の無水ベンゼン(1.0 mL)中のアルデヒド1(56 mg、0.24 mmol)および4-((ベンジルオキシ)メチル)チアゾール2c(25 mg、0.12 mmol)の攪拌溶液に、TMSN₃(0.03 mL、0.24 mmol)、続いてフェニルヨウ素ビス(トリフルオロアセテート)(PIFA、104 mg、0.24 mmol)を15分かけて一部ずつ添加した。反応混合物を室温で更に1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中10-50%のEtOAc)によって精製して、黄味を帯びた油状のケトン3c(12 mg、収率23%)を得た。3c: R_f = 0.4 (シリカゲル、ヘキサン中30%のEtOAc); [α]_D²⁵ = -1.4 (c = 1.0, CHCl₃); FT-IR (neat) ~最大: 2962, 2923, 2852, 2108, 1686, 1452, 1387, 1364, 1305, 1259, 1169, 1140, 1108, 994, 949, 871, 740, 898 cm⁻¹;

30

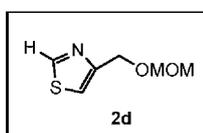
¹H NMR: (CD₃OD, 600 MHz) δ = 7.85 (d, J = 23.3 Hz, 1H), 7.43 – 7.26 (m, 5H), 4.73 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.28 (td, J = 10.5, 3.6 Hz, 1H), 3.51 (td, J = 14.0, 3.8 Hz, 1H), 3.21 – 3.03 (m, 1H), 2.72 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.98 – 1.81 (m, 1H), 1.28 (d, J = 67.9 Hz, 9H), 1.06 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (dd, J = 9.2, 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR: (CD₃OD, 150 MHz) δ = 193.5, 167.8, 157.8, 139.3, 129.4, 129.0, 125.2, 81.1, 73.8, 68.6,

61.8, 60.7, 40.7, 32.2, 28.5, 20.5, 20.1; 副回転異性体の識別信号: ¹³C NMR: (CD₃OD, 150 MHz) δ

40

= 193.7, 167.9, 157.8, 129.6, 128.8, 125.2, 80.7, 73.7, 40.3, 32.0, 28.6, 20.5, 19.9; HRMS calcd for C₂₃H₃₂N₂O₄S [M+Na⁺] 455.1980 found 455.1958

【0167】



4-((メトキシメトキシ)メチル)チアゾール(2d): 0 のTHF/DMF(1:1、2.0 mL)中のチアゾール-4-イル-メタノール(50 mg、0.434 mmol)の攪拌溶液に、NaH(鋇油中60%の分散液、18 mg、0.455 mmol)

50

、続いてMOMCl (0.034 ml、0.45 mmol) を添加した。反応混合物を25 に温ませ、更に2時間攪拌した。次に、反応混合物を水 (5 mL) でクエンチし、2つの相を分離した。水層をEtOAc (3 × 10 mL) で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中10-50%のEtOAc) によって精製して、無色油状の純粋な化合物2d (65 mg、94%) を得た。2d: R_f = 0.3 (シリカゲル、ヘキサン中35%のEtOAc); FT-IR (neat) ~最大: 2930, 1417, 1149, 1101, 1041, 949, 918, 875, 820 cm⁻¹ ;

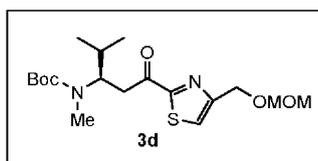
¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 8.71 (dq, J = 7.4, 2.6, 2.1 Hz,

10

1H), 7.22 (dt, J = 5.3, 2.6 Hz, 1H), 4.79 – 4.56 (m, 4H), 3.43 – 3.19 (m, 3H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ

= 154.2, 152.9, 115.5, 95.7, 64.6, 55.1. HRMS calcd for C₆H₉NO₂S [M+H⁺] 160.0432 found 160.0425

【 0 1 6 8 】



tert-ブチル(R)-(1-(4-((メトキシメトキシ)メチル)チアゾール-2-イル)-4-メチル-1-オキソペンタン-3-イル)(メチル)カルバメート(3d): 25 の無水ベンゼン (1.0 mL) 中のアルデヒド1 (72 mg、0.31 mmol) および化合物2d (25 mg、0.16 mmol) の攪拌溶液に、TMSN₃ (0.04 mL、0.31 mmol)、続いてフェニルヨウ素ビス(トリフルオロアセテート) (PIFA、135 mg、0.31 mmol) を15分かけて一部ずつ添加した。25 で16時間攪拌した後、TLC分析はアルデヒド1の完全消費を示したが、未反応のチアゾール化合物2dが依然として反応混合物中に存在した。続いて、更なるアルデヒド1 (72 mg、0.31 mmol)、TMSN₃ (0.04 mL、0.31 mmol)、およびPIFA (135 g、0.31 mmol) を、25 で15分かけて一部ずつ添加し、更に12時間攪拌し続けた。反応混合物を0 に冷却し、Et₃N (0.2 mL) でクエンチした。溶媒を減圧下で除去し、結果として得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中10-50%のEtOAc) によって精製して、無色油状のケトン3d (43 mg、収率71%) を得た。3d: R_f = 0.4 (シリカゲル、ヘキサン中30%のEtOAc); [α]_D²⁵ = -2.4 (c = 1.0, CHCl₃); FT-IR (neat) ~最大: 2963, 2924, 2110, 1688, 1443, 1366, 1150, 1050, 772 cm⁻¹ ;

20

30

¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 7.57 (d, J

= 19.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 2.2 Hz, 4H), 4.27 (dt, J = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.38 – 2.97 (m, 2H),

2.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.99 – 1.77 (m, 1H), 1.33 (d, J = 30.9 Hz, 9H), 1.01 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J =

40

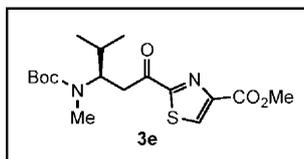
6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 192.1, 166.7, 155.8, 155.5, 123.2 96.1, 79.3, 64.8, 58.9, 55.5,

39.8, 31.1, 29.8, 28.2, 20.2, 19.6; 副回転異性体の識別信号: ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ =

192.3, 166.8, 155.8, 155.7, 123.1, 96.1, 79.0, 64.9, 59.8, 39.7, 30.8, 29.7, 28.3, 20.1, 19.5; HRMS calcd for

C₁₈H₃₀N₂O₅S [M+Na⁺] 409.1773 found 409.1769

【 0 1 6 9 】



50

メチル(R)-2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-4-メチルペンタノイル)チアゾール-4-カルボキシレート(3e): 25 の無水ベンゼン(1.0 mL)中のアルデヒド1(80 mg、0.35 mmol)およびメチルチアゾール-4-カルボキシレート2e(25 mg、0.17 mmol)の攪拌溶液に、TMSN₃(0.05 mL、0.35 mmol)、続いてフェニルヨウ素ビス(トリフルオロアセテート)(PIFA、150 mg、0.35 mmol)を15分かけて一部ずつ添加した。25 で16時間攪拌した後、TLC分析はアルデヒド1の完全消費を示したが、未反応のメチルチアゾール-4-カルボキシレート2eが依然として反応混合物中に存在した。続いて、更なるアルデヒド1(80 mg、0.35 mmol)、TMSN₃(0.046 mL、0.35 mmol)、およびPIFA(150 mg、0.35 mmol)を、25 で15分かけて一部ずつ添加し、更に12時間攪拌し続けた。反応混合物を0 に冷却させ、Et₃N(0.2 mL)でクエンチした。溶媒を減圧下で除去し、結果として得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中10-40%のEtOAc)によって精製して、無色油状のケトン3e(7.7 mg、収率12%)を得た。3e: R_f = 0.35(シリカゲル、ヘキサン中25%のEtOAc); [α]_D²² = -12.0(c = 1.0, CHCl₃); FT-IR(neat) ~最大: 2960, 2921, 2851, 1743, 1690, 1460, 1366, 1335, 1248, 1218, 1145, 995, 770 cm⁻¹;

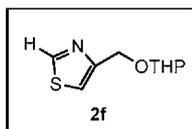
10

¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 8.42 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.97 (d, J = 4.3

Hz, 3H), 3.66 - 3.08 (m, 2H), 2.72 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.88 (dt, J = 16.5, 7.6 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 15.0 Hz, 9H), 1.03 (dd, J = 16.7, 6.6 Hz, 3H), 0.89 (dd, J = 6.7, 2.6 Hz, 3H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 192.0, 167.2, 161.2, 155.8, 148.3, 133.4, 79.5, 59.7, 58.8, 52.6, 39.8, 31.1, 28.2, 20.2, 19.6; HRMS calcd for C₁₇H₂₆N₂O₅S [M+Na⁺] 393.1460 found 393.1448

20

【0170】



4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)チアゾール(2f): 0 のCH₂Cl₂(4 mL)中のチアゾール-4-イル-メタノール(50 mg、0.43 mmol)および3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(0.043 mL、0.48 mmol)の攪拌溶液にTsOH(8.0 mg、0.043 mmol)を添加した。反応混合物を25 に温ませ、更に3時間攪拌した。次に、反応混合物を水(10 mL)でクエンチし、2つの相を分離した。水層をCH₂Cl₂(3 × 20 mL)で抽出し、組み合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中10-50%のEtOAc)によって精製して、無色油状の化合物2f(73 mg、84%)を得た。2f: R_f = 0.3(シリカゲル、ヘキサン中30%のEtOAc); FT-IR(neat) ~最大: 2940, 1200, 1118, 1068, 1033, 947, 905, 872, 814 cm⁻¹;

30

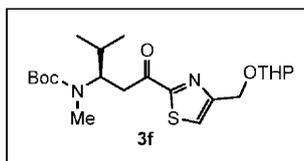
¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 8.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.27 (d,

J = 2.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.89 (ddd, J = 11.4, 8.6, 2.9 Hz, 1H), 3.63 - 3.42 (m, 1H), 1.90 - 1.46 (m, 6H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 154.8,

40

152.9, 115.4, 98.1, 64.7, 62.0, 30.4, 25.3, 19.2. HRMS calcd for C₉H₁₃NO₂S [M+Na⁺] 222.0565 found 222.0559

【0171】

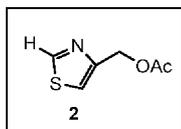


tert-ブチル-メチル((3R)-4-メチル-1-オキソ-1-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)チアゾール-2-イル)ペンタン-3-イル)カルバメート(3f): 25 の無水ベンゼン(1.0 mL)中のアルデヒド1(57 mg、0.25 mmol)および化合物2f(25 mg、0.12 mmol)の攪拌溶液に、TMSN₃(0.03 mL、0.251 mmol)、続いてフェニルヨウ素ビス(トリフルオロアセテート)(PIFA、108 mg、0.25 mmol)を15分かけて一部ずつ添加した。25 で10時間攪拌した後、反応混合物を0 に冷却し、Et₃N(0.2 mL)でクエンチした。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中10-30%のEtOAc)によって精製して、無色油状のケトン3f(29 mg、収率55%)を得た。3f: R_f = 0.5(シリカゲル、ヘキサン中20%のEtOAc); [α]_D²⁵ = -1.2(c = 1.0, CHCl₃); FT-IR(neat) ~最大: 2961, 2925, 2107, 1690, 1443, 1388, 1365, 1260, 1139, 1037, 949, 871, 772 cm⁻¹;

¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 7.57 (d, J =

18.8 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 13.2, 1.2 Hz, 1H), 4.79 (q, J = 3.5 Hz, 1H), 4.71 (dt, J = 13.0, 3.5 Hz, 1H), 4.31 - 4.16 (m, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 1H), 3.57 (dt, J = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 3.32 (td, J = 12.7, 10.9, 4.8 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.95 - 1.52 (m, 8H), 1.33 (dd, J = 30.0, 2.5 Hz, 9H), 1.02 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 192.1, 166.6, 156.4, 155.8, 122.8, 98.3, 79.4, 64.9, 62.1, 59.9, 39.9, 31.2, 30.4, 29.7, 28.2, 25.4, 20.3, 19.6, 19.2; 副回転異性体の識別信号: ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 192.3, 166.7, 156.4, 155.8, 122.8, 98.2, 79.5, 64.8, 62.1, 59.1, 39.9, 30.9, 30.4, 28.3, 20.2, 19.6, 19.2; HRMS calcd for C₂₁H₃₄N₂O₅S [M+Na⁺] 449.2086 found 449.2093

【0172】



チアゾール-4-イルメチルアセテート(2): 0 のCH₂Cl₂(15 mL)中のチアゾール-4-イル-メタノール(1.0 g、8.7 mmol)、Et₃N(4.8 mL、34.4 mmol)、およびDMAAP(0.106 g、0.87 mmol)の攪拌溶液に、無水酢酸(2.46 mL、26.05 mmol)を添加した。反応混合物を25 に温ませ、更に1時間攪拌した。次に、反応混合物を水(10 mL)でクエンチし、2つの相を分離した。水層をCH₂Cl₂(3×20 mL)で抽出し、組み合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中10-40%のEtOAc)によって精製して、無色液体の純粋なアセテート2(1.35 g、99%)を得た。2: R_f = 0.45(シリカゲル、ヘキサン中40%のEtOAc); FT-IR(neat) ~最大: 3111, 2954, 1732, 1523, 1440, 1416, 1376, 1330, 1226, 1138, 1027, 971, 932, 876, 821, 738 cm⁻¹;

¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ =

8.74 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.03 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 170.3, 153.1, 151.8, 117.2, 61.2, 20.6 ppm; HRMS calcd for C₆H₇NO₂S [M+Na⁺] 180.0090 found 180.0089

【0173】

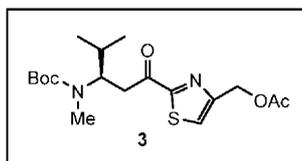
10

20

30

40

50



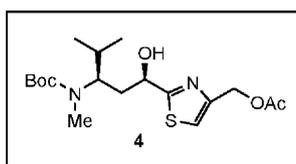
(R) - (2 - (3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) - 4 -
 メチルペンタノイル) チアゾール - 4 - イル) メチルアセテート (3) : 25 の無水ベ
 ンゼン (23 mL) 中のアルデヒド 1 (1.46 g、6.36 mmol) およびチアゾー
 ル 2 (0.5 g、3.18 mmol) の攪拌溶液に、TMSN₃ (0.84 mL、6.3
 6 mmol)、続いてフェニルヨウ素ビス (トリフルオロアセテート) (P I F A、2.
 7 g、6.36 mmol) を 15 分かけて一部ずつ添加した。25 で 16 時間攪拌した
 後、TLC 分析はアルデヒド 1 の完全消費を示したが、未反応のチアゾール 2 が依然とし
 て反応混合物中に存在した。続いて、更なるアルデヒド 1 (1.46 g、6.36 mmol)、
 TMSN₃ (0.84 mL、6.36 mmol)、および P I F A (2.7 g、6.
 36 mmol) を、25 で 15 分かけて一部ずつ添加し、更に 12 時間攪拌し続けた
 。反応混合物を 0 に冷却し、Et₃N (7.0 mL) でクエンチした。溶媒を減圧下で
 除去し、結果として得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、
 ヘキサン中 10 ~ 25 % の EtOAc) によって精製して、無色油状のケトン 3 (0.9
 9 g、収率 81 %) を得た。3 : R_f = 0.65 (シリカゲル、ヘキサン中 40 % の Et
 OAc) ; [α]_D²⁵ = + 2.7 (c = 1.0, CH₂Cl₂) ; FT - IR (nea
 t) ~ 最大 : 2969, 2930, 2878, 2108, 1745, 1687, 144
 2, 1388, 1365, 1306, 1223, 1148, 1031, 995, 872,
 772 cm⁻¹ ; 周囲温度での ¹H NMR 分析により、回転異性体の約 1.7 : 1 の混
 合物が明らかとなった。主回転異性体 :

¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 7.61 (s, 1 H),

5.26 (s, 2 H), 4.27-4.23 (m, 1 H), 3.51 (dd, J = 14.4, 3.6 Hz, 1 H), 3.32-3.26 (m, 1 H), 2.72 (s, 3 H), 2.13 (s, 3
 H), 1.90-1.85 (m, 1 H), 1.30 (s, 9 H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.88 (d, J = Hz, 3 H) ppm; ¹³C NMR: (CDCl₃,
 150 MHz) δ = 192.3, 170.6, 167.1, 155.9, 153.4, 124.8, 79.5, 61.7, 60.1, 40.0, 31.3, 28.4, 21.0, 20.4, 19.7
 ppm; 副回転異性体の識別信号: ¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 7.58 (s, 1 H), 5.26 (s, 3 H),

4.27-4.23 (m, 1 H), 3.32-3.29 (m, 1 H), 3.10 (dd, 1 H, J = 13.8, 10.8 Hz), 2.72 (s, 3 H), 1.90-1.85 (m, 1 H),
 1.35 (s, 6 H), 1.01 (d, 3 H, J = 6.0 Hz), 0.88 (d, 3 H, J = 6.0 Hz) ppm; ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ =
 192.1, 170.6, 162.0, 155.8, 153.2, 124.6, 79.2, 61.6, 59.2, 39.6, 31.0, 28.3, 20.9, 20.3, 19.6; HRMS calcd for
 C₁₈H₂₈N₂O₅S [M+Na⁺] 407.1611 found 407.1594

【 0 1 7 4 】



(2 - ((1 R , 3 R) - 3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ)
) - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - イル) メチルアセテート (4) : T H F (13.5 mL) 中の (S) - C B S 触媒 (T H F 中 1.0 M、0.36 mL、0.36 mmol) の氷冷した攪拌溶液に B H₃ · S M e₂ (T H F 中 2.0 M、0.91 mL、1.82 mmol) を添加し、0 で 10 分間攪拌し続けた。次に、T H F (5.6 mL) 中のケトン 3 (0.7 g、1.82 mmol) の溶液を反応混合物に滴加し、温度を 25 に徐々に増加させながら 18 時間攪拌し続けた。反応を M e O H (10 mL) でクエンチし、溶媒を減圧下で除去した。結果として得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 10 ~ 30 % の EtOAc) を使用

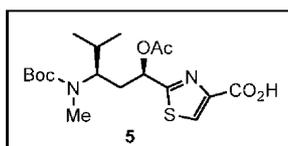
して精製して、無色油状のアルコール 4 (0.58 g、収率 82%) を得た。6 : $R_f = 0.57$ (シリカゲル、ヘキサン中 40% の EtOAc) ; $[\alpha]_D^{25} = -2.65$ ($c = 2.0$, CH_2Cl_2) ; FT-IR (neat) ~最大 : 3383, 2968, 2932, 1742, 1686, 1657, 1480, 1446, 1388, 1366, 1350, 1311, 1223, 1154, 1051, 1029, 982, 952, 866, 775 cm^{-1} ;

1H NMR: ($CDCl_3$, 600

MHz) $\delta = 7.22$ (s, 3 H), 5.15 (dd, $J = 24, 12$ Hz, 2 H); 5.04 (s, 1 H), 4.69 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 2.73 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.07-2.02 (m, 1 H), 1.93-1.88 (m, 1 H), 1.76-1.71 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR: ($CDCl_3$, 150 MHz) $\delta = 175.9, 170.8, 158.6, 150.6, 117.8, 80.7, 69.2, 61.9, 57.9, 37.9, 29.8, 28.6, 28.5, 28.4, 28.3, 21.1, 20.3, 20.2$ ppm; HRMS calcd for $C_{18}H_{30}N_2O_5S$ [$M+Na^+$] 387.1948 found 387.1934

10

【 0 1 7 5 】



2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボン酸 (5) : 25 のメタノール (160 mL) 中のアルコール 4 (0.6 g、1.55 mmol) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (0.86 g、6.2 mmol) を添加した。反応混合物を同じ温度で 3 時間攪拌した後、飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチした。有機溶媒を減圧下で蒸発させ、残った水相を EtOAc (3×25 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒を蒸発させ、得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 30 - 70 % の EtOAc) を使用して精製し、無色油状の対応するジオール 5 a (0.49 g、1.44 mmol、収率 93%) を得た : $R_f = 0.24$ (シリカゲル、ヘキサン中 50 % の EtOAc) ; $[\alpha]_D^{25} = -10.3$ ($c = 2.0$, CH_2Cl_2) ; FT-IR (neat) ~最大 : 3365, 2968, 2931, 2874, 1655, 1478, 1446, 1391, 1365, 1350, 1310, 1256, 1151, 1062, 954, 866, 736 cm^{-1} ;

20

30

1H NMR: ($CDCl_3$, 600 MHz) $\delta = 7.11$ (s, 1

H), 5.07 (s, 1 H), 4.70-4.66 (m, 2 H), 3.92 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 3.57 (bs, 1 H), 2.72 (s, 3 H), 2.03-1.99 (m, 1 H), 1.87 (t, $J = 12$ Hz, 1 H), 1.72-1.68 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H), 0.92 (d, $J = 6$ Hz, 3 H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), ppm; ^{13}C NMR: ($CDCl_3$, 150 MHz) $\delta = 176.2, 158.5, 155.7, 114.7, 80.6, 60.6, 57.9, 38.0, 29.8, 28.6, 28.5, 28.3, 20.2$ ppm; HRMS calcd for $C_{16}H_{28}N_2O_4S$ [$M+H^+$] 345.1843 found 345.1830

【 0 1 7 6 】

25 の CH_2Cl_2 (17.4 mL) 中のジオール 5 a (0.6 g、1.74 mmol) の攪拌溶液に、TEMPO (0.26 g、0.17 mmol)、続いてビス (アセトキシ) ヨードベンゼン (B A I B、0.56 g、1.74 mmol) を添加した。同じ温度で 16 時間攪拌した後の TLC 分析は、出発材料の消失を示した。反応混合物を $Na_2S_2O_3$ 水溶液 (10 mL) でクエンチし、 CH_2Cl_2 (3×30 mL) で抽出した。組み合わせた有機相を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させ、結果として得られた粗アルデヒドをフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 10 - 30 % の EtOAc) によって精製して、無色油状の対応するヒドロキシ - アルデヒド 5 b (0.57 g、1.67 mmol、収率 96%) を得た : $R_f = 0.38$ (シリカゲル、ヘキサン中 30 % の EtOAc) ; $[\alpha]_D^{25} = -13.3$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2) ; FT-IR (neat)

40

50

~最大 : 3374, 3093, 2969, 2931, 2874, 1692, 1655, 1484, 1448, 1393, 1365, 1349, 1311, 1258, 1154, 1134, 1077, 968, 866, 765, 750 cm^{-1} ; 周囲温度での ^1H NMR 分析により、回転異性体の約 7 : 1 の混合物が明らかとなった。主回転異性体 : ^1H NMR: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 9.96$ (s,

1 H), 8.14 (s, 1 H), 5.22 (s, 1 H), 4.71 (dd, $J = 10.8, 1.8$ Hz, 1 H), 3.97-3.92 (m, 1 H), 2.74 (s, 3 H), 2.15-2.11 (m, 1 H), 1.94-1.89 (m, 1 H), 1.78-1.72 (m, 1 H), 1.47 (s, 9 H), 0.94 (d, $J = 6$ Hz, 3 H), 0.91 (d, $J = 6$ Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 184.6, 177.3, 158.7, 154.9, 129.3, 80.9, 69.1, 57.9, 37.7, 29.8, 28.5, 28.3, 20.2$ ppm; 副回転異性体の識別信号 : ^1H NMR: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 9.9$ (s, 1 H), 8.14

(s, 1 H), 2.77 (s, 3 H), 1.51 (s, 9 H); ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 28.6, 20.3$. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 365.1505 found 365.1501

【 0 1 7 7 】

25 の t - B u O H (3 5 m L) 中のアルデヒド 5 b (0 . 5 g 、 1 . 4 6 m m o l) の攪拌溶液に、T H F (5 . 5 m L) 中の 2 - メチル - 2 - プテン (1 . 1 m L 、 1 0 . 9 m m o l) の溶液、続いて H_2O (1 8 m L) 中の NaClO_2 (0 . 7 g 、 7 . 8 4 m m o l) および $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 . 4 g 、 1 7 . 7 m m o l) の溶液を連続的に添加し、25 で 1 2 時間攪拌を続けた。その後、反応混合物を水性 H C l (1 N 、 4 0 m L) で希釈し、結果として得られた溶液を酢酸エチル (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させて、所望の酸 5 c (0 . 5 2 g 、 1 . 4 6 m m o l 、 定量的) を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

【 0 1 7 8 】

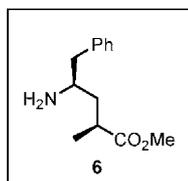
CH_2Cl_2 (1 5 m L) 中の粗酸 5 c (0 . 5 2 g 、 1 . 4 6 m m o l) およびピリジン (0 . 4 m L 、 4 . 6 m m o l) の氷冷した攪拌溶液に無水酢酸 (0 . 4 2 m L 、 4 . 4 m m o l) を滴加した。温度を 2 5 にゆっくりと上昇させながら、反応混合物を 1 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 % の A c O H を含む CH_2Cl_2 中の 5 % の M e O H) によって精製して、無色油状の酸 5 (0 . 4 3 g 、 収率 7 4 %) を得た。5 : [] $D^2 = + 5 . 1$ ($c = 1 . 0$, CHCl_3) ; F T - I R (n e a t) ~最大 : 2 9 7 1 , 2 9 3 1 , 1 7 1 3 , 1 6 8 9 , 1 3 6 9 , 1 2 1 7 , 1 1 5 6 , 1 0 4 3 , 7 3 1 ; $R_f = 0 . 3$ (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 1 0 % の M e O H) ;

^1H NMR: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 8.24$ (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.88 (dd,

$J = 11.5, 3.0$ Hz, 1H), 4.08 (td, $J = 11.4, 3.7$ Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.32 (ddd, $J = 15.1, 11.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.16 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 2.14 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 3.2$ Hz, 9H), 0.97 (dd, $J = 6.6, 1.8$ Hz, 3H), 0.88 - 0.83 (m, 3H); ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 177.1, 170.2, 164.4, 156.4, 146.2, 129.1, 79.6, 69.4, 56.4, 34.7, 30.4, 29.7, 28.4, 20.8, 20.0, 19.6$ ppm; 副回転異性体の識別信号 : ^{13}C NMR:

(CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 171.8, 169.6, 164.0, 156.5, 146.4, 129.5, 80.1, 70.4, 21.0, 19.7, 14.1$. HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ [$M+\text{H}^+$] 401.1746 found 401.1752

【 0 1 7 9 】



メチル (2 S , 4 R) - 4 - アミノ - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (6) : 化合物 6 を 2 工程で合成した。最初に、メチル (2 S , 4 R) - 4 - ((S) - t e r t - ブチルスルフィニル) アミノ) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエートを文献 (S h a n k a r , e t a l . , 2 0 1 3) 中でこれまでに報告されている手順に従っ

10

20

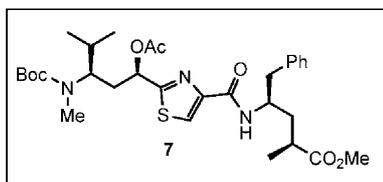
30

40

50

て生成した。続いて、MeOH中の得られたスルフィンイミンの氷冷した攪拌溶液(0.1 M)をジオキサン中の4 (M)のHCl(10.0等量)で処理し、反応混合物を周囲温度に温めながら12時間攪拌した。揮発性成分の減圧下での蒸発、およびエーテルによる結果として得られた粗生成物の摩砕により、6を白色固体のそのHCl塩として得た(2工程について40%)。6のスペクトルデータは、文献(Peltier, et al., 2006)中でこれまでに報告されているものと一致した。

【0180】



メチル(2S, 4R)-4-(2-((1R, 3R)-1-アセトキシ-3-(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-4-メチルペンチル)チアゾール4-カルボキシアミド)-2-メチル-5-フェニルペンタノエート(7): -20のTHF(10 mL)中の5(0.2 g, 0.49 mmol)およびEt₃N(0.27 mL, 1.96 mmol)の攪拌溶液にイソブチルクロロホルメート(0.11 mL, 0.88 mmol)を滴加し、攪拌を30分間同じ温度で続けた。次に、THF中(4.6 mL)の6(0.23 g, 1.04 mmol)の事前に冷却した(-20)溶液を上記の反応混合物にカニューレで導入し、温度を25にゆっくりと上昇させながら24時間攪拌し続けた。反応混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、結果として得られた溶液をブライン(5 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中2-40%のEtOAc)によって精製して、薄黄色非晶質固体の7(0.27 g, 0.45 mmol, 収率91%)を得た。

【0181】

代替的に、0の乾燥DMF(2.0 mL)中の5(100 mg, 0.25 mmol)の攪拌溶液に、HATU(285 mg, 0.75 mmol)、続いてEt₃N(0.2 mL, 1.5 mmol)を添加し、結果として得られた混合物を同じ温度で5分間攪拌した。次に、乾燥DMF(0.5 mL)中の6(83 mg, 0.375 mmol)の溶液を添加し、温度を25にゆっくりと上昇させながら24時間攪拌し続けた。反応混合物をH₂O(5 mL)で希釈し、結果として得られた溶液をEtOAc(3×20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(5 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中10-50%のEtOAc)によって精製して、薄黄色非晶質固体の7(111 mg, 74%)を得た。

【0182】

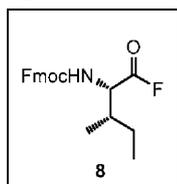
7: R_f = 0.52 (シリカゲル、ヘキサン中50%のEtOAc); [α]_D²² = +11.5 (c = 2.0, CH₂Cl₂); FT-IR(neat): 3394, 2970, 2931, 1736, 1686, 1541, 1492, 1367, 1255, 1220, 1157, 1086, 1046, 934, 785 cm⁻¹. 周囲温度での¹H NMR分析は、約7:1の回転異性体の混合物を示した。主回転異性体:

^1H NMR: (CDCl_3 ,

600 MHz) δ = 8.05 (s, 1 H), 7.33-7.25 (m, 5 H), 7.15 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 5.98-5.83 (m, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.12 (t, 1 H, J = 12 Hz), 3.67 (s, 3 H), 3.00-2.90 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.66-2.63 (m, 1 H), 2.36-2.31 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.08-2.03 (m, 2 H), 1.78-1.61 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H), 1.19 (d, 3 H, J = 6.6 Hz), 1.04-1.01 (m, 3 H), 0.93-0.91 (m, 3 H) ppm; ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 176.7, 170.2, 169.5, 160.5, 156.3, 150.0, 137.6, 129.6, 128.4, 126.6, 123.4, 79.5, 70.8, 69.3, 56.5, 51.8, 48.4, 41.2, 37.8, 36.5, 35.1, 30.5, 28.4, 20.9, 20.1, 19.7, 17.8 ppm; 副回転異性体の識別信号: ^1H NMR: (CDCl_3 , 600 MHz) δ = 2.70 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H). ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 176.6, 170.2, 160.4, 150.2, 137.7, 129.5, 128.4, 126.5, 123.2, 79.9, 51.8, 48.5, 41.4, 37.9, 35.6, 30.6, 28.5, 28.4, 21.1, 20.4, 19.8, 17.9 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{NaO}_7\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 626.2870 found 626.2867

10

【 0 1 8 3 】



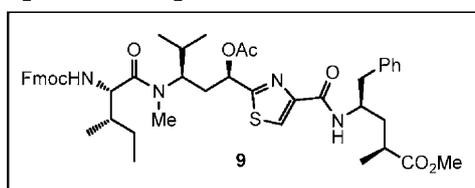
(9H-フルオレン-9-イル)メチル((2S,3S)-1-フルオロ-3-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバメート(8): 化合物8を文献(Wipf and Wang, 2007)中でこれまでに報告されている手順に従って合成した。[$[\alpha]_D^{25} = +12.6$ ($c = 0.1$, CHCl_3); FT-IR (neat) $\tilde{\nu}_{\text{最大}}$: 3322, 2967, 1842, 1699, 1516, 1450, 1332, 1252, 1080, 1035, 758, 737;

20

^1H NMR: (CDCl_3 , 600 MHz) δ = 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 5.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 38.6, 5.9 Hz, 3H), 4.24 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.98 (dt, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 1.58-1.35 (m, 1H), 1.27 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 1.09-0.78 (m, 6H); ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 163.6, 161.1, 155.9, 143.5, 141.3, 127.8, 127.1, 124.9, 120.0, 67.3, 57.7, 57.3, 47.1, 37.1, 25.0, 15.5, 11.4

30

【 0 1 8 4 】



メチル(2S,4R)-4-(2-((5S,8R,10R)-5-((S)-sec-butyl)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-8-イソプロピル-7-メチル-3,6,12-トリオキソ-2,11-ジオキサ-4,7-ジアザトリデカン-10-イル)チアゾール-4-カルボキシアミド)-2-メチル-5-フェニルペンタノエート(9): CH_2Cl_2 (4 mL)中の7 (0.1 g, 0.16 mmol)の氷冷した攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.55 mL, 7.2 mmol)を添加し、反応混合物を25に温めながら3時間攪拌した。揮発性成分の減圧下での蒸発により、粗TFA-アンモニウム塩 (96 mg, 0.16 mmol、定量的)を得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

40

【 0 1 8 5 】

DMF (0.68 mL)中の前工程からの粗アンモニウム塩および $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0.17 mL, 0.99 mmol)の攪拌した氷冷溶液に、DMF (0.3 mL)中の Fmoc-Ile-F^4 (8, 0.23 g, 0.66 mmol)の溶液を滴加し、25で18時間攪拌し続けた。反応混合物を酢酸エチル (10 mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3

50

3 水溶液 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 20% 40% の EtOAc) によって精製して、白色非晶質固体の 9 (0.12 g、0.15 mmol、収率 92%) を得た。9: $R_f = 0.43$ (シリカゲル、ヘキサン中 50% の EtOAc); $[\alpha]_D^{25} = +4.5$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); FT-IR (neat) \sim 最大: 3394, 3288, 3063, 2964, 2876, 1718, 1639, 1539, 1494, 1450, 1409, 1370, 1219, 1081, 1032, 935, 852, 804 cm^{-1} ;

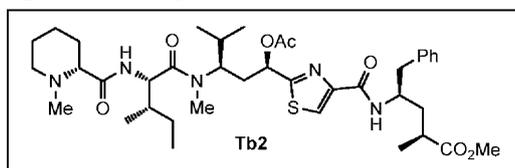
$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 8.00$ (s, 1 H), 7.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.56 (dd, $J =$

7.5, 4.1 Hz, 2 H), 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 7.27 (dt, $J = 14.4, 7.4$ Hz, 5 H), 7.22–7.16 (m, 3 H), 7.08 (d, $J =$ 9.3 Hz, 1 H), 5.62 (dd, $J = 11.5, 2.5$ Hz, 1 H), 5.42 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 4.53 (dd, $J = 9.8, 6.8$ Hz, 1 H), 4.40–4.27 (m, 3 H), 4.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 2.94 (dd, $J = 14.0, 6.1$ Hz, 1 H), 2.87 (dd, $J = 13.8, 6.6$ Hz, 1 H), 2.63–2.53 (m, 1 H), 2.31 (ddd, $J = 14.9, 11.4, 3.1$ Hz, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.07–1.91 (m, 2 H), 1.74 (td, $J = 6.5, 3.2$ Hz, 3 H), 1.59 (ddt, $J = 14.0, 8.9, 4.1$ Hz, 2 H), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 0.80 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 176.9, 173.9, 170.4, 170.3, 160.6, 156.7, 150.3, 144.3, 144.1, 141.7, 141.6, 137.8, 129.9, 128.7, 128.0, 127.4, 126.9, 125.5, 125.4, 123.8, 120.3, 69.9, 67.4, 56.1, 52.1, 48.6, 47.5, 41.4, 38.0, 37.7, 36.8, 35.0, 30.3, 30.0, 24.2, 21.1, 20.4, 19.9, 18.0, 16.3, 11.6$ ppm; HRMS calcd for

$\text{C}_{47}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{NaO}_8\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 861.3863 found 861.3837

【 0 1 8 6 】



メチル (2S, 4R) - 4 - (2 - ((1R, 3R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((2S, 3S) - N, 3 - ジメチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボ - キシアミド) ペンタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (Tb2): CH_2Cl_2 (1.49 mL) 中の Fmoc 誘導体 9 (50 mg、0.059 mmol) の氷冷した攪拌溶液に、トリス (2 - アミノエチル) アミン (0.14 mL、0.98 mmol) を添加した。反応混合物を 25 で 3 時間攪拌した後、酢酸エチル (20 mL) で希釈した。溶液を飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。そのようにして得た粗アミン (0.036 g、0.059 mmol、定量的) を更に精製することなく次の工程に使用した。

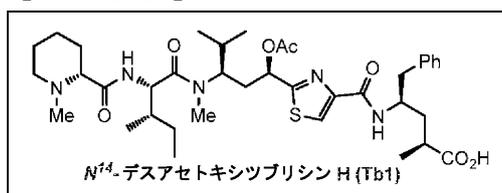
【 0 1 8 7 】

0 の DMF (2.0 mL) 中の N - メチル - (D) - ピペコリン酸 10 (25 mg、0.175 mmol) の氷冷した攪拌溶液に、HATU (67 mg、0.175 mmol)、続いて上で得た粗アミン (36 mg、0.058 mmol) および Et_3N (0.049 mL、0.350 mmol) を添加し、反応混合物を 24 時間 25 で攪拌した。反応混合物を H_2O (5 mL) で希釈し、結果として得られた溶液を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 5 10% の MeOH) によって精製して、白色非晶質固体の Tb2 (0.027 g、収率 62%) を得た。Tb2: $[\alpha]_D^{25} = -6.6$ ($c = 0.33$, MeOH); $R_f = 0.71$ (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 5% の MeOH); FT-IR (neat) \sim 最大: 3389, 2919, 2850, 1736, 1639, 1540, 1492, 1463, 14

10, 1371, 1218, 1115, 1083, 1036 cm^{-1} ;
 $^1\text{H NMR}$: (CD_3OD , 600 MHz) δ = 8.08 (s, 1 H), 7.26-7.22 (m, 4 H), 7.18-7.16 (m, 1 H), 5.70 (dd, J = 6.12 Hz, 1 H), 4.75 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.50-4.47 (m, 1 H), 4.38- 4.33 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 2.97-2.89 (m, 3 H), 2.88-2.84 (m, 2 H), 2.63-2.58 (m, 1 H), 2.25-2.23 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.11-2.08 (m, 1 H), 2.00-1.95 (m, 1 H), 1.89-1.81 (m, 2 H), 1.79-1.73 (m, 2 H), 1.68-1.52 (m, 5 H), 1.20-1.17 (m, 1 H), 1.14 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.98 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 3 H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$: (CD_3OD , 150 MHz) δ = 177.8, 174.8, 174.7, 171.3, 162.2, 150.3, 139.0, 130.0, 128.9, 127.0, 124.7, 70.8, 70.0, 56.1, 54.4, 51.8, 49.8, 44.2, 41.9, 38.4, 37.3, 37.2, 35.2, 31.1, 30.3, 25.6, 25.1, 23.8, 20.4, 20.0, 19.8, 17.6, 15.9, 10.7 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M+\text{H}^+$] 742.4208 found 742.4222

10

【 0 1 8 8 】



N^{14} -デスアセトキシツプリシン H (Tb1) : 1, 2 - ジクロロエタン (1 mL) 中のメチルエステル Tb2 (20 mg、0.027 mmol) の攪拌溶液に 25 の Me_3SnOH (97 mg、0.54 mmol) を添加した。反応混合物を 12 時間還流させ、溶媒を減圧下で除去した。結果として得られたヒドロキシル酸 (20 mg、0.027 mmol、定量的) を更に精製することなく次の工程で使用した。

20

【 0 1 8 9 】

ピリジン (0.2 mL) 中の上で得たヒドロキシル酸 (20 mg、0.027 mmol) の氷冷した攪拌溶液に、 Ac_2O (0.01 mL、0.1 mmol) を滴加した。反応混合物を 12 時間 25 で攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5 10% の $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) によって精製して、非晶質の無色固体の N^{14} -デスアセトキシツプリシン H (Tb1、11 mg、収率 56%) を得た。Tb1 : R_f = 0.42 (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 5% の MeOH) ; Tb1 のスペクトルデータはこれまでに報告されているものと一致した。

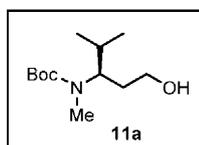
30

$^1\text{H NMR}$: (CD_3OD , 600 MHz) δ = 8.08 (s, 1 H),

7.27-7.22 (m, 4 H), 7.14-7.12 (m, 1 H), 5.71 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1 H), 4.72 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.41-4.33 (m, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 2.98-2.87 (m, 4 H), 2.53 (bs, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.42-2.25 (m, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.03-1.98 (m, 1 H), 1.89-1.57 (m, 9 H), 1.42-1.36 (m, 1 H), 1.21-1.13 (m, 1 H), 1.16 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3 H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$: (CD_3OD , 150 MHz) δ = 181.3, 175.0, 173.6, 171.9, 171.6, 162.9, 151.1, 139.8, 130.6, 129.4, 127.5, 125.1, 71.3, 69.8, 56.6, 55.3, 51.1, 44.3, 42.1, 39.4, 38.8, 37.7, 35.7, 31.2, 31.1, 30.8, 25.6, 25.6, 23.8, 20.9, 20.6, 20.4, 18.9, 16.4, 11.3 ppm. HRMS calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M+\text{H}^+$] 728.4051 found 728.4035

40

【 0 1 9 0 】



tert - ブチル (R) - (1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (11a) : 0 の MeOH (10 mL) 中の 1 (1.0 g、4.36 mmol) の攪拌溶液に、 NaBH_4 (250 mg、6.55 mmol) を添加した。反応混合物を 25 に温ませ、更に 1 時間攪拌した。次に、反応混合物を水 (2 mL) で

50

クエンチした。反応混合物を減圧下で濃縮し MeOH を除去し、水層を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 10–50% の EtOAc) によって精製して、無色油状の純粋なアルコール 11a (0.92 g、92%) を得た。11a: R_f = 0.3 (シリカゲル、ヘキサン中 25% の EtOAc); [α]_D²² = -22.4 (c = 1.0, CHCl₃); FT-IR (neat) ~最大: 3444, 2964, 1665, 1398, 1365, 1254, 1150, 1049, 871, 772 cm⁻¹;

¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 3.78 (ddd, J = 11.8,

10.4, 3.2 Hz, 1H), 3.53 (tdd, J = 10.9, 5.1, 2.4 Hz, 1H), 3.48–3.39 (m, 1H), 3.31 (tt, J = 11.3, 3.4 Hz, 1H),

2.60 (d, J = 29.6 Hz, 3H), 1.89 (dddd, J = 14.3, 11.1, 5.2, 3.3 Hz, 1H), 1.63 (dp, J = 10.3, 6.5 Hz, 1H), 1.49–

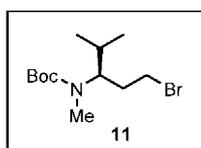
1.37 (m, 9H), 1.31 (ddt, J = 14.8, 12.1, 2.9 Hz, 1H), 0.91 (dd, J = 12.8, 6.6 Hz, 3H), 0.82 (dd, J = 13.7, 6.6 Hz,

3H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 157.9, 79.9, 58.9, 57.4, 31.7, 29.9, 28.4, 28.4, 20.2, 20.1 ppm;

副回転異性体の識別信号: ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 156.2, 80.0, 79.9, 59.7, 59.0, 32.2,

30.5, 27.9, 20.0; HRMS calcd for C₁₂H₂₅NNaO₃ [M+Na⁺] 254.1732 found 254.1738

【0191】



tert-ブチル(R)-(1-ブロモ-4-メチルペンタン-3-イル)(メチル)カルバメート(11): 0 のベンゼン(4 mL)中の11a(300 mg、1.29 mmol)の攪拌溶液に、CBr₄(860 mg、2.59 mmol)、続いてPPh₃(680 mg、2.59 mmol)を添加した。反応混合物を20 に温ませ、更に1時間攪拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、ヘキサンで洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中10–20%のEtOAc)によって精製して、無色油状の純粋なプロモ化合物11(304 mg、80%)を得た。11: R_f = 0.5 (シリカゲル、ヘキサン中20%のEtOAc); [α]_D²² = +29.7 (c = 1.0, CHCl₃); FT-IR (neat) ~最大: 2967, 1686, 1388, 1365, 1255, 1154, 1136, 873, 770 cm⁻¹;

¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 3.73 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.41

–3.14 (m, 2H), 2.65 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 2.19–2.01 (m, 1H), 2.00–1.88 (m, 1H), 1.70 (brs, 1H), 1.44 (d, J =

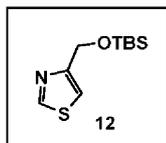
9.4 Hz, 9H), 0.92 (dd, J = 6.6, 4.8 Hz, 3H), 0.83 (dd, J = 9.2, 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ =

156.3, 79.6, 60.6, 33.5, 30.4, 30.1, 28.4, 20.0, 19.8, 19.5 ppm; 副回転異性体の識別信号: ¹³C NMR:

(CDCl₃, 150 MHz) δ = 79.2, 33.2, 30.3, 30.2, 20.1

この化合物についてのHRMSデータを得ることはできなかった。

【0192】



4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)チアゾール(12): 0 のCH₂Cl₂(4 mL)中のチアゾール-4-イルメタノール(500 mg、4.34 mmol)の攪拌溶液に、イミダゾール(363 mg、5.34 mmol)、続いてTBSCl(806 mg、5.34 mmol)を添加した。反応混合物を25 に温ませ、更に30分間攪拌した。反応混合物をH₂O(5 mL)で希釈し、結果として得られた溶液をCH₂Cl₂(3 × 10 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン

10

20

30

40

50

(5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中5-10%のEtOAc）によって精製して、無色油状の純粋な化合物12（990 mg、99%）を得た。12： $R_f = 0.6$ （シリカゲル、ヘキサン中10%のEtOAc）；FT-IR（neat） \sim 最大：2954，2929，2857，1524，1462，1416，1254，1131，1096，835，776；

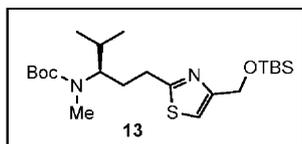
$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 8.76$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.24 (dt, $J = 2.4, 1.3$ Hz, 1H), 4.92

(d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.12 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 158.3, 152.7, 113.5, 62.3,$

25.9, 18.4, -5.4; HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NOSSi}$ [$M+H^+$] 230.1035 found 230.1022

10

【0193】



tert-ブチル(R)-(1-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)チアゾール-2-イル)-4-メチルペンタン-3-イル)(メチル)カルバメート(13)：-78 のTHF(12.0 mL)中のチアゾール化合物12(0.934 g、4.08 mmol)の攪拌溶液にn-BuLi(ヘキサン中2 M、2.04 mL、4.08 mmol)を慎重に添加した。同じ温度で30分間攪拌した後、THF(2.0 mL)中のプロモ化合物11(1.0 g、3.40 mmol)の溶液を添加した。反応混合物を0 にゆっくりと温ませ、更に1時間、続いて25 で2時間攪拌した後、 NH_4Cl (10 mL)の飽和水溶液でクエンチした。2つの相を分離し、水層をEtOAc(3×20 mL)で抽出し、組み合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中10-30%のEtOAc）によって精製して、無色油状の純粋な化合物13(1.4 g、76%)を得た。13： $R_f = 0.4$ （シリカゲル、ヘキサン中20%のEtOAc）； $[\alpha]_D^{25} = -11.2$ (c = 1.0, CHCl_3)；FT-IR(neat) \sim 最大：2928，1692，1472，1365，1254，1137，1091，873，777 cm^{-1} ；

20

30

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 7.08 -$

6.92 (m, 1H), 4.82 (t, $J = 1.4$ Hz, 2H), 2.88 (dddd, $J = 20.9, 15.3, 6.9, 3.2$ Hz, 2H), 2.67 (d, $J = 29.3$ Hz, 3H),

2.10 (m, 1H), 1.84 - 1.55 (m, 3H), 1.44 (d, $J = 20.3$ Hz, 9H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.01 - 0.90 (m, 9H),

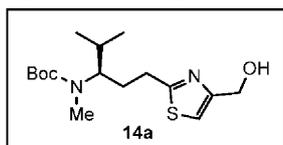
0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.11 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 170.9, 156.9, 156.6, 112.4, 79.4,$

62.3, 30.6, 30.4, 30.0, 28.5, 25.9, 20.3, 20.1, 19.9, 19.6, 18.4, -5.4 ppm; 副回転異性体の識別信号：

$^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 170.5, 156.8, 156.5, 79.1, 62.3, 30.8$; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSi}$

[$M+H^+$] 443.2764 found 443.2760

【0194】



tert-ブチル(R)-(1-(4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)-4-メチルペンタン-3-イル)(メチル)カルバメート(14a)：0 のTHF(4 mL)中の化合物13(125 mg、0.28 mmol)の攪拌溶液にTBAF(THF中1 M、0.56 mL、0.56 mmol)を添加した。反応混合物を25 に温ませ、更に30分間攪拌した。反応混合物を H_2O (10 mL)で希釈し、結果として得られた溶液をEtOAc(3×10 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(5 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフ

40

50

ラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中30-80%のEtOAc）によって精製して、無色油状の純粋なアルコール14a（87mg、94%）を得た。14a: $R_f = 0.2$ （シリカゲル、ヘキサン中50%のEtOAc）; $[\alpha]_D^{25} = -10.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3); FT-IR (neat) $\sim_{\text{最大}}$: 3414, 2966, 1686, 1390, 1365, 1157, 1141, 1046, 869, 770 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 7.01$ (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.70

(d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.37 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.96–2.76 (m, 2H), 2.64 (d, $J = 9.7$ Hz, 3H), 2.08

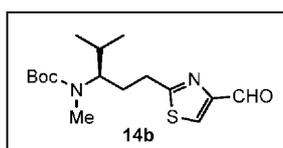
(dtd, $J = 16.5, 6.8, 3.3$ Hz, 1H), 1.85–1.56 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 17.1$ Hz, 9H), 0.92 (dd, $J = 6.6, 2.3$ Hz, 3H),

0.82 (dd, $J = 6.6, 2.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 171.5, 156.6, 155.9, 113.7, 79.4, 60.7, 30.5,$

30.3, 29.9, 28.4, 20.2, 20.2, 19.9, 19.6 ppm; 副回転異性体の識別信号: $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150

MHz) $\delta = 171.2, 156.5, 156.0, 79.1, 30.7, 30.4$; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 351.1718 found 351.1707

【0195】



tert-ブチル(R)-(1-(4-ホルミルチアゾール-2-イル)-4-メチル

ペンタン-3-イル)(メチル)カルバメート(14b): 25 の CH_2Cl_2 (4 mL)

中のアルコール14a (85 mg, 0.26 mmol) の攪拌溶液に DMP (165

mg, 0.388 mmol) を添加し、15 分間攪拌し続けた。反応混合物を H_2O (10 mL)

で希釈し、結果として得られた溶液を CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) で抽出した。

組み合わせた有機抽出物を、 NaHCO_3 : $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ の飽和水溶液 (1:1, 5 mL)

で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッ

シュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中10-40%のEtOAc）に

よって精製して、無色油状のアルデヒド14b (76 mg, 90%) を得た。14b: $R_f = 0.4$

(シリカゲル、ヘキサン中30%のEtOAc); $[\alpha]_D^{25} = -12.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

FT-IR (neat) $\sim_{\text{最大}}$: 2966, 2750, 1685, 1483, 1389, 1365, 1141, 871, 770 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 9.97$ (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.66

(s, 1H), 3.07–2.86 (m, 2H), 2.66 (d, $J = 26.1$ Hz, 3H), 2.30–2.05 (m, 1H), 1.96–1.59 (m, 2H), 1.42 (d, $J =$

25.5 Hz, 9H), 0.95 (dd, $J = 6.6, 1.9$ Hz, 3H), 0.84 (dd, $J = 6.6, 2.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta =$

184.4, 172.4, 156.5, 154.7, 127.8, 79.2, 60.2, 30.5, 30.5, 30.4, 29.6, 20.1, 19.9, 19.6 ppm; 副回転異性体の

識別信号: $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 172.1, 156.4, 154.8, 127.6, 79.5, 30.7, 20.2$; HRMS calcd

for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 349.1562 found 349.1543

【0196】



(R)-2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-4-メチル

ペンチル)チアゾール-4-カルボン酸(14): 25 の t-BuOH (4 mL)

中のアルデヒド14b (75 mg, 0.230 mmol) の攪拌溶液に、THF (1.0 mL)

中の2-メチル-2-ブテン (0.18 mL, 1.725 mmol) の溶液、続いて H_2O (1.5 mL)

中の NaClO_2 (112 mg, 1.24 mmol) および $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (440 mg, 2.817 mmol) の溶液を連続的に添加し、25

で1時間攪拌し続けた。その後、反応混合物を水性 HCl (1 N, 1 mL) で希釈し、

結果として得られた溶液を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機層

10

20

30

40

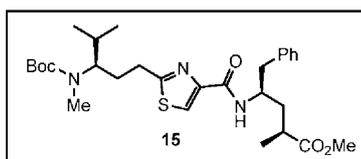
50

を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 3 : 18 % の MeOH ）によって精製して、無色油状の純粋な酸 14（73 mg、92 %）を得た。14 : $R_f = 0.3$ （シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 10 % の MeOH ）； $[\alpha]_D^{22} = -5.8$ （ $c = 1.0$, CHCl_3 ）；FT-IR（neat） \sim 最大：2965, 2924, 1723, 1686, 1483, 1390, 1366, 1156, 868, 771, 713 cm^{-1} ； $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 8.14$ (d, $J =$

13.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 2.96 (td, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 2H), 2.66 (d, $J = 17.7$ Hz, 3H), 2.26 – 2.00 (m, 1H), 1.84 (dp, $J = 19.7, 7.6$ Hz, 2H), 1.43 (d, $J = 19.4$ Hz, 9H), 1.04 – 0.91 (m, 3H), 0.84 (dd, $J = 6.7, 2.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 171.6, 164.0, 156.6, 146.1, 128.0, 79.4, 69.5, 60.0, 31.1, 30.6, 29.8, 28.4, 20.1, 19.6$ ppm; 副回転異性体の識別信号: $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 79.8, 30.7, 30.5, 30.3, 20.3, 19.9$; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 365.1511 found 365.1505

10

【 0 1 9 7 】



メチル (2S, 4R) - 4 - (2 - ((R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (15) : 0 の乾燥 DMF (2.0 mL) 中の 14 (85 mg、0.25 mmol) の攪拌溶液に、HATU (283 mg、0.75 mmol)、続いて Et_3N (0.2 mL、1.5 mmol) を添加し、結果として得られた混合物を同じ温度で 5 分間攪拌した。次に、乾燥 DMF (0.5 mL) 中の 6 (82 mg、0.37 mmol) の溶液を添加し、温度を 25 にゆっくりと上昇させながら 24 時間攪拌し続けた。反応混合物を H_2O (5 mL) で希釈し、結果として得られた溶液を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中 10 : 50 % の EtOAc ）によって精製して、無色油状の純粋なジペプチド 15 (109 mg、81 %) を得た。15 : $R_f = 0.5$ （シリカゲル、ヘキサン中 50 % の EtOAc ）； $[\alpha]_D^{22} = -17.0$ （ $c = 1.0$, CHCl_3 ）；FT-IR（neat） \sim 最大：2967, 2925, 1735, 1684, 1540, 1493, 1454, 1365, 1257, 1143, 776, 746, 700 cm^{-1} ； $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 7.93$ (s, 1H),

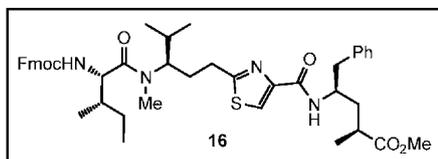
20

30

7.34 – 7.12 (m, 6H), 4.38 (dt, $J = 9.4, 5.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 3.04 – 2.79 (m, 4H), 2.66 (d, $J = 20.6$ Hz, 3H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.22 – 2.07 (m, 1H), 2.01 (ddd, $J = 13.6, 9.4, 3.8$ Hz, 1H), 1.76–1.74 (m, 1H), 1.58 (tdd, $J = 14.5, 9.9, 4.4$ Hz, 1H), 1.50–1.54 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 43.8$ Hz, 9H), 1.15 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.96 (dd, $J = 8.4, 6.6$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 176.6, 170.5, 160.7, 156.5, 149.6, 137.7, 129.5, 128.3, 126.4, 122.2, 79.5, 60.3, 51.7, 48.4, 41.3, 37.9, 36.4, 30.6, 30.3, 29.7, 29.3, 28.5, 20.3, 19.9, 17.7$; HRMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 568.2821 found 568.2803

40

【 0 1 9 8 】



メチル (2S, 4R) - 4 - (2 - ((R) - 3 - ((2S, 3S) - 2 - ((((9

50

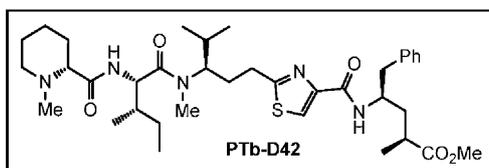
H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - N , 3 - ジメチルペンタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (16) : CH_2Cl_2 (4 mL) 中の 15 (80 mg , 0 . 15 mmol) の氷冷した攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (0 . 5 mL , 6 . 63 mmol) を添加し、反応混合物を 25 に温めながら 2 時間攪拌した。揮発性成分の減圧下での蒸発により、粗 TFA - アンモニウム塩 (77 mg , 定量的) を得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【 0 1 9 9 】

DMF (1 . 0 mL) 中の前工程からの粗アンモニウム塩および $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0 . 19 mL , 1 . 083 mmol) の攪拌した氷冷溶液に、DMF (0 . 3 mL) 中の Fmoc - Ile - F⁸ (8 , 255 mg , 0 . 722 mmol) の溶液を滴加し、25 で 18 時間攪拌し続けた。反応混合物を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘキサン中 10 - 50 % の EtOAc) によって精製して、白色非晶質固体の純粋なトリペプチド 16 (107 mg , 94 %) を得た。16 : $R_f = 0.4$ (シリカゲル、ヘキサン中 50 % の EtOAc) ; $[\alpha]_D^{25} = -12.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3) ; FT - IR (neat) $\sim_{\text{最大}} : 3295$, 2962 , 2924 , 1717 , 1637 , 1540 , 1495 , 1451 , 1249 , 1227 , 1083 , 1032 , 758 , 742 , 700 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 7.89$ (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.59 (dd, $J = 7.5, 4.3$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 9H), 5.49 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 9.5, 6.9$ Hz, 1H), 4.38 (qd, $J = 10.7, 7.2$ Hz, 3H), 4.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 14.0$ Hz, 3H), 2.98 (m, 3H), 2.93 - 2.74 (m, 4H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.08 (dddd, $J = 46.8, 13.8, 10.0, 5.5$ Hz, 2H), 1.91 - 1.56 (m, 6H), 1.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.03 - 0.96 (m, 6H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 176.6, 173.3, 169.5, 160.6, 156.4, 149.8, 143.9, 141.3, 137.8, 129.5, 128.3, 127.7, 127.0, 126.4, 125.1, 122.6, 119.9, 67.1, 55.8, 51.7, 48.6, 47.2, 41.2, 38.1, 37.8, 36.5, 31.3, 30.7, 29.7, 27.4, 23.9, 20.4, 20.1, 19.6, 17.8, 16.0, 11.3$; HRMS calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 803.3818 found 803.3804

【 0 2 0 0 】



メチル (2 S , 4 R) - 4 - (2 - ((R) - 3 - ((2 S , 3 S) - N , 3 - ジメチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) ペンタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (PTb - D42) : CH_2Cl_2 (4 mL) 中の Fmoc 誘導体 16 (100 mg , 0 . 13 mmol) の氷冷した攪拌溶液に、トリス (2 - アミノエチル) アミン (0 . 3 mL , 2 . 1 mmol) を添加した。反応混合物を 25 で 2 時間攪拌した後、酢酸エチル (20 mL) で希釈した。溶液を飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。そのようにして得た粗アミン (72 mg , 定量的) を更に精製することなく次の工程に使用した。

【 0 2 0 1 】

0 の DMF (2 . 0 mL) 中の N - メチル - (D) - ピペコリン酸 10 (57 mg , 0 . 4 mmol) の氷冷した攪拌溶液に、HATU (151 mg , 0 . 4 mmol) 、続いて上で得た粗アミン (72 mg , 0 . 13 mmol) および Et_3N (0 . 11 mL , 0 . 8 mmol) を添加し、反応混合物を 24 時間 25 で攪拌した。反応混合物を H_2O (5 mL) で希釈し、結果として得られた溶液を EtOAc (3×10 mL) で抽出し

た。組み合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 3-18% の MeOH) によって精製して、白色非晶質固体の類似体 PTb-D42 (63 mg、72%) を得た。PTb-D42: $R_f = 0.4$ (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 10% の MeOH); $[\alpha]_D^{22} = +9.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3); FT-IR (neat) \sim 最大: 3301, 2925, 2854, 1735, 1635, 1542, 1497, 1198, 700 cm^{-1} ;

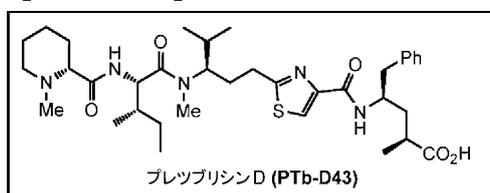
$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta =$

7.87 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.30-7.16 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 4.79 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.39 (ddq, $J = 9.6, 7.0, 3.8, 3.0$ Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.98 (dd, $J = 13.8, 6.7$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 13.7, 6.4$ Hz, 2H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.61 (dq, $J = 8.8, 6.9, 4.3$ Hz, 1H), 2.49 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.14-1.96 (m, 3H), 1.82-1.78 (m, 4H), 1.75-1.45 (m, 6H), 1.23-1.11 (m, 5H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98-0.94 (m, 3H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 176.6, 174.3, 173.2, 169.5, 160.7, 149.9, 137.8, 129.5, 128.3, 126.4, 122.2, 69.7, 62.8, 58.5, 55.4, 53.1, 51.7, 48.6, 44.9, 41.2, 38.2, 37.2, 36.5, 29.6, 30.4, 30.2, 30.0, 29.4, 25.1, 24.6, 23.3, 20.1, 17.9, 16.0, 11.0$; HRMS calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{58}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ [$M+\text{H}^+$] 684.4159 found 684.4142

10

【0202】

20



プレツブリシンD (PTb-D43): 1, 2-ジクロロエタン (1 mL) 中のメチルエステル PTb-D42 (10 mg、0.014 mmol) の攪拌溶液に 25 の Me_3SnOH (53.0 mg、0.29 mmol) を添加した。反応混合物を 12 時間還流させ、セライトのパッドを通して濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 3-18% の MeOH) によって精製して、無色油状のプレツブリシンD PTb-D43 (8 mg、82%) を得た。

30

【0203】

代替的に、25 の THF : H_2O (5 : 1、0.5 mL) 中の PTb-D42 (10 mg、0.014 mmol) の攪拌溶液に、 H_2O (0.1 mL) 中の $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.0 mg、0.073 mmol) の溶液を添加し、結果として得られた混合物を同じ温度で 24 時間攪拌した。反応混合物を H_2O (5 mL) で希釈し、結果として得られた溶液を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 3-18% の MeOH) によって精製して、無色油状のプレツブリシンD PTb-D43 (8.8 mg、90%) を得た。PTb-D43: $R_f = 0.37$ (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 10% の MeOH); $[\alpha]_D^{22} = +9.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3); FT-IR (neat) \sim 最大: 3286, 2959, 2924, 2853, 1635, 1544, 1497, 1463, 1086, 751 cm^{-1} ;

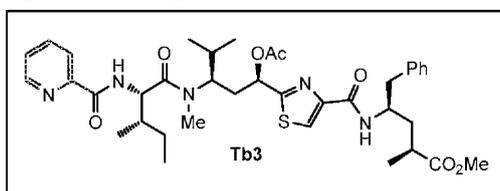
40

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) δ = $^1\text{H NMR}$ (600 MHz,

クロロホルム- d) δ 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 – 7.11 (m, 6H), 4.81 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 13.8, 8.3 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.98 – 2.90 (m, 2H), 2.82 – 2.57 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (ddd, J = 15.5, 8.6, 3.1 Hz, 2H), 1.94 – 1.53 (m, 10H), 1.43 (s, 1H), 1.19 (s, 1H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.09–1.01 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (m, 1H), 0.83 – 0.73 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 173.3, 168.5, 161.8, 149.5, 138.3, 129.4, 129.3, 128.5, 128.3, 126.3, 122.4, 70.0, 55.4, 53.4, 50.1, 44.1, 40.1, 39.5, 37.7, 36.7, 31.3, 30.6, 30.0, 29.7, 29.0, 24.5, 23.1, 20.8, 20.0, 19.6, 17.8, 16.5, 15.7, 11.0; HRMS calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ [$M+\text{H}^+$] 670.4002 found 670.4004

【 0 2 0 4 】

10



(2 S , 4 R) - メチル 4 - (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((2 S , 3 S) - N , 3 - ジメチル - 2 - (ピコリンアミド) ペンタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チ - アゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (Tb3) : CH_2Cl_2 (0 . 6 mL) 中の Fmoc 保護アミン 9 (20 mg , 0 . 024 mmol) の攪拌溶液に、トリス (2 - アミノエチル) アミン (60 μL , 0 . 39 mmol) を添加し、反応混合物を 3 時間 25 で攪拌した。次に反応混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、飽和水性 NaHCO_3 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、対応するアミン (約 15 mg 、 定量的収率) を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

20

【 0 2 0 5 】

乾燥 DMF (0 . 7 mL) 中のピコリン酸 (18 mg , 0 . 14 mmol) の攪拌溶液に DCC (40 mg , 0 . 19 mmol) およびペンタフルオロフェノール (30 mg , 0 . 16 mmol) を添加し、反応混合物を 24 時間 25 で攪拌した。次に、反応混合物を濾過し、結果として得られたペンタフルオロフェニルエステル 17 の透明な溶液を上で合成したアミン (15 mg) に添加し、24 時間 25 で攪拌した。反応混合物をトルエン (20 mL) で希釈し、減圧下で蒸発させた。結果として得られた残渣を、分取薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 3 % の MeOH による第 1 の溶出、続くヘキサン中 50 % の EtOAc による第 2 の溶出) を使用して精製して、無色油状の Tb3 (10 mg , 58 %) を得た。Tb3 : R_f = 0 . 03 (シリカゲル、ヘキサン中 50 % の EtOAc) ; $[\alpha]_D^{25} = +2 . 0$ (c = 0 . 5 , CH_2Cl_2) ; FT - IR (neat) ~ 最大 : 3710 , 3681 , 3382 , 2967 , 2937 , 2924 , 2874 , 2845 , 2826 , 1735 , 1671 , 1644 , 1591 , 1569 , 1541 , 1513 , 1456 , 1436 , 1411 , 1371 , 1346 , 1321 , 1258 , 1222 , 1170 , 1142 , 1054 , 1033 , 1015 , 933 , 914 , 874 , 851 , 819 , 797 , 781 , 750 , 702 , 662 , 638 , 624 , 610 cm^{-1} ;

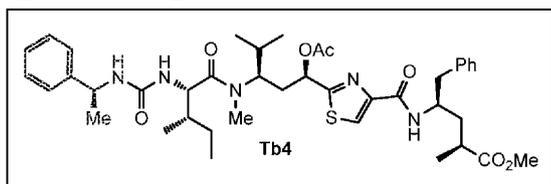
30

40

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) δ = 8.55 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.81 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.40 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.1 Hz, 1 H), 7.30 – 7.25 (m, 2 H), 7.20 (dd, J = 6.6, 5.1 Hz, 3 H), 7.11 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.66 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1 H), 4.99 (dd, J = 9.7, 7.0 Hz, 1 H), 4.54 (s, 1 H), 4.39 (qd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.95 (dd, J = 13.8, 5.8 Hz, 1 H), 2.87 (dd, J = 13.8, 6.7 Hz, 1 H), 2.60 (dt, J = 14.1, 7.1, 3.5 Hz, 1 H), 2.31 (ddd, J = 14.6, 11.4, 3.0 Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.09 – 1.88 (m, 4 H), 1.74 (dq, J = 14.7, 8.2, 7.4 Hz, 1 H), 1.72 – 1.55 (m, 3 H), 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 0.75 ppm (d, J = 6.6 Hz, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 176.8, 173.3, 170.3, 170.3, 164.3, 160.6, 150.2, 149.7, 148.6, 137.8, 137.4, 129.8, 128.6, 126.8, 126.4, 123.6, 122.4, 69.8, 56.0, 54.2, 52.0, 48.5, 41.3, 37.9, 37.7, 36.7, 35.0, 30.2, 29.9, 24.3, 21.1, 20.3, 19.7, 17.9, 16.4, 11.5 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M + \text{Na}^+$] 744.3401 found 744.3380

10

【 0 2 0 6 】



(2S, 4R) - メチル 4 - (2 - ((2S, 6S, 9R, 11R) - 6 - ((S) - sec - ブチル) - 9 - イソプロピル - 8 - メチル - 4, 7, 13 - トリオキソ - 2 - フェニル - 12 - オキサ - 3, 5, 8 - トリ - アザテトラデカン - 11 - イル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (Tb4) : CH_2Cl_2 (0.5 mL) 中の Fmoc 保護アミン 9 (18 mg, 0.021 mmol) の攪拌溶液に、トリス (2 - アミノエチル) アミン (0.055 mL, 0.35 mmol) を添加し、混合物を 3 時間 25 で攪拌した。反応混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、飽和水性 NaHCO_3 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄した。結果として得られた残渣を CH_2Cl_2 (0.53 mL) 中で希釈し、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0.022 mL, 0.128 mmol) および (S) - (1 - イソシアナトエチル) ベンゼン 18 (0.018 mL, 0.128 mmol) を添加し、混合物を 25 で 24 時間攪拌した。反応溶液を薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 50% の EtOAc) に直接適用して、白色非晶質固体の Tb4 (13 mg, 80%) を得た。Tb4 : R_f = 0.22 (シリカゲル、ヘキサン中 50% の EtOAc) ; $[\alpha]_D^{22} = -15.6$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2) ; FT - IR (neat) $\sim_{\text{最大}}$: 3369, 3319, 3028, 2966, 2929, 2876, 1738, 1641, 1614, 1543, 1493, 1454, 1411, 1371, 1339, 1220, 1170, 1128, 1084, 1046, 999, 933, 853, 806, 781, 752, 701, 638, 601 cm^{-1} ;

20

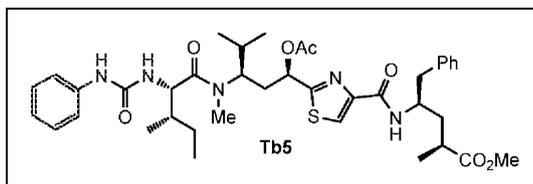
30

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) δ = 8.00 (s, 1 H), 7.32 (d, J = 4.4 Hz, 4 H), 7.29 – 7.18 (m, 6 H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.61 (dd, J = 11.3, 2.6 Hz, 1 H), 5.51 (s, 1 H), 5.07 (s, 1 H), 4.91 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 4.49 (t, J = 11.0 Hz, 1 H), 4.39 (ddt, J = 9.6, 7.1, 3.4 Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.94 (dd, J = 13.8, 5.8 Hz, 1 H), 2.86 (dd, J = 13.7, 6.7 Hz, 1 H), 2.59 (dq, J = 14.0, 7.1, 4.2 Hz, 1 H), 2.27 (ddd, J = 17.2, 10.2, 4.5 Hz, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 2.00 (ddd, J = 18.3, 8.3, 3.8 Hz, 2 H), 1.78 – 1.70 (m, 1 H), 1.71 – 1.63 (m, 2 H), 1.64 – 1.51 (m, 2 H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 0.81 ppm (d, J = 6.6 Hz, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 176.9, 175.7, 170.3, 170.2, 160.5, 157.6, 150.2, 144.4, 137.7, 129.8, 128.8, 128.6, 127.3, 126.8, 126.2, 123.6, 69.9, 55.3, 54.4, 52.0, 49.9, 48.5, 41.2, 37.9, 37.1, 36.7, 35.0, 30.2, 29.9, 24.6, 23.3, 20.9, 20.2, 19.8, 17.9, 16.1, 11.2 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M + \text{Na}^+$] 786.3871 found 786.3868

40

【 0 2 0 7 】

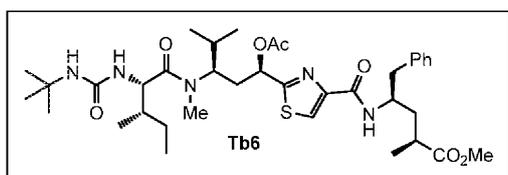
50



(2*S*, 4*R*) - メチル 4 - (2 - ((1*R*, 3*R*) - 1 - アセトキシ - 3 - ((2*S*, 3*S*) - *N*, 3 - ジメチル - 2 - (3 - フェニルウレイド) ペンタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (Tb5) : Tb4 の合成について記載した手順に従い、類似体 Tb5 を無色の液体として得た (12.9 mg、74%)。Tb5 : $R_f = 0.19$ (シリカゲル、ヘキサン中50%のEtOAc) ; $[\alpha]_D^{25} = -21.6$ ($c = 0.5$, CH₂Cl₂) ; FT-IR (neat) ~最大 : 3351, 2967, 2937, 2924, 2875, 2845, 2827, 1736, 1692, 1642, 1614, 1543, 1498, 1442, 1412, 1371, 1346, 1311, 1217, 1175, 1137, 1105, 1053, 1033, 1016, 911, 852, 804, 782, 732, 697, 645, 610 cm⁻¹ ;

¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) $\delta = 8.01$ (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.28 – 7.24 (m, 6 H), 7.22 – 7.18 (m, 4 H), 7.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 5.67 (dd, $J = 11.7, 2.4$ Hz, 1 H), 4.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.62 – 4.49 (m, 1 H), 4.40 (td, $J = 5.9, 3.3$ Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 2.95 (dd, $J = 13.8, 5.8$ Hz, 1 H), 2.87 (dd, $J = 13.8, 6.6$ Hz, 1 H), 2.60 (dq, $J = 14.1, 7.2, 4.3$ Hz, 1 H), 2.36 (ddd, $J = 14.4, 11.6, 2.8$ Hz, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 2.10 – 1.93 (m, 1 H), 1.79 (tt, $J = 17.1, 6.4$ Hz, 2 H), 1.72 – 1.63 (m, 1 H), 1.61 (ddd, $J = 14.2, 9.6, 4.5$ Hz, 1 H), 1.15 (d, $J = 7.1$ Hz, 4 H), 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 0.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H), 0.79 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) $\delta = 176.9, 176.12, 170.1, 170.0, 160.5, 155.7, 150.2, 139.3, 137.7, 129.8, 129.2, 128.6, 126.8, 123.7, 123.2, 120.1, 120.0, 69.9, 56.4, 54.6, 52.0, 48.5, 41.2, 37.8, 37.1, 36.7, 34.9, 30.2, 29.9, 24.7, 20.8, 20.1, 19.7, 17.9, 16.1, 11.0$ ppm; HRMS calcd for C₃₉H₅₃N₅O₇S [$M + Na^+$] 758.3558 found 758.3537

【 0 2 0 8 】

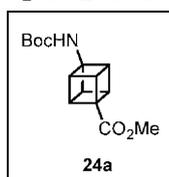


メチル (2*S*, 4*R*) - 4 - (2 - ((6*S*, 9*R*, 11*R*) - 6 - ((*S*) - sec - ブチル) - 9 - イソプロピル - 2, 2, 8 - トリメチル - 4, 7, 13 - トリオキソ - 12 - オキサ - 3, 5, 8 - トリアザテトラデカン - 11 - イル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (Tb6) : Tb4 の合成について記載した手順に従い、類似体 Tb6 を無色の液体として得た (6.0 mg、83%)。Tb6 : $R_f = 0.25$ (シリカゲル、ヘキサン中50%のEtOAc) ; $[\alpha]_D^{25} = -15.5$ ($c = 0.5$, CH₂Cl₂) ; FT-IR (neat) ~最大 : 3359, 2951, 2930, 2929, 2924, 2870, 2841, 2823, 1736, 1700, 1641, 1611, 1543, 1496, 1440, 1411, 1371, 1341, 1311, 1212, 1169, 1130, 1115, 1043, 1032, 1010, 910, 848, 801, 778, 722, 691, 644, 601 cm⁻¹ ;

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) δ = 8.00 (s, 1H), 7.28–7.24 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 9.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.94 (dd, J = 13.7, 5.8 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 2.59 (dq, J = 15.7, 7.1 Hz, 1H), 2.29 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05–1.96 (m, 2H), 1.75 (dq, J = 12.8, 6.5 Hz, 2H), 1.69–1.56 (m, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.83 ppm (d, J = 6.5 Hz, 5H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 176.6, 175.9, 170.1, 170.0, 160.3, 157.3, 150.0, 137.5, 129.6, 128.4, 126.5, 123.4, 69.6, 55.7, 54.3, 51.8, 50.2, 48.3, 41.0, 37.6, 36.8, 36.5, 34.8, 29.9, 29.7, 29.5, 24.5, 20.8, 20.1, 19.5, 17.7, 15.9, 14.2, 11.0 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M + \text{Na}^+$] 738.3871 found 738.3857

10

【 0 2 0 9 】



メチル (1 r, 2 R, 3 r, 4 s, 5 S, 6 s, 7 R, 8 S) - 4 - (tert-ブトキシカルボニル)アミノ)キュバン - 1 - カルボキシレート (24a) (Nicolaou, et al., 2015、Wlochall, et al., 2014、Falkiner, et al., 2013、Ingalsbe, et al., 2010): t-BuOH (25 mL) 中の 4 - メトキシカルボニル - キュバン - 1 - カルボン酸 (Nicolaou, et al., 2015、Wlochall, et al., 2014、Falkiner, et al., 2013、Ingalsbe, et al., 2010) (1.3 g、6.3 mmol) の攪拌溶液に 25 の Et_3N (3.5 mL、25.2 mmol) および DPPA (2.04 mL、9.45 mmol) を添加した。1 時間攪拌を続けた後、反応混合物を 12 時間加熱還流させた。溶媒を減圧下で除去し、 EtOAc (100 mL) を乾燥残渣に添加した。溶液をブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 10–20% の EtOAc) によって精製して、非晶質の白色固体の保護アミノ酸 24a (1.26 g、収率 72%) を得た。24a: R_f = 0.29 (シリカゲル、ヘキサン中 25% の EtOAc); FT-IR (neat) \sim 最大: 3397, 3243, 3122, 3011, 2974, 2950, 2928, 2849, 2360, 2333, 1726, 1713, 1692, 1504, 1439, 1364, 1314, 1269, 1252, 1206, 1164, 1088, 1054, 1022 cm^{-1} ;

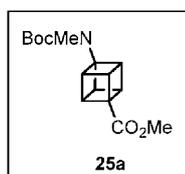
20

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ = 5.13 (brs, 1H), 4.09 (brs, 6 H), 3.69 (s, 3H), 1.44 (s, 9 H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 172.8, 154.0, 80.0, 66.4, 56.1, 51.6, 50.2, 44.7, 28.4 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ [$M - \text{C}_4\text{H}_7$] 222.0688 found 222.0753

40

【 0 2 1 0 】



メチル (1 r, 2 R, 3 R, 4 s, 5 s, 6 S, 7 S, 8 r) - 4 - (tert-ブトキシカルボニル)アミノ)キュバン - 1 - カルボキシレート (25a): 乾燥 THF (10 mL) 中の 4 - (第 3 級 - ブトキシカルボニル - アミノ) - キュバン - 1 - カルボキシレートメチルエステル (290 mg、1.05 mmol) の攪拌溶液に - 78 の Na

50

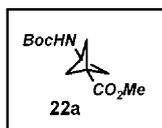
H M D S (T H F 中 1 . 0 M 、 1 . 4 7 m L 、 1 . 4 7 m m o l) を 滴 加 し た 。 溶 液 を 3 0 分 間 - 7 8 ° で 攪 拌 し た 。 次 に 、 M e I (0 . 1 9 5 m L 、 2 . 1 m m o l) を 上 記 の 溶 液 に 滴 加 し 、 1 5 分 間 - 7 8 ° で 攪 拌 し 続 け た 。 溶 液 を 2 5 ° に ゆ っ く り と 温 ま ら せ 、 1 8 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 を 飽 和 N H ₄ C l 溶 液 で ク エ ン チ し た 。 溶 媒 を 減 圧 下 で 除 去 し 、 残 渣 に E t O A c (5 0 m L) を 添 加 し た 。 溶 液 を プ ラ イ ン (2 × 2 0 m L) で 洗 浄 し 、 無 水 N a ₂ S O ₄ で 乾 燥 し 、 減 圧 下 で 濃 縮 し た 。 得 ら れ た 残 渣 を フ ラ ッ シ ュ カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (ヘ キ サ ン 中 1 0 ~ 3 0 % の E t O A c) に よ っ て 精 製 し て 、 白 色 固 体 の 2 5 a (2 2 0 m g 、 収 率 7 3 %) を 得 た 。 2 5 a : R _f = 0 . 4 4 (シ リ カ ゲ ル 、 ヘ キ サ ン 中 2 5 % の E t O A c) ; F T - I R (n e a t) ~ 最 大 : 2 9 9 8 , 2 9 8 1 , 2 9 6 8 , 2 9 5 5 , 2 9 2 6 , 2 3 6 3 , 1 7 1 6 , 1 4 5 0 , 1 4 2 7 , 1 3 6 6 , 1 3 5 1 , 1 3 1 8 , 1 2 4 9 , 1 2 1 9 , 1 2 0 4 , 1 1 9 1 , 1 1 6 9 , 1 1 5 2 , 1 0 8 8 , 1 0 3 9 c m ⁻¹ ;

10

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 4.10-4.05 (m, 6H), 3.69 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.43 (s, 9H) ppm;

¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 172.8, 155.1, 79.9, 71.6, 55.7, 51.6, 50.5, 44.1, 30.9, 28.5 ppm; HRMS calcd for C₁₆H₂₁NO₄ [M-C₄H₇] 236.0845 found 236.0910

【 0 2 1 1 】



20

メ チ ル 3 - ((t e r t - ブ ト キ シ カ ル ボ ニ ル) ア ミ ノ) ビ シ ク ロ [1 . 1 . 1] ペ ン タ ン - 1 - カ ル ボ キ シ レ ー ト (2 2 a) (S t e p a n , e t a l . , 2 0 1 2 、 P a t z e l , e t a l . , 2 0 0 4) : t - B u O H (2 . 0 m L) 中 の 3 - メ ト キ シ カ ル ボ ニ ル - ビ シ ク ロ [1 . 1 . 1] ペ ン タ ン - 1 - カ ル ボ ン 酸 (8 5 m g 、 0 . 5 m m o l) の 攪 拌 溶 液 に 、 2 5 ° の E t ₃ N (0 . 0 2 8 m L 、 2 . 0 m m o l) お よ び D P P A (0 . 1 6 2 m L 、 0 . 7 5 m m o l) を 添 加 し た 。 溶 液 を 1 時 間 2 5 ° で 攪 拌 し た 後 、 2 2 時 間 加 熱 還 流 さ せ た 。 溶 媒 を 減 圧 下 で 除 去 し 、 残 渣 に E t O A c (4 0 m L) を 添 加 し た 。 溶 液 を プ ラ イ ン (2 × 2 0 m L) で 洗 浄 し 、 無 水 N a ₂ S O ₄ で 乾 燥 し 、 減 圧 下 で 濃 縮 し た 。 得 ら れ た 残 渣 を フ ラ ッ シ ュ カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (ヘ キ サ ン 中 1 0 ~ 2 0 % の E t O A c) に よ っ て 精 製 し て 、 白 色 固 体 の 2 2 a (1 0 5 m g 、 収 率 8 7 %) を 得 た 。 2 2 a : R _f = 0 . 4 6 (シ リ カ ゲ ル 、 ヘ キ サ ン 中 2 5 % の E t O A c) ;

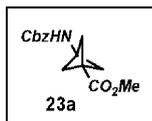
30

¹H NMR (600 MHz,

CDCl₃) δ = 5.03 (brs, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 1.43 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ =

170.3, 154.9, 79.9, 54.3, 51.8, 45.7, 35.3, 28.4 ppm; HRMS calcd for C₁₂H₁₉NO₄ [M-C₄H₇] 186.0688 found 186.0754

【 0 2 1 2 】



40

メ チ ル 3 - (((ベ ン ジ ル オ キ シ) カ ル ボ ニ ル) ア ミ ノ) ビ シ ク ロ [1 . 1 . 1] ペ ン タ ン - 1 - カ ル ボ キ シ レ ー ト (2 3 a) :

ト ル エ ン (9 . 0 m L) 中 の 3 - メ ト キ シ カ ル ボ ニ ル - ビ シ ク ロ [1 . 1 . 1] ペ ン タ ン - 1 - カ ル ボ ン 酸 (3 0 0 m g 、 1 . 7 6 m m o l) の 攪 拌 溶 液 に 2 5 ° の E t ₃ N (0 . 7 3 m L 、 5 . 2 8 m m o l) お よ び D P P A (0 . 7 6 m L 、 3 . 5 2 m m o l) を 添 加 し た 。 溶 液 を 3 0 分 間 2 5 ° で 攪 拌 し た 後 、 3 時 間 加 熱 還 流 さ せ た 。 溶 液 を 2 5 ° に 冷 却 し 、 ベ ン ジ ル ア ル コ ー ル (0 . 5 5 0 m L 、 5 . 2 8 m m o l) を 添 加 し た 。 溶 液 を 1 5 分 間 2 5 ° で 攪 拌 し た 後 、 4 時 間 加 熱 還 流 さ せ た 。 溶 媒 を 減 圧 下 で 除 去 し 、 残 渣 に E t O A c (1 0 0 m L) を 添 加 し た 。 溶 液 を プ ラ イ ン (3 × 3 0 m L) で 洗 浄 し 、 無 水

50

Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中10～20%のEtOAc）によって精製して、白色固体の23a（305mg、収率63%）を得た。23a：R_f = 0.21（シリカゲル、ヘキサン中25%のEtOAc）；FT-IR（neat）～最大：3336, 2995, 2953, 2920, 2885, 2851, 1718, 1525, 1506, 1455, 1437, 1399, 1354, 1287, 1245, 1206, 1184, 1155, 1090, 1060, 1025, 915 cm⁻¹；

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ= 7.37

- 7.31 (m, 5H), 5.25 (br HRMS, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.32 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR: (CDCl₃, 150

MHz) δ= 170.0, 155.1, 136.2, 128.5, 128.2, 128.1, 66.6, 54.2, 51.8, 45.6, 35.2 ppm; HRMS calcd for

C₁₅H₁₇NO₄ [M+H⁺] 276.1158 found 276.1225

10

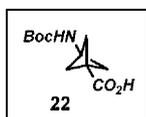
【0213】

キュバンおよびプロペランカルボン酸22～25の合成のための一般手順：

25のTHF（3.8mL）中の対応するメチルカルボン酸（0.5mmol）の攪拌溶液にMeOH（0.4mL）中のNaOH（0.024g、0.6mmol）の溶液を滴加し、反応混合物を12時間同じ温度で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をH₂O（5mL）中に溶解した。2つの層を分離し、水層をEtOAc（3×30mL）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させて白色固体の対応するカルボン酸を得た。粗カルボン酸を更に精製することなく次の反応に使用した。

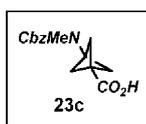
20

【0214】



3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸(22)：プロペランカルボン酸の合成について記載した一般手順に従って、白色固体のカルボン酸22（118.2mg、98%）を得た。

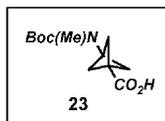
【0215】



3-(benzyloxycarbonyl(methyl)amino)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸(23c)：プロペランカルボン酸の合成について記載した一般手順に従って、白色固体のカルボン酸23c（140.3mg、97%）を得た。

30

【0216】



3-(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸(23)：MeOH（5.9mL）中の23c（116mg、0.42mmol）および(Boc)₂O（120mg、0.54mmol）の攪拌溶液に25のPd/C（23.2mg、20重量%）を添加し、反応混合物を12時間同じ温度で攪拌した。反応物をセライトのパッドを通して濾過し、MeOHで洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、1%のAcOHを含むCH₂Cl₂中5%のMeOH）によって精製して、白色固体の23（81.2mg、80%）を得た。R_f = 0.44（シリカゲル、1%のAcOHを含むCH₂Cl₂中5%のMeOH）；FT-IR（neat）～最大：3032, 26

40

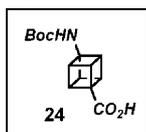
50

72, 2341, 2109, 1771, 1585, 1497, 1330, 1281, 1083, 992 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$: (CD_3OD , 600 MHz) δ = 2.82 (s, 3 H), 2.32 (s, 6 H), 1.49 (s, 9 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$:

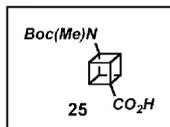
(CD_3OD , 150 MHz) δ = 173.6, 157.1, 81.5, 54.8, 51.6, 35.6, 31.8, 28.8

【0217】



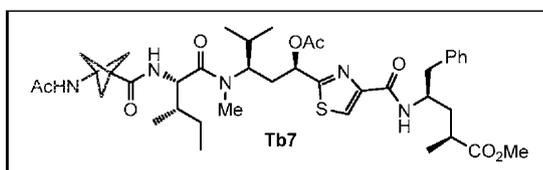
4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) キュバン - 1 - カルボン酸 (2 4) : プロペランカルボン酸の合成について記載した一般手順に従って、白色固体のカルボン酸 24 (130 . 3 m g 、 99 %) を得た。

【0218】



4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) キュバン - 1 - カルボン酸 (2 5) : プロペランカルボン酸の合成について記載した一般手順に従って、白色固体のカルボン酸 25 (135 . 8 m g 、 98 %) を得た。

【0219】



メチル (2 S , 4 R) - 4 - (2 - ((1 R , 3 R) - 3 - ((2 S , 3 S) - 2 - (3 - アセトアミドピシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) - N , 3 - ジメチルペンタンアミド) - 1 - アセトキシ - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニル - ペンタノエート (T b 7) : T b 2 の合成について記載した手順に従って、9からのFmoc除去 [$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3$]、続くカップリング (酸 22 : アミン 9a : HATU : Et_3N / 3 : 1 : 3 : 6) を行い、無色液体の Boc - T b 7 (15 . 6 m g 、 2 工程について 48 %) を得た。Boc - T b 7 : R_f = 0 . 45 (シリカゲル、1%の NH_4OH を含む CH_2Cl_2 中 5% の MeOH)。

【0220】

CH_2Cl_2 (0 . 47 mL) 中の Boc - T b 7 (15 . 6 m g 、 0 . 018 mmol) の氷冷した攪拌溶液にトリフルオロ酢酸 (0 . 045 mL 、 0 . 56 mmol) を添加し、反応混合物を 25 に温めながら 12 時間攪拌した。揮発性成分の減圧下での蒸発により、粗 TFA - アンモニウム塩 (13 . 71 m g 、 0 . 018 mmol 、 定量的) を得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【0221】

ピリジン (0 . 18 mL) 中の以前の工程からの粗アンモニウム塩 (13 . 71 m g 、 0 . 018 mmol) の氷冷した攪拌溶液に無水酢酸 (0 . 018 mL 、 0 . 18 mmol) を滴加した。温度を 25 にゆっくりと上昇させながら、反応混合物を 12 時間攪拌した。溶媒をトルエン (0 . 5 mL) との共沸によって減圧下で蒸発させ、得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 5% の MeOH) を使用して精製して、無色液体の T b 7 (8 . 1 m g 、 56 %) を得た。T b 7 : R_f = 0 . 48 (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 5% の MeOH) ; FT - IR ~ 最大 (MeOH 中の薄膜) : 2384 , 2345 , 2158 , 1780 , 1762 , 1689 , 1

10

20

30

40

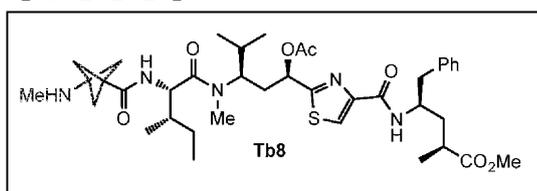
50

6 6 6 , 1 5 8 9 , 1 5 5 3 , 1 5 1 6 , 1 4 8 2 , 1 4 2 9 , 1 3 9 5 , 1 3 2 7 , 1
2 8 0 , 1 2 4 8 , 1 1 8 1 , 9 8 3 c m ⁻¹ ; [] _D²³ - 2 3 . 6 (c = 1 . 0
, M e O H) ;

¹H NMR: (CD₃OD, 600 MHz) δ = 8.1 (s, 1 H), 7.75 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 7.28-7.24 (m, 4 H), 7.20-7.18
(m, 1 H), 5.71 (dd, 1 H, *J* = 11.4 Hz), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.47 (bs, 1 H), 4.39-4.35 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.1
(s, 3 H), 2.94-2.86 (m, 2 H), 2.65-2.59 (m, 1 H), 2.41-2.36 (m, 1 H), 2.29 (s, 6H), 2.28-2.23 (m, 1 H), 2.17 (s,
3 H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.89-1.83 (m, 1 H), 1.78-1.73 (m, 1 H), 1.60-1.56 (m, 1 H), 1.16 (d, 3H,
J = 7.2 Hz), 1.05 (d, 3 H, *J* = 6.6 Hz), 0.96-0.93 (m, 6 H), 0.81 (d, 3 H, *J* = 6.6 Hz) ppm; ¹³C NMR: (CD₃OD,
150 MHz) δ = 178.3, 175.1, 173.8, 171.8, 171.8, 171.7, 162.7, 150.8, 139.5, 130.4, 129.3, 127.4, 125.2, 71.2,
55.3, 54.6, 52.2, 50.2, 49.8, 46.0, 42.3, 38.8, 38.4, 37.7, 37.0, 35.6, 31.1, 25.6, 22.8, 20.9, 20.5, 19.9, 18.1,
16.3, 11.1 ppm; HRMS calcd for C₄₀H₅₇N₅O₈S [*M*+Na⁺] 790.3820 found 790.3788

10

【 0 2 2 2 】



メチル (2 S , 4 R) - 4 - (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((2 S
, 3 S) - N , 3 - ジメチル - 2 - (3 - (メチルアミノ) - ビシクロ [1 . 1 . 1] ペ
ンタン - 1 - カルボキシアミド) ペンタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール -
4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニル - ペンタノエート - フェニルペンタ
ノエート (T b 8) : T b 2 の合成について記載した手順に従って、9 からの F m o c 除
去 [N (C H ₂ C H ₂ N H ₂) ₃]、続くカップリング (酸 2 3 : アミン 9 a : H A T U
: E t ₃ N / 3 : 1 : 3 : 6) を行い、白色泡状の B o c - T b 8 (8 . 7 m g 、 2 工程
について 4 6 %) を得た。B o c - T b 8 : R _f = 0 . 4 7 (シリカゲル、C H ₂ C l ₂
中 5 % の M e O H) 。

20

【 0 2 2 3 】

C H ₂ C l ₂ (0 . 4 7 m L) 中の B o c - T b 8 (1 5 . 6 m g 、 0 . 0 1 8 m m o
l) の氷冷した攪拌溶液にトリフルオロ酢酸 (0 . 0 4 5 m L 、 0 . 5 6 m m o l) を添
加し、反応混合物を 2 5 に温めながら 1 2 時間攪拌した。揮発性成分の減圧下での蒸発
により、粗 T F A - アンモニウム塩を得た。結果として得られた粗物質に E t ₂ O (5 m
L) を添加し、溶媒を減圧下で除去した。結果として得られた粗物質を、フラッシュカラ
ムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 % の N H ₄ O H を含む C H ₂ C l ₂ 中 1 0 % の M
e O H) によって精製して、無色液体の T b 8 (6 . 9 m g 、 9 0 %) を得た。T b 8 :
R _f = 0 . 3 2 (シリカゲル、1 % の N H ₄ O H を含む C H ₂ C l ₂ 中 1 0 % の M e O H
) ; F T - I R ~ 最大 (M e O H 中の薄膜) : 3 0 0 2 , 2 6 0 0 , 2 3 3 4 , 2 1
5 9 , 1 7 6 8 , 1 7 0 7 , 1 6 8 8 , 1 6 6 0 , 1 5 9 1 , 1 5 5 0 , 1 5 0 9 , 1 4
7 8 , 1 4 3 9 , 1 3 9 2 , 1 3 2 9 , 1 2 5 1 , 1 1 8 4 , 1 0 0 1 c m ⁻¹ ; []
_D²³ - 3 4 . 3 (c 0 . 6 9 , M e O H) ;

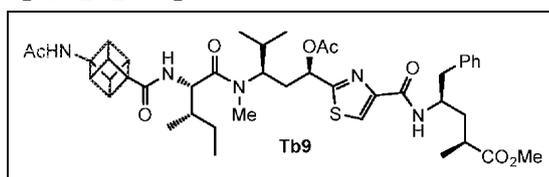
40

^1H NMR: (CD_3OD , 600

MHz) δ = 8.1 (s, 1 H), 7.29-7.24 (m, 4 H), 7.21-7.18 (m, 1 H), 5.72-5.70 (m, 1 H), 4.77 (d, 1H, J = 9 Hz), 4.48 (bs, 1 H), 4.39-4.35 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.1 (s, 3 H), 2.94-2.86 (m, 2 H), 2.64-2.59 (m, 1 H), 2.42-2.37 (m, 1 H), 2.35 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.05 (s, 6H), 2.02-1.93 (m, 3H), 1.89-1.84 (m, 1 H), 1.78-1.73 (m, 1 H), 1.61-1.57 (m, 1 H), 1.16 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.05 (d, 3 H, J = 6.6 Hz), 0.96-0.93 (m, 6 H), 0.82 (d, 3 H, J = 6.6 Hz) ppm; ^{13}C NMR: (CD_3OD , 150 MHz) δ = 178.2, 175.1, 175.1, 172.8, 171.8, 162.7, 150.8, 139.5, 130.4, 129.3, 127.4, 125.2, 71.2, 55.3, 53.3, 52.2, 52.0, 50.2, 49.6, 42.3, 38.8, 37.7, 37.0, 36.2, 35.6, 31.2, 31.1, 31.1, 25.6, 20.9, 20.5, 19.9, 18.1, 16.3, 11.1 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 762.3871 found 762.3847

10

【 0 2 2 4 】



メチル (2 S , 4 R) - 4 - (2 - ((1 R , 3 R) - 3 - ((2 S , 3 S) - 2 - (4 - アセトアミドキュバン - 1 - カルボキシアミド) - N , 3 - ジメチルペンタンアミド) - 1 - アセトキシ - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 -

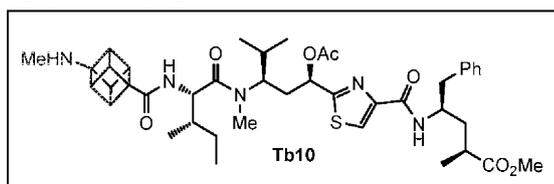
メチル - 5 - フェニルペンタノエート (T b 9) : T b 7 の合成について記載した手順に従って、無色液体の類似体 T b 9 (9 . 7 m g 、 4 工程について 5 2 %) を得た。 T b 9 : R_f = 0 . 5 2 (シリカゲル、 1 % の NH_4OH を含む CH_2Cl_2 中 1 0 % の MeOH) ; FT - IR ~ 最大 (MeOH 中の薄膜) : 3 0 1 3 , 2 6 7 1 , 2 3 4 5 , 2 1 5 9 , 2 1 0 5 , 1 7 7 6 , 1 7 0 9 , 1 6 7 8 , 1 5 8 6 , 1 5 5 2 , 1 5 1 3 , 1 4 8 2 , 1 4 6 6 , 1 4 2 5 , 1 3 8 4 , 1 3 0 9 , 1 2 4 7 , 1 1 8 4 , 9 8 4 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{25} = - 1 9 . 0$ (c 0 . 2 , MeOH) ;

20

^1H NMR: (CD_3OD , 600 MHz) δ = 8.09 (s, 1 H), 7.68 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.28-7.24 (m, 4 H), 7.20-7.18 (m, 1 H), 5.71 (d, 1 H, J = 10.2 Hz), 4.81-4.78 (m, 1 H), 4.60 (s, 2H), 4.46 (bs, 1 H), 4.39-4.34 (m, 1 H), 4.10-4.07 (m, 4 H), 3.61 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H), 2.94-2.86 (m, 2 H), 2.63-2.60 (m, 1 H), 2.41-2.34 (m, 2 H), 2.29-2.24 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.01-1.98 (m, 1 H), 1.96 (s, 3 H), 1.90-1.84 (m, 1 H), 1.78-1.73 (m, 1 H), 1.63-1.58 (m, 2 H), 1.16 (d, 3 H, J = 6.6 Hz), 1.04 (d, 3 H, J = 6.6 Hz), 0.97-0.93 (m, 6 H), 0.82 (d, 3 H, J = 6.6 Hz) ppm; ^{13}C NMR: (CD_3OD , 150 MHz) δ = 178.3, 175.3, 174.5, 172.7, 171.8, 162.7, 150.8, 139.4, 130.4, 129.4, 129.3, 127.4, 125.2, 71.2, 67.9, 58.8, 55.1, 52.2, 50.9, 50.2, 49.8, 46.2, 42.3, 38.8, 37.7, 37.1, 35.6, 31.1, 25.6, 22.4, 20.8, 20.5, 20.1, 18.1, 16.3, 11.1 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 826.3820 found 826.3815

30

【 0 2 2 5 】



メチル (2 S , 4 R) - 4 - (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((2 S , 3 S) - N , 3 - ジメチル - 2 - (4 - (メチルアミノ) キュバン - 1 - カルボキシアミド) ペンタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 -

メチル - 5 - フェニルペンタノエート (T b 1 0) : T b 8 の合成について記載した手順に従って、無色液体の類似体 T b 1 0 (1 4 m g 、 3 工程について 5 6 %) を得た。 T b 1 0 : R_f = 0 . 4 2 (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 5 % の MeOH) ; FT - IR ~ 最大 (MeOH 中の薄膜) : 2 6 7 1 , 2 3 3 7 , 2 1 5 8 , 2 1 1 3 , 1 9 9 9 , 1 7 8 6 , 1 7 6 0 , 1 7 1 2 , 1 6 6 0 , 1 5 9 3 , 1 5 7 2 , 1 5 4 9 , 1 5 2 5

40

50

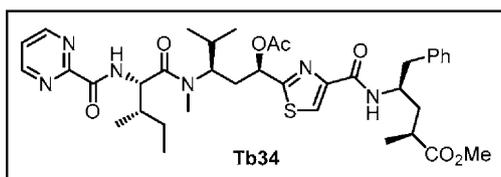
, 1 4 8 0 , 1 4 4 2 , 1 4 2 9 , 1 3 9 0 , 1 2 8 4 , 1 2 4 9 , 1 1 5 9 , 1 1 0 5
 , 1 0 0 6 c m ⁻¹ ; [α] _D²² = - 1 6 . 8 (c = 1 . 0 , M e O H) ;

¹H NMR: (CD₃OD, 600 MHz) δ =

8.08 (s, 1 H), 7.25-7.21 (m, 4 H), 7.18-7.15 (m, 1 H), 5.71-5.69 (m, 1 H), 4.77 (d, 1 H, *J* = 9 Hz), 4.40 (bs, 1 H), 4.36- 4.31 (m, 1 H), 4.29-4.27 (m, 2H), 4.19-4.17 (m, 2H), 3.58 (s, 3 H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.12 (s, 3 H), 2.99-2.91 (m, 1 H), 2.90-2.84 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.99-1.90 (m, 2 H), 1.89-1.85 (m, 1 H), 1.75-1.70 (m, 1 H), 1.62-1.56 (m, 1 H), 1.18-1.16 (m, 3 H), 1.14 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.03 (d, 3 H, *J* = 6.6 Hz), 0.96 (d, 3 H, *J* = 6.6 Hz), 0.94-0.91(m, 3 H), 0.81 (d, 3 H, *J* = 6.6 Hz) ppm; ¹³C NMR: (CD₃OD, 150 MHz) δ = 178.2, 175.2, 173.1, 171.7, 162.7, 160.7, 150.8, 139.5, 130.4, 129.3, 127.4, 125.2, 71.3, 71.2, 66.9, 59.3, 55.3, 52.2, 50.2, 47.6, 46.1, 42.2, 38.8, 37.7, 37.2, 35.6, 31.1, 27.8, 25.6, 20.8, 20.5, 20.1, 18.1, 16.2, 15.4, 11.1 ppm; HRMS calcd for C₄₂H₅₇N₅O₇S [*M*+Na⁺] 798.3871 found 798.3840

10

【 0 2 2 6 】



(2 S , 4 R) - メチル 4 - (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((2 S , 3 S) - N , 3 - ジメチル - 2 - (ピリミジン - 2 - カルボキシアミド) ペンタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (T b 3 4) : T b 2 の合成について記載した手順に従って、オフホワイト色非晶質固体の類似体 T b 3 4 (5 7 m g 、 2 工程について 7 9 %) を得た。T b 3 4 : [α] _D²² = - 2 0 . 3 (c = 1 . 1 , M e O H) ; R _f = 0 . 4 3 (シリカゲル、 M e O H : C H ₂ C l ₂ : N H ₃ = 5 : 1 0 0 : 0 . 1) ; F T - I R (n e a t) ~ 最 大 : 3 3 8 0 , 2 9 6 6 , 2 9 3 2 , 2 8 7 8 , 1 7 3 1 , 1 6 4 3 , 1 5 7 0 , 1 5 4 4 , 1 5 3 4 , 1 4 9 5 , 1 4 5 8 , 1 4 1 0 , 1 3 7 3 , 1 2 2 2 , 1 0 8 5 , 1 0 4 6 , 1 0 0 3 , 9 3 5 , 8 4 3 , 7 4 0 , 7 0 2 c m ⁻¹ ;

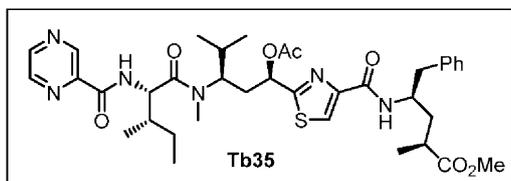
20

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz) δ 8.95 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.65 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 4H), 7.17 (ddd, *J* = 8.5, 4.4, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 11.1, 2.5 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.71 - 1.64 (m, 1H), 1.31 (dd, *J* = 15.0, 7.7 Hz, 1H), 1.20 (m, 1H), 1.14 (dd, *J* = 7.0, 2.8 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR: (CD₃OD, 150 MHz) δ = 176.8, 176.3, 172.6, 169.8, 169.7, 162.0, 160.7, 157.1, 156.2, 148.8, 137.5, 128.5, 127.4, 125.5, 123.2, 122.7, 69.2, 53.9, 50.3, 48.3, 40.4, 36.8, 36.3, 35.7, 33.6, 29.0, 23.2, 18.8, 18.5, 18.0, 16.1, 15.7, 14.6, 9.5 ppm; HRMS calcd for C₃₇H₅₀N₆O₇S [*M*+Na]⁺ 745.3354 found 745.3347

30

40

【 0 2 2 7 】



(2 S , 4 R) - メチル 4 - (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((2 S , 3 S) - N , 3 - ジメチル - 2 - (ピラジン - 2 - カルボキシアミド) ペンタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (T b 3 5) : T b 2 の合成について記載した手順に従って、オフホワ

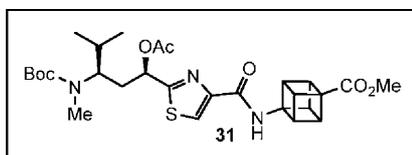
50

イト色非晶質固体の類似体 T b 3 5 (5 6 m g 、 2 工程について 7 7 %) を得た : []
 $D^{22} = -21.0$ ($c = 1.45$, MeOH) ; $R_f = 0.50$ (シリカゲル、MeOH
 H : CH₂Cl₂ : NH₃ = 5 : 100 : 0.1) ; FT-IR (neat) ~最大 :
 3387 , 2965 , 2929 , 2876 , 1735 , 1645 , 1579 , 1541 ,
 1516 , 1494 , 1464 , 1399 , 1371 , 1258 , 1221 , 1168 ,
 1082 , 1046 , 1020 , 933 , 865 , 778 , 748 , 701 cm^{-1} ;
¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz)

δ 9.25 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.68 (dd, $J = 2.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.28 – 7.20
 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 5.73 (dd, $J = 11.1, 2.6$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.37 (m, 1H),
 3.54 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.95 – 2.83 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.43 – 2.35 (m, 1H), 2.28 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H),
 2.16 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.91 – 1.81 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.70 – 1.62 (m, 1H), 1.31 (dd, $J = 16.4, 9.1$ Hz,
 1H), 1.23 – 1.15 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.03 – 0.98 (m, 3H), 0.94 (t, $J =$
 7.4 Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR: (CD₃OD, 150 MHz) $\delta = 176.8, 176.3, 172.6, 169.74,$
 169.66, 162.6, 160.7, 148.8, 147.0, 143.6, 142.8, 137.5, 128.4, 127.4, 125.5, 123.2, 69.1, 53.5, 50.2, 48.2, 40.4,
 36.8, 36.3, 35.7, 33.6, 29.0, 23.1, 18.8, 18.5, 18.0, 16.1, 15.7, 14.6, 9.5 ppm; HRMS calcd for C₃₇H₅₀N₆O₇S
 [M+Na]⁺ 745.3354 found 745.3345

10

【 0 2 2 8 】



20

メチル 4 - (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - (tert - ブトキシカル
 ボニル) (メチル) - アミノ) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシア
 ミド) キュパン - 1 - カルボ - オキシレート (3 1) : CH₂Cl₂ (4 . 0 mL) 中の
 カルバメート 2 4 a (5 0 mg 、 0 . 1 8 0 mmol) の攪拌溶液に、TFA (0 . 5 mL
 、 6 . 2 mmol) を添加し、混合物を 4 時間 2 5 で攪拌した。反応混合物をトルエ
 ン (3 0 mL) で希釈し、減圧下で蒸発させて、粗アミン 2 9 (約 3 2 mg 、 定量的) を
 得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

30

【 0 2 2 9 】

乾燥 DMF (0 . 2 5 mL) 中の酸 5 (5 6 mg 、 0 . 1 3 9 mmol) の攪拌溶液に
 、 i - Pr₂NEt (0 . 1 mL 、 0 . 5 5 mmol) 、 HATU (6 8 mg 、 0 . 1 8
 0 mmol) 、 および HOAt (2 5 mg 、 0 . 1 8 0 mmol) を 2 5 で添加し、反
 応混合物を 2 5 で 3 0 分間攪拌した。次に、乾燥 DMF (0 . 2 3 mL) 中のこれまで
 に合成したキュパンアミン 2 9 (3 2 mg) の溶液を添加し、2 4 時間同じ温度で攪拌し
 続けた。反応混合物を H₂O (5 mL) で希釈し、結果として得られた溶液をジエチルエ
 ーテル (3 × 2 0 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (5 mL) で洗
 浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。結果として得られた残渣を、フラ
 ッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 1 0 – 5 0 % の EtOAc)
 を使用して精製して、非晶質薄黄色固体 3 1 (4 3 mg 、 5 5 %) を生成した。3 1 : R
 $f = 0.54$ (シリカゲル、ヘキサン中 5 0 % の EtOAc) ; [] $D^{22} = -3.2$
 ($c = 0.5$, CH₂Cl₂) ; FT-IR (neat) ~最大 : 3382 , 3299
 , 2967 , 2937 , 2924 , 2874 , 2845 , 2826 , 1735 , 1671
 , 1644 , 1591 , 1569 , 1541 , 1513 , 1456 , 1436 , 1411
 , 1371 , 1346 , 1321 , 1258 , 1222 , 1170 , 1142 , 1054
 , 1033 , 1015 , 933 , 914 , 874 , 851 , 819 , 797 , 781 , 7
 50 , 702 , 662 , 638 , 624 , 610 cm^{-1} ; 2 3 での ¹H NMR によ
 り、回転異性体の約 7 : 3 の混合物が示された。主回転異性体 :

40

^1H NMR: (CDCl_3 , 600 MHz)

δ = 8.00 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 5.80 (dd, J = 11.5, 2.8 Hz, 1 H), 4.28 – 4.22 (m, 3 H), 4.20 (q, J = 5.0, 4.2 Hz, 3 H), 4.10 – 4.03 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 2.30 (ddd, J = 15.0, 11.6, 3.8 Hz, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 1.99 (t, J = 13.2 Hz, 1 H), 1.77 – 1.63 (m, 1 H), 1.42 (s, 10 H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.85 ppm (d, J = 6.6 Hz, 3 H); ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 172.9, 170.8, 170.4, 160.4, 156.4, 150.0, 123.8, 79.7, 69.4, 66.7, 56.1, 51.8, 50.6, 45.4, 35.2, 30.7, 28.6, 21.1, 20.2, 19.8 ppm

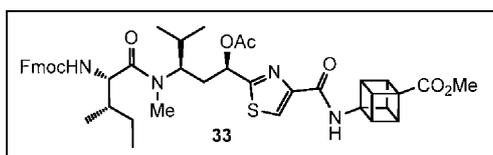
副回転異性体：

^1H NMR: (CDCl_3 , 600 MHz)

δ = 8.00 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 5.91 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1 H), 4.28 – 4.22 (m, 3 H), 4.20 (q, J = 5.0, 4.2 Hz, 3 H), 4.13 – 3.98 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 2.21 (ddd, J = 14.8, 8.7, 2.7 Hz, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.99 (t, J = 13.2 Hz, 1 H), 1.74 – 1.64 (m, 1 H), 1.43 (s, 10 H), 0.96 (d, J = 7.4 Hz, 3 H), 0.85 ppm (d, J = 6.6 Hz, 3 H); ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 172.9, 170.5, 169.6, 160.4, 156.1, 150.0, 123.6, 80.1, 70.8, 66.7, 56.1, 51.8, 50.6, 45.5, 35.2, 30.7, 28.7, 21.2, 20.5, 20.0 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{NaO}_7\text{S}$ [$M + \text{Na}^+$] 582.2244 found 582.2238

10

【 0 2 3 0 】



20

メチル 4 - (2 - ((5 S , 8 R , 1 0 R) - 5 - ((S) - s e c - ブチル) - 1 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - 8 - イソプロピル - 7 - メチル - 3 , 6 , 1 2 - トリオキソ - 2 , 1 1 - ジオキサ - 4 , 7 - ジアザトリ - デカン - 1 0 - イル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) キュパン - 1 - カルボキシレート (3 3) : 9 の合成について記載した手順に従って、非晶質薄黄色固体の化合物 3 3 (4 3 m g 、 2 工程について 7 6 %) を得た。3 3 : R_f = 0 . 3 7 (シリカゲル、ヘキサン中 5 0 % の E t O A c) ; [ρ] $^{25}_D$ = - 2 1 . 6 ^\circ (c = 0 . 5 , \text{CH}_2\text{Cl}_2) ; FT - IR (neat) ~ 最大 : 3 6 9 4 , 3 6 8 1 , 3 3 8 2 , 2 9 6 7 , 2 9 3 7 , 2 9 2 4 , 2 8 7 4 , 2 8 4 5 , 2 8 2 6 , 1 7 3 5 , 1 6 7 1 , 1 6 4 4 , 1 5 9 1 , 1 5 6 9 , 1 5 4 1 , 1 5 1 3 , 1 4 5 6 , 1 4 3 6 , 1 4 1 1 , 1 3 7 1 , 1 3 4 6 , 1 3 2 1 , 1 2 5 8 , 1 2 2 2 , 1 1 7 0 , 1 1 4 2 , 1 0 5 4 , 1 0 3 3 , 1 0 1 5 , 9 3 3 , 9 1 4 , 8 7 4 , 8 5 1 , 8 1 9 , 7 9 7 , 7 8 1 , 7 5 0 , 7 0 2 , 6 6 2 , 6 3 8 , 6 2 4 , 6 1 0 c m - 1 ;

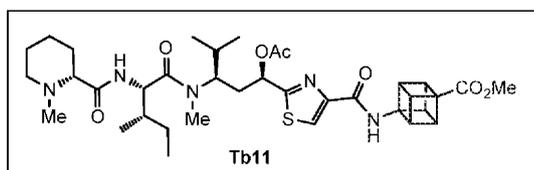
30

^1H NMR: (CDCl_3 , 600 MHz) δ =

8.01 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.55 (dd, J = 7.3, 3.5 Hz, 2 H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.28 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 5.66 (dd, J = 10.7, 2.6 Hz, 1 H), 5.38 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 4.54 (s, 1 H), 4.54 – 4.48 (m, 1 H), 4.40 – 4.35 (m, 1 H), 4.32 (dd, J = 10.5, 7.4 Hz, 1 H), 4.28 – 4.23 (m, 3 H), 4.23 – 4.18 (m, 3 H), 4.21 – 4.16 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 2.32 (ddd, J = 14.5, 11.0, 2.9 Hz, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.80 – 1.68 (m, 2 H), 1.67 – 1.48 (m, 3 H), 1.01 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 0.79 ppm (d, J = 6.5 Hz, 3 H); ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 173.8, 172.9, 170.4, 170.2, 160.3, 156.6, 149.9, 144.1, 144.0, 141.5, 141.5, 127.9, 127.3, 125.3, 125.3, 123.9, 120.2, 169.8, 67.2, 66.7, 56.1, 55.9, 51.8, 50.6, 50.5, 47.4, 45.4, 37.6, 35.2, 30.4, 24.2, 21.0, 20.3, 19.8, 16.2, 14.4, 11.4 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{NaO}_8\text{S}$ [$M + \text{Na}^+$] 817.3242 found 817.3212

40

【 0 2 3 1 】



メチル 4 - (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((2 S , 3 S) - N , 3 - ジメチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) - ペンタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) キュバン - 1 - カルボキシレート (T b 1 1) : T b 3 の合成について記載した手順に従って、無色油状の類似体 T b 1 1 (1 1 . 2 m g 、 2 工程について 6 3 %) を得た。T b 1 1 : R_f = 0 . 0 3 (シリカゲル、ヘキサン中 5 0 % の E t O A c) ; [α]_D²⁵ = + 5 . 6 (c = 0 . 5 , C H₂ C l₂) ; F T - I R (n e a t) ~ 最大 : 3 7 1 0 , 3 6 9 4 , 3 6 8 1 , 2 9 6 7 , 2 9 3 7 , 2 9 2 4 , 2 8 7 4 , 2 8 4 5 , 2 8 2 6 , 1 7 3 5 , 1 6 7 1 , 1 6 4 4 , 1 5 9 1 , 1 5 6 9 , 1 5 4 1 , 1 5 1 3 , 1 4 5 6 , 1 4 3 6 , 1 4 1 1 , 1 3 7 1 , 1 3 4 6 , 1 3 2 1 , 1 2 5 8 , 1 2 2 2 , 1 1 7 0 , 1 1 4 2 , 1 0 5 4 , 1 0 3 3 , 1 0 1 5 , 9 3 3 , 9 1 4 , 8 7 4 , 8 5 1 , 8 1 9 , 7 9 7 , 7 8 1 , 7 5 0 , 7 0 2 , 6 6 2 , 6 3 8 , 6 2 4 , 6 1 0 c m⁻¹ ;

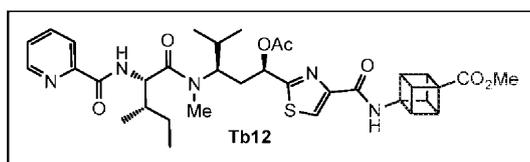
10

¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 8.01 (s, 1 H),

7.86 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 5.68 (dd, *J* = 10.5, 3.3 Hz, 1 H), 4.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 4.30 – 4.23 (m, 3 H), 4.20 (dd, *J* = 5.9, 4.2 Hz, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 2.87 (dd, *J* = 13.1, 5.8 Hz, 1 H), 2.51 – 2.41 (m, 1 H), 2.30 (ddd, *J* = 14.6, 10.7, 3.5 Hz, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.09 – 1.93 (m, 2 H), 1.78 (m, 3 H), 1.68 – 1.54 (m, 3 H), 1.48 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H), 1.38 – 1.28 (m, 1 H), 1.15 (dd, *J* = 23.1, 10.3 Hz, 2 H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 0.77 ppm (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 174.5, 173.7, 172.9, 170.4, 170.2, 160.4, 149.9, 123.8, 70.0, 66.7, 56.1, 55.6, 53.1, 50.6, 45.4, 37.2, 35.5, 32.2, 31.2, 30.7, 30.4, 29.9, 25.3, 24.8, 23.5, 21.1, 20.2, 19.9, 16.1, 14.3, 11.1 ppm; HRMS calcd for C₃₆H₅₂N₅O₇S [M + H⁺] 698.3582 found 698.3591

20

【 0 2 3 2 】



30

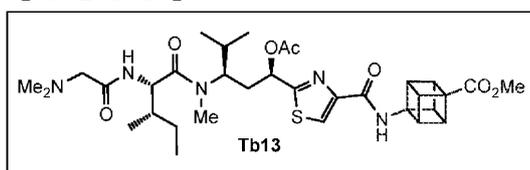
メチル 4 - (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((2 S , 3 S) - N , 3 - ジメチル - 2 - (ピコリンアミド) ペンタンアミド) - 4 - メチル - ペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) キュバン - 1 - カルボキシレート (T b 1 2) : T b 3 の合成について記載した手順に従って、無色油状の類似体 T b 1 2 (1 2 . 5 m g 、 2 工程について 7 3 %) を得た。T b 1 2 : R_f = 0 . 0 4 (シリカゲル、ヘキサン中 5 0 % の E t O A c) ; [α]_D²⁵ = - 4 . 4 (c = 0 . 5 , C H₂ C l₂) ; F T - I R (n e a t) ~ 最大 : 3 6 8 0 , 3 3 8 1 , 3 2 9 9 , 3 2 7 9 , 2 9 6 7 , 2 9 3 6 , 2 8 7 5 , 2 8 4 5 , 1 7 5 2 , 1 7 2 1 , 1 6 4 6 , 1 5 9 1 , 1 5 7 0 , 1 5 1 5 , 1 4 8 5 , 1 4 6 6 , 1 4 3 5 , 1 4 1 0 , 1 3 7 1 , 1 3 1 0 , 1 2 1 6 , 1 1 3 6 , 1 0 9 2 , 1 0 5 2 , 1 0 3 3 , 1 0 1 7 , 9 9 9 , 9 2 1 , 8 7 2 , 8 4 1 , 8 1 9 , 8 0 0 , 7 7 1 , 7 3 2 , 6 9 5 , 6 4 5 , 6 2 2 c m⁻¹ ;

40

^1H NMR: (CDCl_3 , 600 MHz) δ = 8.54 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.81 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.40 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.1 Hz, 1 H), 5.71 (dd, J = 10.6, 3.3 Hz, 1 H), 4.97 (dd, J = 9.7, 7.2 Hz, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 4.27 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 3 H), 4.21 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.31 (ddd, J = 14.4, 10.7, 3.5 Hz, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.10 – 2.02 (m, 1 H), 1.92 (ddt, J = 9.9, 6.9, 3.5 Hz, 1 H), 1.74 (dp, J = 16.5, 6.6 Hz, 3 H), 1.64 (dt, J = 15.0, 7.4, 3.7 Hz, 1 H), 1.21 – 1.12 (m, 3 H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 0.74 ppm (d, J = 6.6 Hz, 3 H); ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 173.2, 172.9, 170.4, 170.3, 164.2, 160.4, 149.9, 149.6, 148.5, 137.4, 126.4, 123.8, 122.4, 69.9, 66.7, 56.1, 54.1, 51.8, 50.6, 50.5, 45.5, 37.7, 35.3, 30.5, 29.9, 24.4, 21.1, 20.3, 19.7, 16.3, 11.4 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M + \text{H}^+$] 678.2956 found 678.2946

10

【 0 2 3 3 】



メチル 4 - (2 - ((6 S , 9 R , 1 1 R) - 6 - ((S) - s e c - ブチル) - 9 - イソプロピル - 2 , 8 - ジメチル - 4 , 7 , 1 3 - トリオキソ - 1 2 - オキサ - 2 , 5 , 8 - トリアザ - テトラデカン - 1 1 - イル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) キュバン - 1 - カルボキシレート (T b 1 3) : T b 3 の合成について記載した手順に従って、非晶質黄色固体の類似体 T b 1 3 (1 6 . 9 m g 、 2 工程について 6 4 %) を得た。T b 1 3 : $R_f = 0.02$ (シリカゲル、ヘキサン中 50% の EtOAc) ; $[\alpha]_D^{22} = -6.4$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2) ; FT - IR (neat) ~ 最大 : 3680 , 3381 , 3299 , 3279 , 2967 , 2936 , 2875 , 2845 , 1752 , 1721 , 1646 , 1591 , 1570 , 1515 , 1485 , 1466 , 1435 , 1410 , 1371 , 1310 , 1216 , 1136 , 1092 , 1052 , 1033 , 1017 , 999 , 921 , 872 , 841 , 819 , 800 , 771 , 732 , 695 , 645 , 622 cm^{-1} ;

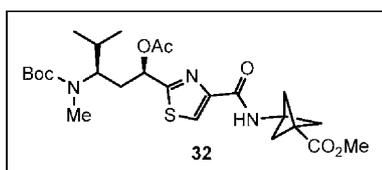
20

^1H NMR: 8.00 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 5.67 (dd, J = 10.6, 3.2 Hz, 1 H), 4.77 (dd, J = 9.5, 7.6 Hz, 3 H), 4.54 (s, 1 H), 4.25 (dd, J = 6.1, 3.9 Hz, 3 H), 4.20 (dt, J = 5.3, 3.7 Hz, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.48 – 3.38 (m, 1 H), 3.02 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 2.90 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 2.31 – 2.27 (m, 1 H), 2.27 (s, 6 H), 2.14 (s, 3 H), 1.90 (dd, J = 12.6, 3.3 Hz, 1 H), 1.82 – 1.75 (m, 1 H), 1.78 – 1.69 (m, 1 H), 1.66 (dt, J = 13.6, 3.7 Hz, 1 H), 1.60 – 1.51 (m, 1 H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 0.77 ppm (d, J = 6.6 Hz, 3 H); ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 173.4, 172.9, 170.4, 170.2, 160.4, 157.0, 149.9, 123.8, 69.9, 66.7, 63.0, 56.1, 53.4, 51.8, 50.6, 49.3, 46.0, 45.4, 37.3, 35.4, 34.2, 30.5, 25.8, 25.2, 24.5, 21.0, 20.2, 19.7, 16.1, 11.3 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M + \text{H}^+$] 658.3269 found 658.3269

30

40

【 0 2 3 4 】



メチル 3 - (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) (メチル) - アミノ) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボ - オキシアミド) ビシクロ [1 . 1 . 1] - ペンタン - 1 - カルボキシレート (3 2) : 窒素雰囲気下の MeOH (4 . 5 m L) 中のベンジルカルバメート 2 3 a (5 0 m g 、 0 . 1 9

50

8 mmol) の攪拌溶液に、炭 (5 mg) 上の 10 重量% のパラジウムを添加した。雰囲気を変えて水素 (1 気圧) に変え、混合物を 4 時間 25 で攪拌した。TLC 分析がアミン官能性の完全な解放を示した後、混合物を、Celite (著作権) のパッドを通して濾過し、MeOH (5 mL) ですすぎ、減圧下で蒸発させて、遊離アミン 30 (約 28 mg、定量的収率) を得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

【 0 2 3 5 】

乾燥 DMF (0.3 mL) 中の 5 (57 mg、0.141 mmol) の攪拌溶液に、i-Pr₂NEt (0.1 mL、0.564 mmol)、HATU (75 mg、0.198 mmol)、および HOAt (27 mg、0.198 mmol) を 25 で添加し、混合物を 30 分間攪拌した。次に、乾燥 DMF (0.3 mL) 中のこれまでに合成したアミン 30 (28 mg) の溶液を添加し、反応混合物を 24 時間 25 で攪拌した。反応混合物を H₂O (5 mL) で希釈し、結果として得られた溶液をジエチルエーテル (3 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。結果として得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 10-50% の EtOAc) を使用して精製して、非晶質黄色固体の 32 (40 mg、54%) を得た。32: R_f = 0.60 (シリカゲル、ヘキサン中 50% の EtOAc); [α]_D²² = -1.4 (c = 0.5, CH₂Cl₂); FT-IR (neat) ~最大: 3680, 3381, 3299, 3279, 2967, 2936, 2875, 2845, 1752, 1721, 1646, 1591, 1570, 1515, 1485, 1466, 1435, 1410, 1371, 1310, 1216, 1136, 1092, 1052, 1033, 1017, 999, 921, 872, 841, 819, 800, 771, 732, 695, 645, 622 cm⁻¹; 23 での ¹H NMR により、回転異性体の約 2:1 の混合物が明らかとなった。主回転異性体:

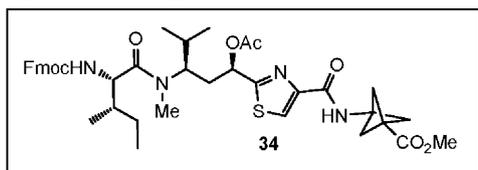
¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 8.01 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.79 (dd, J = 11.6, 2.6

Hz, 1H), 4.05 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.46 (s, 6H), 2.29 (ddd, J = 15.0, 11.7, 3.6 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 ppm (d, J = 6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 170.8, 170.4, 170.1, 161.3, 156.4, 149.9, 123.9, 79.7, 69.4, 56.7, 54.8, 52.1, 45.9, 36.4, 35.2, 30.6, 28.6, 21.1, 20.2, 19.8 ppm

副回転異性体:

¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 8.01 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.91 (dd, J = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.46 (s, 6H), 2.20 (ddd, J = 14.4, 8.7, 2.5 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.96 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 170.4, 170.2, 169.6, 161.4, 156.5, 150.1, 80.1, 70.9, 56.7, 54.8, 52.1, 45.9, 36.4, 35.2, 30.6, 28.7, 21.2, 20.5, 20.0 ppm; HRMS calcd for C₂₅H₃₇N₃O₇S [M + Na⁺] 546.2244 found 546.2235

【 0 2 3 6 】



メチル 3 - (2 - ((5S, 8R, 10R) - 5 - ((S) - sec - ブチル) - 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 8 - イソプロピル - 7 - メチル - 3, 6, 12 - トリオキソ - 2, 11 - ジオキサ - 4, 7 - ジアザ - トリデカン - 10 - イル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシレート (34): 9 の合成について記載した手順に従って、非晶質薄黄色固体の化合物 34 (41 mg、2 工程について 71%) を得た。34: R_f = 0.42 (シリカゲル、ヘキサン中 50% の EtOAc); [α]_D²² = -4.0 (c = 1, CH₂Cl₂); FT-IR (n

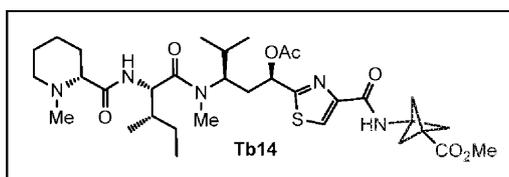
eat) ~最大 3680, 3381, 3299, 3279, 2967, 2936, 2875, 2845, 1752, 1721, 1646, 1591, 1570, 1515, 1485, 1466, 1435, 1410, 1371, 1310, 1216, 1136, 1092, 1052, 1033, 1017, 999, 921, 872, 841, 819, 800, 771, 732, 695, 645, 622 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) δ = 8.02 (s, 1

H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.55 (dd, J = 7.1, 4.1 Hz, 2 H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.64 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 5.39 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 4.55 – 4.46 (m, 1 H), 4.50 (s, 1 H), 4.41 – 4.27 (m, 2 H), 4.18 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 2.47 (s, 6 H), 2.35 – 2.29 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.06 (m, 1 H), 1.79 – 1.70 (m, 2 H), 1.65 – 1.48 (m, 2 H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 0.79 ppm (d, J = 6.5 Hz, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 173.8, 170.3, 170.3, 170.1, 161.3, 156.6, 150.0, 144.1, 144.0, 141.5, 141.5, 127.9, 127.3, 125.3, 125.3, 124.0, 120.2, 69.6, 67.2, 56.0, 56.0, 54.8, 52.1, 47.4, 45.9, 37.6, 36.4, 34.9, 30.2, 29.9, 24.1, 21.0, 20.3, 19.8, 16.2, 11.4 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{NaO}_8\text{S}$ [$M + \text{Na}^+$] 861.3868 found 861.3867

10

【 0 2 3 7 】



20

メチル 3 - (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((2 S , 3 S) - N , 3 - ジメチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) - ペンタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボキシレート (T b 1 4) : T b 3 の合成について記載した手順に従って、無色油状の類似体 T b 1 4 (1 0 . 3 m g 、 2 工程について 5 9 %) を得た。 T b 1 4 : R_f = 0 . 0 3 (シリカゲル、ヘキサン中 5 0 % の EtOAc) ; [] $D_2^2 = + 1 1 . 0$ ($c = 0 . 5$, CH_2Cl_2) ; FT - IR (neat) ~最大 : 3708, 3681, 3664, 3381, 3360, 3299, 3281, 2966, 2937, 2924, 2875, 2825, 1743, 1670, 1642, 1535, 1489, 1439, 1412, 1371, 1348, 1309, 1277, 1205, 1143, 1099, 1054, 1033, 1015, 936, 920, 851, 795, 732, 696, 663, 644, 623 cm^{-1} ;

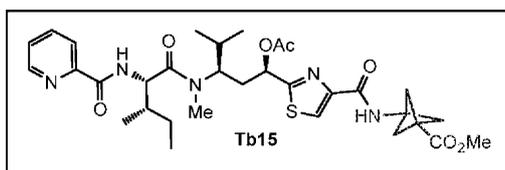
30

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz)

δ = 8.01 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 5.65 (dd, J = 11.1, 2.8 Hz, 1 H), 4.75 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.53 (s, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 2.88 – 2.82 (m, 1 H), 2.47 (s, 6 H), 2.31 (ddd, J = 14.8, 11.2, 3.3 Hz, 1 H), 2.24 – 2.17 (m, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.07 – 1.92 (m, 2 H), 1.84 – 1.70 (m, 3 H), 1.68 – 1.55 (m, 2 H), 1.53 – 1.44 (m, 1 H), 1.37 – 1.27 (m, 2 H), 1.21 – 1.07 (m, 2 H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 0.77 ppm (d, J = 6.6 Hz, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 174.5, 173.7, 170.4, 170.3, 170.1, 161.3, 150.1, 124.0, 124.0, 69.8, 55.6, 54.8, 53.1, 52.1, 52.1, 45.9, 45.2, 37.2, 36.4, 35.1, 30.7, 30.3, 30.2, 29.9, 25.3, 24.7, 23.5, 21.1, 20.3, 19.9, 16.2, 11.2 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M + \text{H}^+$] 662.3582 found 662.3572

40

【 0 2 3 8 】

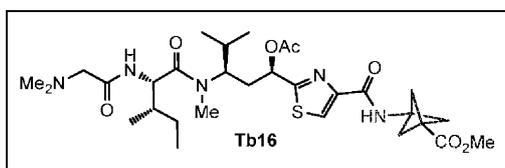


メチル 3 - (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((2 S , 3 S) - N , 3 - ジメチル - 2 - (ピコリンアミド) ペンタンアミド) - 4 - メチル - ペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボキシレート (T b 1 5) : T b 3 の合成について記載した手順に従って、無色油状の類似体 T b 1 5 (9 . 8 m g 、 2 工程について 5 8 %) を得た。T b 1 5 : R_f = 0 . 0 5 (シリカゲル、ヘキサン中 5 0 % の E t O A c) ; [α]_D²⁵ = + 1 . 6 (c = 0 . 5 , C H₂ C l₂) ; F T - I R (n e a t) ~ 最大 : 3 7 0 8 , 3 6 8 1 , 3 6 6 4 , 3 3 8 1 , 3 3 6 0 , 3 2 9 9 , 3 2 8 1 , 2 9 6 6 , 2 9 3 7 , 2 9 2 4 , 2 8 7 5 , 2 8 2 5 , 1 7 4 3 , 1 6 7 0 , 1 6 4 2 , 1 5 3 5 , 1 4 8 9 , 1 4 3 9 , 1 4 1 2 , 1 3 7 1 , 1 3 4 8 , 1 3 0 9 , 1 2 7 7 , 1 2 0 5 , 1 1 4 3 , 1 0 9 9 , 1 0 5 4 , 1 0 3 3 , 1 0 1 5 , 9 3 6 , 9 2 0 , 8 5 1 , 7 9 5 , 7 3 2 , 6 9 6 , 6 6 3 , 6 4 4 , 6 2 3 c m⁻¹ ;

¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 8.55 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.12

(d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.81 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.44 – 7.34 (m, 1 H), 5.69 (dd, J = 11.0, 2.9 Hz, 1 H), 4.98 (dd, J = 9.7, 7.0 Hz, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.48 (s, 6 H), 2.31 (ddd, J = 14.6, 11.0, 3.3 Hz, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.09 – 2.03 (m, 1 H), 1.97 – 1.89 (m, 1 H), 1.73 (ddt, J = 19.9, 13.4, 6.7 Hz, 1 H), 1.64 (ddp, J = 14.9, 7.4, 4.4, 3.8 Hz, 1 H), 1.21 – 1.12 (m, 1 H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 0.74 ppm (d, J = 6.6 Hz, 3 H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 173.2, 170.3, 170.3, 170.2, 164.2, 161.3, 150.1, 149.7, 148.6, 137.4, 126.4, 124.0, 122.4, 69.8, 56.1, 54.9, 54.8, 54.1, 52.1, 45.9, 37.7, 36.4, 35.1, 30.3, 29.9, 24.3, 21.1, 20.3, 19.7, 16.4, 11.5 ppm; HRMS calcd for C₃₂H₄₄N₅O₇S [M + H⁺] 642.2956 found 642.2970

【 0 2 3 9 】

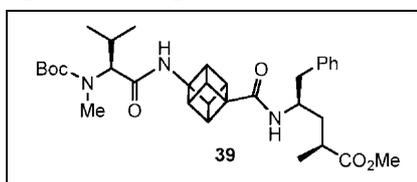


メチル 3 - (2 - ((6 S , 9 R , 1 1 R) - 6 - ((S) - s e c - ブチル) - 9 - イソプロピル - 2 , 8 - ジメチル - 4 , 7 , 1 3 - トリオキソ - 1 2 - オキサ - 2 , 5 , 8 - トリアザ - テトラデカン - 1 1 - イル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボキシレート (T b 1 6) : T b 3 の合成について記載した手順に従って、無色油状の類似体 T b 1 6 (1 2 . 5 m g 、 2 工程について 6 9 %) を得た。T b 1 6 : R_f = 0 . 0 2 (シリカゲル、ヘキサン中 5 0 % の E t O A c) ; [α]_D²⁵ = - 3 . 4 (c = 0 . 5 , C H₂ C l₂) ; F T - I R (n e a t) ~ 最大 : 3 7 0 8 , 3 6 8 1 , 3 6 6 4 , 3 3 8 1 , 3 3 6 0 , 3 2 9 9 , 3 2 8 1 , 2 9 6 6 , 2 9 3 7 , 2 9 2 4 , 2 8 7 5 , 2 8 2 5 , 1 7 4 3 , 1 6 7 0 , 1 6 4 2 , 1 5 3 5 , 1 4 8 9 , 1 4 3 9 , 1 4 1 2 , 1 3 7 1 , 1 3 4 8 , 1 3 0 9 , 1 2 7 7 , 1 2 0 5 , 1 1 4 3 , 1 0 9 9 , 1 0 5 4 , 1 0 3 3 , 1 0 1 5 , 9 3 6 , 9 2 0 , 8 5 1 , 7 9 5 , 7 3 2 , 6 9 6 , 6 6 3 , 6 4 4 , 6 2 3 c m⁻¹ ;

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) δ = 8.01 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 5.65 (dd, J = 11.1, 2.8 Hz, 1 H), 4.77 (dd, J = 9.3, 7.4 Hz, 1 H), 4.49 (s, 1 H), 1.11 – 1.06 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.15 – 3.02 (m, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 3.00 – 2.91 (m, 1 H), 2.47 (s, 6 H), 2.32 (m, 7 H), 2.13 (s, 3 H), 2.10 – 2.02 (m, 1 H), 1.81 (dtt, J = 13.7, 9.7, 4.9 Hz, 1 H), 1.77 – 1.71 (m, 1 H), 1.57 (ddp, J = 14.9, 7.4, 4.5, 3.8 Hz, 1 H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 173.4, 170.3, 170.2, 170.1, 161.3, 150.0, 124.0 (2 C), 69.8, 62.7, 56.2, 54.8, 53.6, 52.1, 45.9, 45.8, 37.2, 36.4, 35.1, 30.3, 29.9, 24.4, 21.0, 20.3, 19.8, 16.2, 11.4 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M + \text{H}^+$] 622.3269 found 622.3278

【 0 2 4 0 】

10



メチル (2S, 4R) - 4 - (4 - ((S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) - 3 - メチルブタンアミド) キュバン - 1 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (39) : 乾燥 DMF (2.5 mL) 中のアミノエステル 29 (100 mg, 0.36 mmol) の攪拌溶液に 0 の Et_3N (0.35 mL, 2.4 mmol) を添加し、15 分間攪拌し続けた。次に保護アミノ酸 35 (70 mg, 0.3 mmol) および HOAt (4.0 mg, 0.03 mmol)、続いて HATU (171.0 mg, 0.45 mmol) を添加し、反応混合物を 25 で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、 EtOAc (100 mL) を添加した。結果として得られた溶液をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗エステル 37 を得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

20

【 0 2 4 1 】

THF (3.0 mL) 中の粗エステル 37 の溶液に 1 N の NaOH (水溶液、0.72 mL) を添加し、反応混合物を 11 時間 25 で攪拌した。鹸化の完了を TLC クロマトグラフィーによって認めた後、溶液を 0 の 1 N の HCl で pH 3 に中和した。溶媒を減圧下で除去し、残渣に EtOAc (100 mL) を添加した。溶液をブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、所望のカルボン酸を得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

30

【 0 2 4 2 】

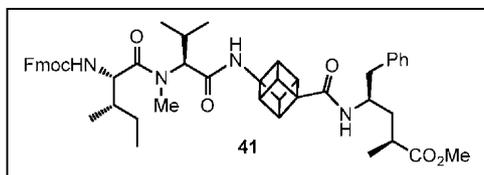
乾燥 DMF (1.6 mL) 中の粗カルボン酸の攪拌溶液に、アミノエステル 6 (56 mg, 0.25 mmol)、 Et_3N (0.23 mL, 1.64 mmol)、HOAt (2.8 mg, 0.02 mmol)、および HATU (120 mg, 0.3 mmol) を 0 で連続的に添加した。15 時間周囲温度で攪拌した後、溶媒を減圧下で除去し、残渣に EtOAc (100 mL) を添加した。結果として得られた溶液をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 50% の EtOAc) による精製によって、無色非晶質固体のトリペプチド 39 (80.0 mg, 3 工程について 57%) を得た。39 : R_f = 0.23 (シリカゲル、ヘキサン中 50% の EtOAc) ; $[\alpha]_D^{22} = -59.4$ (c = 0.35, CHCl_3) ; FT - IR (neat) ~最大 : 3302, 2966, 2926, 1736, 1659, 1525, 1455, 1366, 1318, 1153, 935, 840, 748, 701 cm^{-1} ;

40

¹H NMR (CDCl₃, 600

MHz) δ = 7.33 – 7.26 (m, 2 H), 7.21 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 6.68 (brs, 1 H), 5.36 (brs, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 4.02 (m, 6 H), 3.67 (s, 3 H), 2.90 – 2.74 (m, 6 H), 2.57 (m, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 1.91 (m, 1 H), 1.57 (m, 1 H), 1.47 (s, 9 H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.95 (d, J = 5.8 Hz, 3 H), 0.86 (d, J = 6.5 Hz, 3 H) ppm; ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 177.0, 171.5, 170.2, 157.0, 137.5, 129.5, 128.4, 126.6, 80.4, 66.6, 64.3, 57.8, 51.8, 49.8, 48.0, 44.8, 40.8, 37.2, 36.3, 30.2, 28.4, 26.2, 19.9, 18.5, 17.4 ppm; HRMS calcd for C₃₃H₄₅N₃O₆ [M +Na⁺] 602.3206 found 602.3183

【 0 2 4 3 】



10

メチル (2S, 4R) - 4 - (4 - ((S) - 2 - ((2S, 3S) - 2 - (((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - N, 3 - ジメチルペンタンアミド) - 3 - メチルブタンアミド) キュバン - 1 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (41) : 乾燥 CH₂Cl₂ (5.0 mL) 中の Boc - カルバメート 39 (25.0 mg, 0.043 mmol) の攪拌溶液にトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を添加し、25 で 12 時間攪拌し続けた。溶媒を減圧下で除去し、乾燥 DMF (0.3 mL) を残渣に添加した。結果として得られた溶液を 0 に冷却し、i - Pr₂NEt (33 mg, 0.26 mmol) を添加し、反応混合物を 15 分間同じ温度で攪拌した。次に、乾燥 DMF (0.1 mL) 中の酸フッ化物 8 (46 mg, 0.13 mmol) の溶液を 0 の上記混合物に滴加し、0 で 15 分間、および 25 で 24 時間、攪拌し続けた。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、結果として得られた溶液を飽和水性 NaHCO₃ (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘキサン中 50% の EtOAc) によって精製して、無色非晶質固体のテトラペプチド 41 (22 mg, 2 工程について収率 63%) を得た。41 : R_f = 0.32 (シリカゲル、CH₂Cl₂ 中 5% の MeOH) ; []_D²² = -48.6 (c = 1.4, CHCl₃) ; FT - IR (neat) ~最大 : 3306, 2961, 2926, 2876, 2854, 2200, 1726, 1672, 1636, 1511, 1466, 1452, 1407, 1376, 1313, 1246, 1215, 1170, 1139, 1112, 1080, 1031 cm⁻¹ ;

20

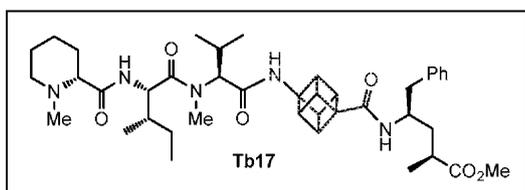
30

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz)

δ = 7.76 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.35 – 7.27 (m, 3 H), 7.26 – 7.17 (m, 2 H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 5.40 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 5.35 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.54 (m, 2 H), 4.40 (dd, J = 10.5, 7.3 Hz, 1 H), 4.35 (dd, J = 10.5, 7.3 Hz, 1 H), 4.21 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 4.05 – 3.82 (m, 6 H), 3.66 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 2.86 – 2.75 (m, 2 H), 2.56 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.29 (td, J = 12.6, 6.5 Hz, 1 H), 1.91 (ddd, J = 13.4, 9.0, 4.1 Hz, 1 H), 1.79 – 1.70 (m, 2 H), 1.61 – 1.50 (m, 2 H), 1.43 (s, 1 H), 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.98 (dd, J = 15.3, 6.4 Hz, 3 H), 0.93 – 0.85 (m, 6 H), 0.81 (d, J = 6.5 Hz, 3 H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ = 176.9, 173.7, 171.3, 169.0, 156.2, 143.8, 141.3, 137.5, 129.5, 128.4, 127.7, 127.0, 126.6, 125.1, 120.0, 67.0, 66.4, 57.8, 55.1, 51.8, 49.7, 48.0, 47.2, 44.8, 40.7, 37.9, 37.2, 36.3, 30.7, 29.7, 25.5, 24.2, 19.6, 18.4, 17.4, 15.4, 11.1 ppm; HRMS calcd for C₄₉H₅₈N₄O₇ [M +Na⁺] 837.4204 found 837.4169

40

【 0 2 4 4 】

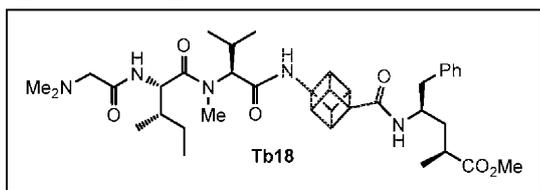


メチル(2*S*, 4*R*)-4-(4-(*S*)-2-(2*S*, 3*S*)-*N*, 3-ジメチル-2-(*R*)-1-メチルピペリジン-2-カルボキシアミド)ペンタ-*n*アミド)-3-メチルブタンアミド)キュバン-1-カルボキシアミド)-2-メチル-5-フェニルペンタノエート(Tb17): 乾燥CH₂Cl₂(0.5 mL)中のFmoc-テトラペプチド41(7.0 mg、0.0086 mmol)の攪拌溶液に0 のトリス(2-アミノエチル)アミン(22 μL、0.14 mmol)を添加し、温度を25 に徐々に増加させながら3時間攪拌し続けた。反応混合物をEtOAc(50 mL)で希釈し、結果として得られた溶液を飽和水性NaHCO₃(10 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。結果として得られた残渣をDMF(0.2 mL)で希釈し、0 に冷却した。次に、Et₃N(12.0 μL)、*N*-メチル-(*D*)-ピペコリン酸10(7.4 mg、0.05 mmol)、およびHATU(20 mg、0.05 mmol)を連続的に添加し、25 で12時間攪拌し続けた。溶媒を減圧下で除去し、残渣にEtOAc(50 mL)を添加した。溶液をブライン(2×10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。結果として得られた残渣を分取TLC(CH₂Cl₂中5%のMeOH)によって精製して、白色非結晶質固体の化合物Tb17(4.6 mg、2工程について収率75%)を得た。Tb17: R_f = 0.27(シリカゲル、CH₂Cl₂中5%のMeOH); [α]_D²² = -35.2(c = 0.23, CHCl₃); FT-IR(neat) ~最大: 3270, 2961, 2921, 2849, 1733, 1718, 1685, 1654, 1646, 1636, 1624, 1618, 1578, 1558, 1540, 1521, 1506, 1497, 1473, 1463, 1457, 1436, 1418 cm⁻¹;

¹H NMR(CDCl₃, 600 MHz) δ = 7.28(d, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.23 – 7.19(m, 1 H), 7.15

(d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 6.56(brs, 1 H), 5.34(d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 4.71(brs, 2 H), 4.54(s, 1 H), 4.21(dd, *J* = 19.8, 15.7 Hz, 1 H), 4.08 – 3.91(m, 6 H), 3.66(s, 3 H), 3.10(dd, *J* = 14.1, 6.9 Hz, 3 H), 2.91(s, 1 H), 2.82(d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 2.76(s, 1 H), 2.57(dd, *J* = 12.2, 7.8 Hz, 2 H), 2.43(s, 1 H), 2.36 – 2.32(m, 1 H), 2.31 – 2.19(m, 3 H), 2.00(s, 1 H), 1.94 – 1.86(m, 2 H), 1.61 – 1.51(m, 3 H), 1.49 – 1.45(m, 1 H), 1.42(t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.15(d, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.03 – 0.94(m, 3 H), 0.89(m, 5 H), 0.80(d, *J* = 6.6 Hz, 3 H) ppm; ¹³C NMR:(CDCl₃, 150 MHz) δ = 176.9, 171.5, 171.4, 169.2, 166.0, 137.6, 129.5, 128.4, 126.6, 70.6, 66.5, 57.8, 51.8, 49.7, 47.9, 45.8, 44.8, 42.1, 40.7, 37.2, 36.3, 33.4, 31.9, 29.7, 29.4, 26.5, 24.8, 22.7, 19.6, 17.4, 15.3, 14.1, 12.9, 10.7, 8.6 ppm; HRMS calcd for C₄₁H₅₉N₅O₆ [*M*+H⁺] 718.4465 found 718.4534

【 0 2 4 5 】



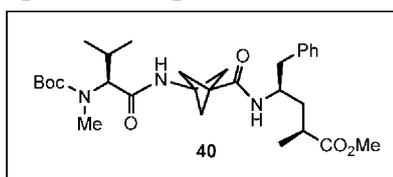
メチル(2*S*, 4*R*)-4-(4-(*S*)-2-(2*S*, 3*S*)-2-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-*N*, 3-ジメチルペンタンアミド)-3-メチルブタンアミド)キュバン-1-カルボキシアミド)-2-メチル-5-フェニルペンタノエート(Tb18): Tb17について記載した手順に従って、無色油状の類似体Tb18(9.8 mg、2工程について収率58%)を得た。Tb18: R_f = 0.20(シリカゲル、CH₂Cl₂中5%のMeOH); [α]_D²² = -63.5(c = 0.40, CHCl₃); FT-IR(neat) ~最大: 2959, 2922, 2851, 2360,

2 3 3 7 , 1 7 3 6 , 1 7 2 9 , 1 6 9 0 , 1 6 5 8 , 1 6 4 0 , 1 6 3 1 , 1 6 2 1 ,
1 5 4 6 , 1 5 3 0 , 1 5 1 5 , 1 4 8 4 , 1 4 6 9 , 1 4 6 3 , 1 4 5 2 , 1 4 4 3 ,
1 4 1 2 , 1 3 7 8 , 1 2 7 8 , 1 2 6 0 , 1 2 0 3 , 1 1 7 2 , 1 1 4 3 , 8 4 5 c m
- 1 ;

¹H NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ = 9.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 26.1 Hz, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.19 – 3.09 (m, 3H), 2.94–2.86 (m, 1H), 2.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.57 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.93 – 1.88 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.40 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (dd, *J* = 26.7, 6.0 Hz, 3H), 0.93 – 0.86 (m, 5H), 0.83 ppm (d, *J* = 13.4 Hz, 3H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 176.9, 173.0, 171.4, 169.1, 168.0, 137.6, 129.5, 128.4, 126.6, 66.4, 57.8, 51.8, 49.6, 49.5, 48.0, 46.5, 44.8, 40.8, 37.2, 36.3, 31.9, 29.7, 29.4, 22.7, 19.5, 18.5, 17.4, 16.3, 15.3, 14.1, 11.0, 8.7 ppm; HRMS calcd for C₃₈H₅₅N₅O₆ [*M*+H⁺] 678.4152 found 678.4165

10

【 0 2 4 6 】



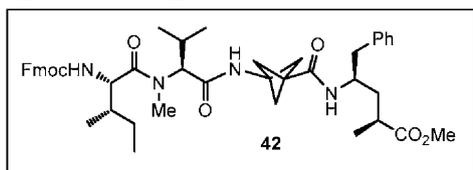
20

メチル (2 S , 4 R) - 4 - (3 - ((S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) - 3 - メチルブタンアミド) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (4 0) : 3 9 の合成について記載した手順に従って、無色非晶質固体のトリペプチド 4 0 (9 0 m g 、 3 工程について 6 8 %) を得た。 4 0 : R_f = 0 . 2 5 (シリカゲル、ヘキサン中 5 0 % の E t O A c) ; [α]_D²² = - 5 0 . 0 (c = 0 . 3 3 , C H C l₃) ; F T - I R (n e a t) ~ 最大 : 3 3 1 2 , 2 9 6 6 , 2 9 2 3 , 1 7 3 5 , 1 6 6 5 , 1 5 3 0 , 1 4 5 5 , 1 3 6 7 , 1 2 7 5 , 1 2 6 0 , 1 2 1 6 , 1 1 5 1 , 1 0 5 4 , 1 0 3 3 , 1 0 1 5 , 9 3 9 , 8 8 2 , 7 6 4 , 7 4 9 , 7 0 2 c m⁻¹ ;

30

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ = 7.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.55 (br, 1H), 5.38 (br, 1H), 4.15 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.87 – 2.71 (m, 6H), 2.54 (m, 1H), 2.20 (s, 7H), 1.89 (m, 1H), 1.58 – 1.53 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 176.8, 171.0, 168.6, 157.1, 137.4, 129.5, 128.4, 126.6, 80.5, 64.9, 53.6, 51.9, 48.3, 44.8, 40.5, 37.6, 37.1, 36.3, 30.3, 28.4, 25.9, 19.8, 18.5, 17.4 ppm; HRMS calcd for C₃₀H₄₅N₃O₆ [*M*+Na⁺] 566.3206 found 566.3196

【 0 2 4 7 】



40

メチル (2 S , 4 R) - 4 - (3 - ((S) - 2 - ((2 S , 3 S) - 2 - (((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - N , 3 - ジメチルペンタンアミド) - 3 - メチルブタンアミド) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (4 2) : 4 1 の合成について記載した手順に従って、無色非晶質固体のテトラペプチド 4 2 を (2 3 m g 、 2 工程について 7 1 %) を得た。 4 2 : R_f = 0 . 4 8 (シリカゲル、C H₂ C l₂ 中 5 % の M e O H) ; [α]_D²² = - 4 4 . 6 (c = 0 . 9 4 , C H C l₃) ; F T - I R (付近) ~

50

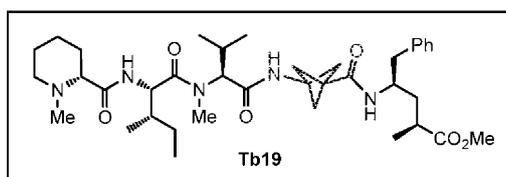
最大 : 3 2 4 3 , 2 9 6 1 , 2 9 2 0 , 2 8 8 1 , 2 8 5 4 , 1 7 2 6 , 1 6 4 5 , 1 5
3 8 , 1 4 5 2 , 1 3 7 2 , 1 2 9 6 , 1 2 4 2 , 1 2 1 1 , 1 1 7 0 , 1 1 3 4 , 1 0
8 5 , 1 0 3 6 , 9 9 1 , 9 2 4 c m ⁻¹ ;

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ =

7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.30 (dt, *J* = 20.6, 7.3 Hz, 3 H),
7.22 (dd, *J* = 15.3, 7.7 Hz, 2 H), 7.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 6.40 (s, 1 H), 5.39 (dd, *J* = 17.7, 8.2 Hz, 2 H), 4.55
– 4.50 (m, 1 H), 4.44 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 4.40 (dd, *J* = 10.7, 7.5 Hz, 1 H), 4.35 (dd, *J* = 10.5, 7.1 Hz, 1 H),
4.20 (dd, *J* = 12.1, 5.4 Hz, 1 H), 4.14 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.80 (m, 2 H), 2.57 – 2.49 (m, 1 H),
2.29 – 2.22 (m, 1 H), 2.18 (s, 6 H), 1.89 (ddd, *J* = 13.4, 8.9, 4.3 Hz, 1 H), 1.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 1.57 – 1.51
(m, 2 H), 1.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 0.95 (dd, *J* = 13.3, 6.4 Hz, 3 H), 0.92 – 0.87 (m, 5
H), 0.79 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ = 176.8, 173.8, 169.8, 168.4, 156.2, 143.8,
141.3, 137.4, 129.5, 128.4, 127.7, 127.0, 126.6, 125.1, 120.0, 67.0, 62.8, 53.6, 51.9, 48.3, 47.2, 45.8, 40.5,
38.0, 37.1, 36.3, 30.7, 29.7, 25.2, 24.3, 19.59, 18.3, 17.4, 15.3, 11.2, 8.6 ppm; HRMS calcd for C₄₆H₅₈N₄O₇
[*M*+Na⁺] 801.4204 found 801.4203

10

【 0 2 4 8 】



20

メチル (2 S , 4 R) - 4 - (3 - ((S) - 2 - ((2 S , 3 S) - N , 3 - ジメチ
ル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) ペンタンアミド) -
3 - メチルブタンアミド) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) -
2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (T b 1 9) : T b 1 4 の合成について記載し
た手順に従って、白色非晶質固体の最終類似体 T b 1 9 (5 m g 、 2 工程について 7 2 %
) を得た。 T b 1 9 : R_f = 0 . 3 4 (シリカゲル、 C H₂ C l₂ 中の 5 % の M e O H)
 ; [α]_D²⁵ = - 4 4 . 8 (c = 0 . 2 5 , C H C l₃) ; F T - I R (n e a t)
 ~ 最大 : 3 2 8 8 , 2 9 6 1 , 2 9 2 1 , 2 8 5 4 , 1 7 3 0 , 1 6 8 1 , 1 6 4 5 , 1
 5 2 8 , 1 4 9 7 , 1 4 5 7 , 1 3 7 6 , 1 2 4 2 , 1 2 1 5 , 1 1 6 6 , 1 1 3 4 , 1
 0 9 0 , 1 0 6 7 c m ⁻¹ ;

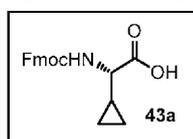
30

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz)

δ = 7.31 – 7.26 (m, 2 H), 7.23 – 7.20 (m, 1 H), 7.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 6.48 (brs, 1 H), 5.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1
H), 4.66 (brs, 2 H), 4.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.15 (dd, *J* = 14.2, 5.3 Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.10 (m, 4 H),
2.85 (s, 1 H), 2.80 (m, 3 H), 2.57 – 2.50 (m, 2 H), 2.44 – 2.38 (m, 1 H), 2.36 – 2.31 (m, 1 H), 2.29 – 2.23 (m, 2
H), 2.16 (s, 6 H), 1.92 – 1.86 (m, 2 H), 1.63 (m, 2 H), 1.57 – 1.50 (m, 2 H), 1.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.14 (d, *J*
= 7.1 Hz, 3 H), 0.98 – 0.92 (m, 3 H), 0.92 – 0.86 (m, 5 H), 0.86 – 0.81 (m, 2 H), 0.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H)
ppm; ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 176.8, 173.8, 170.0, 168.8, 168.4, 137.4, 129.5, 128.4, 126.6, 70.6,
62.7, 53.6, 51.9, 48.3, 45.8, 44.7, 40.5, 37.6, 37.1, 36.3, 31.9, 30.7, 29.7, 29.4, 26.5, 25.0, 22.7, 19.6, 18.3,
17.4, 15.3, 14.1, 10.8, 8.6 ppm; HRMS calcd for C₃₈H₅₉N₅O₆ [*M*+H⁺] 682.4465 found 682.4553

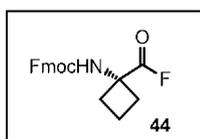
40

【 0 2 4 9 】



(S) - 2 - ((((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ)
 - 2 - シクロプロピル酢酸 (4 3 a) : 水 (3 4 m L) 中の N a₂ C O₃ (2 . 3 g) の

50

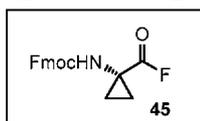


(9H-フルオレン-9-イル)メチル(1-(フルオロカルボニル)シクロブチル)カルバメート(44): 化合物43について記載した手順に従って、白色固体の化合物44を調製した(430mg、収率76%)。44:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.50-4.33 (m, 2H), 4.28-4.16 (m, 1H), 2.69-2.51 (m, 2H), 2.48-2.26 (m, 2H), 2.11-1.95 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 163.1, 155.0, 143.6, 141.3, 127.7, 127.1, 124.9, 120.0, 66.9, 57.2, 47.1, 31.1, 15.1$ ppm

10

【0252】

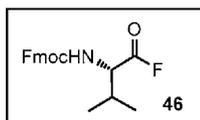


(9H-フルオレン-9-イル)メチル(1-(フルオロカルボニル)シクロプロピル)カルバメート(45): 化合物43について記載した手順に従って、白色固体の化合物45を調製した(440mg、収率90%)。45:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.83-7.70 (m, 2H), 7.64-7.51 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 5.55-5.35 (m, 1H), 4.65-4.40 (m, 2H), 4.30-4.15 (m, 1H), 1.80-1.58 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 163.4, 156.0, 143.6, 141.3, 127.8, 127.1, 124.9, 120.0, 67.2, 47.1, 32.6, 19.4, 19.0$ ppm

20

【0253】

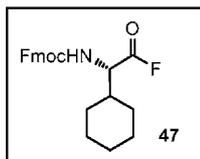


(9H-フルオレン-9-イル)メチル(S)-(1-(フルオロ-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバメート(46): 化合物43について記載した手順に従って、白色固体の化合物46を調製した(355mg、収率91%)。46:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.83-7.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.55-4.40 (m, 3H), 4.26-4.18 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 1H), 1.10-0.85 (m, 6H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 162.3, 156.0, 143.5, 141.3, 127.8, 127.1, 124.9, 120.0, 67.3, 58.1, 47.1, 30.4, 18.8, 17.6$ ppm

30

【0254】

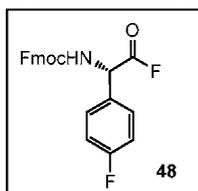


(9H-フルオレン-9-イル)メチル(S)-(1-(シクロヘキシル-2-フルオロ-2-オキソエチル)カルバメート(47): 化合物43について記載した手順に従って、白色固体の化合物47を調製した(360mg、収率95%)。47:

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.77 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.58-4.43 (m, 3H), 4.23 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.61 (m, 3H), 1.34-1.23 (m, 2H), 1.19 – 1.05 (m, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 162.3, 155.9, 143.5, 141.4, 127.8, 127.1, 125.0, 120.0, 67.2, 57.8, 47.2, 40.0, 29.2, 28.0, 25.8, 25.7, 25.6$ ppm

【 0 2 5 5 】

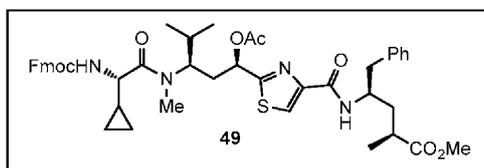


10

(9H-フルオレン-9-イル)メチル(S)-(2-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル)カルバメート(48): 化合物43について記載した手順に従って、白色固体の化合物48を調製した(357 mg、収率90%)。48:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.45-7.33 (m, 4H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.16 – 7.01 (m, 2H), 5.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.65 – 4.38 (m, 2H), 4.22 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 168.7, 163.3, 160.9, 155.2, 143.4, 141.3, 129.4, 127.8, 127.1, 124.9, 120.1, 116.6, 67.4, 56.5, 47.0$ ppm

【 0 2 5 6 】



20

メチル(2S, 4R)-4-(2-((5S, 8R, 10R)-5-シクロプロピル-1-(9H-フルオレン-9-イル)-8-イソプロピル-7-メチル-3,6,12-トリオキソ-2,11-ジオキサ-4,7-ジアザトリデカン-10-イル)チアゾール-4-カルボキシアミド)-2-メチル-5-フェニルペンタノエート(49): CH_2Cl_2 (7.2 mL)中の7(0.18 g、0.30 mmol)の氷冷した攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸(1.04 mL、13.6 mmol)を添加し、反応混合物を25に温めながら6時間攪拌した。揮発性成分の減圧下での蒸発により、粗TFA-アンモニウム塩(151.8 mg、0.30 mmol、定量的)を得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

30

【 0 2 5 7 】

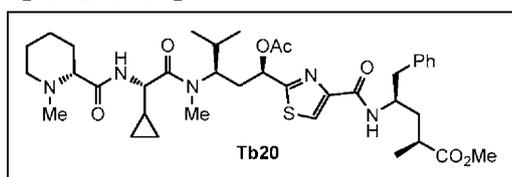
DMF(1.2 mL)中の前工程行程からの粗アンモニウム塩およびN-メチルホルホルリン(0.27 mL、2.41 mmol)の攪拌した氷冷溶液にDMF(0.6 mL)中のフッ化アシル43(0.35 g、1.02 mmol)を添加し、25で18時間攪拌し続けた。反応混合物を酢酸エチル(120 mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液(10 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。結果として得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中60%のEtOAc)を使用して精製して、白色の泡49(0.21 g、2工程について収率83%)を得た。49: $R_f = 0.36$ (シリカゲル、ヘキサン中60%のEtOAc); $[\alpha]_D^{25} = +55$ (c 0.1, CH_2Cl_2); FT-IR (neat) \sim 最大: 3395, 3301, 2966, 1719, 1646, 1536, 1492, 1450, 1410, 1370, 1300, 1219, 1104, 1081, 1041, 935, 759 cm^{-1} ;

40

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) δ = 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, 2 H, J = 7.2 Hz), 7.60-7.58 (m, 2 H), 7.40 (t, 2 H, J = 7.2 Hz), 7.32-7.27 (m, 4 H), 7.23-7.21 (m, 3 H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 5.71-5.67 (m, 2 H), 4.57-4.53 (m, 1 H), 4.45-4.38 (m, 1 H), 4.37-4.31 (m, 3 H), 4.22 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 3.63 (s, 3H), 2.99 (s, 3 H), 2.98-2.94 (m, 1 H), 2.91-2.87 (m, 1 H), 2.64-2.58 (m, 1 H), 2.39-2.34 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.1-2.0 (m, 3 H), 1.82-1.76 (m, 2 H), 1.65-1.59 (m, 3 H), 1.17 (d, 4 H, J = 7.2 Hz), 1.05 (d, 3 H, J = 6.0 Hz), 0.86 (d, 3 H, J = 6.6 Hz), 0.67-0.63 (m, 1 H), 0.58-0.54 (m, 1H), 0.49-0.43 (m, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 176.7, 173.1, 170.2, 170.1, 160.4, 156.2, 150.1, 144.0, 143.9, 141.4, 137.6, 129.7, 128.5, 127.8, 127.2, 126.7, 125.3, 125.2, 123.6, 120.1, 69.3, 67.1, 60.5, 53.9, 51.9, 48.4, 47.3, 41.1, 37.8, 36.6, 34.9, 29.8, 21.2, 20.9, 20.1, 19.8, 17.8, 14.3, 14.2, 3.7, 2.2 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 845.3555 found 845.3521

10

【 0 2 5 8 】



メチル (2S, 4R) - 4 - (2 - ((1R, 3R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((S) - 2 - シクロプロピル - N - メチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) アセトアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド
) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (Tb20): CH_2Cl_2 (1.5 mL) 中の Fmoc 誘導体 49 (0.050 g, 0.060 mmol) の氷冷した攪拌溶液に トリス (2 - アミノエチル) アミン (0.15 mL, 0.99 mmol) を添加した。反応混合物を 25 で 3 時間攪拌した後、酢酸エチル (60 mL) で希釈した。溶液を飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。そのようにして得た粗アミン (36.5 mg, 0.06 mmol, 定量的) を更に精製することなく次の工程に使用した。

20

【 0 2 5 9 】

DMF (0.3 mL) 中の N - メチル - (D) - ピペコリン酸 10 (17.2 mg, 0.12 mmol) の攪拌溶液に HATU (68.4 mg, 0.18 mmol) を添加し、HOAt (24.5 mg, 0.18 mmol) および混合物を 10 分間 25 で攪拌した。反応混合物に DMF (0.3 mL) 中の上記の粗アミン (36.5 mg, 0.06 mmol) および N - メチルモルホリン (0.019 mL, 0.18 mmol) の溶液を添加し、結果として得られた黄色の溶液を 24 時間 25 で攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (60 mL) で希釈し、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。結果として得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0.5% の NH_4OH を含む CH_2Cl_2 中 5% の MeOH) を使用して精製して、無色液体の Tb20 (0.022 g, 2 工程について収率 49%) を得た。Tb20: R_f = 0.41 (CH_2Cl_2 中 5% のシリカゲル MeOH); FT-IR (neat) ~最大: 3008, 2891, 2158, 1771, 1703, 1590, 1523, 1484, 1469, 1396, 1384, 1319, 1250, 1108, 1063, 1006, 917 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{22} = +1.5$ (c 0.2, MeOH);

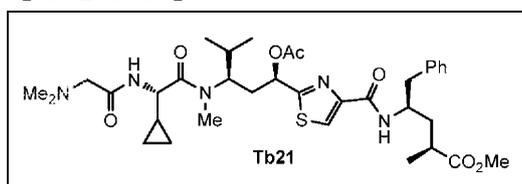
30

40

$^1\text{H NMR}$: (CD_3OD , 600 MHz) δ = 8.10 (s, 1 H), 7.28-7.25 (m, 4 H), 7.21-7.18 (m, 1 H), 5.80 (dd, J = 11.4 Hz, 1 H), 4.52-4.49 (m, 1 H), 4.39- 4.35 (m, 1 H), 4.23 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 3.06-3.05 (m, 1 H), 2.95-2.87 (m, 3 H), 2.65-2.59 (m, 1 H), 2.45-2.40 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.30-2.20 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.08-1.98 (m, 1 H), 1.89-1.81 (m, 3 H), 1.80-1.72 (m, 2 H), 1.67-1.61 (m, 2 H), 1.25-1.19 (m, 1 H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.88 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.74-0.69 (m, 1 H), 0.58-0.54 (m, 1 H), 0.42-0.38 (m, 1 H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$: (CD_3OD , 150 MHz) δ = 178.3, 174.9, 171.8, 171.7, 162.8, 150.8, 139.4, 130.5, 129.4, 129.3, 127.4, 125.2, 70.9, 70.1, 56.6, 55.0, 52.2, 50.2, 44.4, 42.3, 38.9, 37.7, 35.6, 31.3, 30.7, 25.9, 24.0, 20.9, 20.4, 20.3, 18.1, 14.3, 4.5, 3.6 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M+\text{H}^+$] 726.3895 found 726.3918

10

【 0 2 6 0 】



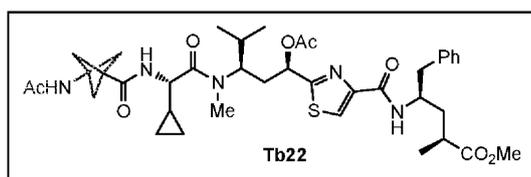
メチル (2 S , 4 R) - 4 - (2 - ((6 S , 9 R , 1 1 R) - 6 - シクロプロピル - 9 - イソプロピル - 2 , 8 - ジメチル - 4 , 7 , 1 3 - トリオキソ - 1 2 - オキサ - 2 , 5 , 8 - トリアザテトラデカン - 1 1 - イル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - 20
 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (T b 2 1) : T b 2 0 の合成について記載した手順に従って、無色液体の類似体 T b 2 1 を得た (5 . 4 m g 、 2 工程について 3 9 %) 。 T b 2 1 : R_f = 0 . 3 9 (CH_2Cl_2 中 5 % のシリカゲル Me OH) ; [] D^{25} = - 1 4 . 4 (c 0 . 5 , Me OH) ; FT - IR (neat) ~ 最大 : 2 6 6 9 , 2 3 7 4 , 2 3 3 5 , 2 1 5 9 , 2 1 0 6 , 1 7 9 5 , 1 7 6 7 , 1 6 9 2 , 1 5 8 6 , 1 5 6 6 , 1 5 1 1 , 1 4 7 8 , 1 4 4 2 , 1 3 7 9 , 1 3 4 8 , 1 2 4 7 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$: (CD_3OD , 600 MHz) δ = 8.1 (s, 1 H), 7.28-7.24 (m, 4 H), 7.21-7.18 (m, 1 H), 5.81-5.78

20

(m, 1 H), 4.52-4.49 (m, 1 H), 4.39- 4.35 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 2.95-2.86 (m, 3 H), 2.65-2.59 (m, 1 H), 2.45-2.40 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.27-2.25 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.02-1.98 (m, 1 H), 1.90-1.86 (m, 1 H), 1.78-1.73 (m, 1 H), 1.21-1.19 (m, 1 H), 1.16 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.72-0.69 (m, 1 H), 0.64-0.60 (m, 1 H), 0.58-0.54 (m, 1 H), 0.43-0.39 (m, 1 H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$: (CD_3OD , 150 MHz) δ = 178.2, 174.8, 171.9, 171.7, 162.7, 150.8, 139.4, 130.5, 130.4, 129.3, 127.4, 125.2, 70.8, 63.1, 57.5, 54.3, 52.2, 50.2, 49.5, 45.8, 42.3, 38.6, 37.7, 35.6, 30.7, 20.8, 20.4, 20.2, 18.1, 14.5, 4.4, 3.3 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M+\text{H}^+$] 686.3582 found 686.3599

30

【 0 2 6 1 】



メチル (2 S , 4 R) - 4 - (2 - ((1 R , 3 R) - 3 - ((S) - 2 - (3 - アセトアミドピシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボキシアミド) - 2 - シクロプロピル - N - メチルアセトアミド) - 1 - アセトキシ - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - 40
 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (T b 2 2) : T b 2 0 の合成について記載した手順に従って、無色液体の化合物 B o c - T b 2 2 を得た (1 7 m g 、 2 工程について 4 9 %) 。 T b 7 の合成について記載した手順 (N - B o c の脱保護、続く N - A c 保護) に従って、無色液体の化合物 T b 2 2 を得た (1 4 . 7 m g 、 9 1 %) 。 T b 2 2 : R_f = 0 . 6 3 (CH_2Cl_2 中 5 % のシリカゲル Me OH) ; [] D^{25} = - 1 6 . 8 (c 2 . 0 , Me OH) ; FT - IR (neat) ~ 最大 :

40

50

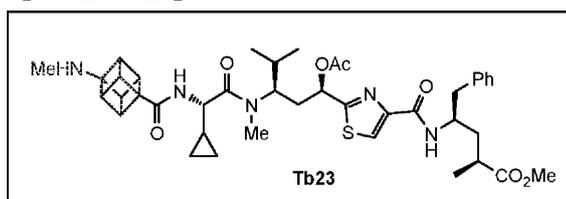
2 9 9 8 , 2 6 7 5 , 2 1 5 9 , 2 1 1 6 , 1 7 7 6 , 1 7 0 7 , 1 6 9 2 , 1 5 8 6 ,
1 5 0 9 , 1 4 6 2 , 1 4 2 3 , 1 3 9 4 , 1 3 3 1 , 1 2 7 8 , 1 2 4 2 , 1 1 8 2 ,
1 0 6 6 , 9 7 8 c m ⁻¹ ;

¹H NMR: (CD₃OD, 600 MHz) δ = 8.11 (s, 1 H), 7.28-7.25 (m, 4 H), 7.21-

7.18 (m, 1 H), 5.80-5.78 (m, 1 H), 4.51-4.48 (m, 1 H), 4.39- 4.37 (m, 1 H), 4.19-4.17 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H),
3.06 (s, 3 H), 2.95-2.86 (m, 2 H), 2.65-2.59 (m, 1 H), 2.45-2.39 (m, 1 H), 2.31 (s, 6 H), 2.16 (s, 3 H), 2.02-
1.98 (m, 1 H), 1.91 (s, 3 H), 1.89-1.84 (m, 1 H), 1.78-1.73 (m, 1 H), 1.29-1.23 (m, 1 H), 1.17 (d, *J* = 7.2 Hz,
3H), 1.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.77-0.68 (m, 1 H), 0.65-0.60 (m, 1 H), 0.55-0.50 (m,
1 H) ppm; ¹³C NMR: (CD₃OD, 150 MHz) δ = 178.3, 174.9, 173.8, 171.7, 171.5, 162.7, 150.8, 139.5, 130.4,
129.3, 127.4, 125.2, 70.8, 57.4, 55.5, 54.7, 52.2, 50.2, 45.9, 42.3, 38.8, 38.3, 37.7, 35.6, 30.7, 30.1, 22.8, 20.9,
20.4, 20.2, 18.1, 14.1, 4.6, 3.7 ppm; HRMS calcd for C₃₉H₅₃N₅O₈S [*M*+H⁺] 774.3507 found 774.3475

10

【 0 2 6 2 】



メチル (2 *S* , 4 *R*) - 4 - (2 - ((1 *R* , 3 *R*) - 1 - アセトキシ - 3 - ((*S*)
- 2 - シクロプロピル - *N* - メチル - 2 - (4 - (メチルアミノ) キュバン - 1 - カルボ
キシアミド) アセトアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド
) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (T b 2 3) : T b 2 0 の合成について記
載した手順に従って、無色液体の上級中間体 B o c - T b 2 3 を得た (8 . 1 m g 、 2 工
程について 4 7 %) 。 T b 1 0 の合成について記載した手順 (*N* - B o c の脱保護) に従
って、無色液体の類似体 T b 2 3 を得た (5 . 2 2 m g 、 7 3 %) 。

20

【 0 2 6 3 】

T b 2 3 : R _f = 0 . 5 2 (0 . 5 % の N H ₄ O H を含む C H ₂ C l ₂ 中 5 % の シリカ
ゲル M e O H) ; [] _D²² = - 2 3 (c 0 . 1 , M e O H) ; F T - I R (n e a
t) ~ 最 大 : 2 6 7 5 , 2 3 5 2 , 2 1 5 9 , 2 1 0 9 , 1 7 8 8 , 1 7 0 7 , 1 5 8
8 , 1 5 2 5 , 1 4 8 2 , 1 4 6 6 , 1 4 4 5 , 1 4 2 7 , 1 3 2 9 , 1 2 4 9 , 1 0 0
3 c m ⁻¹ ;

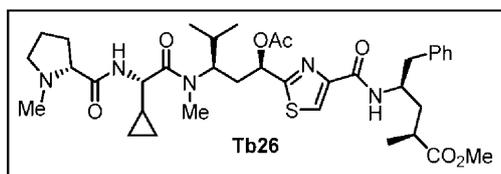
30

¹H NMR: (CD₃OD, 600 MHz) δ = 8.11 (s, 1 H), 7.28-7.23 (m, 4 H), 7.19-7.17 (m, 1 H), 5.81-5.79

(m, 1 H), 4.56-4.46 (m, 1 H), 4.40-4.38 (m, 1 H), 4.04-3.97 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.14-3.12 (m, 2 H), 3.09
(s, 3 H), 2.95-2.87 (m, 3 H), 2.65-2.59 (m, 1 H), 2.45-2.40 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.02-1.98 (m,
2 H), 1.91-1.86 (m, 1 H), 1.78-1.73 (m, 1 H), 1.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H), 0.89 (d, *J* =
6.0 Hz, 3 H), 0.75-0.69 (m, 1 H), 0.68-0.59 (m, 1 H), 0.57-0.49 (m, 1 H), 0.46-0.39 (m, 1 H) ppm; ¹³C NMR:
(CD₃OD, 150 MHz) δ = 178.3, 171.8, 171.7, 163.1, 162.7, 150.8, 139.5, 130.5, 130.4, 129.3, 127.4, 125.3,
70.9, 69.8, 59.5, 55.3, 52.2, 50.2, 49.8, 44.9, 42.3, 38.9, 37.8, 35.7, 30.7, 30.2, 28.6, 20.9, 20.4, 20.3, 18.1,
14.3, 4.8, 3.8 ppm; HRMS calcd for C₄₁H₅₃N₅O₇S [*M*+H⁺] 760.3738 found 760.3729

40

【 0 2 6 4 】



(2 *S* , 4 *R*) - メチル 4 - (2 - ((1 *R* , 3 *R*) - 1 - アセトキシ - 3 - ((*S*)
- 2 - シクロプロピル - *N* - メチル - 2 - ((*R*) - 1 - メチルピロリジン - 2 - カルボ
キシアミド) アセトアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド

50

) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (T b 2 6) : T b 2 0 の合成について記載した手順に従って、Fmoc基をトリス(2-アミノエチル)アミンの作用によって除去し、続いて(S)-N-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸とのカップリングを行い、オフホワイト色非晶質固体のエステルTb26を得た(13mg、2工程について85%)。Tb26: []_D²² = +7.64 (c = 0.55, MeOH); R_f = 0.46 (シリカゲル、MeOH:CH₂Cl₂:NH₃ = 7.5:100:0.5); FT-IR (neat) ~最大: 3382, 3086, 2967, 2876, 2851, 2791, 1735, 1642, 1540, 1494, 1455, 1412, 1370, 1309, 1258, 1219, 1170, 1140, 1082, 1045, 1000, 933, 852, 830, 782, 746, 701 cm⁻¹;

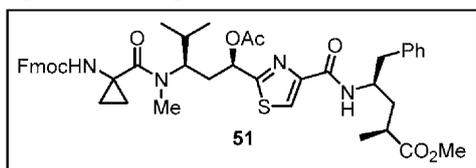
10

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz) δ 8.08

(s, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 4H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 5.78 (dd, *J* = 11.5, 2.6 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.16 – 3.11 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.89 (m, 4H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 5H), 2.28 – 2.22 (m, 1H), 2.20 – 2.15 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.88 – 1.83 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 3H), 1.21 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.70 – 0.64 (m, 1H), 0.61 – 0.56 (m, 1H), 0.51 (dt, *J* = 14.9, 4.9 Hz, 1H), 0.37 (dt, *J* = 15.1, 4.9 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR: (CD₃OD, 150 MHz) δ = 176.3, 174.1, 172.9, 169.74, 169.73, 160.7, 148.8, 137.5, 128.4, 127.4, 125.5, 123.2, 68.8, 67.9, 55.4, 52.1, 50.2, 48.3, 40.3, 39.6, 36.9, 35.7, 33.6, 29.7, 28.8, 22.8, 18.9, 18.4, 18.1, 16.1, 12.5, 2.3, 1.1 ppm; HRMS calcd for C₃₇H₅₃N₅O₇S [*M*+H⁺] 712.3738 found 712.3747

20

【 0 2 6 5 】



(2 S , 4 R) - メチル 4 - (2 - ((1 R , 3 R) - 3 - (1 - ((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニルアミノ) - N - メチルシクロプロパンカルボキシアミド) - 1 - アセトキシ - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノ - エート (5 1) : 化合物 4 9 の合成について記載した手順に従って、オフホワイト色非晶質固体の化合物 5 1 を得た (4 6 m g 、 2 工程について 7 2 %) 。 5 1 : []_D²² = - 1 0 . 0 (c = 0 . 7 2 , MeOH) ; R_f = 0 . 5 5 (シリカゲル、ヘキサン中 5 0 % の EtOAc) ; FT - IR (neat) ~ 最大 : 3 3 3 2 , 2 9 6 6 , 2 3 0 3 , 1 7 2 9 , 1 6 5 1 , 1 5 4 2 , 1 4 9 2 , 1 4 5 0 , 1 4 0 2 , 1 3 6 9 , 1 3 2 9 , 1 2 2 3 , 1 1 7 0 , 1 0 8 2 , 1 0 3 3 , 9 3 5 , 7 8 2 , 7 5 9 , 7 4 1 , 7 0 1 c m ^{- 1} ;

30

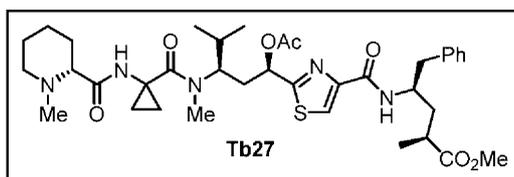
¹H NMR (600

MHz, CD₃OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.28 (dd, *J* = 13.3, 6.8 Hz, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 4H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 5.69 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.22 – 4.17 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.37 – 2.31 (m, 1H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.94 (s, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.17 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.08 – 1.03 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.93 – 0.83 (m, 2H), 0.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR: (150 MHz, CD₃OD) δ = 176.3, 174.4, 171.2, 170.0, 160.7, 156.2, 148.8, 143.3, 140.7, 137.5, 128.4, 127.3, 126.8, 126.1, 125.4, 124.1, 123.1, 118.9, 68.7, 65.6, 50.2, 48.3, 40.3, 36.8, 35.7, 35.1, 33.7, 29.2, 28.8, 20.1, 18.9, 18.5, 18.2, 16.1, 12.6, 12.5 ppm; HRMS calcd for C₄₅H₅₂N₄O₈S [*M*+Na⁺] 831.3398 found 831.3391

40

【 0 2 6 6 】

50

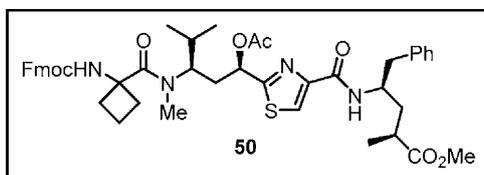


(2S, 4R) - メチル 4 - (2 - ((1R, 3R) - 1 - アセトキシ - 4 - メチル - 3 - (N - メチル - 1 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) シクロプロパンカルボキシアミド) ペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (Tb27) : Tb20 の合成について記載した手順に従って、オフホワイト色非晶質固体の類似体 Tb27 (46 mg、2 工程について 81%) を得た。Tb27 : []_D²² = -1.45 (c = 0.90, MeOH) ; R_f = 0.29 (シリカゲル、EtOAc 中 20% の MeOH) ; FT - IR (neat) ~ 最大 : 3280, 2937, 2855, 2795, 1736, 1661, 1542, 1493, 1454, 1404, 1370, 1259, 1222, 1170, 1141, 1123, 1084, 1038, 1000, 935, 837, 783, 744, 701 cm⁻¹ ;

¹H NMR (600

MHz, CD₃OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 4H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 5.66 (dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.97 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.88 (ddd, J = 30.4, 13.7, 7.0 Hz, 2H), 2.60 (ddd, J = 10.9, 10.5, 7.1 Hz, 2H), 2.36 (ddd, J = 15.1, 11.6, 3.8 Hz, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.97 (ddd, J = 13.7, 9.8, 3.7 Hz, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 3H), 1.73 (ddd, J = 14.3, 10.5, 4.0 Hz, 1H), 1.66 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.47 (ddd, J = 10.3, 7.5, 5.2 Hz, 1H), 1.36 - 1.30 (m, 1H), 1.23 (ddd, J = 10.3, 7.3, 5.4 Hz, 1H), 1.17-1.15 (m, 1H), 1.14 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 - 0.84 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR: (150 MHz, CD₃OD) δ = 176.3, 173.4, 170.6, 170.0, 169.9, 160.7, 148.8, 137.5, 128.4, 127.4, 125.4, 123.2, 68.5, 68.0, 54.6, 50.2, 48.3, 42.3, 40.3, 36.9, 35.7, 34.7, 33.6, 29.2, 29.0, 23.9, 22.1, 18.9, 18.42, 18.35, 16.1, 12.8, 12.4 ppm; HRMS calcd for C₃₇H₅₃N₅O₇S [M+H⁺] 712.3738 found 712.3753

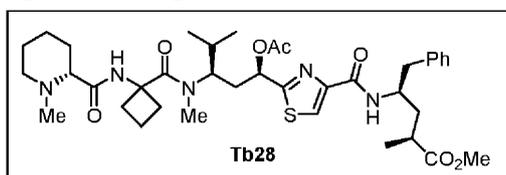
【 0 2 6 7 】



(2S, 4R) - メチル - 4 - (2 - ((1R, 3R) - 3 - (1 - ((9H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニルアミノ) - N - メチルシクロブタンカルボキシアミド) - 1 - アセトキシ - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (50) : 化合物 49 の合成について記載した手順に従って、オフホワイト色非晶質固体の化合物 50 を得た (52 mg、2 工程について 77%) 。 50 : []_D²² = -20.3 (c = 0.31, MeOH) ; R_f = 0.61 (シリカゲル、ヘキサン中 50% の EtOAc) ; FT - IR (neat) ~ 最大 : 3346, 2923, 1728, 1660, 1542, 1494, 1451, 1397, 1223, 1085, 1046, 759, 741, 701 cm⁻¹ ;

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 3H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 5.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.23 – 4.18 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.94 – 2.78 (m, 6H), 2.63 – 2.51 (m, 2H), 2.37 – 2.28 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.01 – 1.90 (m, 5H), 1.82 (m, 1H), 1.67 (ddd, $J = 14.3, 10.5, 4.0$ Hz, 1H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR: (150 MHz, CD_3OD) $\delta = 176.3, 174.4, 172.5, 170.0, 160.7, 154.5, 148.8, 143.3, 140.6, 137.5, 128.4, 127.3, 126.8, 126.1, 125.4, 124.1, 123.1, 118.9, 69.0, 65.5, 58.9, 50.2, 48.3, 40.3, 36.8, 35.7, 33.8, 30.5, 30.4, 29.0, 28.8, 20.1, 19.0, 18.6, 18.3, 16.1, 13.7$ ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 845.3555 found 845.3536
【 0 2 6 8 】

10



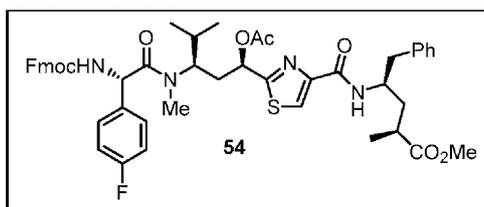
(2S, 4R) - メチル 4 - (2 - ((1R, 3R) - 1 - アセトキシ - 4 - メチル - 3 - (N - メチル - 1 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) シクロブタンカルボキシアミド) ペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (Tb 28) : Tb 20 の合成について記載した手順に従って、オフホワイト色非晶質固体の類似体 Tb 28 を得た (36 mg、2 工程について 83%)。Tb 28 : []_D²² = - 6 . 4 (c = 0 . 55, MeOH) ; R_f = 0 . 27 (シリカゲル、EtOAc 中 20% の MeOH) ; FT - IR (neat) ~ 最大 : 3279, 2937, 2854, 2794, 1735, 1657, 1541, 1493, 1455, 1398, 1370, 1308, 1262, 1221, 1170, 1141, 1117, 1085, 1048, 934, 785, 746, 701 cm⁻¹ ; ^1H NMR (600 MHz,

20

CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 5.78 – 5.71 (m, 1H), 4.39 – 4.31 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.03 – 2.94 (m, 2H), 2.93 – 2.81 (m, 5H), 2.71 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.44 – 2.39 (m, 1H), 2.38 – 2.33 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 – 2.20 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 2.01 – 1.94 (m, 2H), 1.89 – 1.77 (m, 4H), 1.76 – 1.70 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.38 – 1.31 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR: (150 MHz, CD_3OD) $\delta = 176.3, 172.0, 171.4, 170.1, 170.0, 160.7, 148.8, 137.5, 128.5, 127.4, 125.5, 123.2, 68.8, 68.0, 59.2, 54.7, 50.2, 48.3, 42.3, 40.3, 36.9, 35.7, 33.7, 31.0, 30.8, 29.3, 28.8, 23.9, 22.1, 19.0, 18.6, 18.5, 16.1, 13.9$ ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M+\text{H}^+$] 726.3895 found 726.3924

30

【 0 2 6 9 】



(2S, 4R) - メチル 4 - (2 - ((5S, 8R, 10R) - 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - イソプロピル - 7 - メチル - 3, 6, 12 - トリオキソ - 2, 11 - ジオキサ - 4, 7 - ジアザトリデカン - 10 - イル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (54) : 化合物 49 の合成について記載した手順に従って、オフホワイト色非晶質固体の化合物 54 を得た (58 mg、2 工程について 84%)。54 : []_D²² = + 19 . 9 (c = 0 . 72, MeOH) ; R_f = 0 . 49 (シリカゲル、ヘキサン中 50% の EtOAc

40

50

c) ; FT - IR (neat) \sim 最大 : 3398, 2966, 1727, 1650, 1604, 1539, 1508, 1493, 1451, 1408, 1370, 1222, 1162, 1080, 1044, 837, 760, 741, 702 cm^{-1} ;

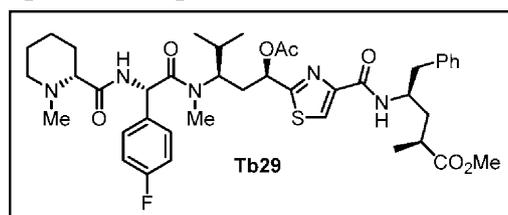
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s,

1H), 7.95 – 7.87 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.49 (dd, $J = 8.2, 5.1$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 3H), 7.12 (dt, $J = 24.2, 7.8$ Hz, 3H), 5.62 (m, 1H), 5.44 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.38 – 4.29 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.93 – 2.80 (m, 4H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.39 – 2.29 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.87 – 1.80 (m, 1H), 1.70 (ddd, $J = 14.2, 10.4, 4.0$ Hz, 1H), 1.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.94 – 0.80 (m, 3H), 0.63 (m, 2H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$: (150 MHz, CD_3OD) $\delta = 176.3, 171.4, 170.0, 169.5, 162.2, 160.6, 155.8, 148.7, 143.2, 140.6, 137.4, 131.7, 129.9, 128.4, 127.3, 126.8, 126.2, 125.4, 124.2, 123.2, 118.9, 114.9, 69.0, 66.1, 55.4, 54.7, 50.2, 48.2, 40.3, 36.8, 35.7, 33.5, 29.2, 28.7, 19.0, 18.9, 18.5, 18.4, 16.1$ ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{49}\text{H}_{53}\text{FN}_4\text{O}_8\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 899.3460 found 899.3452

10

【 0 2 7 0 】



20

(2S, 4R) - メチル 4 - (2 - ((1R, 3R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - N - メチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) アセトアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (Tb 2 9) : Tb 2 0 の合成について記載した手順に従って、オフホワイト色非晶質固体の類似体 Tb 2 9 を得た (27 mg、2 工程について 76%)。Tb 2 9 : []_D²⁰ = + 53.9 (c = 0.63, MeOH) ; R_f = 0.56 (シリカゲル、EtOAc 中 10% の MeOH) ; FT - IR (neat) \sim 最大 : 3386, 2940, 1736, 1645, 1541, 1494, 1408, 1371, 1222, 1083, 1034, 838, 746, 702 cm^{-1} ;

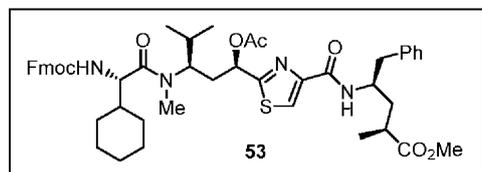
30

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.54 –

7.48 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.42 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.02 – 2.97 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.85 – 2.81 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.60 – 2.54 (m, 1H), 2.37 – 2.30 (m, 1H), 2.22 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.12 – 2.07 (m, 1H), 1.99 – 1.93 (m, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 3H), 1.73 – 1.66 (m, 2H), 1.59 (dd, $J = 26.0, 11.5$ Hz, 2H), 1.36-1.29 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$: (150 MHz, CD_3OD) $\delta = 176.3, 171.9, 170.8, 170.0, 169.4, 162.2, 160.6, 148.7, 137.4, 131.3, 129.9, 128.4, 127.3, 125.4, 123.2, 115.1, 69.0, 68.1, 54.6, 53.5, 50.2, 48.2, 47.6, 42.3, 40.3, 36.9, 35.7, 33.5, 29.1, 28.8, 23.8, 22.0, 18.9, 18.5, 18.3, 16.1$ ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{FN}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M+\text{H}^+$] 780.3801 found 780.3808

40

【 0 2 7 1 】



(2 S , 4 R) - メチル 4 - (2 - ((5 S , 8 R , 10 R) - 5 - シクロヘキシル -

50

1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 8 - イソプロピル - 7 - メチル - 3, 6, 12 - トリオキソ - 2, 11 - ジオキサ - 4, 7 - ジアザトリデカン - 10 - イル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (53) : 化合物 49 の合成について記載した手順に従って、オフホワイト色非晶質固体の化合物 53 を得た (64 mg、2 工程について 92%)。53 : []_D²² = +8.1 (c = 0.90, CHCl₃) ; R_f = 0.44 (シリカゲル、ヘキサン中 50% の EtOAc) ; FT - IR (neat) ~最大 : 3293, 2930, 2853, 2325, 1720, 1639, 1537, 1495, 1450, 1410, 1371, 1293, 1219, 1138, 1081, 1028, 758, 742, 701 cm⁻¹ ;

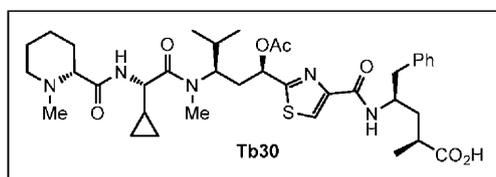
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H),

10

7.76 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.23 (m, 3H), 7.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.46 - 4.32 (m, 3H), 4.21 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.33 (dd, J = 19.3, 7.2 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.84 - 1.52 (m, 9H), 1.26 (m, 2H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.17-1.13 (m, 2H), 1.08 - 1.04 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR: (150 MHz, CDCl₃) δ = 176.6, 173.3, 169.9, 160.3, 156.3, 150.0, 143.9, 143.7, 141.3, 137.5, 129.6, 128.4, 127.6, 127.0, 126.5, 125.1, 123.4, 119.9, 69.5, 66.9, 55.8, 51.7, 48.2, 47.2, 41.0, 40.8, 37.7, 36.4, 34.6, 30.4, 30.0, 27.7, 26.1, 25.8, 20.8, 20.0, 19.6, 17.7 ppm; HRMS calcd for C₄₉H₆₀FN₄O₈S [M+Na⁺] 887.4024 found 887.3991

20

【 0 2 7 2 】



(2S, 4R) - 4 - (2 - ((1R, 3R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((S) - 2 - シクロプロピル - N - メチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) アセトアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノ酸 (Tb30) : Tb1 の合成について記載した手順に従って、類似体 Tb20 を類似体 Tb30 に変換し、無色の油として得た (12 mg、2 工程について 54%)。Tb30 : R_f = 0.4 (CH₂Cl₂ 中 10% の MeOH) ; []_D²² = -2.4 (c = 0.1, CHCl₃) ; FT - IR (neat) ~最大 : 2921, 2851, 1727, 1555, 1463, 1379, 1267, 1095, 1017, 914, 730 cm⁻¹ ;

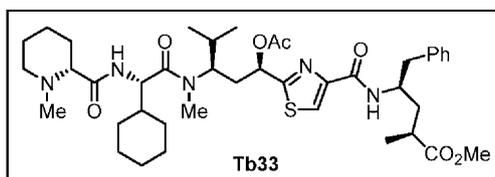
30

¹H NMR: (CD₃OD, 600 MHz) δ = 8.08 (s, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 4H), 7.15 (tt, J = 5.5, 3.0

Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 4.49 - 4.27 (m, 2H), 4.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.92 (dt, J = 9.7, 5.3 Hz, 2H), 2.60 - 2.41 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.07 - 1.58 (m, 9H), 1.40 (qt, J = 12.8, 3.8 Hz, 1H), 1.15-1.16 (m, 1H), 1.17 (dd, J = 12.2, 7.7 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.69 (tdd, J = 8.5, 6.0, 4.5 Hz, 1H), 0.65 - 0.59 (m, 1H), 0.55 (dq, J = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 0.43 - 0.33 (m, 1H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 181.76, 174.87, 173.11, 171.72, 171.54, 162.73, 151.02, 139.70, 130.53, 129.28, 127.34, 125.04, 79.48, 70.89, 69.58, 56.50, 55.28, 51.15, 44.02, 41.92, 39.42, 39.10, 35.60, 30.90, 30.76, 25.44, 23.62, 20.86, 20.44, 20.31, 18.89, 14.16, 4.50, 3.60; HRMS calcd for C₃₇H₅₃N₅O₇S [M+H⁺] 712.3744 found 712.3767

40

【 0 2 7 3 】

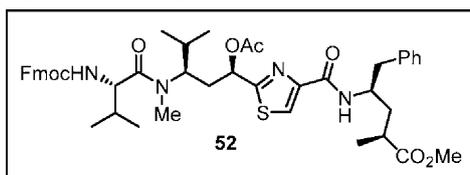


(2*S*, 4*R*) - メチル 4 - (2 - ((1*R*, 3*R*) - 1 - アセトキシ - 3 - ((*S*) - 2 - シクロヘキシル - *N* - メチル - 2 - ((*R*) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) アセトアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (**Tb33**) : **Tb20** の合成について記載した手順に従って、オフホワイト色非晶質固体の類似体 **Tb33** を得た (42 mg、2 工程について 75%)。 **Tb33** : []_D²² = - 6.55 (*c* = 0.65, MeOH) ; *R*_f = 0.21 (シリカゲル、CH₂Cl₂ 中 5% の MeOH) ; FT - IR (neat) ~ 最大 : 3391, 2932, 2854, 1736, 1644, 1541, 1495, 1453, 1411, 1371, 1259, 1221, 1142, 1121, 1084, 1049, 1033, 781, 744, 702 cm⁻¹ ;

¹H NMR (600 MHz,

CD₃OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.24 (m, 4H), 7.18 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.39 – 4.32 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.05 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.89 (m, 3H), 2.60 (ddd, *J* = 17.1, 8.8, 5.4 Hz, 1H), 2.41 – 2.34 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27 – 2.20 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.98 (ddd, *J* = 13.5, 9.8, 3.4 Hz, 1H), 1.88 – 1.66 (m, 11H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.33 (m, 4H), 1.24 – 1.17 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.12 – 1.05 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR: (150 MHz, CD₃OD) δ = 176.3, 173.0, 172.3, 169.8, 169.7, 160.7, 148.8, 137.5, 128.5, 127.4, 125.5, 123.2, 69.3, 68.0, 54.5, 53.5, 50.3, 48.2, 42.4, 40.4, 39.1, 36.9, 35.7, 33.7, 29.4, 29.3, 29.0, 27.7, 25.24, 25.17, 25.0, 23.7, 21.9, 18.8, 18.5, 18.3, 16.1 ppm; HRMS calcd for C₄₁H₆₁N₅O₇S [*M*+*H*⁺] 768.4364 found 768.4379

【 0 2 7 4 】



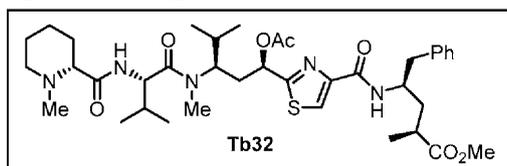
(2*S*, 4*R*) - メチル 4 - (2 - ((5*S*, 8*R*, 10*R*) - 1 - (9*H* - フルオレン - 9 - イル) - 5, 8 - ジイソプロピル - 7 - メチル - 3, 6, 12 - トリオキソ - 2, 11 - ジオキサ - 4, 7 - ジアザトリデカン - 10 - イル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (**52**) : 化合物 **49** の合成について記載した手順に従って、オフホワイト色非晶質固体の化合物 **52** を得た (61 mg、2 工程について 88%)。 **52** : []_D²² = + 5.2 (*c* = 1.10, CHCl₃) ; *R*_f = 0.41 (シリカゲル、ヘキサン中 50% の EtOAc) ; FT - IR (neat) ~ 最大 3396, 3304, 2965, 2875, 1721, 1647, 1537, 1495, 1451, 1410, 1370, 1296, 1220, 1172, 1140, 1105, 1082, 1029, 934, 851, 805, 757, 742, 702, 665 cm⁻¹ ;

¹H NMR (600

MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 4H), 7.24 – 7.20 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 11.3, 2.0 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.45 – 4.33 (m, 3H), 4.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.97 – 2.93 (m, 1H), 2.89 (dd, *J* = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.33 (ddd, *J* = 14.6, 11.5, 2.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12 – 2.06 (m, 1H), 2.05 – 1.98 (m, 2H), 1.81 – 1.75 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (dd, *J* = 6.5, 2.6 Hz, 6H), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ppm; ¹³C NMR: (150 MHz, CDCl₃) δ = 176.6, 173.4, 170.0, 160.3, 156.4, 150.0, 143.9, 143.8, 141.3, 137.5, 129.6, 128.4, 127.7, 127.0, 126.5, 125.1, 123.4, 120.0, 69.5, 67.0, 56.2, 51.7, 48.3, 47.2, 41.0, 37.6, 36.4, 34.7, 31.0, 30.0, 20.8, 20.1, 20.0, 19.6, 17.6, 17.1 ppm; HRMS calcd for C₄₆H₅₆N₄O₈S [*M*+Na⁺] 847.3711 found 847.3681

10

【 0 2 7 5 】



(2*S*, 4*R*) - メチル 4 - (2 - ((1*R*, 3*R*) - 1 - アセトキシ - 3 - ((*S*) - *N*, 3 - ジメチル - 2 - ((*R*) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) ブタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (Tb32) : Tb20の合成について記載した手順に従って、オフホワイト色非晶質固体の類似体 Tb32を得た (34 mg、2工程について80%)。Tb32 : []_D²⁰ = - 6 . 02 (*c* = 1 . 28 , MeOH) ; R_f = 0 . 51 (シリカゲル、CH₂Cl₂中10%のMeOH) ; FT - IR (neat) ~ 最大 : 3388 , 2940 , 2874 , 2794 , 1736 , 1645 , 1541 , 1496 , 1411 , 1371 , 1258 , 1221 , 1171 , 1142 , 1116 , 1084 , 1047 , 1001 , 933 , 831 , 782 , 747 , 702 cm⁻¹ ;

20

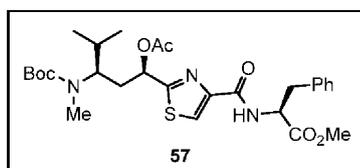
¹H NMR (600 MHz, CD₃OD)

δ 8.08 (s, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 4H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 5.71 (dd, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.35 (dtd, *J* = 10.6, 7.0, 3.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.97 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 30.1, 13.7, 7.0 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 14.4, 11.3, 2.9 Hz, 1H), 2.27-2.25 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.18-2.16 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (td, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.98 (ddd, *J* = 13.7, 9.8, 3.6 Hz, 1H), 1.79 (m, 4H), 1.68-1.66 (m, 1H), 1.58 (tdd, *J* = 21.0, 11.8, 8.9 Hz, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (m, 6H), 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR: (150 MHz, CD₃OD) δ = 176.4, 173.3, 173.1, 169.9, 169.8, 160.8, 148.9, 137.6, 128.5, 127.5, 125.6, 123.3, 69.3, 68.5, 54.7, 54.1, 50.3, 48.3, 42.8, 40.5, 36.9, 35.8, 33.7, 29.62, 29.60, 29.1, 24.1, 22.3, 18.9, 18.6, 18.5, 18.3, 16.6, 16.2 ppm; HRMS calcd for C₃₈H₅₇N₅O₇S [*M*+H⁺] 728.4051 found 728.4060

30

40

【 0 2 7 6 】



メチル (2 - ((1*R*, 3*R*) - 1 - アセトキシ - 3 - ((*tert* - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボニル) - *L* - フェニルアラニネート (57) : 乾燥 DMF (1 . 9 mL) 中のチアゾール酸 5 (116 mg、0 . 29 mmol) の攪拌溶液に、HATU (330 mg、0 . 87 mmol) 、

50

続いて25 のDMF (1.0 mL) 中のL-フェニルアラニンメチルエステル (94 mg、0.44 mmol) およびEt₃N (0.24 mL、1.74 mmol) の溶液を添加し、結果として得られた混合物を同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物をH₂O (50 mL) で希釈し、結果として得られた溶液をEtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中20% 40%のEtOAc) によって精製して、薄黄色非晶質固体の57 (150 mg、93%) を得た。57: R_f = 0.55 (シリカゲル、ヘキサン中50%のEtOAc); 周囲温度での¹H NMR分析は、回転異性体の約2:1の混合物を示した。主回転異性体:

10

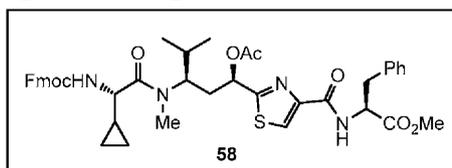
¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ =

8.03 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 – 7.13 (m, 5H), 5.79 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.05 – 4.98 (m, 1H), 4.06 (dt, J = 12.5, 7.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.99 (d, J = 7.02 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 7.02 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 171.6, 170.4, 170.1, 160.3, 156.2, 149.1, 135.9, 129.2, 128.5, 127.0, 123.9, 79.4, 69.1, 56.3, 53.1, 52.3, 38.1, 34.5, 30.3, 28.3, 28.0, 20.8, 20.0, 19.5 ppm; 副回転異性体の

識別信号: ¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 8.04 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 171.5, 169.9, 169.4, 160.3, 156.1, 149.3, 135.9, 129.2, 128.5, 127.0, 123.8, 79.6, 70.4, 56.3, 53.2, 52.3, 38.0, 34.7, 29.6, 28.3, 28.0, 20.9, 20.2, 19.7 ppm; HRMS calcd for C₂₈H₃₉N₃O₇S [M+Na⁺] 584.2406 found 584.2401

20

【0277】



メチル (2 - ((1R, 3R) - 3 - ((S) - 2 - (((9H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - N - メチルアセトアミド) - 1 - アセトキシ - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボニル) - L - フェニルアラニネート (58): CH₂Cl₂ (4.5 mL) 中の57 (0.17 g、0.27 mmol) の氷冷した攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を添加し、反応混合物を25 に温めながら6時間攪拌した。揮発性成分の減圧下での蒸発により、粗TFA - アンモニウム塩 (定量的) を得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

30

【0278】

DMF (2.7 mL) 中の前工程からの粗アンモニウム塩およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.24 mL、1.37 mmol) の攪拌した氷冷溶液にフッ化アシル43 (0.37 g、1.1 mmol) を添加し、25 で18時間攪拌し続けた。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃ 水溶液 (2 × 50 mL) およびブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中40% 70%のEtOAc) を使用して精製して、白色泡状の58 (0.18 g、収率85%) を得た。58: R_f = 0.36 (シリカゲル、ヘキサン中50%のEtOAc); [α]_D²⁵ = +28.5 (c = 1.0, CHCl₃); FT - IR ~最大 (neat): 3312, 2960, 1743, 1717, 1646, 1537, 1494, 1450, 1411, 1369, 1221, 1104, 1081, 1042, 759, 741, 702 cm⁻¹ ;

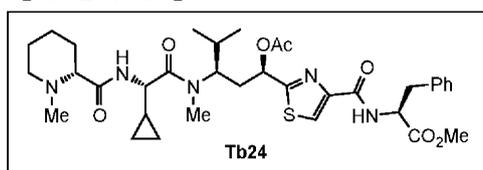
40

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) δ = 8.07

(s, 1H), 7.81 – 7.51 (m, 5H), 7.43 – 7.11 (m, 8H), 5.88 – 5.79 (m, 1H), 5.72 (dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 6.4, 6.4 Hz, 1H), 4.62 – 4.53 (m, 1H), 4.38 – 4.29 (m, 3H), 4.23 – 4.16 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.28 – 3.18 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.41 – 2.33 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 1H), 1.25 – 1.14 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 – 0.90 (m, 1H), 0.87 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.69 – 0.62 (m, 1H), 0.61 – 0.52 (m, 1H), 0.52 – 0.43 (m, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 172.8, 171.5, 169.9, 169.8, 160.0, 155.9, 149.0, 143.7, 143.6, 141.0, 135.7, 129.1, 128.3, 127.4, 126.8, 125.0, 123.9, 119.7, 69.0, 66.7, 55.4, 53.6, 52.9, 52.1, 46.9, 37.9, 34.1, 29.4, 29.1, 20.6, 19.8, 19.5, 13.8, 3.4, 1.9 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 803.3091 found 803.3086

10

【 0 2 7 9 】



メチル (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((S) - 2 - シクロプロピル - N - メチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) アセトアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボニル) - L - フェニルアラニネート (T b 2 4) : T b 2 の合成について記載した手順に従って、オフホワイト色非晶質固体の類似体 T b 2 4 を得た (1 0 9 m g 、 2 工程について 8 2 %) 。 T b 2 4 : R_f = 0 . 5 1 (シリカゲル、 7 % の M e O H / 2 % の N H ₄ O H / C H ₂ C l ₂) ; [α] _D²⁵ = + 4 0 . 7 ° (c = 1 . 0 , C H C l ₃) ; F T - I R (n e a t) ~ 最大 : 3 3 9 6 , 2 9 3 7 , 2 8 5 5 , 1 7 4 4 , 1 6 7 0 , 1 6 4 3 , 1 5 4 1 , 1 4 9 4 , 1 4 1 2 , 1 3 7 0 , 1 2 1 9 , 1 0 8 2 , 1 0 4 8 , 1 0 3 3 , 8 3 2 , 7 5 1 , 7 0 2 c m⁻¹ ;

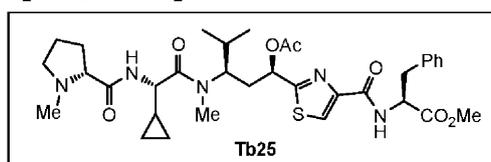
20

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) δ = 7.98 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.3

Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 4H), 7.12 – 7.08 (m, 2H), 5.64 (dd, J = 11.5, 2.6 Hz, 1H), 4.97 (dt, J = 8.5, 6.1 Hz, 1H), 4.49 – 4.44 (m, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.23 – 3.08 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.90 – 2.81 (m, 1H), 2.27 (dd, J = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 2.22 (bs, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 1.87 – 1.29 (m, 5H), 1.25 – 1.09 (m, 3H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.85 – 0.81 (m, 1H), 0.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.60 (dq, J = 9.0, 5.1, 4.5 Hz, 1H), 0.54 – 0.43 (m, 1H), 0.35 (ddt, J = 30.5, 9.7, 4.8 Hz, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 173.7, 172.8, 171.7, 170.2, 170.0, 160.2, 149.2, 135.8, 129.3, 128.5, 127.1, 124.0, 69.7, 69.1, 55.2, 53.0, 52.3, 44.4, 38.6, 38.1, 34.4, 30.3, 29.7, 29.6, 29.2, 24.9, 23.2, 20.8, 19.9, 19.5, 13.7, 3.9, 2.5 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M+\text{H}^+$] 684.3431 found 684.3435

30

【 0 2 8 0 】



メチル (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((S) - 2 - シクロプロピル - N - メチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - カルボキシアミド) アセトアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボニル) - L - フェニルアラニネート (T b 2 5) : T b 2 の合成について記載した手順に従って、オフホワイト色非晶質固体の類似体 T b 2 5 をメチル - (D) - プロリンから合成した (5 8 m g 、 収率 9 7 %) 。 T b 2 5 : R_f = 0 . 5 4 (シリカゲル、 C H ₂ C l ₂ 中 7 % の M e O H / 2 % の N H

40

50

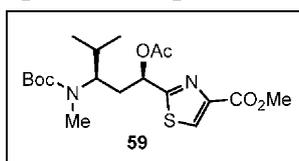
$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) δ = 7.98 (s, 4 OH); [α] $_D^{25}$ = +41.8 (c = 1.0, CHCl_3); FT-IR (neat) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3350, 2962, 2875, 2790, 1745, 1669, 1645, 1540, 1495, 1412, 1369, 1218, 1082, 1046, 935, 830, 752, 702 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) δ = 7.98 (s,

1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 – 7.14 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.64 (dd, J = 11.5, 2.6 Hz, 1H), 4.97 (dt, J = 8.1, 6.2 Hz, 1H), 4.49 – 4.45 (m, 1H), 4.35 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.17 (dq, J = 14.7, 7.9, 6.9 Hz, 2H), 3.05 (dt, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.34 (bs, 3H), 2.33 – 2.25 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 1.77 – 1.62 (m, 4H), 1.21 – 1.09 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.86 – 0.81 (m, 1H), 0.75 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.58 (tt, J = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 0.47 (tt, J = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 0.36 – 0.30 (m, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 173.6, 172.9, 171.7, 170.2, 170.0, 160.2, 149.2, 135.8, 129.3, 128.5, 127.1, 124.0, 69.1, 68.6, 56.3, 55.2, 53.0, 52.3, 51.9, 41.1, 38.1, 34.3, 30.6, 29.7, 29.2, 23.9, 20.8, 19.9, 19.4, 13.6, 3.6, 2.1 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M+H^+$] 670.3274 found 670.3269

10

【 0 2 8 1 】



20

メチル 2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (59) : 25 のトルエン (1 . 8 mL) および Me OH (1 . 2 mL) 中のカルボン酸 5 (190 mg 、 0 . 47 mmol) の攪拌溶液に、TMSCHN₂ (Et₂O 中 2 . 0 M 、 1 . 2 等量、0 . 29 mL 、 0 . 57 mmol) を添加した。結果として得られた混合物を 30 分間 25 で攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣は、フラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、20% ヘキサン中 50% の EtOAc) によって精製して、無色油状の対応するエステル 59 (142 mg 、 収率 73%) を得た。59 : R_f = 0 . 65 (シリカゲル、ヘキサン中 50% の EtOAc) ; [α] $_D^{25}$ = +12 . 1 (c = 1 . 0, CHCl_3); FT-IR (neat) : 3119, 2970, 1742, 1688, 1481, 1453, 1391, 1367, 1343, 1217, 1156, 1132, 1095, 1046, 952, 945, 868, 772, 673 cm^{-1} . 周囲温度での $^1\text{H NMR}$ 分析は、回転異性体の約 3 : 1 の混合物を示した。主回転異性体 :

30

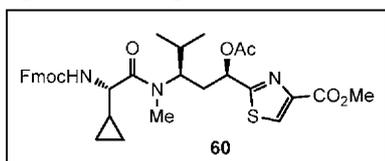
$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) δ = 8.10 (s,

1H), 5.84 (dd, J = 11.7, 2.2 Hz, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.12 – 2.08 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.74 – 1.58 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 171.6, 170.1, 161.7, 156.3, 146.8, 127.8, 79.3, 70.1, 69.4, 56.3, 52.4, 34.7, 30.3, 28.3, 20.8, 20.0, 19.5 ppm; 副回転異性体の識別信号: $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600

40

MHz) δ = 8.12 (s, 1H), 5.91 (dd, J = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 170.3, 169.5, 161.6, 155.6, 146.9, 127.9, 79.6, 70.0, 69.3, 58.0, 51.3, 38.1, 32.8, 28.4, 21.0, 20.2, 19.8 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 437.1722 found 437.1720

【 0 2 8 2 】



50

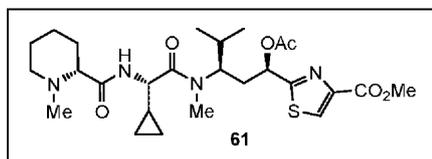
メチル - 2 - ((5 S , 8 R , 1 0 R) - 5 - シクロプロピル - 1 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - 8 - イソプロピル - 7 - メチル - 3 , 6 , 1 2 - トリオキソ - 2 , 1 1 - ジオキサ - 4 , 7 - ジアザトリデカン - 1 0 - イル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (6 0) : 5 8 の合成について記載した手順に従って、Fmoc 保護ジペプチド 6 0 を Boc 切断 / H A T U カップリングシーケンスの後に合成し、粘稠な黄色油として単離した (1 6 0 m g 、 2 工程について 7 5 %) 。 6 0 : $R_f = 0.27$ (シリカゲル、ヘキサン中 5 0 % の EtOAc) ; $[\alpha]_D^{22} = +10.7$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$) ; FT - IR \sim 最大 (neat) : 2963 , 1719 , 1639 , 1499 , 1450 , 1370 , 1324 , 1218 , 1103 , 1043 , 759 , 742 cm^{-1} ; 1H NMR: ($CDCl_3$, 600 MHz) $\delta = 8.12$ (s , 1H) , 7.75 (d , $J = 7.6$ Hz ,

10

2H) , 7.58 (dd , $J = 7.5$, 4.3 Hz , 2H) , 7.38 (t , $J = 7.5$ Hz , 2H) , 7.32 - 7.27 (m , 2H) , 5.77 (dd , $J = 11.7$, 2.7 Hz , 1H) , 5.69 (d , $J = 8.5$ Hz , 1H) , 4.54 (dd , $J = 13.7$, 8.3 Hz , 1H) , 4.34 (d , $J = 7.3$ Hz , 2H) , 4.31 (t , $J = 8.0$ Hz , 1H) , 4.20 (t , $J = 7.0$ Hz , 1H) , 3.93 (s , 3H) , 2.98 (s , 3H) , 2.39 (ddd , $J = 15.0$, 11.7 , 3.3 Hz , 1H) , 2.17 (s , 3H) , 1.79 - 1.71 (m , 1H) , 1.16 - 1.09 (m , 1H) , 1.00 (d , $J = 6.5$ Hz , 3H) , 0.92 - 0.86 (m , 1H) , 0.83 (d , $J = 6.6$ Hz , 3H) , 0.68 - 0.60 (m , 1H) , 0.56 - 0.50 (m , 1H) , 0.49 - 0.41 (m , 2H) ppm ; ^{13}C NMR: ($CDCl_3$, 150 MHz) $\delta = 171.0$, 169.1 , 168.1 , 159.6 , 154.0 , 144.8 , 141.9 , 139.2 , 125.8 , 125.6 , 125.0 , 123.1 , 117.9 , 67.3 , 64.9 , 53.5 , 51.7 , 50.5 , 45.1 , 32.3 , 27.6 , 27.4 , 18.8 , 18.0 , 17.7 , 12.0 , 1.6 , 0.0 ppm ; HRMS calcd for $C_{34}H_{39}N_3NaO_7S$ $[M+Na^+]$ 656.2406 found 656.2399

20

【 0 2 8 3 】



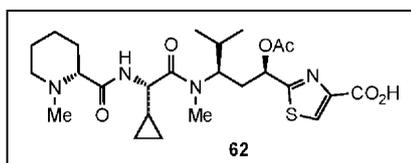
メチル - 2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((S) - 2 - シクロプロピル - N - メチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) アセトアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (6 1) : T b 2 の合成について記載した手順に従って、Fmoc 基を、トリス (2 - アミノエチル) アミンの作用によって除去し、続いて N - メチル - (D) - ピペコリン酸 (1 0) とカップリングして、オフホワイト色非晶質固体のトリペプチド 6 1 (1 0 9 m g 、 2 工程について 8 2 %) を得た。 6 1 : $R_f = 0.23$ (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 7 % の MeOH) ; $[\alpha]_D^{22} = +39.2$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$) ; FT - IR (neat) \sim 最大 : 3378 , 2941 , 2794 , 1740 , 1643 , 1496 , 1412 , 1371 , 1325 , 1218 , 1099 , 1047 , 990 , 935 , 845 , 756 cm^{-1} ;

30

1H NMR: ($CDCl_3$, 600 MHz) $\delta = 8.11$ (s , 1H) , 7.21 (d , $J = 8.6$ Hz , 1H) , 5.80 (d , $J = 11.4$ Hz , 1H) , 4.33 (t , $J = 8.6$ Hz , 1H) , 3.91 (s , 3H) , 2.97 (s , 3H) , 2.70 - 2.46 (m , 1H) , 2.40 - 2.17 (m , 6H) , 2.14 (s , 3H) , 1.88 - 1.47 (m , 6H) , 1.46 - 1.35 (m , 1H) , 1.32 - 1.10 (m , 3H) , 0.96 (d , $J = 6.8$ Hz , 3H) , 0.78 (d , $J = 6.4$ Hz , 3H) , 0.69 - 0.57 (m , 1H) , 0.56 - 0.49 (m , 1H) , 0.47 - 0.28 (m , 2H) . ppm ; ^{13}C NMR: ($CDCl_3$, 150 MHz) $\delta = 173.1$, 172.7 , 171.3 , 170.0 , 161.6 , 146.7 , 127.8 , 69.4 , 69.3 , 55.4 , 52.4 , 52.3 , 44.4 , 39.7 , 34.5 , 30.2 , 29.7 , 24.9 , 23.0 , 22.9 , 20.8 , 19.9 , 19.5 , 13.5 , 3.8 , 2.4 ppm ; HRMS calcd for $C_{26}H_{41}N_4O_6S$ $[M+H^+]$ 537.2747 found 537.2746

40

【 0 2 8 4 】



2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((S) - 2 - シクロプロピル - N - メチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) - アセトアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボン酸 (6 2) : 1 , 2 - ジクロロエタン (2 . 0 m L) 中のメチルエステル 6 1 (1 0 5 m g , 0 . 2 m m o l) の攪拌溶液に 2 5 の Me_3SnOH (0 . 3 5 g , 2 . 0 m m o l) を添加した。反応混合物を 1 2 時間還流させ、溶媒を減圧下で除去した。得られたヒドロキシル酸 (定量的) を更に精製することなく次の工程で使用した。

【 0 2 8 5 】

ピリジン (2 . 0 m L) 中の上で得たヒドロキシル酸 (0 . 2 m m o l) の氷冷した攪拌溶液に Ac_2O (0 . 0 7 m L , 0 . 7 8 m m o l) を滴加した。反応混合物を 1 2 時間 2 5 で攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、10%の $MeOH$ / 2%の NH_4OH / CH_2Cl_2 16%の $MeOH$ / 4%の NH_4OH / CH_2Cl_2) によって精製して、黄味を帯びた粘稠な油状の対応する酸 6 2 (7 4 m g , 2 工程について 7 5 %) を得た。6 2 : $R_f = 0 . 3 5$ (シリカゲル、16%の $MeOH$ / 4%の NH_4OH / CH_2Cl_2) ;

1H NMR: ($CDCl_3$, 600 MHz) $\delta = 8.01$ (bs, 1H), 5.76 (d, $J = 11.2$ Hz,

1H), 5.26 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.24 (bs, 1H), 3.31 – 2.72 (m, 6H), 2.71 – 2.18 (m, 5H), 2.10 (s, 3H), 1.95 –

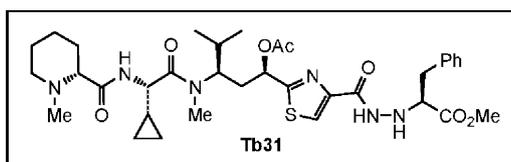
1.79 (m, 1H), 1.79 – 1.51 (m, 4H), 1.45 – 1.06 (m, 2H), 0.97 – 0.65 (m, 7H), 0.64 – 0.16 (m, 4H) ppm; ^{13}C

NMR: ($CDCl_3$, 150 MHz) $\delta = 172.6, 171.0, 170.0, 169.9, 165.9, 151.9, 125.2, 69.7, 68.6, 54.7, 53.4, 53.1,$

42.8, 34.7, 29.8, 29.6, 28.7, 23.9, 22.1, 20.9, 20.0, 19.7, 13.3, 3.9, 2.7 ppm. HRMS calcd for $C_{25}H_{39}N_4O_6S$

$[M+H]^+$ 523.2590 found 523.2589

【 0 2 8 6 】



メチル (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((S) - 2 - シクロプロピル - N - メチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) アセトアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - L - フェニルアラニネート (T b 3 1) : CH_2Cl_2 (1 . 3 m L) 中の上で合成した酸 6 2 (7 0 m g , 0 . 1 3 m m o l) の氷冷した攪拌溶液に、DIC (2 5 m g , 0 . 1 6 m m o l) 、続いてペンタフルオロフェノール (3 7 m g , 0 . 2 0 m m o l) を添加し、反応混合物を 2 4 時間 2 5 で攪拌した。焼結漏斗を通した濾過により透明な溶液を得、これを濃縮し、更に精製することなく次の工程で使用した。

【 0 2 8 7 】

DMF (0 . 2 m L) 中のペンタフルオロフェニルエステル (0 . 0 4 5 m m o l) の溶液を、Ar 下で 2 5 の DMF (0 . 3 m L) 中のヒドラジノフェニルアラニン¹¹ (6 3 , 1 0 m g , 0 . 0 5 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 2 4 m L , 0 . 1 3 m m o l) の攪拌溶液に添加した。結果として得られた反応混合物を 2 0 時間 2 5 で攪拌した後、減圧下で濃縮乾固した。得られた残渣を分取プレートクロマトグラフィー (シリカゲル、10%の $MeOH$ / 1%の NH_4OH / CH_2Cl_2) によって精製して、白色非晶質固体の T b 3 1 (2 2 m g , 2 工程について収率 7 3 %) を得た。T b 3 1 : $R_f = 0 . 6 1$ (シリカゲル、10%の $MeOH$ / 1%の NH_4OH

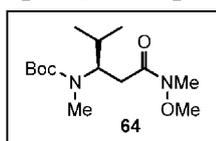
/CH₂Cl₂) ; [α]_D²⁵ = +12.2 (c = 0.5, CHCl₃) ; FT-IR (neat) ~最大 : 2922, 2852, 1740, 1644, 1496, 1456, 1371, 1219, 1146, 752, 701 cm⁻¹ ;

¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 8.60 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.33 – 7.05 (m, 7H),

5.64 (dd, J = 11.6, 2.6 Hz, 1H), 4.84 (bs, 1H), 4.50 – 4.43 (m, 1H), 4.34 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.01 – 3.96 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 14.0, 5.4 Hz, 1H), 2.99 – 2.94 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.44 – 2.36 (m, 2H), 2.25 (ddd, J = 15.0, 11.7, 3.5 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.04 – 1.92 (m, 1H), 1.80 – 1.42 (m, 5H), 1.38 – 1.27 (m, 1H), 1.21 – 1.08 (m, 2H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.63 – 0.56 (m, 1H), 0.51 – 0.44 (m, 1H), 0.41 – 0.28 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 171.6, 170.5, 170.3, 168.2, 167.6, 157.7, 145.7, 133.7, 126.7, 126.2, 124.7, 121.4, 67.3, 66.8, 61.6, 53.0, 52.7, 49.7, 42.2, 34.8, 32.2, 32.1, 28.1, 27.2, 26.8, 22.7, 20.8, 18.4, 17.4, 17.0, 11.4, 1.4, 0.0 ppm; HRMS calcd for C₃₅H₅₁N₆O₇S [M+H⁺] 699.3540 found 699.3542

10

【 0 2 8 8 】



tert-ブチル(R) - (1-(メトキシ(メチル)アミノ) - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 3 - イル) (メチル)カルバメート(64) : 25 の MeOH (20 mL) 中のアルデヒド 1 (Sohtome, et al., 2010, In, et al., 2007) (1.0 g, 4.36 mmol) の攪拌溶液に NaCN (438 mg, 8.94 mmol) を添加し、15 分間攪拌を続けた。次に反応混合物を 0 に冷却し、MnO₂ (6.5 g, 75.22 mmol) を一部ずつ添加し、温度を 25 にゆっくりと上昇させながら 24 時間攪拌し続けた。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、MeOH で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 5 – 15 % の EtOAc) によって精製して、白色非晶質固体のエステル 64a (0.92 g, 82 %) を得た ; R_f = 0.5 (シリカゲル、ヘキサン中 10 % の EtOAc) ; 64a : [α]_D²⁵ = +12.5 (c = 0.5, CHCl₃) ; FT-IR (neat) ~最大 : 2967, 1741, 1689, 1436, 1388, 1365, 1251, 1141, 953, 722 cm⁻¹ ;

20

30

¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 3.91 (s, 1H), 3.63 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 2.71 (d, J = 21.6 Hz, 3H),

2.58 (ddd, J = 20.9, 14.4, 4.4 Hz, 1H), 2.53 – 2.40 (m, 1H), 1.78 (q, J = 8.8, 6.7 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 11.9 Hz, 9H), 0.92 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 172.3, 155.8, 79.5, 59.3, 51.6, 36.3, 30.9, 28.5, 28.4, 20.3, 19.6; 副回転異性体の識別信号: ¹³C NMR: (CDCl₃, 150

MHz) δ = 172.1, 155.7, 79.1, 60.3, 51.6, 36.0, 30.5, 28.5, 28.4, 20.1, 19.5; HRMS calcd for C₁₃H₂₅NO₄ [M+Na⁺] 282.1681 found 282.1667

【 0 2 8 9 】

25 の THF (30 mL) 中の 64a (1.0 g, 3.85 mmol) の攪拌溶液に N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (790 mg, 8.09 mmol) を添加し、15 分間攪拌した。次に、反応混合物を -20 に冷却し、i-PrMgCl (ジエチルエーテル中、2 M のゾル、7.7 mL, 15.4 mmol) を滴加し、温度を 0 にゆっくりと上昇させながら 3 時間攪拌し続けた。反応を NH₄Cl (20 mL) の飽和水溶液でクエンチした。2 つの相を分離し、水層を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出し、組み合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 20 – 80 % の EtOAc) によって精製して、黄味を帯びた油状の純粋なワインレブアミド 64 (0.95 g, 86 %) を得た。64 : R_f = 0.3 (シリカゲル、ヘキサン中 20 % の EtOAc)。

40

50

$[\]_D^{22} = -12.5$ ($c = 0.5$, CHCl_3); FT-IR (neat) ~最大: 2967, 1685, 1444, 1386, 1364, 1149, 1002, 951, 873, 772 cm^{-1} ; 64:

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 3.91$ (s, 1H), 3.65 (d, $J =$

11.6 Hz, 3H), 3.10 (d, $J = 13.9$ Hz, 3H), 2.72 (d, $J = 9.9$ Hz, 3H), 2.67 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 2.62 – 2.50 (m,

1H), 1.84 (s, 1H), 1.39 (d, $J = 18.4$ Hz, 9H), 0.90 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.83 (dd, $J = 6.7, 1.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$:

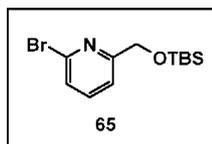
(CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 172.9, 155.8, 79.2, 61.1, 59.8, 34.0, 32.2, 31.0, 28.4, 28.3, 20.2, 19.6$ ppm; 副回転異性体の

識別信号: $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 172.3, 155.7, 78.8, 61.1, 33.7, 31.5, 30.3, 28.3,$

28.3, 20.1, 19.5 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ [$M+\text{Na}^+$] 311.1947 found 311.1929

10

【0290】



2 - ブロモ - 6 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ピリジン (65) : 0 の CH_2Cl_2 (20 mL) 中の (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) メタノール (2.0 g、10.63 mmol) の攪拌溶液に、イミダゾール (0.890 g、13.08 mmol)、続いて TBSCl (2.0 g、13.08 mmol) を添加した。

反応混合物を 25 に温ませ、更に 30 分間攪拌した。反応混合物を H_2O (20 mL) で希釈し、結果として得られた溶液を CH_2Cl_2 (3×20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 5 – 20 % の EtOAc) によって精製して、無色油状の純粋な化合物 65 (3.2 g、99 %) を得た。65 : $R_f = 0.5$ (シリカゲル、ヘキサン中 10 % の EtOAc) ; FT-IR (neat) ~最大: 2954, 2929, 2857, 1585,

20

1559, 1410, 1256, 1151, 1126, 845, 780, 676 ;

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 7.56$ (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.47

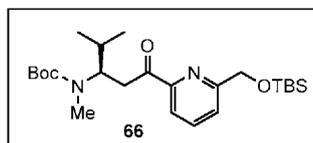
(dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 ,

150 MHz) $\delta = 163.2, 140.9, 139.0, 126.0, 118.6, 65.4, 25.9, 18.3, -5.4$; HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{BrNOSi}$

30

[$M+\text{H}^+$] 302.0576 found 302.0562

【0291】



tert - ブチル (R) - (1 - (6 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (66) : - 78 の THF (5.0 mL) 中のブロモ - ピリジン 6

40

5 (500 mg、1.66 mmol) の攪拌溶液に $n\text{-BuLi}$ (ヘキサン中 2.6 M、0.8 mL、2.0 mmol) を慎重に添加した。同じ温度で 30 分間攪拌した後、 THF (2.0 mL) 中のワインレブアミド 64 (400 mg、1.386 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を - 50 にゆっくりと温ませ、更に 2 時間攪拌し、 NH_4Cl (10 mL) の飽和水溶液でクエンチした。2つの相を分離し、水層を EtOAc (3×20 mL) で抽出し、組み合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 10 – 30 % の EtOAc) によって精製して、無色油状の純粋なケトン 66 (538

mg、72 %) を得た。66 : $R_f = 0.4$ (シリカゲル、ヘキサン中 20 % の EtOAc) ; [$\]_D^{22} = +4.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3) ; FT-IR (neat)

50

~最大 : 3 3 3 5 , 2 9 5 7 , 2 9 2 9 , 1 6 9 6 , 1 3 6 5 , 1 2 5 5 , 1 1 1 7 , 1 0 7 4 , 8 3 8 , 7 7 8 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) δ = 7.80 (ddt, J = 21.8, 15.4, 7.7 Hz,

2H), 7.65 (dt, J = 18.1, 8.6 Hz, 1H), 4.90 – 4.77 (m, 2H), 4.32 – 4.13 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 14.1, 4.0 Hz, 1H),

3.27 – 2.93 (m, 1H), 2.70 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.84 (s, 1H), 1.26 (d, J = 73.2 Hz, 9H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H),

0.95 (d, J = 7.5 Hz, 9H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.39 – 0.29 (m, 1H), 0.19 – 0.05 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 ,

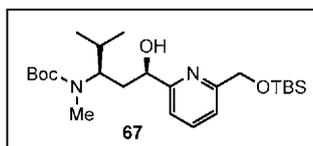
150 MHz) δ = 200.3, 160.7, 155.8, 152.1, 137.4, 123.5, 120.0, 79.0, 65.9, 59.9, 39.1, 31.3, 28.1, 25.8, 20.3,

19.6, 18.3, -5.4; 副回転異性体の識別信号: $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 200.7, 161.3, 157.4,

152.3, 148.5, 136.6, 123.3, 121.7, 78.7, 65.9, 59.1, 38.6, 31.0, 28.3, 26.5, 20.2, 19.5, -6.3; HRMS calcd for

$\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ [$M+\text{H}^+$] 473.2812 found 473.2790

【 0 2 9 2 】



tert - ブチル ((1 R , 3 R) - 1 - (6 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - アン

- 3 - イル) (メチル) カルバメート (6 7) : THF (2 mL) 中の (S) - C B S 触媒 (トルエン中 1 . 0 M 、 0 . 0 1 6 mL 、 0 . 0 1 6 mmol) の氷冷した攪拌溶液に

$\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (THF 中 2 . 0 M 、 0 . 0 8 mL 、 0 . 1 6 7 mmol) を添加し、

0 で 1 0 分間攪拌し続けた。次に、 THF (0 . 5 mL) 中のケトン 6 6 (7 5 mg 、

0 . 1 6 7 mmol) の溶液を反応混合物に滴加し、温度を 2 5 に徐々に増加させながら 2 4 時間攪拌し続けた。反応を MeOH (2 mL) でクエンチし、溶媒を減圧下で除去した。結果として得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、

ヘキサン中 1 0 5 0 % の EtOAc) を使用して精製して、無色油状のアルコール 6 7 (6 3 g 、 収率 8 4 %) を得た。6 7 : R_f = 0 . 3 (シリカゲル、ヘキサン中 2 0 % の EtOAc) ; [α] $_D^{25}$ = - 2 . 8 . (c = 1 . 0 , CHCl_3) ; FT - IR (neat) ~最大 : 3 4 2 5 , 2 9 5 7 , 2 9 2 7 , 2 8 5 5 , 1 6 9 0 , 1 6 6 3 , 1 4 6 1 , 1 3 6 5 , 1 2 5 4 , 1 1 5 3 , 1 1 1 3 , 8 3 7 , 7 7 6 , 6 7 0 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) δ = 7.67 (t, J = 7.7 Hz,

1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 4.88 – 4.71 (m, 2H), 4.50 (dd, J = 20.9, 3.3 Hz, 1H), 3.91 (brs, 1H), 2.75 (s, 3H),

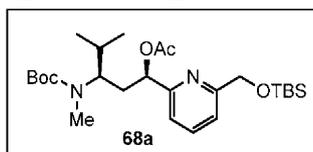
1.92 (s, 1H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.48 (d, J = 14.5 Hz, 9H), 0.95 (d, J = 1.4 Hz, 9H), 0.90 (dd, J = 12.7, 6.5 Hz,

6H), 0.11 (d, J = 2.6 Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 162.1, 160.0, 157.8, 137.1, 118.5, 117.9,

80.0, 71.0, 66.1, 66.0, 58.5, 38.5, 30.0, 28.4, 25.9, 20.1, 18.3, -5.3; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ [$M+\text{Na}^+$]

475.2968 found 475.2952

【 0 2 9 3 】



(1 R , 3 R) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) - 1 - (6 - (((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルペンチルアセテート (6 8 a) : 0 の CH_2Cl_2 (5 mL) 中のアルコール 6 7 (1 5 0 mg 、 0 . 3 3 2 mmol) の攪拌溶液に、 Et_3N (0 . 1 8 mL 、 1 . 3 3 mmol) 、続いて無水酢酸 (0 . 0 9 mL 、 0 . 9 9 mmol) および DMA P (4 . 0 mg 、 0 . 0 3 mmol) を添加した。反応混合物を 2 5 に温まらせ、更に 2 時間攪拌した。反応混合物を H_2O (5 mL) で希釈し、結果として得られた溶液を CH_2Cl_2 (3 x 1 0 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (5 mL)

40

40

40

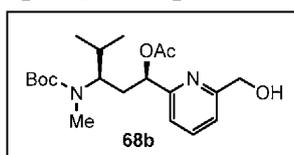
40

で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中10-30%のEtOAc）によって精製して、無色油状のアセート68a（154mg、収率94%）を得た。68a： $R_f = 0.5$ （シリカゲル、ヘキサン中20%のEtOAc）； $[\alpha]_D^{22} = +4.6$ （ $c = 1.0$, CHCl_3 ）；FT-IR（neat） \sim 最大：3319, 2959, 2891, 1722, 1662, 1441, 1367, 1190, 1121, 1059, 1035, 923, 840 cm^{-1} ；

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 7.64$ (td, $J = 7.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 19.6, 7.7$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 11.2, 2.9$ Hz, 1H), 4.93–4.65 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.25–2.15 (m, 1H), 2.11 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.93–1.79 (m, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.43 (d, $J = 1.5$ Hz, 9H), 0.94 (s, 12H), 0.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.10 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 170.4, 161.0, 158.8, 156.2, 137.1, 118.9, 118.6, 79.0, 73.2, 66.1, 56.8, 34.9, 30.5, 28.4, 28.4, 25.9, 21.1, 20.0, 19.6, 18.3, -5.4$; HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ [$M+\text{Na}^+$] 517.3074 found 517.3053

10

【0294】



(1R,3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-1-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-4-メチルペンチルアセテート(68b)：0

20

のTHF（4mL）中の化合物68a（150mg、0.30mmol）の攪拌溶液にTBAP（THF中1M、0.6mL、0.6mmol）を添加した。反応混合物を25に温ませ、更に30分間攪拌した。反応混合物を H_2O （10mL）で希釈し、結果として得られた溶液をEtOAc（ 3×10 mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン（5mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中30

80%のEtOAc）によって精製して、無色油状の純粋な68b（110mg、96%）を得た。68b： $R_f = 0.2$ （シリカゲル、ヘキサン中40%のEtOAc）；

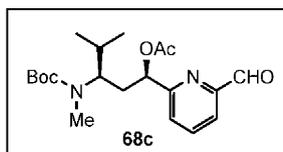
30

$[\alpha]_D^{22} = +9.6$ （ $c = 1.0$, CHCl_3 ）；FT-IR（neat） \sim 最大：3437, 2965, 2922, 1743, 1671, 1578, 1456, 1367, 1228, 1152, 1131, 1044, 752 cm^{-1} ；

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 7.64$ (td, $J = 7.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.14 (ddd, $J = 31.2, 13.0, 7.7$ Hz, 2H), 5.62 (ddd, $J = 40.2, 10.5, 3.0$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.24–3.73 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.18 (dtd, $J = 14.9, 7.6, 4.5$ Hz, 1H), 2.13 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 1.93 (ddd, $J = 14.9, 12.0, 2.9$ Hz, 1H), 1.65 (ddd, $J = 13.2, 10.1, 6.7$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 9H), 0.94 (dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 3H), 0.85 (dd, $J = 6.8, 4.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 170.4, 159.0, 158.3, 156.2, 137.4, 119.4, 118.7, 79.1, 73.0, 63.6, 57.8, 34.9, 30.4, 28.4, 28.4, 21.0, 19.9, 19.6$; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ [$M+\text{Na}^+$] 403.2209 found 403.2193

【0295】

40



(1R,3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-1-(6-ホルミルピリジン-2-イル)-4-メチルペンチルアセテート(68c)：25

の CH_2Cl_2 （4mL）中のアルコール68b（120mg、0.315mmol）の攪拌溶液にDMP（201mg、0.47mmol）を添加し、1時間攪拌し続けた。反応混合物を H_2O （10mL）で希釈し、結果として得られた溶液を CH_2Cl_2 （ 3×10 mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、 NaHCO_3 ： $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ の

50

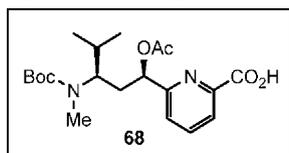
飽和水溶液 (1 : 1、5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 10 : 40 % の EtOAc) によって精製して、無色油状の純粋な 68c (106 mg、89 %) を得た。68c : $R_f = 0.5$ (シリカゲル、ヘキサン中 30 % の EtOAc) ; $[\alpha]_D^{25} = +2.4$ (c = 1.0, CHCl_3) ; FT-IR (neat) \sim 最大 : 2968, 2925, 1744, 1714, 1686, 1590, 1456, 1366, 1226, 1151, 1131, 1046, 754 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 10.04$ (s,

1H), 7.97–7.72 (m, 2H), 7.49 (ddd, $J = 21.7, 6.3, 2.6$ Hz, 1H), 5.69 (ddd, $J = 36.7, 10.6, 2.9$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 130.6$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.28–2.19 (m, 1H), 2.15 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 1.99 (ddd, $J = 15.0, 11.9, 3.1$ Hz, 1H), 1.68 (td, $J = 6.6, 3.7$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 3.2$ Hz, 9H), 0.95 (dd, $J = 6.6, 1.9$ Hz, 3H), 0.86 (dd, $J = 6.7, 2.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 193.5, 170.5, 160.9, 156.2, 152.3, 137.7, 124.7, 120.2, 79.2, 73.0, 56.8, 34.8, 30.4, 28.4, 28.3, 21.0, 20.0, 19.6$; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ [$M+\text{Na}^+$] 401.2052

found 401.2051

【 0 2 9 6 】

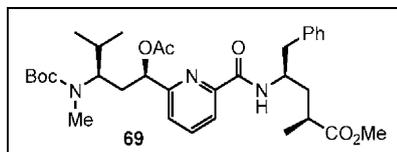


6 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) - 4 - メチルペンチル) ピコリン酸 (6 8) : 2 5 の t - BuOH (4 mL) 中のアルデヒド 6 8 c (1 0 0 mg 、 0 . 2 6 4 mmol) の攪拌溶液に、THF (1 . 0 mL) 2 - メチル - 2 - ブテン (0 . 2 mL 、 1 . 9 8 mmol) 、続いて H_2O (1 . 5 mL) 中の NaClO_2 (1 2 9 mg 、 1 . 4 2 mmol) および $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 0 5 mg 、 3 . 2 4 mmol) の溶液を連続的に添加し、25 で 1 時間攪拌した。次に、反応混合物を水性 HCl (1 N 、 1 mL) で希釈し、結果として得られた溶液を酢酸エチル (3 × 1 0 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 3 : 18 % の MeOH) によって精製して、無色油状の純粋な酸 6 8 (9 9 mg 、 9 5 %) を得た。6 8 : $R_f = 0.3$ (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 10 % の MeOH) ; $[\alpha]_D^{25} = +3.4$ (c = 1.0, CHCl_3) ; FT-IR (neat) \sim 最大 : 2966, 2928, 1742, 1671, 1387, 1367, 1227, 1148, 1046, 750, 666 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 8.11$ (t, $J =$

6.8 Hz, 1H), 7.92 (td, $J = 7.7, 3.6$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 15.8, 7.8$ Hz, 1H), 5.66 (ddd, $J = 33.8, 10.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 110.9$ Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.26–2.15 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.93 (ddd, $J = 14.9, 11.7, 3.2$ Hz, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.44 (d, $J = 5.6$ Hz, 9H), 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 170.4, 163.9, 159.5, 156.2, 145.7, 139.2, 124.8, 122.7, 79.4, 72.5, 56.9, 34.8, 31.1, 30.4, 28.3, 20.9, 19.9, 19.5$. HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ [$M+\text{H}^+$] 417.2002 found 417.1984

【 0 2 9 7 】



メチル (2 S , 4 R) - 4 - (6 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) - 4 - メチルペンチル) ピコリンアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (6 9) : 0 の乾燥 DMF (1 . 0 mL) 中の 6 8 (3 0 mg 、 0 . 0 7 6 mmol) の攪拌溶液に、HATU (8 7 mg 、 0 .

22 mmol)、続いてEt₃N (0.06 mL、1.488 mmol)を添加し、結果として得られた混合物を同じ温度で5分間攪拌した。次に、乾燥DMF (0.2 mL)中の6 (25 mg、0.114 mmol)の溶液を添加し、温度を25 にゆっくりと上昇させながら24時間攪拌し続けた。反応混合物をH₂O (2 mL)で希釈し、結果として得られた溶液をEtOAc (3 × 10 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (5 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中30-90%のEtOAc)によって精製して、無色油状の純粋なジペプチド69 (43 mg、94%)を得た。69: R_f = 0.4 (シリカゲル、ヘキサン中40%のEtOAc); [α]_D²² = +12.2 (c = 1.0, CHCl₃); FT-IR (neat) ~最大: 3377, 2969, 2929, 1738, 1683, 1517, 1453, 1367, 1228, 1157, 1048, 766, 701 cm⁻¹;

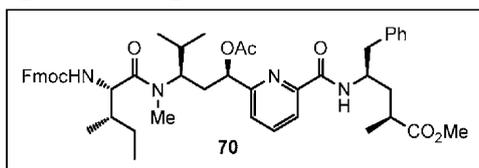
10

¹H NMR: (CDCl₃,

600 MHz) δ = 8.05 (ddd, J = 8.8, 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.80 (td, J = 7.8, 4.0 Hz, 2H), 7.39 (ddd, J = 16.6, 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.11 (m, 5H), 5.62 (ddd, J = 47.1, 10.6, 2.7 Hz, 1H), 4.43 (qdd, J = 10.2, 6.7, 3.7 Hz, 1H), 4.19 - 3.97 (m, 1H), 3.62 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 2.98 - 2.86 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.61 (dt, J = 11.5, 8.5, 5.8 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.86 (ddd, J = 14.9, 11.8, 2.8 Hz, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 3H), 0.95 (dd, J = 6.6, 4.2 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 176.6, 170.4, 163.5, 158.9, 156.2, 149.2, 138.2, 137.5, 129.5, 128.3, 126.5, 122.5, 121.1, 79.2, 72.8, 56.7, 51.8, 48.3, 41.0, 37.9, 36.4, 35.1, 30.5, 28.4, 21.0, 20.2, 19.9, 19.6, 17.6; HRMS calcd for C₃₃H₄₇N₃O₇ [M+Na⁺] 620.3312 found 620.3292

20

【0298】



メチル (2S, 4R) - 4 - (6 - ((5S, 8R, 10R) - 5 - ((S) - sec - ブチル) - 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 8 - イソプロピル - 7 - メチル - 3, 6, 12 - トリオキソ - 2, 11 - ジオキサ - 4, 7 - ジアザトリデカン - 10 - イル)ピコリンアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (70): CH₂Cl₂ (1.0 mL)中の69 (30 mg、0.047 mmol)の氷冷した攪拌溶液にトリフルオロ酢酸 (0.16 mL、2.142 mmol)を添加し、反応混合物を25 に温めながら2時間攪拌した。揮発性成分の減圧下での蒸発により、粗TFA - アンモニウム塩 (30 mg、定量的)を得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

30

【0299】

DMF (1.0 mL)中の前工程からの粗アンモニウム塩およびi-Pr₂NEt (0.06 mL、0.33 mmol)の攪拌した氷冷溶液に、DMF (0.3 mL)中のFmoc-Ile-F⁸ (8.80 mg、0.22 mmol)の溶液を滴加し、25 で18時間攪拌し続けた。反応混合物を酢酸エチル (10 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL)およびブライン (10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中10-50%のEtOAc)によって精製して、無色油状のトリペプチド70 (40 mg、96%)を得た。70: R_f = 0.5 (シリカゲル、ヘキサン中50%のEtOAc); [α]_D²² = +3.8 (c = 1.0, CHCl₃); FT-IR (neat) ~最大: 3291, 2964, 1724, 1678, 1645, 1520, 1452, 1230, 1033, 741 cm⁻¹;

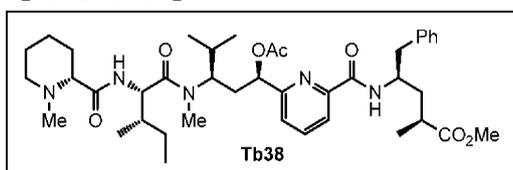
40

^1H NMR: (CDCl_3 , 600 MHz) δ =

8.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.87 – 7.71 (m, 4H), 7.58 (dd, J = 7.6, 4.3 Hz, 2H), 7.44 – 7.14 (m, 11H), 5.52 – 5.31 (m, 2H), 4.55 (dd, J = 9.7, 6.8 Hz, 2H), 4.50 – 4.29 (m, 3H), 4.21 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.96 (dd, J = 13.8, 6.3 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.70 – 2.56 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.12 – 2.00 (m, 2H), 1.91 – 1.57 (m, 6H), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.04 – 0.96 (m, 6H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 0.82 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 176.5, 173.5, 170.2, 163.4, 158.7, 156.4, 149.3, 143.9, 141.3, 138.3, 137.5, 129.6, 128.3, 127.7, 127.0, 126.5, 125.1, 122.2, 121.2, 119.9, 73.1, 67.0, 55.8, 51.8, 48.1, 47.2, 40.8, 37.7, 37.4, 37.3, 36.4, 34.8, 30.0, 29.4, 23.9, 20.9, 20.0, 19.6, 17.5, 16.0, 11.2. HRMS calcd for $\text{C}_{49}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_8$ [$M+\text{Na}^+$] 855.4309 found 855.4280

10

【 0 3 0 0 】



メチル (2S, 4R) - 4 - (6 - ((1R, 3R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((2S, 3S) - N, 3 - ジメチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) ペンタンアミド) - 4 - メチルペンチル) ピコリンアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (Tb38) : CH_2Cl_2 (2 mL) 中の Fmoc 誘導体 70 (40 mg, 0.048 mmol) の氷冷した攪拌溶液にトリス (2 - アミノエチル) アミン (0.11 mL, 0.769 mmol) を添加した。反応混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した後、酢酸エチル (10 mL) で希釈した。溶液を飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。そのようにして得た粗アミン (30 mg, 定量的) を更に精製することなく次の工程に使用した。

20

【 0 3 0 1 】

0 の DMF (1.5 mL) 中の N - メチル - (D) - ピペコリン酸 10 (21 mg, 0.147 mmol) の氷冷した攪拌溶液に、HATU (56 mg, 0.147 mmol)、続いて上で得た粗アミン (30 mg, 0.049 mmol) を添加し、 Et_3N (0.04 mL, 0.295 mmol) および反応混合物を 24 時間 25 °C で攪拌した。反応混合物を H_2O (5 mL) で希釈し、結果として得られた溶液を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 3 : 18 % の MeOH) によって精製して、無色油状の類似体 Tb38 (23 mg, 66 %) を得た。Tb38 : R_f = 0.5 (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 10 % の MeOH) ; $[\alpha]_D^{25} = +16.0$ (c = 1.0, CHCl_3) ; FT - IR (neat) \sim 最大 : 3377, 2959, 2926, 1738, 1674, 1641, 1516, 1453, 1371, 1229, 1052, 702 cm^{-1} ;

30

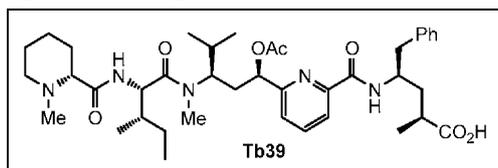
40

^1H NMR: (CDCl_3 , 600

MHz) δ = 8.06 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.26 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 3H), 7.05 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 9.6, 7.6 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.44 (tdd, J = 9.7, 6.8, 4.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.94 – 2.85 (m, 3H), 2.62 (dq, J = 8.9, 7.1, 4.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 2.09 – 1.97 (m, 2H), 1.89 – 1.74 (m, 4H), 1.73 – 1.46 (m, 7H), 1.44 – 1.30 (m, 1H), 1.17 (dd, J = 7.0, 3.4 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 176.5, 174.3, 173.4, 170.3, 163.4, 158.7, 149.2, 138.3, 137.4, 129.6, 128.3, 126.5, 122.1, 121.1, 73.2, 69.7, 55.4, 52.9, 51.8, 48.1, 44.9, 40.8, 37.8, 37.4, 37.1, 36.9, 36.4, 35.0, 30.4, 30.0, 29.3, 25.1, 24.5, 23.3, 21.0, 20.0, 19.6, 17.5, 16.0, 10.9; HRMS calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{62}\text{N}_5\text{O}_7$ [$M+\text{H}^+$] 736.4649 found 736.4666

10

【 0 3 0 2 】



(2S, 4R) - 4 - (6 - ((1R, 3R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((2S, 3S) - N, 3 - ジメチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 カルボキシアミド) ペンタンアミド) - 4 - メチルペンチル) ピコリンアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタン酸 (Tb39) : 1, 2 - ジクロロエタン (1 mL) 中のメチルエステル Tb39 (20 mg, 0.027 mmol) の攪拌溶液に 25 の Me_3SnOH (98 mg, 0.544 mmol) を添加した。反応混合物を 12 時間還流させ、溶媒を減圧下で除去した。結果として得られたヒドロキシル酸 (20 mg, 定量的) を更に精製することなく次の工程で使用した。

20

【 0 3 0 3 】

ピリジン (0.2 mL) 中の上で得たヒドロキシル酸 (20 mg, 0.029 mmol) の氷冷した攪拌溶液に Ac_2O (0.01 mL, 0.1 mmol) を滴加した。反応混合物を 12 時間 25 で攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 5 – 15 % の MeOH) によって精製して、無色油状の Tb39 (13 mg, 収率 68%) を得た。Tb39 : R_f = 0.32 (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 10 % の MeOH) ; $[\alpha]_D^{25} = +20.4$ (c = 1.0, CHCl_3) ; FT - IR (neat) ~最大 : 3286, 2959, 2924, 2853, 1635, 1544, 1497, 1463, 1086, 751 cm^{-1} ;

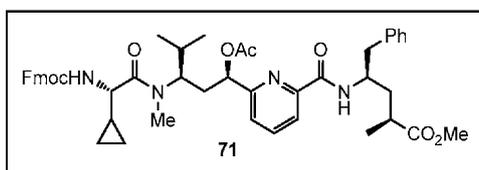
30

^1H NMR: (CDCl_3 , 600 MHz)

δ = 8.30 (s, 1H), 8.06 (dt, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 15.1, 7.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.17 (m, 6H), 5.67 – 5.42 (m, 1H), 4.80 (dd, J = 9.6, 8.3 Hz, 1H), 4.57 – 4.26 (m, 1H), 3.07 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 3.02 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.98 – 2.85 (m, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.53 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 2.15 (d, J = 8.0 Hz, 5H), 2.06 – 1.74 (m, 6H), 1.36 (q, J = 12.9 Hz, 6H), 1.23 – 1.16 (m, 2H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (dd, J = 9.4, 6.6 Hz, 6H), 0.94 – 0.88 (m, 3H), 0.84 (dd, J = 6.4, 3.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 177.5, 173.7, 173.3, 170.6, 164.3, 158.8, 148.7, 138.4, 137.6, 129.3, 128.5, 126.6, 122.4, 121.4, 74.0, 69.9, 55.5, 53.2, 48.8, 44.5, 42.2, 41.1, 36.8, 36.1, 34.9, 34.6, 30.1, 30.0, 24.9, 24.6, 23.2, 21.0, 20.1, 20.0, 19.9, 16.7, 15.9, 10.9. HRMS calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{N}_5\text{O}_7$ [$M+\text{H}^+$] 722.4493 found 722.4471

40

【 0 3 0 4 】



メチル(2*S*, 4*R*)-4-(6-((5*S*, 8*R*, 10*R*)-5-シクロプロピル-1-(9*H*-フルオレン-9-イル)-8-イソプロピル-7-メチル-3,6,12-トリオキソ-2,11-ジオキサ-4,7-ジアザトリデカン-10-イル)ピコリンアミド)-2-メチル-5-フェニルペンタノエート(71): CH_2Cl_2 (0.5 mL) 中の69 (15 mg, 0.023 mmol)の氷冷した攪拌溶液にトリフルオロ酢酸(0.08 mL, 1.071 mmol)を添加し、反応混合物を25 に温めながら2時間攪拌した。揮発性成分の減圧下での蒸発により、粗TFA-アンモニウム塩(15 mg、定量的)を得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

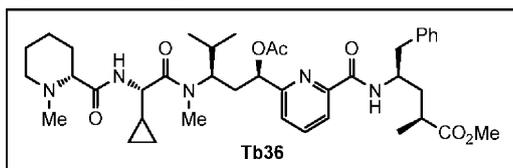
【0305】

DMF (0.7 mL) 中の前工程からの粗アンモニウム塩および $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0.03 mL, 0.33 mmol) の攪拌した氷冷溶液に、DMF (0.2 mL) 中の Fmoc-Ile-F (43, 38 mg, 0.11 mmol) の溶液を滴加し、25 で18時間攪拌し続けた。反応混合物を酢酸エチル(10 mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液(5 mL)およびブライン(5 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中10-70%のEtOAc)によって精製して、無色油状のトリペプチド71(18.5 mg, 90%)を得た。71: $R_f = 0.3$ (シリカゲル、ヘキサン中50%のEtOAc); $[\alpha]_D^{25} = +11.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3); FT-IR (neat) $\sim_{\text{最大}}$: 3374, 2924, 2853, 1735, 1643, 1519, 1453, 1372, 1231, 1050, 843, 738, 702 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 ,

600 MHz) $\delta = 8.07$ (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 9.2$ Hz, 3H), 7.60 (dd, $J = 7.7, 3.4$ Hz, 2H), 7.45-7.35 (m, 4H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.24-7.13 (m, 4H), 5.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.45 (dq, $J = 9.6, 4.2$ Hz, 1H), 4.41-4.28 (m, 3H), 4.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.85 (t, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.65 (ddd, $J = 14.1, 9.8, 4.3$ Hz, 2H), 1.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.86 (q, $J = 10.8, 7.8$ Hz, 3H), 0.67-0.37 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 176.5, 172.8, 170.3, 163.3, 158.7, 156.1, 149.2, 143.9, 141.3, 138.3, 137.5, 129.6, 128.3, 127.7, 127.1, 126.5, 125.2, 122.2, 121.2, 120.0, 72.9, 67.0, 53.6, 51.8, 48.1, 47.2, 40.8, 37.7, 36.5, 35.0, 29.7, 21.0, 20.0, 19.8, 17.5, 14.2, 3.4, 2.1$; HRMS calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_8$ [$M+\text{Na}^+$] 839.3996 found 839.3374

【0306】



メチル(2*S*, 4*R*)-4-(6-((1*R*, 3*R*)-1-アセトキシ-3-((*S*)-2-シクロプロピル-N-メチル-2-((*R*)-1-メチルピペリジン-2-カルボキシアミド)アセトアミド)-4-メチルペンチル)ピコリンアミド)-2-メチル-5-フェニルペンタノエート(Tb36): CH_2Cl_2 (2 mL) 中の Fmoc 誘導体 71 (12 mg, 0.014 mmol) の氷冷した攪拌溶液にトリス(2-アミノエチル)アミン(0.03 mL, 0.235 mmol)を添加した。反応混合物を25 で2時間攪拌した後、酢酸エチル(10 mL)で希釈した。溶液を飽和 NaHCO_3 水溶液(5 m

L) およびブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。そのようにして得た粗アミン (10 mg、定量的) を更に精製することなく次の工程に使用した。

【0307】

0 の DMF (1.0 mL) 中の N - メチル - (D) - ピペコリン酸 10 (4.5 mg、0.031 mmol) の氷冷した攪拌溶液に、HATU (18 mg、0.047 mmol)、続いて上で得た粗アミン (10 mg、0.015 mmol) を添加し、 Et_3N (0.01 mL、0.094 mmol) および反応混合物を 24 時間 25 で攪拌した。反応混合物を H_2O (5 mL) で希釈して、結果として得られた溶液を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 3 : 18 % の MeOH) によって精製して、無色油状の類似体 Tb36 (6.5 mg、62%) を得た。Tb36 : $R_f = 0.4$ (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 10 % の MeOH) ; $[\alpha]_D^{25} = +24.2$ (c = 1.0, CHCl_3) ; FT-IR (neat) \sim 最大 : 3387, 2960, 2927, 1735, 1646, 1623, 1572, 1522, 1455, 1232, 1028, 840 cm^{-1} ;

10

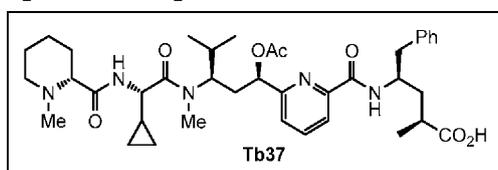
$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600

MHz) $\delta = 8.06$ (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.37 (dt, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.25 (q, $J = 6.8, 5.9$ Hz, 3H), 7.19 (td, $J = 5.7, 5.3, 2.4$ Hz, 3H), 5.46 (dd, $J = 11.6, 2.3$ Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.48 – 4.34 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.93 (d, $J = 16.5$ Hz, 5H), 2.61 (dddd, $J = 11.6, 8.7, 7.1, 4.3$ Hz, 1H), 2.53 – 2.39 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H), 2.04 (ddt, $J = 16.3, 11.4, 5.6$ Hz, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 3H), 1.75 – 1.49 (m, 5H), 1.34 (s, 1H), 1.27 – 1.20 (m, 2H), 1.17 (dd, $J = 7.1, 3.4$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.69 – 0.57 (m, 1H), 0.53 (ddt, $J = 12.8, 8.6, 3.2$ Hz, 1H), 0.46 – 0.33 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 176.5, 174.0, 172.7, 170.3, 163.3, 158.9, 149.4, 138.3, 137.4, 129.6, 128.3, 126.5, 122.2, 121.2, 72.8, 69.7, 55.4, 52.1, 51.8, 48.1, 44.6, 40.8, 37.7, 36.4, 35.0, 34.9, 30.6, 29.8, 29.1, 25.2, 23.3, 21.0, 19.9, 19.6, 17.5, 13.9, 3.7, 2.5$. HRMS calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_7$ [$M+H^+$] 720.4336 found 720.4339

20

30

【0308】



(2S, 4R) - 4 - (6 - ((1R, 3R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((S) - 2 - シクロプロピル - N - メチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) アセトアミド) - 4 - メチルペンチル) ピコリンアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタン酸 (Tb37) : 1, 2 - ジクロロエタン (1 mL) 中のメチルエステル Tb36 (12 mg、0.016 mmol) の攪拌溶液に 25 の Me_3SnOH (60 mg、0.33 mmol) を添加した。反応混合物を 12 時間還流させ、溶媒を減圧下で除去した。結果として得られたヒドロキシル酸 (12 mg、定量的) を更に精製することなく次の工程で使用した。

40

【0309】

ピリジン (0.2 mL) 中の上で得たヒドロキシル酸 (12 mg、0.018 mmol) の氷冷した攪拌溶液に Ac_2O (0.006 mL、0.072 mmol) を滴加した。反応混合物を 12 時間 25 で攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 5 : 15 % の MeOH) によって精製して、無色油状の Tb37 (7.6 mg、収率 65%) にした。Tb37 : $R_f = 0.2$ (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 10 % の MeOH) ; $[\alpha]_D^{25} = +2$

50

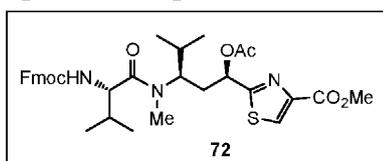
78.0 (c = 1.0, CHCl₃); FT-IR (neat) ~最大: 3285, 2957, 2927, 2843, 1714, 1638, 1544, 1497, 1463, 1082, 752 cm⁻¹;

¹H NMR: (CDCl₃, 600

MHz) δ = 8.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 13.9, 7.8 Hz, 2H), 7.33 – 7.15 (m, 5H), 5.53 (dd, *J* = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 4.57 – 4.28 (m, 2H), 3.00 (d, *J* = 11.3 Hz, 3H), 2.99 – 2.87 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.51 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 – 2.16 (m, 1H), 2.14 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 2.11 – 1.76 (m, 6H), 1.53 (s, 4H), 1.47 – 1.34 (m, 1H), 1.31 – 1.18 (m, 3H), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 0.53 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 0.45 – 0.34 (m, 2H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 177.4, 173.7, 172.6, 170.8, 164.3, 158.7, 148.6, 138.5, 137.5, 129.3, 128.5, 126.6, 122.7, 121.5, 73.9, 69.9, 55.5, 52.4, 48.6, 44.4, 42.2, 41.1, 38.3, 37.0, 36.1, 34.9, 30.4, 29.9, 25.0, 23.3, 21.1, 21.0, 19.6, 16.6, 13.7, 3.6, 2.5; HRMS calcd for C₃₉H₅₆N₅O₇ [*M*+*H*⁺] 706.4180 found 706.4186

10

【 0 3 1 0 】



20

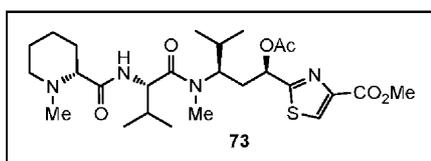
メチル 2 - ((5 S , 8 R , 1 0 R) - 1 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - 5 , 8 - ジイソプロピル - 7 - メチル - 3 , 6 , 1 2 - トリオキソ - 2 , 1 1 - ジオキサ - 4 , 7 - ジアザトリデカン - 1 0 - イル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (7 2) : 化合物 5 8 の合成について記載した手順に従って、Boc基をTFAの作用によって除去し、続いて化合物 4 6 とのカップリングを行い、オフホワイト色非晶質固体の化合物 7 2 を得た (3 1 m g 、 2 工程について 7 3 %) 。 7 2 : []_D²⁰ = + 0 . 5 7 (c = 1 . 4 0 , C H C l ₃) ; R_f = 0 . 5 3 (シリカゲル、ヘキサン中 5 0 % の E t O A c) ; FT-IR (neat) ~最大: 3294, 2963, 2875, 1720, 1638, 1502, 1479, 1450, 1410, 1370, 1323, 1296, 1216, 1099, 1027, 991, 936, 915, 852, 757, 742, 665 cm⁻¹;

30

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 8.13 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 5.72 (dd, *J* = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 9.4, 5.5 Hz, 2H), 4.40 – 4.30 (m, 2H), 4.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.41 – 2.32 (m, 1H), 2.29 – 2.16 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.00 (td, *J* = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 1.78 – 1.71 (m, 1H), 1.03-0.97 (m, 6H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ = 173.5, 171.1, 170.0, 161.6, 156.4, 146.8, 143.8, 141.2, 127.8, 127.6, 127.0, 125.1, 119.9, 69.6, 66.9, 56.2, 52.5, 47.2, 34.3, 30.9, 29.8, 20.8, 20.1, 20.0, 19.6, 17.0 ppm; HRMS calcd for C₃₄H₄₁N₃O₇S [*M*+*Na*⁺] 658.2557 found 658.2553

40

【 0 3 1 1 】



メチル 2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((S) - N , 3 - ジメチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキサミド)ブタンアミド) - 4 - メチルペンチル)チアゾール - 4 - カルボキシレート (7 3) : T b 2 の合成について記載した手順に従って、オフホワイト色非晶質固体の化合物 7 3 を得た (2 2 m g 、 2 工程につ

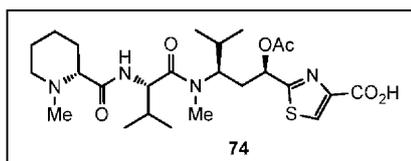
50

いて 78%)。73: []_D²² = -6.41 (c = 1.40, MeOH); R_f = 0.54 (シリカゲル、CH₂Cl₂ 中 10% の MeOH); FT-IR (neat) ~ 最大: 3386, 2960, 2874, 2794, 1740, 1641, 1485, 1412, 1389, 1371, 1324, 1217, 1100, 1046, 990, 935, 845, 779, 765 cm⁻¹;

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ = 8.37 (s, 1H), 5.71 (dd, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.87 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.39-2.29 (m, 4H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 3H), 1.72 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 1H), 1.03-0.99 (m, 6H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ = 172.9, 172.1, 171.0, 169.7, 160.9, 145.5, 127.6, 69.3, 67.9, 54.5, 54.1, 50.8, 42.4, 33.7, 29.4, 29.3, 28.8, 23.6, 21.8, 18.8, 18.43, 18.42, 18.3, 16.3 ppm; HRMS calcd for C₂₆H₄₂N₄O₆S [M+Na⁺] 561.2717 found 561.2700

10

【 0 3 1 2 】



2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((S) - N , 3 - ジメチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) ブタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボン酸 (74) : 62 の合成について記載した手順に従って、無色油状の酸 74 を得た (20 mg 、 2 工程について 74 %) 。 74 : FT-IR (neat) ~ 最大: 3400, 2961, 2873, 1750, 1637, 1473, 1370, 1222, 1044, 778; R_f = 0.3 (シリカゲル、16% の MeOH / 4% NH₄OH / CH₂Cl₂);

20

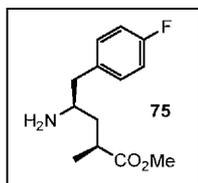
¹H NMR: (CD₃OD, 600 MHz) δ = 7.88 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.57 (d, J = 7.3

Hz, 1H), 3.16 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.63 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.27-2.11 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 2H), 2.02-1.82 (m, 2H), 1.72 (d, J = 17.1 Hz, 2H), 1.61 (qd, J = 13.1, 3.6 Hz, 2H), 1.42 (s, 1H), 1.01-0.82 (m, 9H), 0.74 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR: (CD₃OD, 150 MHz) δ = 174.5, 171.7, 168.6, 155.0, 124.8, 79.0, 71.6, 68.8,

30

56.7, 56.2, 43.6, 35.9, 31.2, 30.9, 30.7, 24.8, 23.0, 20.9, 20.6, 20.5, 20.4, 20.3, 18.3 ppm. HRMS calcd for C₂₅H₄₁N₄O₆S [M+H⁺] 525.2747 found 525.2741

【 0 3 1 3 】



メチル (2 S , 4 R) - 4 - アミノ - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルペンタノエート (75) : 6 の合成について記載した手順に従って、化合物 75 を、白色固体のその HCl 塩として得た (90 mg 、 2 工程について 52 %) 。 75 : []_D²² = -7.5 (c = 0.1, CHCl₃); FT-IR (neat) ~ 最大: 3389, 2915, 2034, 1734, 1601, 1510, 1435, 1224, 1158, 1090, 826, 815, 769 cm⁻¹;

40

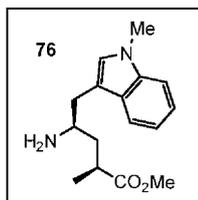
¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ = 8.46 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.03

(s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.14 (d, J = 206.4 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 175.6, 162.8, 161.2, 131.2, 115.8, 52.5, 52.4, 39.3, 36.1, 18.1, 17.2 ppm; HRMS calcd for C₁₃H₁₈FNO₂

[M+H⁺] 240.1400 found 240.1400

50

【 0 3 1 4 】

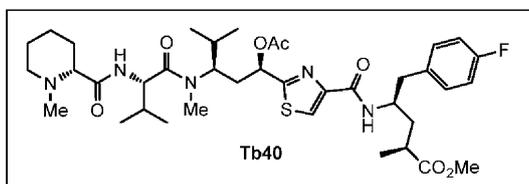


メチル(2S, 4R)-4-アミノ-2-メチル-5-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)ペンタノエート(76): 6の合成について記載した手順に従って、化合物76を、黄味を帯びた固体のそのHCl塩として得た(120mg、2工程について64%)。75: $[\alpha]_D^{25} = +2.8$ (c=0.1, CHCl₃); FT-IR (neat) ~最大: 3397, 2935, 1728, 1613, 1509, 1474, 1378, 1330, 1251, 1204, 1159, 1131, 741 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ = 8.39 (s,

10

2H), 7.62 (d, 1H), 7.26-7.04 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.29-3.0 (m, 3H), 2.24-1.93 (m, 3H), 1.19 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 176.0, 137.2, 128.8, 127.6, 121.8, 119.1, 118.8, 109.4, 107.4, 52.1, 51.7, 36.5, 36.3, 32.8, 29.4, 17.8 ppm; HRMS calcd for C₁₆H₂₂N₂O₂ [M+Na⁺] 275.1760 found 275.1750

【 0 3 1 5 】



20

メチル(2S, 4R)-4-(2-((1R, 3R)-1-アセトキシ-3-((S)-N, 3-ジメチル-2-((R)-1-メチルピペリジン-2-カルボキシアミド)ブタンアミド)-4-メチルペンチル)チアゾール-4-カルボキシアミド)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチルペンタノエート(Tb40): 乾燥DMF(0.5mL)中の酸74(10mg、0.019mmol)の攪拌溶液に、25のDMF(0.1mL)中、HATU(8.3mg、0.022mmol)、続いてフルオロ化合物75(5.2mg、0.022mmol)およびEt₃N(0.006mL、0.0456mmol)の溶液を添加し、同じ温度で18時間攪拌し続けた。反応混合物をH₂O(5mL)で希釈し、結果として得られた溶液をEtOAc(3×10mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(2×5mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中3% 15%のMeOH)によって精製して、薄黄色非晶質固体の類似体Tb40(10.6mg、75%)を得た。Tb40: R_f = 0.5(シリカゲル、CH₂Cl₂中10%のMeOH); $[\alpha]_D^{25} = +5.1$ (c=1.0, CHCl₃); FT-IR ~最大(neat): 2956, 2922, 2852, 1736, 1645, 1542, 1509, 1463, 1371, 1221, 830 cm⁻¹;

30

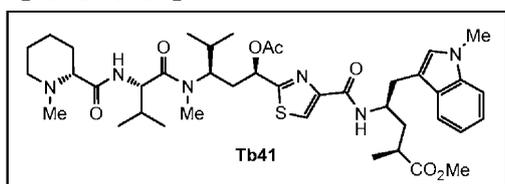
40

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 8.01$

(s, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 7.11 (t, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.03 – 6.91 (m, 2H), 5.68 (dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.34 (tdd, $J = 10.2, 6.7, 3.9$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.03 (d, $J = 12.8$ Hz, 3H), 2.98 – 2.80 (m, 3H), 2.61 (dq, $J = 9.1, 7.1, 4.4$ Hz, 1H), 2.49 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.35 (ddd, $J = 14.8, 11.3, 3.3$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11 – 1.92 (m, 4H), 1.86 – 1.46 (m, 7H), 1.37 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.06 – 0.95 (m, 9H), 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 176.5, 173.4, 170.1, 169.7, 162.5, 160.3, 149.9, 133.2, 130.9, 123.6, 115.3, 115.1, 69.7, 69.3, 55.4, 53.7, 51.7, 48.6, 44.9, 40.3, 37.6, 36.4, 34.5, 30.7, 30.5, 29.9, 29.5, 25.1, 23.3, 20.8, 20.1, 20.0, 19.6, 17.9, 17.6, 17.2$; HRMS calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{FN}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 768.3782 found 768.3790

10

【 0 3 1 6 】



メチル (2 S , 4 R) - 4 - (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((S) - N , 3 - ジメチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) プタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) ペン - タノエート (T b 4 1) : T b 4 0 の合成について記載した手順に従って、黄味を帯びた油状の類似体 4 1 を合成した。 T b 4 0 : $R_f = 0.3$ (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 10% の MeOH) ; [] $D^{25} = +3.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3) ; FT - IR ~最大 (neat) : 2922 , 2852 , 1736 , 1644 , 1465 , 1373 , 1221 , 742 cm^{-1} ;

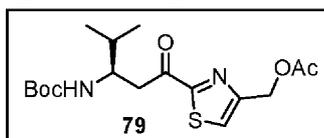
20

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz)

$\delta = 8.06$ (s, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 7.12 – 7.03 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.63 (ddd, $J = 11.6, 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 9.5, 6.7$ Hz, 1H), 4.51 (td, $J = 15.1, 12.2, 6.8$ Hz, 2H), 3.75 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.16 – 3.00 (m, 2H), 2.97 (d, $J = 15.8$ Hz, 3H), 2.90 (s, 1H), 2.62 (ddt, $J = 11.9, 9.0, 5.9$ Hz, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.29 – 2.20 (m, 3H), 2.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 2.13 – 1.91 (m, 4H), 1.83 – 1.47 (m, 8H), 1.40 – 1.31 (m, 1H), 1.16 (dd, $J = 7.1, 2.5$ Hz, 3H), 1.07 – 0.93 (m, 10H), 0.78 (dd, $J = 6.7, 3.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 176.7, 174.4, 173.4, 170.1, 169.7, 160.4, 150.2, 136.9, 128.4, 127.6, 123.5, 121.6, 119.2, 118.9, 110.0, 109.1, 69.3, 55.4, 53.7, 51.7, 47.9, 45.0, 37.9, 36.6, 34.4, 32.7, 31.5, 30.7, 30.5, 29.9, 29.7, 25.1, 23.3, 20.8, 20.2, 20.0, 19.6, 17.9, 17.6, 17.3$; HRMS calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 803.4142 found 803.4141

30

【 0 3 1 7 】



(R) - (2 - (3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メチルペンタイル) チアゾール - 4 - イル) メチルアセテート (7 9) : 2 5 の無水アセトニトリル (1 7 . 8 mL) 中のアルデヒド 7 8 (3 8 3 mg , 1 . 7 8 mmol) およびチアゾール化合物 2 (1 4 0 mg , 0 . 8 9 mmol) の攪拌溶液に、 TMSN_3 (0 . 1 8 mL , 1 . 3 3 mmol) 、続いてフェニルヨードビス (トリフルオロアセテート) (P I F A , 5 7 4 mg , 1 . 3 3 mmol) を 3 分かけて滴加した。 2 5 で 1 2 時間攪拌した後、更なるアルデヒド 7 8 (3 8 3 mg , 1 . 7 8 mmol) 、 TMSN_3 (0 . 1 8 m

40

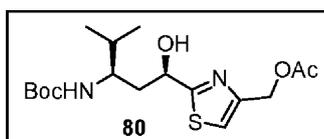
50

L、1.33 mmol)、およびPIFA(574 mg、1.33 mmol)を、25
 で3分かけて滴加し、更に12時間攪拌を続けた。反応混合物を0 に冷却し、Et₃N
 (1.46 mL)でクエンチした。溶媒を減圧下で除去し、結果として得られた残渣をフ
 ラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中10-30%のEtOAc
)によって精製して、無色油状のケトン79(186 mg、収率56%)を得た。79:
 R_f = 0.34(シリカゲル、ヘキサン中25%のEtOAc); [α]_D²⁵ = -14
 .4(c = 1.3, CHCl₃); FT-IR(neat) ~最大: 3368, 310
 4, 2965, 2932, 2876, 1742, 1690, 1512, 1443, 139
 0, 1365, 1308, 1223, 1168, 1111, 1029, 1009, 935
 , 866, 779, 725 cm⁻¹;

¹H NMR (600 MHz,

CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 9.0, 6.2 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 4.4
 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.91 (dd, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.99 – 0.90 (m, 6H) ppm; ¹³C NMR:
 (CDCl₃, 150 MHz) δ = 192.5, 170.5, 167.1, 155.5, 153.4, 124.8, 79.1, 61.5, 53.1, 41.0, 32.1, 28.3, 20.9, 19.3,
 18.4 ppm; HRMS calcd for C₁₇H₂₆N₂O₅S [M+Na]⁺ 393.1455 found 393.1459

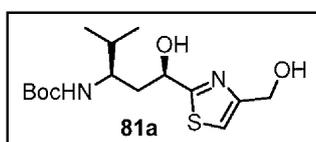
【0318】



(2-(1R,3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ヒドロ
 キシ-4-メチルペンチル)チアゾール-4-イル)メチルアセテート(80): THF
 (6.5 mL)中の(S)-CBS触媒(THF中1M、0.13 mL、0.13 mmol
)の氷冷した攪拌溶液にBH₃·THF(THF中1M、0.65 mL、0.65 mm
 ol)を添加し、0 で10分間攪拌し続けた。次に、THF(2.5 mL)中のケトン
 79(242 mg、0.65 mmol)の溶液に反応混合物を滴加し、温度を25 に徐
 々に増加させながら18時間攪拌し続けた。反応をMeOH(5.0 mL)でクエンチし
 、溶媒を減圧下で除去した。結果として得られた残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し
 、ブライン(2×20 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃
 縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中10-4
 0%のEtOAc)によって精製して、無色油状のアルコール80(201 mg、収率8
 3%)を得た。80: R_f = 0.35(シリカゲル、ヘキサン中30%のEtOAc);
 [α]_D²⁵ = +17.7(c = 0.65, CHCl₃); FT-IR(neat) ~
 最大: 3351, 2964, 2931, 1742, 1685, 1525, 1390, 13
 66, 1312, 1247, 1171, 1027, 868, 776 cm⁻¹;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (s, 1H), 5.16 (dd, J = 26.4, 12.7 Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.97 (d, J = 10.6 Hz, 1H),
 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.99 (t, J = 12.7, , 1H), 1.81 (t, J = 11.6 Hz, 1H),
 1.77-1.70 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.98-0.91 (m, 6H) ppm; ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 176.3, 170.7,
 157.9, 150.5, 117.6, 80.4, 69.1, 61.8, 52.3, 42.1, 32.2, 28.3, 21.0, 19.4, 18.4 ppm; HRMS calcd for
 C₁₇H₂₈N₂O₅S [M+Na]⁺ 395.1611 found 395.1595

【0319】



tert-ブチル(1R,3R)-1-ヒドロキシ-1-(4-(ヒドロキシメチル)
 チアゾール-2-イル)-4-メチルペンタン-3-イルカルバメート(81a): メタ
 ノール(15.0 mL)中のアルコール80(183 mg、0.49 mmol)の攪拌溶

10

20

30

40

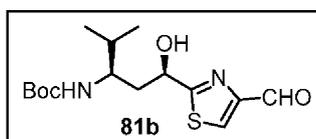
50

液に 25 の K_2CO_3 (265 mg、1.92 mmol) を添加した。反応混合物を 25 で 3 時間攪拌した後、飽和 NH_4Cl 水溶液 (3.0 mL) でクエンチした。溶媒を減圧下で除去した。残渣を EtOAc (10 mL) で希釈し、ブライン (2 × 15 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させ、得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 10-70% の EtOAc) を使用して精製して、無色油状の対応するジオール 81a (154 mg、収率 95%) を得た: $R_f = 0.25$ (シリカゲル、ヘキサン中 50% の EtOAc); $[\alpha]_D^{25} = +7.9$ ($c = 0.61$, $CHCl_3$); FT-IR (neat) \sim 最大: 3332, 2963, 2931, 2874, 1685, 1528, 1467, 1429, 1391, 1366, 1312, 1250, 1170, 1065, 1021, 973, 868, 755 cm^{-1} ;

10

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.61 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.74 (dt, $J = 19.3, 6.6$ Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.98-0.92 (m, 6H) ppm; ^{13}C NMR: ($CDCl_3$, 150 MHz) $\delta = 176.3, 157.9, 155.6, 114.5, 80.3, 69.0, 61.0, 52.3, 42.0, 32.2, 28.3, 19.3, 18.3$ ppm; HRMS calcd for $C_{15}H_{26}N_2O_4S$ $[M+Na]^+$ 353.1505 found 353.1493

【 0 3 2 0 】



20

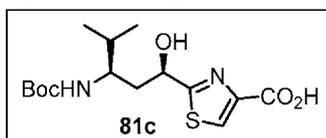
tert-ブチル (1R, 3R) - 1 - (4 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン - 3 - イルカルバメート (81b): 25 の CH_2Cl_2 (5.0 mL) 中のジオール 81a (154 mg、0.475 mmol) の攪拌溶液に、TEMPO (7.5 mg、0.0475 mmol)、続いてビス (アセトキシ) ヨードベンゼン (BAIB, 153 mg、0.475 mmol) を添加した。25 で 16 時間攪拌した後、反応混合物を $Na_2S_2O_3$ 水溶液 (5.0 mL) でクエンチした。溶媒を減圧下で除去した。残渣を EtOAc (80 mL) で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (2 × 10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた粗アルデヒドをフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 10-40% の EtOAc) によって精製して、無色油状の対応するヒドロキシ - アルデヒド 81b (153 mg、収率 98%) を得た; $R_f = 0.37$ (シリカゲル、ヘキサン中 30% の EtOAc); $[\alpha]_D^{25} = +1.24$ ($c = 0.81$, $CHCl_3$); FT-IR (neat) \sim 最大: 3345, 3099, 2963, 2930, 2874, 1691, 1522, 1488, 1430, 1391, 1366, 1312, 1249, 1169, 1128, 1071, 1020, 1008, 974, 868, 777, 701 cm^{-1} ;

30

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9.97 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.30 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 5.03-4.94 (m, 1H), 4.59 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.79-3.66 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.75 (dt, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.00-0.92 (m, 6H) ppm; ^{13}C NMR: ($CDCl_3$, 150 MHz) $\delta = 184.4, 177.5, 158.1, 154.9, 128.8, 80.5, 69.0, 52.3, 41.7, 32.2, 28.3, 19.4, 18.4$ ppm; HRMS calcd for $C_{15}H_{24}N_2O_4S$ $[M+Na]^+$ 351.1349 found 351.1344

40

【 0 3 2 1 】

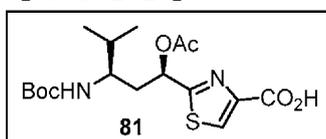


2 - ((1R, 3R) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - ヒドロキ

50

シ - 4 - メチルペンチル)チアゾール - 4 - カルボン酸 (8 1) : 2 5 の t - B u O H (9 . 0 m L) 中のアルデヒド 8 1 b (1 2 1 m g , 0 . 3 6 5 m m o l) の攪拌溶液に、T H F (1 . 5 m L) 中の 2 - メチル - 2 - ブテン (0 . 3 m L , 2 . 7 4 m m o l) の溶液、続いて H ₂ O (4 . 5 m L) 中の N a C l O ₂ (1 7 8 m g , 1 . 9 8 m m o l) および N a H ₂ P O ₄ · H ₂ O (0 . 7 g , 4 . 4 6 m m o l) の溶液を連続的に添加し、2 5 で 1 2 時間攪拌し続けた。次に、反応混合物を水性 H C l (1 N , 4 m L) で希釈し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を E t O A c (2 0 0 m L) で希釈し、ブライン (2 × 1 5 m L) で洗浄した。有機層を N a ₂ S O ₄ で希釈し、減圧下で蒸発させて、粗酸を得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

【 0 3 2 2 】

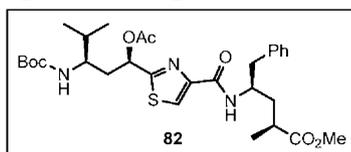


2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メチルペンチル)チアゾール - 4 - カルボン酸 (8 1) : C H ₂ C l ₂ (2 . 8 m L) 中の最後の工程の反応からの粗酸 (9 5 m g) の氷冷した攪拌溶液に D M A P (3 . 4 m g , 0 . 0 3 m m o l) を添加し、E t ₃ N (0 . 2 3 m L , 1 . 6 5 m m o l) 、続いて無水酢酸 (0 . 0 8 m L , 0 . 8 2 m m o l) を滴加した。温度を 2 5 にゆっくりと上昇させながら、反応混合物を 1 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を E t O A c (1 2 0 m L) で希釈し、ブライン (2 × 1 0 m L) で洗浄した。有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、減圧下で蒸発させた。粗酸をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、C H ₂ C l ₂ 中 5 ~ 1 5 % の M e O H) によって精製して、無色油状の 8 1 (8 3 m g , 2 工程で収率 7 8 %) を得た。R_f = 0 . 3 5 (シリカゲル、C H ₂ C l ₂ 中 1 0 % の M e O H) ; [α]_D²⁵ = - 2 4 . 2 (c = 1 . 0 , M e O H) ; F T - I R (n e a t) ~ 最大 : 3 3 3 6 , 2 9 6 7 , 1 7 5 1 , 1 6 9 7 , 1 6 1 5 , 1 4 8 6 , 1 3 6 5 , 1 2 1 9 , 1 1 7 0 , 1 0 8 6 , 1 0 4 1 , 1 0 1 5 , 9 7 4 , 9 1 9 , 8 6 5 , 8 2 8 , 8 0 0 , 7 7 3 , 7 0 1 c m ⁻¹ ;

¹H NMR (C D ₃ O D , 6 0 0

MHz) δ 8.10 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.73-3.55 (m, 1H), 2.27-2.17(m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.97-0.82 (m, 6H) ppm; ¹³C NMR: (C D ₃ O D , 1 5 0 M H z) δ = 1 7 1 . 9 , 1 6 9 . 6 , 1 6 5 . 1 , 1 5 6 . 4 , 1 5 0 . 9 , 1 2 2 . 7 , 7 7 . 8 , 6 9 . 6 , 5 1 . 0 , 3 6 . 5 , 3 2 . 4 , 2 6 . 8 , 1 8 . 8 , 1 7 . 6 , 1 6 . 6 ppm; HRMS calcd for C₁₇H₂₆N₂O₆S [M+Na]⁺ 409.1404 found 409.1412

【 0 3 2 3 】



(2 S , 4 R) - メチル 4 - (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メチルペンチル)チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (8 2) : 乾燥 D M F (0 . 5 m L) 中の 8 1 (2 0 m g , 0 . 0 5 m m o l) の攪拌溶液に、アミン 6 (2 6 . 8 m g , 0 . 1 0 m m o l) 、 E t ₃ N (0 . 0 4 m L , 0 . 3 1 m m o l) を添加し、0 の上記溶液に H A T U (6 0 m g , 0 . 1 6 m m o l) を添加した。混合物を 3 0 分間 0 で攪拌した後、4 時間 2 5 で攪拌した。反応混合物を H ₂ O (1 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (6 0 m L) で抽出した。有機層をブライン (1 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 1 0 ~ 4 0 % の E t O A c) によって精製して、無色油状の 8 2 (2 8 . 7 m g , 9 4 %) を得た。8 2 : R_f = 0 . 6 3 (シリカゲル、ヘキサン中 5 0 % の

10

20

30

40

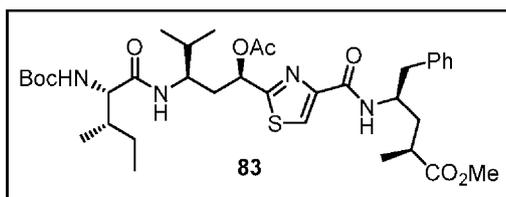
50

EtOAc); $[\alpha]_D^{25} = +16.6$ ($c = 0.89$, CHCl_3); FT-IR (neat): 3341, 3110, 2967, 2930, 1736, 1711, 1662, 1540, 1495, 1456, 1435, 1390, 1367, 1303, 1247, 1220, 1171, 1084, 1042, 1018, 974, 921, 867, 833, 774, 753, 702 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 10.8, 2.9$ Hz, 1H), 4.50-4.30 (m, 2H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.95 (dd, $J = 13.7, 5.9$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 13.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.01 (ddd, $J = 13.6, 9.5, 3.8$ Hz, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.75 (dt, $J = 12.9, 6.5$ Hz, 1H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.00-0.90 (m, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 176.6, 170.3, 170.0, 160.4, 155.6, 150.0, 137.6, 129.5, 128.4, 126.5, 123.3, 79.4, 69.6, 51.8, 51.4, 48.4, 41.2, 37.9, 37.7, 36.4, 32.7, 28.3, 20.8, 19.1, 17.7$ ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ $[M+\text{Na}]^+$ 612.2714 found 612.2697

10

【0324】



20

(2S, 4R)-メチル4-(2-(6S, 9R, 11R)-6-sec-ブチル-9-イソプロピル-2,2-ジメチル-4,7,13-トリオキソ-3,12-ジオキサ-5,8-ジアザテトラデカン-11-イル)チアゾール-4-カルボキシアミド)-2-メチル-5-フェニルペンタノエート(83): CH_2Cl_2 (2.0 mL)中の82 (17.8 mg, 0.03 mmol)の氷冷した攪拌溶液にトリフルオロ酢酸(0.40 mL)を添加し、反応混合物を25 に温めながら6時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、粗TFA-アンモニウム塩を得、これを更に精製することなく次の工程の反応に使用した。

【0325】

DMF (0.50 mL)中の前工程からの粗アンモニウム塩の攪拌した氷冷溶液に、 Et_3N (0.04 mL, 0.30 mmol)およびBoc-Ile-OH(8) (14.0 mg, 0.06 mmol)を添加した後、HATU (45.6 mg, 0.12 mmol)を添加した。反応混合物を30分間0 で攪拌した後、12時間25 で攪拌した。反応混合物をEtOAc (100 mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液(2 x 10 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中10-70%のEtOAc)によって精製して、白色非晶質固体の83 (19.4 mg, 2工程で収率92%)を得た。 $R_f = 0.43$ (シリカゲル、ヘキサン中50%のEtOAc); $[\alpha]_D^{25} = -0.47$ ($c = 0.855$, CHCl_3); FT-IR (neat) \sim 最大: 3303, 2965, 2934, 2877, 1738, 1682, 1648, 1536, 1492, 1456, 1368, 1314, 1292, 1228, 1171, 1084, 1044, 1021, 938, 867, 828, 781, 753, 701 cm^{-1} ;

30

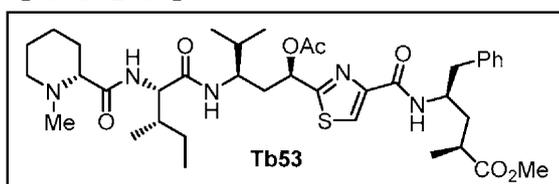
40

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H),

7.30–7.26 (m, 2H), 7.25–7.18 (m, 3H), 7.16 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 5.92 (dd, $J=10.7$, 2.8 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.44–4.36 (m, 1H), 4.15–4.07 (m, 1H), 3.85–3.75 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.97 (dd, $J=13.8$, 6.0 Hz, 1H), 2.88 (dd, $J=13.7$, 6.8 Hz, 1H), 2.67–2.55 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16–2.10 (m, 1H), 2.05–1.94 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.81 (dt, $J=19.1$, 6.5 Hz, 1H), 1.62 (ddd, $J=14.2$, 10.0, 4.3 Hz, 1H), 1.58–1.50 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.16 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.14–1.08 (m, 1H), 1.00–0.82 (m, 12H) ppm; ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta=176.6$, 171.7, 170.0, 169.9, 160.4, 156.1, 150.0, 137.6, 129.5, 128.4, 126.5, 123.3, 80.1, 69.7, 59.7, 51.7, 50.0, 48.5, 41.3, 37.8, 37.7, 36.4, 35.4, 32.2, 28.3, 24.7, 20.8, 19.1, 17.8, 17.6, 15.8, 11.0 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ [$M+\text{Na}$] $^+$ 725.3555 found 725.3553

10

【 0 3 2 6 】



(2S, 4R) - メチル 4 - (2 - ((1R, 3R) - 1 - アセトキシ - 4 - メチル - 3 - ((2S, 3S) - 3 - メチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) ペンタンアミド) ペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (Tb53) : CH_2Cl_2 (2.5 mL) 中の Fmoc 誘導体 83 (16.0 mg, 0.023 mmol) の氷冷した攪拌溶液にトリス (2 - アミノエチル) アミン (0.04 mL, 0.3 mmol) を添加した。反応混合物を 25 で 2 時間攪拌した後、酢酸エチル (5 mL) で希釈した。溶液を飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。そのようにして得た粗アミンを更に精製することなく次の工程に使用した。

20

【 0 3 2 7 】

0 の DMF (0.5 mL) 中の (D) - N - メチル - ピペコリン酸 10 (6.6 mg, 0.05 mmol) の氷冷した攪拌溶液に、HATU (26 mg, 0.07 mmol)、続いて上で得た粗アミン (10 mg, 0.02 mmol) および Et_3N (0.02 mL, 0.14 mmol) を添加し、反応混合物を 24 時間 25 で攪拌した。反応混合物を H_2O (2 mL) で希釈し、結果として得られた溶液を EtOAc (3 × 5 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (2 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 3–15% の MeOH) によって精製して、白色非晶質固体の類似体 Tb53 (14.1 mg, 2 工程について 85%) を得た。Tb53 : $R_f = 0.50$ (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 10% の MeOH) ; $[\alpha]_D^{25} = +4.64$ ($c = 0.69$, MeOH) ; FT - IR (neat) ~最大 : 3640, 3401, 2963, 2939, 2878, 1734, 1656, 1545, 1499, 1455, 1383, 1255, 1232, 1147, 1117, 1087, 1050, 1033, 842, 787, 741, 702 cm^{-1} ;

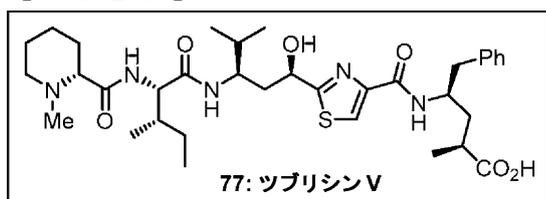
30

40

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 4H), 7.17 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.93 (dd, $J = 11.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.39 – 4.30 (m, 1H), 4.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.06 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.92 – 2.84 (m, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 – 2.20 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.09 – 2.03 (m, 1H), 1.99 (ddd, $J = 13.6, 9.8, 3.6$ Hz, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.83 – 1.77 (m, 2H), 1.72 (ddd, $J = 14.1, 10.4, 3.9$ Hz, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 3H), 1.41 – 1.34 (m, 1H), 1.26 – 1.17 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.97 – 0.73 (m, 9H) ppm; ^{13}C NMR: (CD_3OD , 150 MHz) $\delta = 176.3, 172.1, 171.7, 169.8, 169.7, 160.7, 148.8, 137.4, 128.4, 127.4, 125.5, 123.2, 69.2, 68.1, 57.4, 54.5, 50.3, 49.9, 48.3, 42.3, 40.4, 36.9, 36.1, 35.7, 35.5, 31.9, 29.3, 23.8, 23.7, 21.9, 18.8, 17.6, 16.4, 16.1, 14.3, 9.1$ ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M+\text{Na}$] $^+$ 750.3871 found 750.3860

10

【 0 3 2 8 】



(2S, 4R) - 4 - (2 - ((1R, 3R) - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 3 - ((2S, 3S) - 3 - メチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) ペンタンアミド) ペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタン酸 : ツブリシン V (77) : 乾燥 CH_2Cl_2 (1.0 mL) 中のメチルエステル Tb 53 (11 mg, 0.015 mmol) の攪拌溶液に 25 の Me_3SnOH (27 mg, 0.15 mmol) を添加した。反応混合物を 12 時間加熱還流させた。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。得られた粗ヒドロキシル酸をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 3 – 20 % の MeOH) によって精製して、白色非晶質固体のツブリシン V (77) (6.8 mg, 収率 68%) を得た。ツブリシン V : $R_f = 0.40$ (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 10 % の MeOH) ; [α] $_D^{25} = -6.49$ ($c = 0.185$, MeOH) ; IR (film) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3286, 2962, 2927, 2295, 1647, 1545, 1455, 1312, 1219, 1123, 1082, 771, 700, 663 cm^{-1} ;

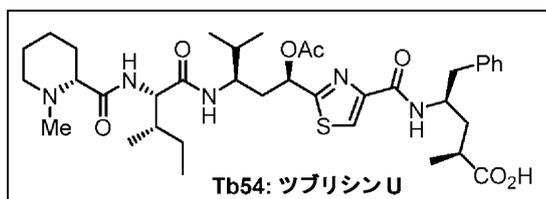
20

30

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.28-7.19 (m, 4H), 7.18-7.14 (m, 1H), 4.80 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 8.6, 5.6$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 14.6, 7.4$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.41 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.15 – 2.10 (m, 1H), 2.01 – 1.95 (m, 1H), 1.94 – 1.80 (m, 4H), 1.78 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.66 – 1.58 (m, 3H), 1.40 – 1.37 (m, 1H), 1.33 – 1.27 (m, 3H), 1.25 – 1.19 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.95 (dd, $J = 6.7, 3.1$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR: (CD_3OD , 150 MHz) $\delta = 177.3, 171.7, 171.4, 168.6, 161.2, 148.8, 137.5, 128.5, 127.3, 125.4, 122.4, 67.8, 66.7, 58.0, 54.2, 50.8, 48.8, 41.3, 40.2, 38.8, 37.2, 35.5, 31.8, 28.8, 28.5, 24.0, 22.5, 20.8, 17.6, 16.7, 16.7, 14.2, 9.2$ ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ [$M+\text{H}$] $^+$ 672.3789 found 672.3790

40

【 0 3 2 9 】



(2S, 4R) - 4 - (2 - ((1R, 3R) - 1 - アセトキシ - 4 - メチル - 3 - ((2S, 3S) - 3 - メチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) ペンタンアミド) ペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタン酸 : ツブリシンU (Tb54) : ピリジン (1.0 mL) 中の上で
 得たヒドロキシル酸 ツブリシンV (77) (5.0 mg、0.007 mmol) の氷冷
 した攪拌溶液に Ac₂O (0.5 mL) を滴加した。反応混合物を 12 時間 25 °C で攪拌
 した後、溶媒を減圧下で除去した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー
 (シリカゲル、CH₂Cl₂ 中 3 ~ 15% の MeOH) によって精製して、非晶質の無色
 固体のツブリシンU (Tb54)、(4.2 mg、収率 79%) を得た。ツブリシンU (Tb54) : R_f = 0.43 (シリカゲル、CH₂Cl₂ 中 10% の MeOH) ; [α]_D²⁵ = -5.0 (c = 0.10, MeOH) ; FT-IR (neat) ~最大 : 3
 287, 3028, 2960, 2928, 2855, 1748, 1649, 1544, 1
 496, 1463, 1370, 1312, 1221, 1144, 1087, 1034, 9
 43, 784, 735, 700 cm⁻¹ ;

10

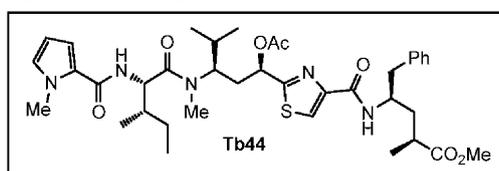
20

¹H NMR (600

MHz, CD₃OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.28-7.18 (m, 4H), 7.17-7.12 (m, 1H), 5.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H),
 4.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.09 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.92 (d, J =
 5.1 Hz, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12-2.09 (m, 1H), 2.02-1.96
 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.68 - 1.56 (m, 4H), 1.34-1.30 (m, 1H),
 1.23 - 1.19 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.97 - 0.80 (m, 9H) ppm; ¹³C NMR:
 (CD₃OD, 150 MHz) δ = 171.8, 169.8, 169.7, 160.7, 149.0, 137.7, 137.2, 128.4, 127.3, 125.3, 124.1, 123.0,
 69.3, 67.8, 57.6, 54.4, 50.0, 49.2, 42.2, 39.8, 36.1, 35.5, 31.8, 29.1, 28.9, 28.8, 23.9, 23.6, 21.7, 18.7, 17.5,
 17.0, 16.5, 14.3, 9.0 ppm; HRMS calcd for C₃₇H₅₅N₅O₇S [M+H]⁺ 714.3895 found 714.3901

30

【 0 3 3 0 】



メチル (2S, 4R) - 4 - (2 - ((1R, 3R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((2S, 3S) - N, 3 - ジメチル - 2 - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - カルボキシアミド) ペンタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2
 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (Tb44) : Tb53 の合成について記載した
 手順に従って、Fmoc 基をトリス (2 - アミノエチル) アミンの作用によって除去し、
 続いて N - Me - 2 - ピロールカルボン酸 84 とのカップリングを行い、オフホワイト色
 非晶質固体の類似体 Tb44 を得た (54 mg、2 工程について 74%) 。 Tb44 : R_f = 0.44 (シリカゲル、ヘキサン中 50% の EtOAc) ; [α]_D²⁵ = -19.0 (c = 1.25, MeOH) ; FT-IR (neat) ~最大 : 2966, 2876
 , 1736, 1630, 1540, 1492, 1435, 1371, 1285, 1220
 , 1170, 1095, 1054, 731, 702, 673 cm⁻¹ ;

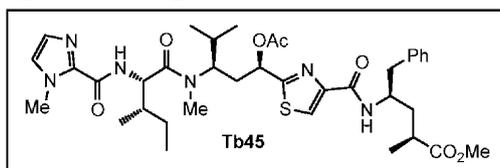
40

^1H NMR: (CD_3OD ,

600 MHz) δ = 8.08 (s, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 4H), 7.19 – 7.13 (m, 1H), 6.85 – 6.80 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 3.9, 1.7 Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 3.9, 2.6 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 11.3, 2.4 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.38 (ddd, J = 14.5, 11.3, 2.9 Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.74 (ddd, J = 14.3, 10.5, 4.0 Hz, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.33 – 1.17 (m, 2H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR: (CD_3OD , 150 MHz) δ = 176.3, 173.7, 169.83, 169.79, 161.8, 160.7, 148.8, 137.5, 128.5, 127.7, 127.4, 125.5, 124.3, 123.2, 112.4, 106.4, 69.3, 53.0, 50.3, 48.2, 47.6, 40.3, 36.8, 35.7, 35.6, 34.7, 33.7, 29.1, 23.7, 18.8, 18.5, 18.0, 16.1, 14.4, 9.3 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 746.3558 found 746.3564

10

【 0 3 3 1 】



メチル (2 S , 4 R) - 4 - (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((2 S , 3 S) - N , 3 - ジメチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキシアミド) ペンタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (T b 4 5) : T b 5 3 の合成について記載した手順に従って、F m o c 基をトリス (2 - アミノエチル) アミンの作用によって除去し、続いて N - M e - 2 - イミダゾールカルボン酸 8 5 とのカップリングを行い、オフホワイト色非晶質固体の類似体 T b 4 5 を得た (5 4 m g 、 2 工程について 7 4 %) 。 T b 4 5 : R_f = 0 . 3 3 (シリカゲル、ヘキサン中 5 0 % の E t O A c) ; [α] $_D^{22}$ = - 2 6 . 2 (c = 1 . 5 0 , M e O H) ; F T - I R (n e a t) ~ 最大 : 3 3 8 9 , 2 9 6 5 , 2 8 7 6 , 1 7 3 5 , 1 6 4 6 , 1 5 3 6 , 1 4 9 6 , 1 4 7 4 , 1 3 7 0 , 1 2 8 5 , 1 2 2 0 , 1 0 8 4 , 1 0 4 7 , 1 0 3 3 , 7 5 2 , 7 0 2 c m $^{-1}$;

20

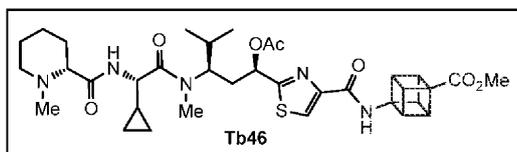
^1H NMR: (CD_3OD ,

600 MHz) δ = 8.08 (s, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 5H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 7.01 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 11.2, 2.5 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.95 – 2.83 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.38 (ddd, J = 14.6, 11.3, 2.9 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 15.3, 11.2 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.07 – 1.91 (m, 3H), 1.90 – 1.83 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.26 – 1.18 (m, 1H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (m, 6H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR: (CD_3OD , 150 MHz) δ = 176.8, 176.3, 172.8, 169.8, 160.7, 158.4, 148.8, 137.7, 137.5, 128.5, 127.4, 126.7, 125.53, 125.45, 123.2, 69.2, 53.1, 50.3, 48.2, 40.4, 36.8, 36.1, 35.7, 33.9, 33.7, 29.0, 23.1, 18.8, 18.5, 18.1, 16.1, 15.7, 14.5, 9.5 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 747.3510 found 747.3492

30

40

【 0 3 3 2 】



メチル (2 S , 4 R) - 4 - (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((S) - 2 - シクロプロピル - N - メチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) アセトアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - キュバン - 1 - カルボキシレート (T b 4 6) : 0 の乾燥 DMF (0 . 5 m L) 中の 6 2 (1 1 m g 、 0 . 0 2 m m o l) の攪拌溶液に、H A T U (3 8 m g 、 0 . 1 m m

50

ol)、続いてEt₃N(0.03 mL、0.2 mmol)を添加し、結果として得られた混合物を同じ温度で5分間攪拌した。次に、乾燥DMF(0.2 mL)中の29(30 mg、0.1 mmol)の溶液を添加し、温度を25 にゆっくりと上昇させながら16時間攪拌を続けた。反応混合物をH₂O(5 mL)で希釈し、結果として得られた溶液をEtOAc(3×10 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(5 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中05-20%のMeOH)によって精製して、白色非晶質固体のTb46(9.6 mg、70%)を得た。Tb46: R_f = 0.55(シリカゲル、CH₂Cl₂中10%のMeOH); [α]_D²⁵ = +6.38(c = 0.345, MeOH); FT-IR(neat): 2935, 1722, 1646, 1532, 1491, 1371, 1311, 1217, 1092, 1044, 749 cm⁻¹;

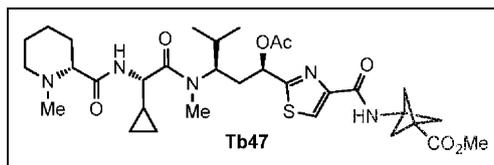
10

¹H NMR: (CD₃OD, 600 MHz) δ = 8.16 (s, 1H), 5.79 (dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H),

4.46 (s, 1H), 4.24 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 3H), 4.21 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 6.2, 4.0 Hz, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.95 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 14.8, 11.5, 3.3 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.14 – 2.09 (m, 1H), 1.88 – 1.82 (m, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 2H), 1.65 (dd, J = 18.3, 8.6 Hz, 1H), 1.61 – 1.53 (m, 1H), 1.36 – 1.30 (m, 1H), 1.23 – 1.15 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.71 – 0.64 (m, 1H), 0.63 – 0.57 (m, 1H), 0.53 (td, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 0.37 (td, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR: (CD₃OD, 150 MHz) δ = 173.1, 172.9, 172.5, 169.9, 169.8, 160.6, 148.7, 123.4, 68.9, 68.4, 66.2, 55.4, 54.7, 52.9, 50.1, 49.5, 47.6, 44.3, 42.6, 33.6, 29.4, 28.8, 24.1, 22.3, 18.8, 18.4, 18.2, 12.3, 2.4, 1.5 ppm; HRMS calcd for C₃₅H₄₇N₅O₇S [M+Na]⁺ 704.3088 found 704.3091

20

【 0 3 3 3 】



30

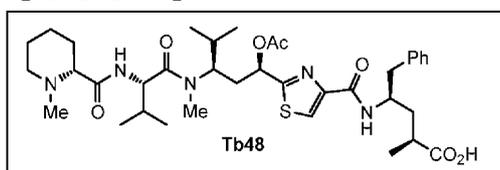
メチル3-(2-((1R, 3R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((S) - 2 - シクロプロピル - N - メチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) アセトアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - カルボキシレート (Tb47): 0 の乾燥DMF(0.5 mL)中の62(11 mg、0.02 mmol)の攪拌溶液に、HATU(38 mg、0.1 mmol)、続いてEt₃N(0.03 mL、0.2 mmol)を添加し、結果として得られた混合物を同じ温度で5分間攪拌した。次に、乾燥DMF(0.2 mL)中の29(25 mg、0.1 mmol)の溶液を添加し、温度を25 にゆっくりと上昇させながら16時間攪拌を続けた。反応混合物をH₂O(5 mL)で希釈し、結果として得られた溶液をEtOAc(3×10 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(5 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中05-20%のMeOH)によって精製して、非晶質固体のTb47(9.3 mg、72%)を得た。Tb47: R_f = 0.54(シリカゲル、CH₂Cl₂中10%のMeOH); [α]_D²⁵ = +9.58(c = 0.24, MeOH); FT-IR(neat): 3309, 2929, 1742, 1645, 1535, 1489, 1349, 1205, 1049 cm⁻¹;

40

^1H NMR: (CD_3OD , 600 MHz) δ = 8.15 (s, 1H), 5.77 (dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.21 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.93 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 6H), 2.42 – 2.37 (m, 1H), 2.26 (dd, J = 21.6, 8.9 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.11 – 2.06 (m, 1H), 1.86 – 1.81 (m, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 2H), 1.67 – 1.62 (m, 1H), 1.61 – 1.54 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.19 (ddd, J = 13.3, 8.3, 4.2 Hz, 1H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.70 – 0.65 (m, 1H), 0.62 – 0.57 (m, 1H), 0.52 (td, J = 9.9, 5.0 Hz, 1H), 0.36 (td, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR: (CD_3OD , 150 MHz) δ = 173.2, 172.9, 169.8, 169.7, 169.6, 161.6, 148.8, 123.5, 68.8, 68.4, 54.6, 53.4, 52.8, 50.3, 47.5, 44.7, 42.5, 35.2, 33.5, 29.4, 28.7, 24.1, 22.3, 18.8, 18.3, 18.2, 12.3, 2.3, 1.4 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M+\text{Na}$] $^+$ 668.3088 found 668.3081

10

【 0 3 3 4 】



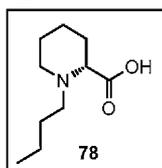
(2S, 4R) - 4 - (2 - ((1R, 3R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((S) - N, 3 - ジメチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) ブタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタン酸 (Tb48) : Tb54 の合成について記載した手順に従って、メチルエステルおよび OAc を水酸化トリメチルスズの作用によって除去し、続いて無水酢酸による再アセチル化を行って、オフホワイト色非晶質固体の酸類似体 Tb48 を得た (12 mg、2 工程について 50%)。Tb48 : R_f = 0.33 (シリカゲル、ヘキサノール 50% の EtOAc) ; $[\alpha]_D^{25} = -6.9$ (c = 0.75, MeOH) ; FT-IR (neat) \sim 最大 : 2962, 2303, 1752, 1642, 1543, 1496, 1408, 1370, 1221, 1087, 1034, 749, 704 cm^{-1} ; ^1H NMR: (CD_3OD , 600 MHz) δ = 8.08 (s, 1H), 7.25-7.22 (m,

20

4H), 7.18-7.14 (m, 1H), 5.73 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.41-4.32 (m, 2H), 3.14-3.11 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.95 – 2.88 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.46 – 2.41 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.37 – 2.33 (m, 1H), 2.28 (dd, J = 25.0, 12.7 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.12 – 2.06 (m, 1H), 2.00 (ddd, J = 13.5, 9.7, 3.9 Hz, 1H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.81 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 3H), 1.45 – 1.36 (m, 1H), 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (m, 6H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR: (CD_3OD , 150 MHz) δ = 181.6, 173.0, 172.9, 169.8, 169.5, 160.7, 149.1, 137.8, 128.6, 127.2, 125.3, 122.9, 69.2, 68.3, 54.6, 54.0, 49.4, 42.6, 39.8, 38.2, 37.8, 33.5, 29.5, 29.4, 29.0, 24.0, 22.1, 18.8, 18.5, 18.4, 18.3, 17.2, 16.5 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M+\text{H}$] $^+$ 714.3895 found 714.3871

30

【 0 3 3 5 】



40

(R) - 1 - ブチルピペリジン - 2 - カルボン酸 (78) : 無水メタノール (3 mL) 中の D - ピペコリン酸 78a (200 mg、1.5 mmol) の攪拌溶液に、アルゴン条件下で、10% の Pd/C (50 mg)、続いてシクロプロパンカルボキシアリデヒド (0.12 mL、1.7 mmol) を 25 で添加した。アルゴンバルーンを水素で置き、更にアリデヒド (0.06 mL、0.08 mmol) を添加し、反応混合物を 25 で 20 時間攪拌した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、メタノールで洗浄し、減圧

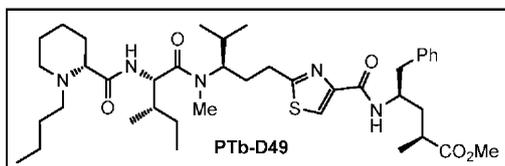
50

下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、 CH_2Cl_2 中520%の MeOH ）によって精製して、白色固体の酸78（11.4mg、86%）を得た。78： $R_f = 0.5$ （シリカゲル、 CH_2Cl_2 中15%の MeOH ）；

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 4.07$ (s, 1H), 3.58 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.37 – 3.25 (m, 1H), 3.25 – 3.13 (m, 1H), 2.81 (td, $J = 12.7, 12.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.61 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.16 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 1.90 – 1.71 (m, 3H), 1.68 – 1.58 (m, 3H), 1.39 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.31 – 1.17 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 171.0, 68.0, 55.7, 51.3, 28.0, 25.4, 22.4, 21.6, 19.8, 13.2$; HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ [$M+H^+$] 186.1494 found 186.1489

10

【0336】



メチル（2*S*, 4*R*）- 4 - （2 - （*R*）- 3 - （（2*S*, 3*S*）- 2 - （（*R*）- 1 - ブチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド）- *N*, 3 - ジメチルペンタンアミド）- 4 - メチルペンチル）チアゾール - 4 - カルボキシアミド）- 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート（PTb-D49）： CH_2Cl_2 （1 mL）中のFmoc誘導体16（15 mg、0.02 mmol）の氷冷した攪拌溶液にトリス（2 - アミノエチル）アミン（0.04 mL、0.3 mmol）を添加した。反応混合物を25で2時間攪拌した後、酢酸エチル（5 mL）で希釈した。溶液を飽和 NaHCO_3 水溶液（5 mL）およびブライン（5 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。そのようにして得た粗アミン（10 mg、定量的）を更に精製することなく次の工程に使用した。

20

【0337】

0のDMF（0.5 mL）中の（*R*）- 1 - ブチルピペリジン - 2 - カルボン酸79（10 mg、0.05 mmol）の氷冷した攪拌溶液に、HATU（21 mg、0.05 mmol）、続いて上で得た粗アミン（10 mg、0.02 mmol）および Et_3N （0.01 mL、0.11 mmol）を添加し、反応混合物を24時間25で攪拌した。反応混合物を H_2O （2 mL）で希釈し、結果として得られた溶液を EtOAc （3 × 5 mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO_3 水溶液（2 mL）およびブライン（5 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、 CH_2Cl_2 中315%の MeOH ）によって精製して、無色油状の類似体PTb-D49（11.4 mg、82%）を得た。PTb-D49： $R_f = 0.4$ （シリカゲル、 CH_2Cl_2 中10%の MeOH ）； $[\alpha]_D^{22} = +10.8$ （ $c = 1.0$, CHCl_3 ）；FT-IR（neat）

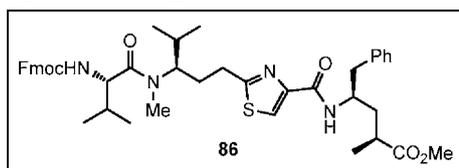
30

~最大：3292, 2958, 2928, 2873, 1735, 1671, 1636, 1541, 1497, 1460, 1260, 1198, 1096, 700 cm^{-1} ； $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 7.88$ (s, 1H), 7.36 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 5H), 4.78 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.47 – 4.33 (m, 2H), 3.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 3.07 (dt, $J = 12.4, 3.9$ Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.97 (dd, $J = 13.8, 6.6$ Hz, 1H), 2.91 – 2.78 (m, 3H), 2.71 (dd, $J = 10.3, 3.6$ Hz, 1H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 2.16 – 2.08 (m, 2H), 2.04 (ddd, $J = 13.9, 9.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.94 (td, $J = 11.6, 2.7$ Hz, 1H), 1.89 – 1.50 (m, 9H), 1.41 (ddt, $J = 17.1, 12.9, 5.8$ Hz, 3H), 1.27 (dt, $J = 24.3, 7.5$ Hz, 4H), 1.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.97 (dd, $J = 6.7, 5.3$ Hz, 6H), 0.90 (td, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 6H), 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 176.6, 174.8, 173.1, 169.6, 160.7, 149.8, 137.8, 129.5, 128.3, 126.4, 122.3, 68.0, 57.2, 53.1, 51.7, 51.4, 48.6, 41.2, 38.2, 37.4, 36.5, 30.2, 30.1, 29.8, 29.7, 29.4, 24.7, 24.6, 23.4, 20.6, 20.1, 19.6, 17.9, 16.5, 15.8, 14.1, 11.3, 11.1$; HRMS calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{63}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 748.4448 found 748.4437

40

50

【 0 3 3 8 】



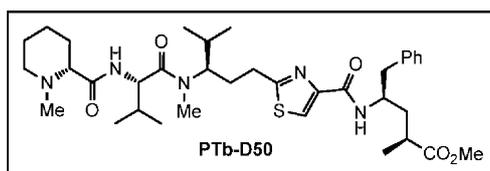
メチル(2*S*, 4*R*)-4-(2-((*R*)-3-((*S*)-2-(((9*H*-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-*N*, 3-ジメチルブタンアミド)-4-メチルペンチル)チアゾール-4-カルボキシアミド)-2-メチル-5-フェニルペンタノエート(86): CH_2Cl_2 (2 mL) 中の15 (40 mg、0.15 mmol) の氷冷した攪拌溶液にトリフルオロ酢酸(0.25 mL、3.31 mmol) を添加し、反応混合物を25 に温めながら2時間攪拌した。揮発性成分の減圧下での蒸発により、粗TFA-アンモニウム塩(38 mg、定量的)を得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【 0 3 3 9 】

DMF (0.5 mL) 中の前工程からの粗アンモニウム塩および *i*-Pr₂NEt (0.1 mL、0.51 mmol) の攪拌した氷冷溶液にDMF (0.2 mL) 中の86a (255 mg、0.722 mmol) の溶液を滴加し、25 で18時間攪拌し続けた。反応混合物を酢酸エチル(5 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(5 mL) およびブライン(5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中10-70%のEtOAc)によって精製して、白色非晶質固体の純粋なトリペプチド86(53 mg、95%)を得た。77: R_f = 0.3 (シリカゲル、ヘキサン中50%のEtOAc); [α]_D²² = -12.4 (c = 1.0, CHCl₃); FT-IR (neat) ~最大: 3300, 2962, 2926, 1721, 1638, 1541, 1495, 1451, 1296, 1235, 1085, 1029, 758, 741, 701 cm⁻¹;

¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.39 (q, *J* = 8.3, 7.9 Hz, 2H), 7.31 (dt, *J* = 15.0, 8.5 Hz, 4H), 7.24 – 7.12 (m, 4H), 5.55 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 9.4, 6.2 Hz, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 3H), 4.30 – 4.16 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.94 – 2.74 (m, 3H), 2.72 – 2.56 (m, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.68 – 1.55 (m, 3H), 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.00 – 0.89 (m, 6H), 0.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 176.6, 173.1, 169.5, 160.6, 156.5, 149.8, 143.9, 141.3, 137.8, 129.5, 128.3, 127.7, 127.0, 126.4, 125.1, 122.3, 120.0, 67.0, 58.8, 56.4, 51.7, 48.6, 47.2, 41.2, 38.1, 36.5, 31.2, 30.2, 30.0, 29.3, 20.4, 20.1, 19.8, 19.7, 17.8, 17.3; HRMS calcd for C₄₄H₅₄N₄O₆S [M+Na⁺] 789.3662 found 789.3631

【 0 3 4 0 】



メチル(2*S*, 4*R*)-4-(2-((*R*)-3-((*S*)-*N*, 3-ジメチル-2-((*R*)-1-メチルピペリジン-2-カルボキシアミド)ブタンアミド)-4-メチルペンチル)チアゾール-4-カルボキシアミド)-2-メチル-5-フェニルペンタノエート(PTb-D50): CH_2Cl_2 (1 mL) 中のFmoc誘導体86(15 mg、0.02 mmol) の氷冷した攪拌溶液にトリス(2-アミノエチル)アミン(0.04 mL、0.3 mmol) を添加した。反応混合物を25 で2時間攪拌した後、酢酸エチル(5 mL) で希釈した。溶液を飽和NaHCO₃水溶液(5 mL) およびブライン(5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。そのようにして得た粗アミン(10 mg、定量的)を更に精製することなく次の工程に使用した。

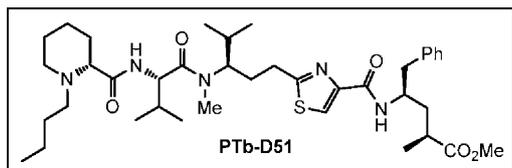
【 0 3 4 1 】

0 の DMF (0 . 5 m l) 中の N - メチル - (D) - ピペコリン酸 1 0 (8 m g 、 0 . 0 5 m m o l) の氷冷した攪拌溶液に、H A T U (2 1 m g 、 0 . 0 5 m m o l) 、 続いて上で得た粗アミン (1 0 m g 、 0 . 0 2 m m o l) および E t ₃ N (0 . 0 1 m l 、 0 . 1 1 m m o l) を添加し、反応混合物を 2 4 時間 2 5 ° で攪拌した。反応混合物を H₂O (2 m l) で希釈し、結果として得られた溶液を E t O A c (3 × 5 m l) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を飽和 N a H C O₃ 水溶液 (2 m l) およびブライン (5 m l) で洗浄し、N a₂S O₄ 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、C H₂C l₂ 中 3 - 1 5 % の M e O H) によって精製して、無色油状の類似体 P T b - D 5 0 (1 0 . 6 m g 、 8 1 %) を得た。P T b - D 5 0 : R_f = 0 . 5 (シリカゲル、C H₂C l₂ 中 1 0 % の M e O H) ; [α]_D²⁵ = + 1 0 . 8 (c = 1 . 0 , C H C l₃) ; F T - I R (n e a t) ~ 最大 : 3 3 0 0 , 2 9 2 6 , 2 8 5 3 , 1 7 3 5 , 1 6 7 0 , 1 6 3 6 , 1 5 4 1 , 1 4 9 7 , 1 3 7 0 , 1 2 6 0 , 1 1 9 8 , 1 1 6 9 , 1 0 3 3 , 7 4 5 , 7 0 0 c m⁻¹ ; ¹H NMR: (C D C l₃, 6 0 0 M H z) δ = 7.87 (s, 1H), 7.40 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J=2.1 Hz, 3H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.13 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.40 (tdd, J=10.2, 7.0, 4.2 Hz, 2H), 3.63 (d, J=10.0 Hz, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.97 (q, J=9.0, 8.0 Hz, 1H), 2.89 (dq, J=16.2, 9.8, 7.5 Hz, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.53 - 2.47 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (dddd, J=39.1, 21.0, 9.7, 4.5 Hz, 4H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.62 (ddd, J=14.2, 9.9, 4.5 Hz, 3H), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.40 - 1.33 (m, 1H), 1.23 - 1.14 (m, 3H), 1.04 - 0.93 (m, 9H), 0.79 (d, J=6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR: (C D C l₃, 1 5 0 M H z) δ = 176.6, 174.4, 173.1, 169.5, 160.7, 149.9, 137.9, 129.5, 128.3, 126.4, 122.2, 69.7, 58.5, 55.4, 54.1, 51.7, 48.6, 45.0, 41.2, 38.2, 36.5, 30.9, 30.5, 30.2, 30.0, 29.7, 29.4, 25.1, 23.3, 20.1, 19.9, 19.6, 18.2, 17.9; HRMS calcd for C₃₆H₅₅N₅O₅S [M+H⁺] 670.4002 found 670.3997

10

20

【 0 3 4 2 】



30

メチル (2 S , 4 R) - 4 - (2 - ((R) - 3 - ((S) - 2 - ((R) - 1 - ブチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) - N , 3 - ジメチルブタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (P T b - D 5 1) : C H₂C l₂ (1 m l) 中の F m o c 誘導体 8 6 (1 5 m g 、 0 . 0 2 m m o l) の氷冷した攪拌溶液にトリス (2 - アミノエチル) アミン (0 . 0 4 m l 、 0 . 3 m m o l) を添加した。反応混合物を 2 5 ° で 2 時間攪拌した後、酢酸エチル (5 m l) で希釈した。溶液を飽和 N a H C O₃ 水溶液 (5 m l) およびブライン (5 m l) で洗浄し、N a₂S O₄ 上で乾燥し、濃縮した。そのようにして得た粗アミン (1 0 m g 、 定量的) を更に精製することなく次の工程に使用した。

40

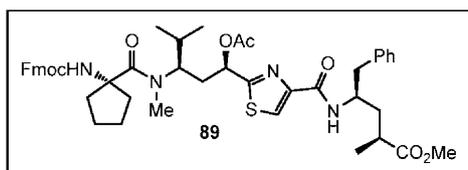
【 0 3 4 3 】

0 の DMF (0 . 5 m l) 中の (R) - 1 - ブチルピペリジン - 2 - カルボン酸 7 8 (1 0 m g 、 0 . 0 5 m m o l) の氷冷した攪拌溶液に、H A T U (2 1 m g 、 0 . 0 5 m m o l) 、 続いて上で得た粗アミン (1 0 m g 、 0 . 0 2 m m o l) および E t ₃ N (0 . 0 1 m l 、 0 . 1 1 m m o l) を添加し、反応混合物を 2 4 時間 2 5 ° で攪拌した。反応混合物を H₂O (2 m l) で希釈し、結果として得られた溶液を E t O A c (3 × 5 m l) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を飽和 N a H C O₃ 水溶液 (2 m l) およびブライン (5 m l) で洗浄し、N a₂S O₄ 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、C H₂C l₂ 中 3 - 1 5 % の M e O H) によって精製して、無色油状の類似体 P T b - D 5 1 (1 0 . 6 m g 、 7 6 %

50

を得た。PTb-D51: $R_f = 0.5$ (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 10% の MeOH); $[\alpha]_D^{25} = +12.2$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); FT-IR (neat) \sim 最大: 3298, 2958, 2928, 2857, 1735, 1671, 1636, 1542, 1497, 1260, 1169, 1094, 744, 700 cm^{-1} ; 1H NMR: ($CDCl_3$, 600 MHz) $\delta = 7.88$ (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.25–7.17 (m, 5H), 4.75 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.47–4.31 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.08 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.00–2.93 (m, 1H), 2.89 (dd, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 2.85–2.81 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.73 (dd, $J = 10.4, 3.7$ Hz, 1H), 2.66–2.56 (m, 2H), 2.21–1.90 (m, 6H), 1.89–1.50 (m, 8H), 1.43 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.37–1.22 (m, 3H), 1.16 (dd, $J = 7.2, 3.4$ Hz, 3H), 1.04–0.94 (m, 9H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR: ($CDCl_3$, 150 MHz) $\delta = 176.6, 174.8, 173.2, 169.6, 160.7, 149.9, 137.8, 129.5, 128.3, 126.4, 122.3, 67.9, 57.0, 54.1, 51.7, 51.3, 48.6, 41.2, 38.6, 38.2, 36.5, 31.0, 30.2, 30.1, 29.7, 29.6, 29.4, 24.5, 23.4, 20.7, 20.4, 20.1, 19.8, 19.6, 18.2, 17.9, 14.1$; HRMS calcd for $C_{36}H_{55}N_5O_5S$ [$M+Na^+$] 734.4291 found 734.4298
【0344】

10



メチル (2S, 4R) - 4 - (2 - ((1R, 3R) - 3 - (1 - ((9H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - N - メチルシクロペンタン - 1 - カルボキシアミド) - 1 - アセトキシ - 4 - メチルペンチル)チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (89): 化合物 9 の合成について記載した手順に従って、Boc 基を TFA の作用によって除去し、続いて結果として得られたアミンの化合物 88 とのカップリングを行い、オフホワイト色非晶質固体の化合物 89 (20 mg、2 工程について 56%) を得た。89: $R_f = 0.33$ (シリカゲル、ヘキサン中 50% の EtOAc); $[\alpha]_D^{25} = +19.5$ ($c = 0.21$, $CHCl_3$); FT-IR (neat) \sim 最大: 3312, 2960, 2874, 1732, 1644, 1541, 1495, 1451, 1370, 1224, 1087, 1047, 741, 702 cm^{-1} ;

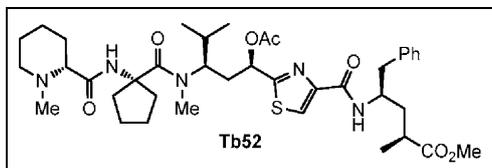
20

30

1H NMR: ($CDCl_3$, 600 MHz) $\delta = 8.02$ (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.4, 3.9$ Hz, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 16.3, 7.9$ Hz, 2H), 7.32–7.26 (m, 3H), 7.22–7.16 (m, 3H), 7.12–7.06 (m, 1H), 5.83–5.75 (m, 1H), 5.20–5.14 (s, 1H), 4.50–4.42 (m, 2H), 4.41–4.35 (m, 1H), 4.20 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.86–2.82 (m, 1H), 2.60–2.53 (m, 1H), 2.38–2.27 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.15–2.11 (m, 1H), 2.00–1.93 (m, 1H), 1.85–1.77 (m, 2H), 1.72–1.67 (m, 2H), 1.63–1.54 (m, 6H), 1.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR: ($CDCl_3$, 150 MHz) $\delta = 176.6, 172.8, 170.9, 170.3, 160.4, 154.4, 150.0, 143.9, 141.4, 137.6, 129.6, 128.4, 127.7, 127.0, 126.5, 125.0, 123.4, 120.0, 99.8, 69.1, 67.7, 66.1, 51.8, 48.3, 47.4, 41.0, 37.6, 36.4, 34.8, 29.9, 24.5, 24.4, 21.0, 20.3, 19.8, 17.7$ ppm; HRMS calcd for $C_{47}H_{56}N_4O_8S$ [$M+Na^+$] 859.3711 found 859.3694

40

【0345】



メチル (2S, 4R) - 4 - (2 - ((1R, 3R) - 1 - アセトキシ - 4 - メチル - 3 - (N - メチル - 1 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド)シクロペンタン - 1 - カルボキシアミド)ペンチル)チアゾール - 4 - カルボキシアミド) -

50

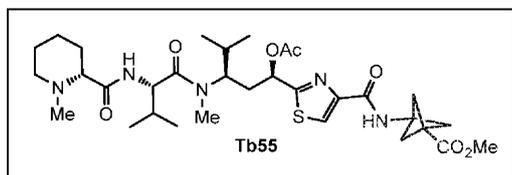
2 - メチル - 5 - フェニルペンタノエート (Tb52) : Tb53の合成について記載した手順に従って、Fmoc基をトリス(2 - アミノエチル)アミンの作用によって除去し、続いて結果として得られたアミンのN - メチル - (D) - ピペコリン酸(10)とのカップリングを行い、オフホワイト色非晶質固体の類似体Tb52を得た(3.0mg、2工程について69%)。Tb52: $R_f = 0.35$ (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中10%のMeOH); $[\alpha]_D^{22} = +2.3$ ($c = 0.13$, $CHCl_3$); FT - IR (neat) \sim 最大: 3381, 3186, 2956, 2930, 2873, 1736, 1676, 1640, 1542, 1492, 1453, 1401, 1370, 1258, 1222, 1169, 1086, 1046, 933, 751, 701, 659 cm^{-1} ;

10

1H NMR: (CD_3OD , 600 MHz) $\delta = 8.08$ (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 4H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 5.75-5.70 (m, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 3.76 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.88 (ddd, $J = 25.5, 13.6, 6.9$ Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 3H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.13 - 2.10 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 4H), 1.83 - 1.69 (m, 6H), 1.62 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.15 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR: (CD_3OD , 150 MHz) $\delta = 176.3, 170.2, 170.1, 166.0, 160.8, 156.7, 148.8, 137.5, 128.4, 127.4, 125.5, 123.1, 66.9, 54.3, 50.3, 48.3, 41.0, 40.3, 36.9, 36.7, 35.7, 35.1, 33.6, 28.7, 28.6, 28.1, 23.2, 23.0, 22.0, 20.4, 18.9, 18.8, 18.7, 16.1$ ppm; HRMS calcd for $C_{39}H_{57}N_5O_7S$ [$M+Na$] $^+$ 762.3871 found 762.3855

20

【 0 3 4 6 】



メチル3 - (2 - ((1R, 3R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((S) - N, 3 - ジメチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド)ブタンアミド) - 4 - メチルペンチル)チアゾール - 4 - カルボキシアミド)ピシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - カルボキシレート (Tb55) : 乾燥DMF(0.4mL)中の酸74(5mg、0.01mmol)の攪拌溶液に、25のDMF(0.1mL)中、HATU(4.3mg、0.012mmol)、続いてアミン30(1.6mg、0.012mmol)およびEt₃N(0.003mL、0.024mmol)の溶液を添加し、同じ温度で18時間攪拌し続けた。反応混合物をH₂O(5mL)で希釈し、結果として得られた溶液をEtOAc(3×10mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(2×5mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、 CH_2Cl_2 中3% - 15%のMeOH)によって精製して、薄黄色非晶質固体の類似体Tb55(10.6mg、75%)を得た。Tb55: $R_f = 0.4$ (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中10%のMeOH); $[\alpha]_D^{22} = +12.2$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); FT - IR \sim 最大 (neat): 2924, 2853, 1742, 1674, 1644, 1533, 1489, 1349, 1204, 1049, 754;

30

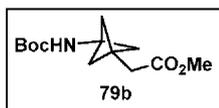
40

1H NMR: ($CDCl_3$, 600 MHz) $\delta = 8.04$ (s, 1H), 7.65 (s, 1H),

5.68 (dd, $J = 11.2, 2.8$ Hz, 1H), 4.74 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.38 - 2.30 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 42.2$ Hz, 6H), 1.43 - 1.15 (m, 2H), 1.01 (dd, $J = 6.7, 1.7$ Hz, 6H), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR: ($CDCl_3$, 150 MHz) $\delta = 173.4, 170.1, 170.0, 169.9, 161.1, 149.8, 123.7, 69.7, 69.5, 55.4, 54.9, 54.6, 53.7, 51.8, 51.7, 45.7, 44.9, 36.2, 34.9, 30.7, 30.5, 30.0, 29.7, 25.1, 23.2, 20.8, 20.1, 20.0, 19.6, 17.9$; HRMS calcd for $C_{32}H_{49}N_5O_7S$ [$M+Na$] $^+$ 670.3250 found 670.3241

50

【 0 3 4 7 】



メチル 2 - (3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) アセテート (7 9 b) : - 2 0 の T H F (1 m L) 中の 3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボン酸 2 2 (1 0 m g , 0 . 0 4 m m o l) および E t ₃ N (0 . 0 0 6 m L) の攪拌溶液にイソブチルクロロホルメート (0 . 0 0 6 m L , 0 . 0 5 m m o l) を添加した。同じ温度で 3 0 分間攪拌した後、沈殿した E t ₃ N H ⁺ C l ⁻ を濾過して取り除いた。アセトニトリル (0 . 5 m L) および T M S C H N ₂ (ヘキサン中 2 M , 0 . 0 4 m L , 0 . 0 8 m m o l) を - 2 0 で濾液に添加し、混合物を 1 8 時間攪拌し、温度を徐々に室温に上昇させた。次に、ジエチルエーテル (5 m L) を添加し、混合物を 1 0 % の水性クエン酸および飽和 N a H C O ₃ で抽出した。組み合わせ有機抽出物を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 1 0 - 8 0 % の E t O A c) によって精製して、黄味を帯びた固体のジアゾケトン 7 9 a (定量的収率) を得た。7 9 a : R _f = 0 . 3 (シリカゲル、ヘキサン中 5 0 % の E t O A c) ;

¹H NMR: (CDCl₃,

600 MHz) δ = 5.29 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.44 (s, 9H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 190.7,

154.7, 79.9, 54.0, 53.4, 45.3, 40.4, 28.4

【 0 3 4 8 】

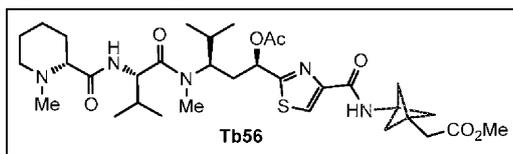
上で得たジアゾケトン 7 9 a を M e O H (0 . 6 m L) 中に懸濁させ、E t ₃ N (0 . 2 m L) 中の安息香酸銀 (2 m g , 0 . 0 1 m m o l) の溶液を、混合物を超音波槽中で超音波処理しながら徐々に添加した。反応は、室温にて 3 0 分で完了した。メタノールを蒸発させ、残渣を E t O A c (5 m L) 中に溶解し、飽和水性 N a H C O ₃ で抽出した。組み合わせ有機抽出物を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 1 0 - 5 0 % の E t O A c) によって精製して、黄味を帯びた固体の純粋な増炭エステル 7 9 b (7 . 6 m g , 6 8 %) を得た。7 9 b : R _f = 0 . 4 (シリカゲル、ヘキサン中 3 0 % の E t O A c) ; F T - I R ~ 最大 (n e a t) : 3 3 5 9 , 2 9 7 7 , 2 9 1 8 , 1 7 0 5 , 1 5 0 2 , 1 3 6 6 , 1 2 7 1 , 1 2 5 3 , 1 2 0 4 , 1 1 7 2 , 1 1 5 4 , 1 0 1 5 , 7 8 1 ;

¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ =

4.92 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.58 (s, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.44 (s, 9H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 171.8,

118.9, 53.5, 51.5, 45.8, 35.6, 32.9, 28.4

【 0 3 4 9 】



メチル 2 - (3 - (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((S) - N , 3 - ジメチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) ブタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) (T b 5 6) : 0 の C H ₂ C l ₂ (0 . 5 m L) 中のカルバメート 7 9 b (1 2 m g , 0 . 0 5 m m o l) の攪拌溶液に T F A (0 . 1 6 m L , 2 . 1 m m o l) を添加し、温度を 2 5 に徐々に上昇させながら、混合物を 3 0 分間攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させて、粗アミン 7 9 (1 0 m g , 定量的) を得、これを更に

精製することなく次の工程で使用した。

【 0 3 5 0 】

乾燥 DMF (0 . 4 m L) 中の酸 7 4 (5 m g , 0 . 0 1 m m o l) の攪拌溶液に 0 の H A T U (5 m g , 0 . 0 1 2 m m o l) および E t ₃ N (0 . 0 0 3 m L , 0 . 0 2 4 m m o l) を添加し、反応混合物を 2 5 °C で 3 0 分間攪拌した。次に、乾燥 DMF (0 . 2 m L) 中のこれまでに合成したアミン 7 9 (2 m g , 0 . 0 1 2 m m o l) の溶液を添加し、1 8 時間同じ温度で攪拌し続けた。反応混合物を H₂O (5 m L) で希釈し、結果として得られた溶液を E t O A c (3 × 1 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (5 m L) で洗浄し、N a₂ S O₄ 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。結果として得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、C H₂ C l₂ 中 2 ~ 1 5 % の M e O H) を使用して精製して、無色非晶質固体の類似体 T b 5 6 (5 m g , 7 9 %) を得た。T b 5 6 : R_f = 0 . 4 (シリカゲル、C H₂ C l₂ 中 1 0 % の M e O H) ; [α]_D²⁵ = + 1 1 . 2 (c = 1 . 0 , C H C l₃) ; F T - I R (n e a t) ~ 最大 : 2 9 2 2 , 2 8 5 1 , 1 7 4 1 , 1 6 7 1 , 1 6 4 4 , 1 5 3 5 , 1 4 8 9 , 1 4 6 6 , 1 3 7 1 , 1 2 5 9 , 1 2 2 0 , 1 0 4 6 , 9 3 4 c m⁻¹ ;

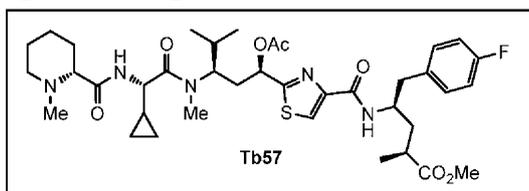
¹H NMR: (C D C l₃ , 6 0 0 M H z) δ = 8.02 (s , 1 H) , 7.58 (s , 1 H) , 7.08 (s , 1 H) , 5.67 (dd , J =

11.4, 2.6 Hz, 1H), 4.74 (s , 1 H) , 4.53 (s , 1 H) , 3.69 (s , 3 H) , 3.02 (s , 3 H) , 2.90 (d , J = 11.3 Hz, 1 H) , 2.64 (s , 2 H) , 2.53 (s , 1 H) , 2.33 (ddd , J = 14.8, 11.3, 3.2 Hz, 1 H) , 2.24 (s , 3 H) , 2.20 (s , 6 H) , 2.16 (s , 3 H) , 2.03 (d , J = 34.2 Hz, 2 H) , 1.61 (d , J = 10.9 Hz, 6 H) , 1.23 (d , J = 27.9 Hz, 2 H) , 1.06 - 0.95 (m , 9 H) , 0.79 (d , J = 6.6 Hz, 3 H) ;

¹³C NMR: (C D C l₃ , 1 5 0 M H z) δ = 173.4, 171.7, 170.1, 170.0, 160.9, 150.2, 123.5, 69.7, 69.5, 55.4, 53.9, 53.7, 51.5, 45.9, 45.0, 35.6, 34.8, 34.0, 30.7, 30.5, 30.0, 29.7, 25.1, 23.3, 22.7, 20.8, 20.2, 20.0, 19.6, 17.9 ppm;

HRMS calcd for C₃₃H₅₁N₅O₇S [M + N a ⁺] 684.3407 found 684.3404

【 0 3 5 1 】

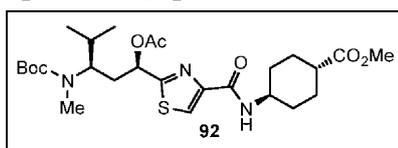


メチル (2 S , 4 R) - 4 - (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((S) - 2 - シクロプロピル - N - メチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) アセトアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルペンタノエート (T b 5 7) : 乾燥 DM F (0 . 5 m L) 中の酸 6 2 (1 0 m g , 0 . 0 1 9 m m o l) の攪拌溶液に、2 5 °C の DM F (0 . 1 m L) 中、H A T U (3 5 m g , 0 . 0 9 m m o l) 、続いてフルオロ化合物 7 5 (2 2 m g , 0 . 0 9 m m o l) および E t ₃ N (0 . 0 5 m L , 0 . 2 m m o l) の溶液を添加し、同じ温度で 1 6 時間攪拌し続けた。反応混合物を H₂O (5 m L) で希釈し、結果として得られた溶液を E t O A c (3 × 1 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (2 × 5 m L) で洗浄し、N a₂ S O₄ 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、C H₂ C l₂ 中 3 % ~ 1 5 % の M e O H) によって精製して、無色油状の類似体 T b 5 7 (1 0 . 6 m g , 7 5 %) を得た。T b 5 7 : R_f = 0 . 4 (シリカゲル、C H₂ C l₂ 中 1 0 % の M e O H) ; [α]_D²⁵ = + 2 6 . 6 (c = 1 . 0 , C H C l₃) ; F T - I R ~ 最大 (n e a t) : 2 9 3 9 , 1 7 3 5 , 1 6 4 5 , 1 5 4 2 , 1 5 0 9 , 1 2 2 2 , 1 1 6 0 , 8 4 4 , 7 5 4 c m⁻¹ ;

^1H NMR: (CDCl_3 , 600 MHz) δ = 8.02 (s, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 8.7, 2.7 Hz, 2H), 5.74 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.97 – 2.79 (m, 4H), 2.59 (dddd, J = 32.2, 14.5, 7.0, 3.8 Hz, 3H), 2.38 (ddd, J = 15.0, 11.5, 3.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.04 (dddt, J = 36.0, 13.8, 9.4, 4.8 Hz, 2H), 1.92 – 1.38 (m, 8H), 1.17 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.74 – 0.65 (m, 1H), 0.58 (tt, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 0.44 (ddt, J = 29.7, 9.8, 4.8 Hz, 2H); ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 176.57, 170.08, 160.36, 149.93, 133.26, 130.91, 130.62, 123.58, 115.81, 115.67, 115.30, 115.16, 69.01, 56.27, 55.44, 51.89, 51.77, 48.56, 41.86, 40.29, 39.89, 38.92, 37.55, 36.44, 34.54, 29.80, 29.69, 20.85, 19.95, 19.52, 18.11, 17.62, 13.71, 3.84, 2.56 副回転異性体の識別信号: ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 176.4, 169.8, 160.9, 133.1, 130.8, 130.6, 115.7, 115.4, 115.2, 52.0, 51.6, 48.7, 41.2, 37.4, 37.0, 34.6, 18.3, 17.3 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{FN}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 766.3626 found 766.3599

10

【 0 3 5 2 】



メチル (1 R , 4 r) - 4 - (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (9 2) : 0 の乾燥 DMF (2 . 0 m l) 中の 5 (1 0 0 m g , 0 . 2 5 m m o l) の攪拌溶液に、HATU (2 8 5 m g , 0 . 7 5 m m o l) 、続いて Et_3N (0 . 2 m l , 1 . 5 m m o l) を添加し、結果として得られた混合物を同じ温度で 5 分間攪拌した。次に、乾燥 DMF (0 . 5 m l) 中の 9 1 (6 0 m g , 0 . 3 7 m m o l) の溶液を添加し、温度を 2 5 にゆっくりと上昇させながら 1 8 時間攪拌し続けた。反応混合物を H_2O (5 m l) で希釈し、結果として得られた溶液を EtOAc (3 x 1 0 m l) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (5 m l) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 1 0 5 0 % の EtOAc) によって精製して、白色非晶質固体の 9 2 (1 1 3 m g , 8 4 %) を得た。9 2 : R_f = 0 . 5 (シリカゲル、ヘキサン中 5 0 % の EtOAc) ; $[\alpha]_D^{22} = - 3 . 6$ (c = 1 . 0 , CHCl_3) ; FT - IR (neat) : 2 9 3 6 , 1 7 3 5 , 1 6 8 7 , 1 6 6 3 , 1 5 4 0 , 1 4 9 2 , 1 3 6 8 , 1 2 2 0 , 1 1 5 4 , 1 1 3 0 , 1 0 4 0 , 7 7 1 , 7 3 2 cm^{-1} 。

20

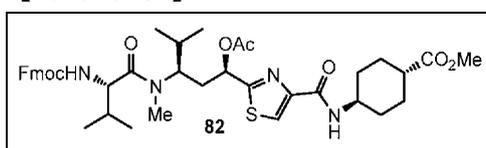
30

 ^1H NMR: (CDCl_3 ,

600 MHz) δ = 8.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 1H), 5.82 (dd, J = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 4.14 – 3.84 (m, 2H), 3.67 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.35 – 2.20 (m, 2H), 2.15 (s, 2H), 2.15 – 2.11 (m, 3H), 2.10 – 1.98 (m, 3H), 1.62 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.37 – 1.22 (m, 3H), 0.97 (dd, J = 8.3, 6.5 Hz, 3H), 0.86 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 175.7, 170.4, 160.0, 150.1, 139.7, 128.2, 123.3, 79.4, 69.2, 56.4, 51.6, 48.4, 47.7, 42.4, 35.0, 32.1, 31.9, 30.4, 28.3, 27.8, 20.9, 20.0, 19.5; 副回転異性体の識別信号: ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 175.6, 170.1, 156.3, 150.3, 142.4, 131.0, 123.1, 79.8, 70.9, 51.6, 47.4, 42.3, 35.4, 32.0, 31.7, 30.5, 28.4, 27.8, 21.0, 19.7 ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 562.2563 found 562.2572

40

【 0 3 5 3 】



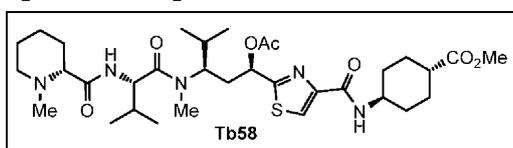
50

メチル (1 R , 4 r) - 4 - (2 - ((5 S , 8 R , 1 0 R) - 1 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - 5 , 8 - ジイソプロピル - 7 - メチル - 3 , 6 , 1 2 - トリオキソ - 2 , 1 1 - ジオキサ - 4 , 7 - ジアザトリデカン - 1 0 - イル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (9 3) : CH_2Cl_2 (4 mL) 中の 9 2 (1 0 0 mg , 0 . 1 8 mmol) の氷冷した攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (0 . 5 7 mL , 7 . 4 mmol) を添加し、反応混合物を 2 5 に温めながら 2 時間攪拌した。揮発性成分の減圧下での蒸発により、粗 T F A - アンモニウム塩 (9 6 mg , 0 . 1 7 mmol , 定量的) を得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【 0 3 5 4 】

DMF (1 . 2 mL) 中の前工程からの粗アンモニウム塩および $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0 . 2 mL , 1 . 1 1 mmol) の攪拌した氷冷溶液に、DMF (0 . 3 mL) 中の Fmoc 化合物 4 6 (2 5 3 mg , 0 . 7 4 mmol) の溶液を滴加し、2 5 で 1 8 時間攪拌し続けた。反応混合物を酢酸エチル (1 0 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 0 mL) およびブライン (1 0 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 2 0 % 4 0 % の EtOAc) によって精製して、白色非晶質固体の 9 3 (1 2 0 mg , 2 工程について収率 9 2 %) を得た。9 3 : $R_f = 0 . 3$ (シリカゲル、ヘキサン中 6 0 % の EtOAc) ; $[\alpha]_D^{25} = - 7 . 3$ ($c = 1 . 0$, CHCl_3) ; FT - IR (neat) \sim 最大 : 2 9 5 9 , 1 7 2 4 , 1 6 4 7 , 1 5 3 8 , 1 4 9 3 , 1 4 5 0 , 1 3 7 0 , 1 2 5 6 , 1 2 2 1 , 1 0 3 7 , 9 1 0 , 7 6 0 , 7 3 2 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 8.04$ (s , 1H) , 7.75 (d , $J = 7.6$ Hz , 2H) , 7.58 (d , $J = 7.5$ Hz , 2H) , 7.39 (t , $J = 7.5$ Hz , 2H) , 7.34 - 7.27 (m , 2H) , 7.06 (d , $J = 8.4$ Hz , 1H) , 5.67 (dd , $J = 11.4$, 2.6 Hz , 1H) , 5.48 (d , $J = 9.5$ Hz , 1H) , 4.52 (dd , $J = 9.6$, 5.6 Hz , 2H) , 4.43 - 4.30 (m , 2H) , 4.21 (t , $J = 7.3$ Hz , 1H) , 3.92 (tdt , $J = 12.1$, 8.4 , 4.1 Hz , 1H) , 3.67 (s , 3H) , 2.98 (s , 3H) , 2.40 - 2.23 (m , 2H) , 2.16 (s , 3H) , 2.14 (d , $J = 3.9$ Hz , 2H) , 2.12 - 1.99 (m , 5H) , 1.69 - 1.56 (m , 2H) , 1.40 - 1.28 (m , 2H) , 1.02 (dd , $J = 10.0$, 6.7 Hz , 6H) , 0.95 (d , $J = 6.8$ Hz , 3H) , 0.81 (d , $J = 6.6$ Hz , 3H) ; $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 175.7$, 173.4 , 169.9 , 159.9 , 156.4 , 150.2 , 143.9 , 143.7 , 141.2 , 127.6 , 127.0 , 125.0 , 123.4 , 119.9 , 69.4 , 67.0 , 60.3 , 56.2 , 51.6 , 47.7 , 47.2 , 42.3 , 34.6 , 32.1 , 30.9 , 29.9 , 27.8 , 21.0 , 20.8 , 20.1 , 20.0 , 19.6 , 17.1 , 14.2 ppm ; HRMS calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 783.3404 found 783.3413

【 0 3 5 5 】



メチル (1 R , 4 r) - 4 - (2 - ((1 R , 3 R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((S) - N , 3 - ジメチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) ブタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (T b 5 8) : CH_2Cl_2 (2 mL) 中の Fmoc 誘導体 9 3 (5 0 mg , 0 . 0 6 5 mmol) の氷冷した攪拌溶液にトリス (2 - アミノエチル) アミン (0 . 1 6 mL , 1 . 0 5 mmol) を添加した。反応混合物を 2 5 で 2 時間攪拌した後、酢酸エチル (2 0 mL) で希釈した。溶液を飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 0 mL) およびブライン (1 0 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。そのようにして得た粗アミン (3 0 mg , 定量的) を更に精製することなく次の工程に使用した。

【 0 3 5 6 】

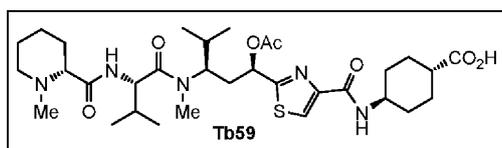
0 の DMF (0 . 5 mL) 中の N - メチル - (D) - ピペコリン酸 1 0 (2 4 mg , 0 . 1 7 mmol) の氷冷した攪拌溶液に、HATU (6 4 mg , 0 . 1 7 mmol) 、続けて上で得た粗アミン (3 0 mg , 0 . 0 5 5 mmol) および Et_3N (0 . 0 4 mL , 0 . 3 3 mmol) を添加し、反応混合物を 2 4 時間 2 5 で攪拌した。反応混合物を H_2O (5 mL) で希釈し、結果として得られた溶液を EtOAc (3 x 1 0 mL) で

抽出した。組み合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 5–10% の MeOH) によって精製して、白色非晶質固体の **Tb58** (31 mg、2 工程について収率 72%) を得た。 **Tb58**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10.2$ ($c = 0.1$, CHCl_3); $R_f = 0.4$ (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 10% の MeOH); FT-IR (neat) \sim 最大: 2938, 2859, 1737, 1645, 1540, 1493, 1371, 1258, 1221, 1128, 1036, 753 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 8.03$ (s, 1H), 7.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.67 (dd, $J = 11.4, 2.5$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 9.4, 6.6$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.92 (dt, $J = 12.0, 8.3, 4.1$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.89 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.39–2.28 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 1H), 2.11–1.97 (m, 5H), 1.84–1.46 (m, 8H), 1.40–1.14 (m, 4H), 1.06–0.95 (m, 9H), 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 175.7, 174.3, 173.4, 170.0, 162.5, 160.0, 150.2, 123.4, 69.7, 69.5, 55.4, 53.7, 51.7, 47.7, 44.9, 42.4, 34.8, 32.1, 32.1, 30.7, 30.5, 29.9, 29.7, 27.8, 25.1, 23.3, 20.8, 20.2, 20.0, 19.6, 17.9$ ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 786.3563 found 786.3559

10

【0357】



20

(1R, 4r) - 4 - (2 - ((1R, 3R) - 1 - アセトキシ - 3 - ((S) - N, 3 - ジメチル - 2 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキシアミド) ブタンアミド) - 4 - メチルペンチル) チアゾール - 4 - カルボキシアミド) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (**Tb59**): 1, 2 - ジクロロエタン (1 mL) 中のメチルエステル **Tb58** (10 mg、0.01 mmol) の攪拌溶液に 25 の Me_3SnOH (136 mg、0.75 mmol) を添加した。反応混合物を 12 時間還流させ、溶媒を減圧下で除去した。結果として得られたヒドロキシル酸 (10 mg、0.01 mmol、定量的) を更に精製することなく次の工程で使用した。

【0358】

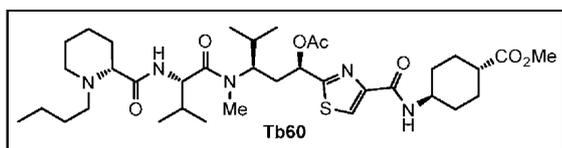
30

ピリジン (0.5 mL) 中の上で得たヒドロキシル酸 (10 mg、0.01 mmol) の氷冷した攪拌溶液に Ac_2O (0.01 mL、0.1 mmol) を滴加した。反応混合物を 12 時間 25 で攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 10–20% の MeOH) によって精製して、無色油状の **Tb59** (6.6 mg、収率 68%) を得た。 **Tb59**: $R_f = 0.2$ (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 10% の MeOH); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +11.2$ ($c = 0.1$, CHCl_3); FT-IR (neat) \sim 最大: 3290, 2934, 2857, 1750, 1645, 1542, 1495, 1454, 1412, 1371, 1259, 1222, 1125, 1044, 766 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600 MHz) $\delta = 8.05$ (s, 1H), 7.24–7.02 (m, 2H), 5.68 (dd, $J = 11.4, 2.6$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 9.3, 6.7$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.05–3.84 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.93 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.34 (ddd, $J = 14.9, 11.4, 3.2$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.07 (q, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.65 (t, $J = 20.2$ Hz, 7H), 1.47–1.29 (m, 4H), 1.23 (s, 1H), 1.06–0.94 (m, 9H), 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 179.1, 174.9, 173.5, 170.1, 170.1, 160.1, 150.1, 123.5, 69.5, 55.4, 53.9, 47.7, 44.7, 42.0, 34.8, 32.1, 32.0, 30.6, 30.3, 29.9, 29.7, 27.7, 25.0, 23.2, 20.8, 20.5, 20.1, 20.0, 19.6, 18.0$ ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 772.3407 found 772.3380

40

【0359】



メチル(1*R*, 4*r*)-4-(2-((1*R*, 3*R*)-1-アセトキシ-3-((*S*)-2-((*R*)-1-ブチルピペリジン-2-カルボキシアミド)-*N*, 3-ジメチルブタンアミド)-4-メチルペンチル)チアゾール-4-カルボキシアミド)シクロヘキサン-1-カルボキシレート(Tb60): CH_2Cl_2 (2 mL) 中の Fmoc 誘導体 82 (50 mg、0.065 mmol) の氷冷した攪拌溶液に トリス(2-アミノエチル)アミン (0.16 mL、1.05 mmol) を添加した。反応混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した後、酢酸エチル (20 mL) で希釈した。溶液を飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。そのようにして得た粗アミン (30 mg、定量的) を更に精製することなく次の工程に使用した。

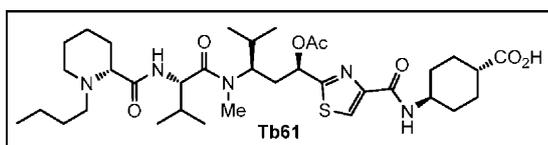
【0360】

0 の DMF (0.5 mL) 中の酸 78 (31 mg、0.17 mmol) の氷冷した攪拌溶液に、HATU (64 mg、0.17 mmol)、続いて上で得た粗アミン (30 mg、0.055 mmol) および Et_3N (0.04 mL、0.33 mmol) を添加し、反応混合物を 24 時間 25 °C で攪拌した。反応混合物を H_2O (5 mL) で希釈し、結果として得られた溶液を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 5–10% の MeOH) によって精製して、白色非晶質固体の Tb60 (21 mg、2 工程について収率 77%) を得た。Tb60: $[\alpha]_D^{25} = +12.8$ ($c = 0.1$, CHCl_3); $R_f = 0.4$ (シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 10% の MeOH); FT-IR (neat) \sim 最大: 2929, 2857, 1736, 1646, 1541, 1493, 1454, 1370, 1323, 1258, 1221, 1129, 1048, 767 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 600

MHz) $\delta = 8.02$ (s, 1H), 7.21 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 11.4, 2.6$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 9.5, 6.7$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.91 (dt, $J = 12.0, 8.2, 4.1$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.11–3.03 (m, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.69 (td, $J = 10.0, 6.5$ Hz, 1H), 2.57 (td, $J = 11.7, 5.7$ Hz, 1H), 2.30 (dddd, $J = 23.7, 15.9, 11.8, 3.5$ Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.11–1.96 (m, 5H), 1.92 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 1.74 (dd, $J = 23.8, 10.0$ Hz, 2H), 1.66–1.48 (m, 5H), 1.45–1.18 (m, 8H), 0.99 (dd, $J = 6.6, 2.0$ Hz, 6H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 150 MHz) $\delta = 175.7, 174.8, 173.4, 170.0, 162.4, 159.9, 150.2, 123.3, 69.5, 68.0, 57.1, 55.3, 53.6, 51.6, 51.3, 47.7, 42.3, 38.5, 34.8, 32.1, 30.7, 29.9, 29.8, 29.6, 27.7, 24.6, 23.4, 20.8, 20.6, 20.0, 20.0, 19.6, 17.8, 14.1$ ppm; HRMS calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ [$M+\text{Na}^+$] 728.4033 found 728.4009

【0361】



(1*R*, 4*r*)-4-(2-((1*R*, 3*R*)-1-アセトキシ-3-((*S*)-*N*, 3-ジメチル-2-((*R*)-1-メチルピペリジン-2-カルボキシアミド)ブタンアミド)-4-メチルペンチル)チアゾール-4-カルボキシアミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸(Tb61): 1, 2-ジクロロエタン (1 mL) 中のメチルエステル Tb60 (10 mg、0.01 mmol) の攪拌溶液に 25 °C の Me_3SnOH (128 mg

、0.71 mmol) を添加した。反応混合物を12時間還流させ、溶媒を減圧下で除去した。結果として得られたヒドロキシル酸(10 mg、0.01 mmol、定量的)を更に精製することなく次の工程で使用した。

【0362】

ピリジン(0.5 mL)中の上で得たヒドロキシル酸(10 mg、0.01 mmol)の氷冷した攪拌溶液にAc₂O(0.01 mL、0.1 mmol)を滴加した。反応混合物を12時間25℃で攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中10~20%のMeOH)によって精製して、無色油状のTb61(7.7 mg、収率74%)を得た。Tb61: R_f = 0.4(シリカゲル、CH₂Cl₂中20%のMeOH); [α]_D²⁵ = +10.5 (c = 0.1, CHCl₃); FT-IR (neat) ~最大: 3398, 2957, 2933, 2861, 1755, 1645, 1572, 1543, 1497, 1451, 1411, 1371, 1220, 1046, 755 cm⁻¹; ¹H NMR: (CDCl₃, 600 MHz) δ = 8.06 (s, 1H), 7.32 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 10.4, 6.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.93 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.77 (dd, J = 10.4, 3.3 Hz, 1H), 2.60 (td, J = 12.1, 5.6 Hz, 1H), 2.39–2.28 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12–1.92 (m, 7H), 1.83–1.69 (m, 2H), 1.64 (d, J = 14.0 Hz, 5H), 1.48–1.21 (m, 9H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.96 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR: (CDCl₃, 150 MHz) δ = 174.6, 173.5, 170.1, 170.1, 160.0, 150.1, 123.5, 69.6, 67.9, 56.9, 55.5, 53.8, 51.3, 47.8, 42.3, 34.8, 32.1, 30.7, 30.0, 29.7, 29.7, 29.4, 27.8, 24.5, 23.3, 20.8, 20.6, 20.1, 20.0, 19.6, 17.8, 14.1 ppm; HRMS calcd for C₃₅H₅₇N₅O₇S [M+Na⁺] 714.3876 found 714.3849

10

20

【0363】

実施例4 - 生物活性

i. 細胞傷害性アッセイ

細胞をT75フラスコ中で約50~80%の密集度に培養し、トリプシンを用いて単一細胞懸濁液中に採取した。ウェルあたり500個の細胞を50 μL/ウェルの培地中の組織培養プレートに播種し、18~24時間37℃でインキュベートした。化合物をDMSO中で400倍の所望の最終濃度に希釈した。次に、DMSO中の連続希釈物を培地中で0.25%の最終DMSO濃度に希釈し、50 μL/ウェルの最終希釈物を細胞に添加した(Vf = 100 μL)。プレーティングおよび処理の後、細胞を更に72時間インキュベーターに戻した。Cell Titer - Glo試薬を製造業者の指示に従って調製し、100 μL/ウェルで培養物に添加した。Cell Titer - Gloは、細胞内のATP濃度を定量化することによって、代謝的に活性な細胞の相対的計数を可能にする。周囲温度でのCell Titer - Gloとのインキュベーションの5分後、125 μL/ウェルのCell Titer - Glo/細胞溶解液を黒色のアッセイプレートに移し、これを次に30分以内に照度計で読み取った。いずれの処理も受けなかった培養物(細胞培地のみ)から得た照度計読み値を100%対照として設定し、全ての他の発光値をこれらの対照に対して正規化した(例えば、正規化RLU (Relative Luminescence Unit)、相対的発光単位)。

30

40

【0364】

ii. 細胞株

MES-SAおよびMES-SA/Dx細胞は子宮肉腫である。MES-SA/Dx細胞株をMES-SAから生成して、MDR1の上方調節を達成した。MES-SA/Dx細胞は、いくつかの化学療法剤(ダウノルピシン、ダクチノマイシン、ビンクリスチン、タキソール、コルヒチンを含む)に対する顕著な交差耐性、ならびにマイトマイシンCおよびメルファランに対する中等度の交差耐性を呈する。293T細胞はヒト胎児腎臓細胞株である。

【0365】

iii. 活性

50

いくつかの合成した化合物（即ち、Tb1～Tb23）を、National Cancer Institute (NCI) の In Vitro Cell Line Screening Project (IVCLSP) によって、様々な癌細胞株、つまり、白血病、メラノーマ、肺、結腸、脳、卵巣、乳房、前立腺、および腎臓型の癌を表す NCI-60 ヒト癌細胞株パネルに対するそれらの活性について評価し、その結果の概説を表1に示す。これらのデータから分かるように、ツブリシン Tb12、Tb15、Tb17～Tb19、および Tb22 は、1 回投薬試験（10 μM）に合格できなかったが、残り（Tb1～Tb11、Tb13、Tb14、Tb16、Tb20、Tb21、および Tb23）は、より低い濃度での更なる試験に進んだ。Tb1、Tb2、Tb11、Tb14、および Tb20 が中でも最も強力であり、これらは、表1に提示するそれらの選択された GI₅₀ 値が示すように、白血病、非小細胞肺癌、結腸癌、CNS、メラノーマ、卵巣癌、腎癌、前立腺癌、および乳癌細胞株に対して一貫した強力な活性を呈した。最も目覚ましい活性はツブリシン Tb11（白血病：GI₅₀ = 159 pM；非小細胞肺癌：GI₅₀ = 331 pM；結腸癌：GI₅₀ = 1140 pM；CNS 癌：GI₅₀ = 1150 pM；メラノーマ：GI₅₀ = 349 pM；卵巣癌：GI₅₀ = 489 pM；腎癌：GI₅₀ = 768 pM；前立腺癌：GI₅₀ = 1130 pM；乳癌：GI₅₀ = 428 pM）、Tb14（白血病：GI₅₀ = 64 pM；非小細胞肺癌：GI₅₀ = 156 pM；結腸癌：GI₅₀ = 433 pM；CNS 癌：GI₅₀ = 382 pM；メラノーマ：GI₅₀ = 137 pM；卵巣癌：GI₅₀ = 256 pM；腎癌：GI₅₀ = 364 pM；前立腺癌：GI₅₀ = 449 pM；乳癌：GI₅₀ = 267 pM）、および Tb20（白血病：GI₅₀ = 98 pM；非小細胞肺癌：GI₅₀ = 247 pM；結腸癌：GI₅₀ = 263 pM；CNS 癌：GI₅₀ = 345 pM；メラノーマ：GI₅₀ = 35 pM；卵巣癌：GI₅₀ = 49 pM；腎癌：GI₅₀ = 270 pM；前立腺癌：GI₅₀ = 211 pM；乳癌：GI₅₀ = 44 pM）によって呈された。ある特定の他の細胞株における活性に関心があったため、これらおよび残りの化合物（Tb1～Tb41、PTb-D42、および PTb-D43）を MES SA（子宮肉腫細胞）、MES SA DX（多剤抵抗性子宮肉腫細胞）、および HEK 293T（ヒト胎児腎臓細胞）に対する更なる試験に供した。表2に示すように、これらの化合物のうちのいくつかはピコモルの効力を呈し、最も強力なものは、Tb1（MES SA：IC₅₀ = 340 pM；HEK 293T：IC₅₀ = 20 pM）、Tb2（MES SA：IC₅₀ = 200 pM；HEK 293T：IC₅₀ = 30 pM）、Tb11（MES SA：IC₅₀ = 840 pM；HEK 293T：IC₅₀ = 260 pM）、Tb14（MES SA：IC₅₀ = 350 pM；HEK 293T：IC₅₀ = 110 pM）、Tb20（MES SA：IC₅₀ = 46 pM；HEK 293T：IC₅₀ = 47 pM）、Tb26（MES SA：IC₅₀ = 200 pM；HEK 293T：IC₅₀ = 120 pM）、Tb32（MES SA：IC₅₀ = 12 pM；HEK 293T：IC₅₀ = 2 pM）、Tb33（MES SA：IC₅₀ = 66 pM；HEK 293T：IC₅₀ = 48 pM）、Tb36（MES SA：IC₅₀ = 308 pM；HEK 293T：IC₅₀ = 631 pM）、Tb38（MES SA：IC₅₀ = 357 pM；HEK 293T：IC₅₀ = 574 pM）、および Tb39（MES SA：IC₅₀ = 891 pM；HEK 293T：IC₅₀ = 194 pM）であった。化合物 Tb20、Tb32、および Tb33 によって呈された効力が特に目覚ましかった。ツブリシンは、PgP ポンプ（Xiangming, et al., 2013、Kaur, et al., 2006、Szakacs, et al., 2006）に対する基質であることが知られており、これは、Tb28、Tb32、および Tb33 を除く試験した全てのツブリシンの観察された低い活性によって支持される通りである。この点で、後者の類似体は、MDR 細胞株 MES SA DX に対するそれらの比較的高い効力について優れている（Tb28：MES SA DX：IC₅₀ = 81.72 nM；Tb32：MES SA DX：IC₅₀ = 1.29 nM；Tb33：MES SA DX：IC₅₀ = 101 nM）。

【0366】

10

20

30

40

50

(表1) ツブリン Tb1 ~ Tb23 についての選択されたNCI-60細胞傷害性
ヒト癌細胞株パネルデータ [(GI₅₀ nM) ^a]

化合物	1回用量 [d]	白血病	非小細胞 肺癌	結腸癌	CNS 癌	メラノーマ	卵巣癌	腎臓癌	前立腺癌	乳癌
Tb1	-	0.264	0.347	0.269	0.305	0.074	0.234	0.548	0.339	0.147
Tb2	-	0.078	0.280	0.158	0.219	0.030	0.042	0.218	0.162	0.043
Tb3	-	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Tb4	-	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Tb5	-	>1000	>1000	>1000	>1000	416	>1000	>1000	>1000	514
Tb6	-	286	164	339	439	83.9	127	154	689	71.4
Tb7	-	17.6	57.8	61.3	219	31.4	48.5	134	105	42.8
Tb8	-	9.62	96.7	121	105	33.3	75.0	164	125	52.1
Tb9	-	24.2	83.6	331	246	46.6	61.0	238	459	53.2
Tb10	-	61.3	60.2	355	271	49.5	92.6	413	500	66.4
Tb11	-	0.159	0.331	1.14	1.15	0.349	0.489	0.768	1.13	0.428
Tb12	84.90	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tb13	-	13.8	142	122	117	40.2	111	167	167	136
Tb14	-	0.064	0.156	0.433	0.382	0.137	0.256	0.364	0.449	0.267
Tb15	94.38	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tb16	-	15.1	85.0	98.1	127	46.1	99.1	186	303	123
Tb17	97.37	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tb18	98.48	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tb19	100.82	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tb20	-	0.098	0.247	0.263	0.345	0.035	0.049	0.270	0.211	0.044
Tb21	-	1.65	6.62	23.9	24.1	2.23	5.79	23.2	34.6	4.04
Tb22	49.38	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tb23	-	16.3	84.5	204	119	45.1	54.9	181	308	44.7

10

20

^a GI₅₀ = 増殖を50%阻害した化合物の濃度 ; ^b 平均増殖率 (%)。

【0367】

(表2) ツブリン Tb1 ~ Tb41、PTb-D42、およびPTb-D43の

IC₅₀値(単位nM)についての癌細胞株MES-SA、MES-SA-DX、および
HEK293T^aに対する細胞傷害性データ。

化合物	MES SA	MES SA DX	HEK 293T	
Tb1	0.34	>10	0.02	
Tb2	0.20	>10	0.03	
Tb3	>50	>50	>50	
Tb4	>50	>50	>50	
Tb5	>50	>50	>50	
Tb6	>50	>50	>50	
Tb7	>50	>50	>50	
Tb8	>50	>50	>50	
Tb9	>50	>50	>50	
Tb10	>50	>50	>50	10
Tb11	0.84	>50	0.26	
Tb12	>50	>50	>50	
Tb13	>50	>50	>50	
Tb14	0.35	>50	0.11	
Tb15	>50	>50	>50	
Tb16	>50	>50	>50	
Tb17	>50	>50	>50	
Tb18	>50	>50	>50	
Tb19	>50	>50	>50	
Tb20	0.046	<200	0.047	
Tb21	16.830	>50	>10	
Tb22	>50	>50	>50	20
Tb23	>50	>50	>50	
Tb24	13.1	>100	9.69	
Tb25	>50	>100	>50	
Tb26	0.20	>100	0.12	
Tb27	2.46	>100	1.96	
Tb28	1.13	81.72	0.69	
Tb29	2.61	499.8	2.24	
Tb30	4.09	>100	0.35	
Tb31	8.16	>100	7.28	
Tb32	0.012	1.29	0.002	
Tb33	0.066	101	0.048	
Tb34	>1,000	>1,000	>500	30
Tb35	>1,000	>1,000	>500	
Tb36	0.308	>1,000	0.631	
Tb37	14.430	>1,000	3.524	
Tb38	0.357	<500	0.574	
Tb39	0.891	<500	0.194	
Tb40	15.56	>1000	>1000	
Tb41	>1000	>1000	21.12	
PTb-D42	>1000	>1000	>1000	
PTb-D43	408.8	>1000	109.0	

^a IC₅₀ = 細胞増殖に対する化合物の50%阻害濃度；MES SA = 子宮肉腫細胞株；MES SA DX = 著名な多剤耐性を有するMES SA細胞株；HEK 293 T = ヒト胎児腎臓細胞株。

【 0 3 6 8 】

(表3) HEK 293 TおよびMES SA細胞株についての化合物のIC₅₀ (単位 n M)

化合物	HEK 293T IC ₅₀ (nM)	MES SA IC ₅₀ (nM)
PTb-D49	>100	>100
PTb-D50	>100	>100
PTb-D51	>100	>100
Tb-52	5.78	7.18
Tb-53	0.56	0.92
Tb-54	0.73	6.21
Tb-55	0.35	0.93
Tb-56	1.79	~2.732
Tb-57	~105.4	~89.31
Tb-58	3.83	6.164
Tb-59	>100	>100
Tb-60	>100	>100
Tb-61	>100	>100

10

【 0 3 6 9 】

本明細書で開示され、特許請求される組成物および/または方法の全てを、本開示を踏まえて必要以上の実験を行わずに成し、実施することができる。本発明の組成物および方法を好ましい実施形態の観点から説明してきたが、当業者であれば、本明細書に記載の組成物および/または方法、方法の工程もしくは一連の工程に、本発明の概念、趣旨、および範囲から逸脱することなく変更を適用し得ることが理解されるだろう。より具体的には、化学的および生理学的共に関係しているある特定の薬剤が、同じまたは類似の結果を達成しながら本明細書に記載の薬剤を置き換え得ることが理解されるだろう。当業者には明らかである全てのかかる類似の置き換えおよび修飾は、特許請求の範囲によって定義される本発明の趣旨、範囲、および概念の範囲内であると見なされる。

20

【 0 3 7 0 】

V. 参考文献

以下の参考文献は、それらが例示的な手順または本明細書に示されるものに対して補足的な他の詳細を提供する範囲で、参照により本明細書に組み込まれる。

30

- Anderson, N.G., *Practical Process Research & Development – A Guide For Organic Chemists*, 2nd ed., Academic Press, New York, 2012.
- Balasubramanian *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 2996-2999, 2008.
- Burkhart *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, 3050-3059, 2011.
- Burkhart *et al.*, *RSC Advances*, 2, 3785-3790, 2012.
- Chai *et al.*, *Chem. Biol.*, 2010.
- Chatgililoglu *et al.*, *Chem. Rev.*, 99, 1991–2070, 1999.
- Corey and Helal, *Angew Chem., Int. Ed.*, 37:1986, 1998.
- Corey, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 109:5551, 1987. 10
- Deloux and Srebnik, *Chem. Rev.*, 93:763, 1993.
- Dömling and Richter, *Molecular Diversity*, 9, 141–147, 2005.
- Dömling *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 7235-7239, 2006b.
- Dömling *et al.*, *Angew. Chem.*, 118, 7393-7397, 2006a.
- Eirich *et al.*, *Mol. BioSyst.*, 8, 2067-2075, 2012.
- EP 2 174 947 A1
- EP 2 409 983 A1
- Falkiner, *et al.* *Org. Process Res. Dev.*, 17:1503-1509, 2013. 20
- Floyd *et al.*, *ChemMedChem*, 6, 49-53, 2011.
- Fulmer *et al.*, *Organometallics*, 29, 2176–2179, 2010.
- Greene's Protective Groups in Organic Chemistry, Wuts and Greene, Ed., 1973
- Höfle *et al.*, *Pure Appl. Chem.*, 75, 167-178, 2003.
- In, *et al.*, *Arch. Pharm. Res.*, 30:695, 2007.
- Ingalsbe, *et al.*, *Synthesis*, 1:98-102, 2010.
- Kaur, *et al.*, *Biochem J.*, 396:235, 2006.
- Kazmaier *et al.*, *The Open Natural Products Journal*, 6, 12-30, 2013.
- Khalil *et al.*, *ChemBioChem*, 7, 678-683, 2006. 30
- Khemnar *et al.*, *Synlett*, 25 (1), 110–114, 2014.
- Kubicek *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49, 4809-4812, 2010b.
- Kubicek *et al.*, *Chem.*, 122, 4919–4922, 2010a.
- Li *et al.*, *C. Adv. Synth. Catal.*, 352, 2588–2598, 2010.
- March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 2007.
- Matcha and Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52, 2082–2086, 2013
- Neri *et al.*, *ChemMedChem*, 1, 175-180, 2006.
- Nicolaou, *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 44:1378, 2005. 40

- Nicolaou, *et al.*, ChemMedChem, 2015, In Press.
- Pando *et al.*, B. Org. Lett., 11, 5567-5569, 2009.
- Pando *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 133, 7692-7695, 2011.
- Pangborn *et al.*, Organometallics, 15, 1518-1520, 1996.
- Patterson *et al.*, Chem. Eur. J., 13, 9534-9541, 2007.
- Patterson *et al.*, J. Org. Chem., 73, 4362-4369, 2008.
- Patzel, *et al.*, Eur. J. Org. Chem., 493-498, 2004.
- Peltier *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 128, 16018-16019, 2006.
- Raghavan *et al.*, J. Med. Chem., 51, 1530-1533, 2008. 10
- Rath *et al.*, Br. J. Pharmacol., 167, 1048-1061, 2012.
- Reddy *et al.*, B. Synthesis, 4203-4207, 2009.
- Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., 1035-1038 and 1570-1580, 1990.
- Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., 3:624-652, 1990.
- Sandmann *et al.*, Chem. Biol., 11, 1071-1079, 2004.
- Sani *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed., 46, 3526-3529, 2007b.
- Sani *et al.*, Angew. Chem., 119, 3596-3599, 2007a.
- Sasse *et al.*, J. Antibiot, 53, 879-885, 2000. 20
- Sasse *et al.*, Nat. Chem. Biol., 3, 87-89, 2007.
- Shankar *et al.*, Org. Biomol. Chem., 11, 2273-2287, 2013.
- Shankar *et al.*, Synlett, 1673-1676, 2011.
- Shibue *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 21, 431-434, 2011.
- Shibue *et al.*, Chem. Eur. J., 16, 11678-11688, 2010.
- Sohtome, *et al.*, Angew. Chem., Int. Ed., 49:7299, 2010.
- Steinmetz *et al.*, Angew. Chem., 116, 4996-5000, 2004.
- Stepan, *et al.*, J. Med. Chem., 55:3414, 2012.
- Still *et al.*, J. Org. Chem., 43, 2923-2925, 1978. 30
- Szakacs, *et al.*, Nature. Rev. Drug Disc., 5:219, 2005.
- Telvekar *et al.*, H. M. Tetrahedron Lett., 50, 5056-5058, 2009.
- Ullrich *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed., 48, 4422-4425, 2009b.
- Ullrich *et al.*, Angew. Chem., 121, 4486-4489, 2009a.
- U.S. Patent Application 2010/0240701 A1
- U.S. Patent Application 2011/0027274 A1
- U.S. Patent No. 7,816,377 B2
- Viret, *et al.*, Tetrahedron, 43:891, 1987. 40
- Wang *et al.*, Chem. Biol. Drug Des., 70, 75-86, 2007.
- Wang *et al.*, V. Chin. J. Chem, 31, 40-48, 2013.
- Wipf and Wang, Org. Lett., 9, 1605-1607, 2007.
- Wloch, *et al.*, Org. Lett., 16:4094-4097, 2014.

WO 2004/005326 A2

WO 2004/005327 A1

WO 2008/106080 A2.

WO 2009/012958 A2

WO 2009/055562 A1

WO 2012/010287 A1

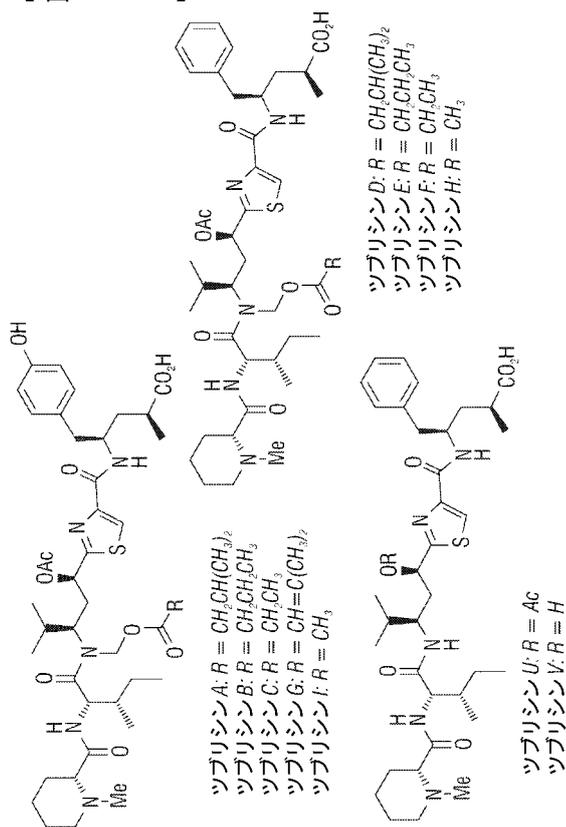
WO 2012/019123 A1

WO 2013/149185 A1

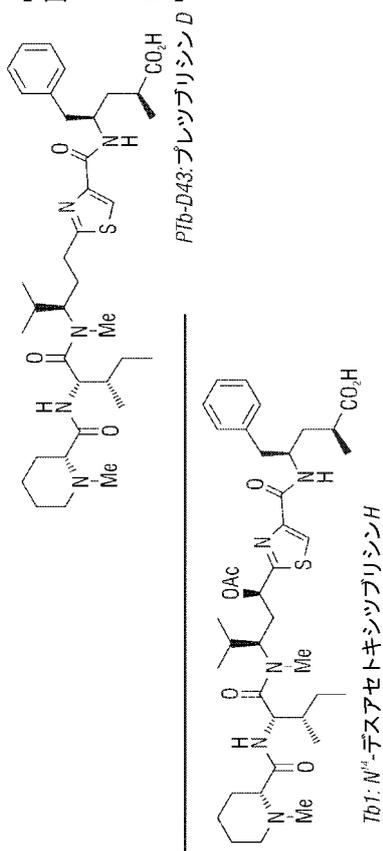
Xiangming, *et al.*, Mini Rev. Med. Chem., 11:1572, 2013.Yang *et al.*, Chem Asian J., 8, 1213-1222, 2013.Yang *et al.*, Tetrahedron Lett., 54, 2986-2988, 2013.Yeung *et al.*, Chem. Rev., 111, 1215-1292, 2011.Zhou *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed., 48, 7094-7097, 2009.

10

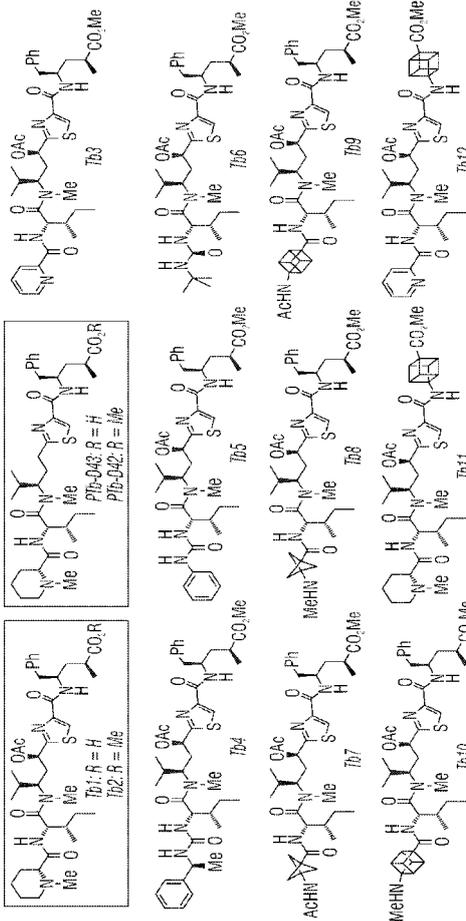
【 図 1 - 1 】



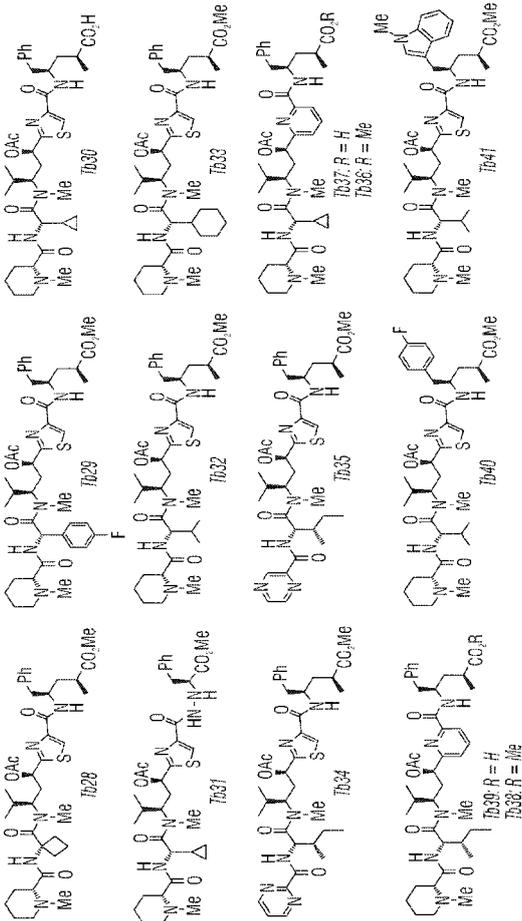
【 図 1 - 2 】



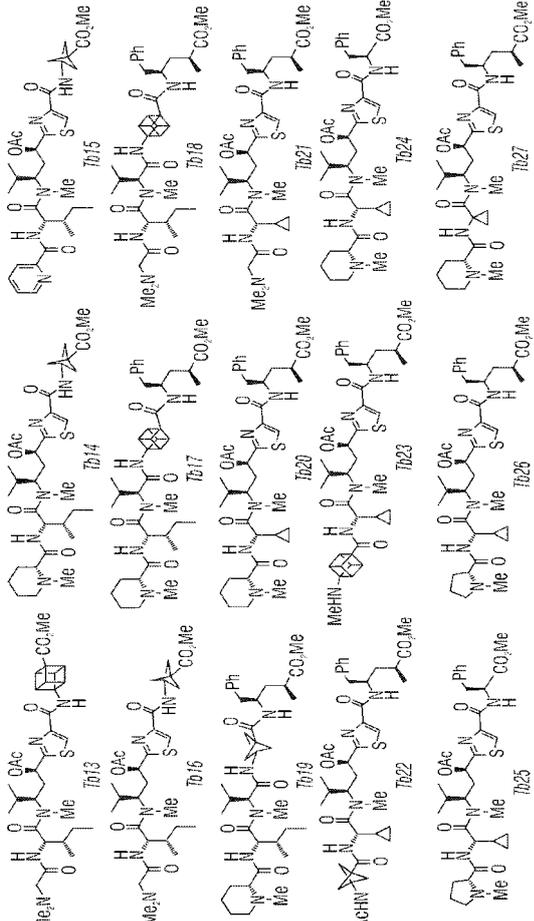
【 2 A - 1 】



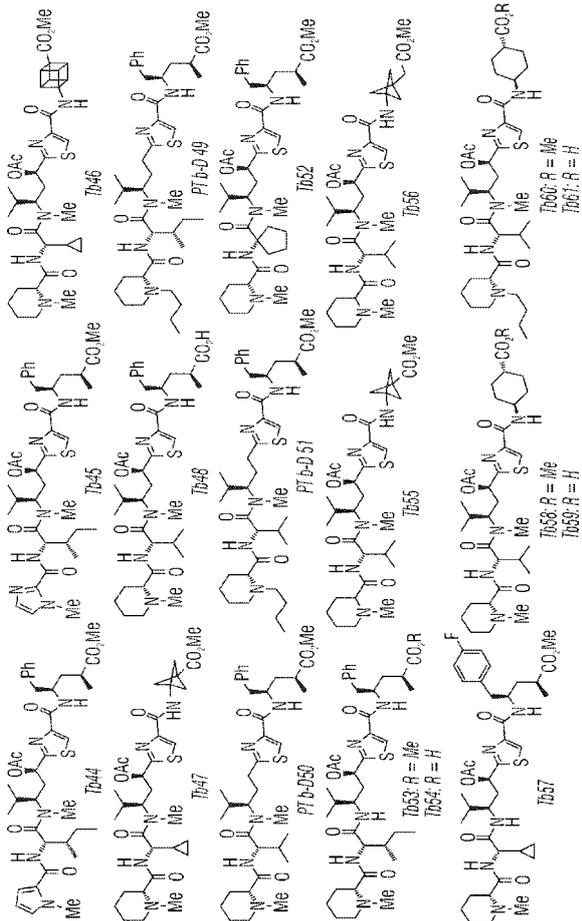
【 2 A - 3 】



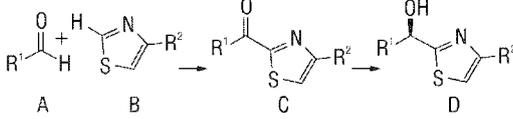
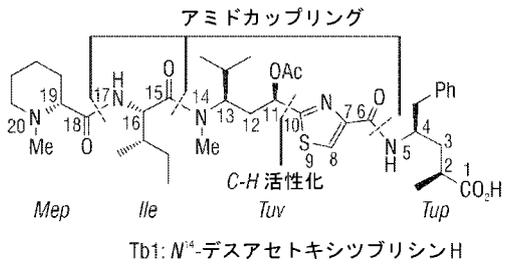
【 2 A - 2 】



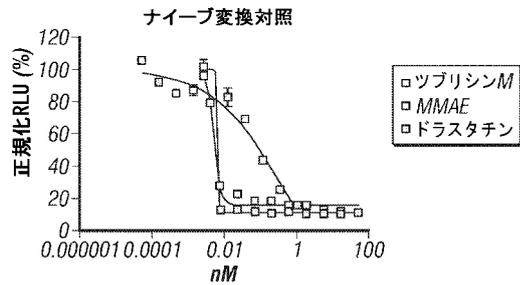
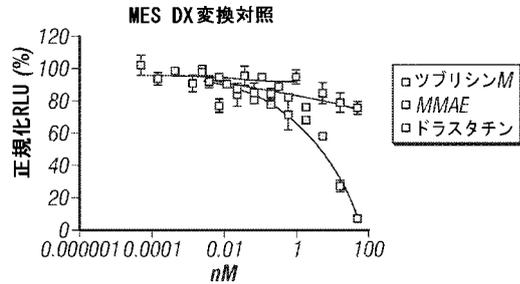
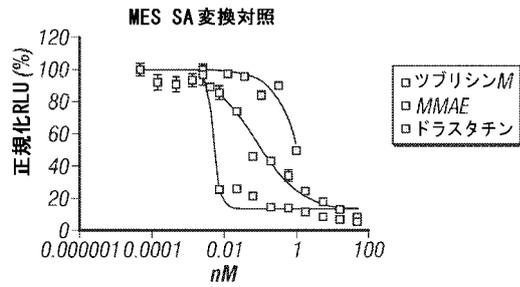
【 2 B 】



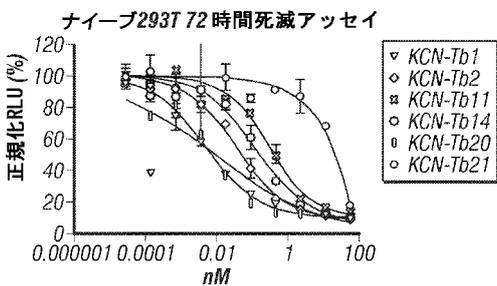
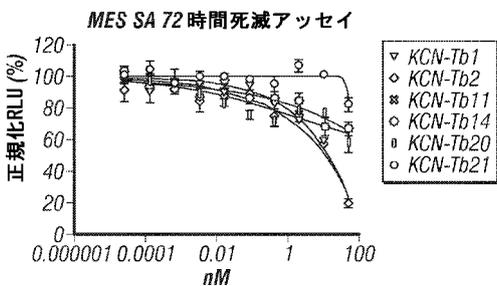
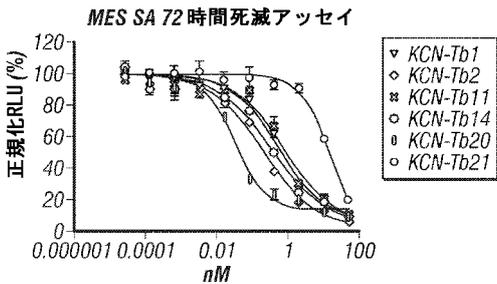
【 図 3 】



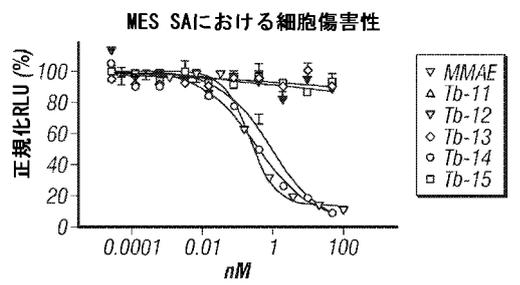
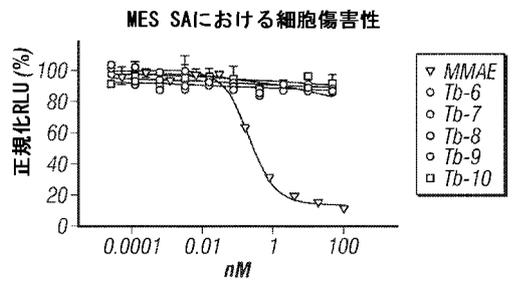
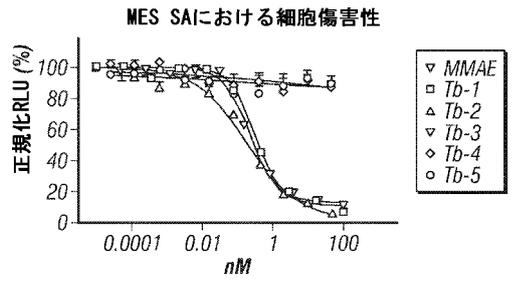
【 図 4 - 1 】



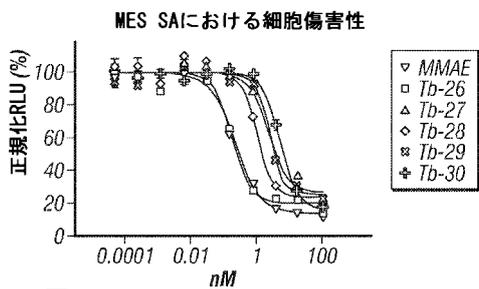
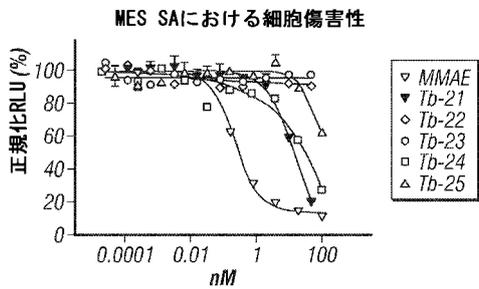
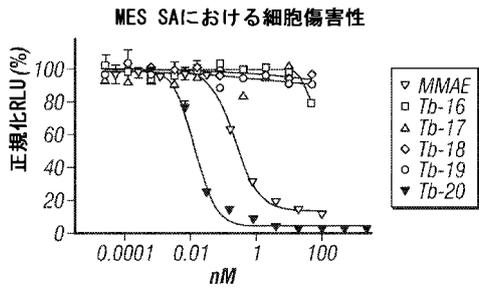
【 図 4 - 2 】



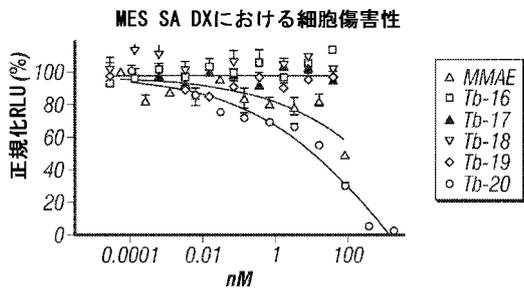
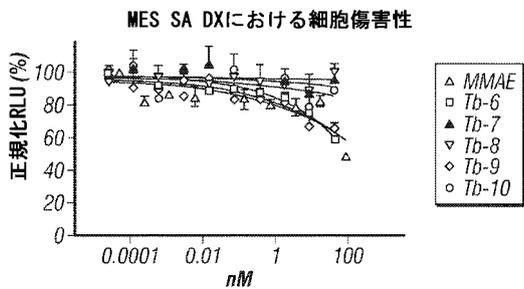
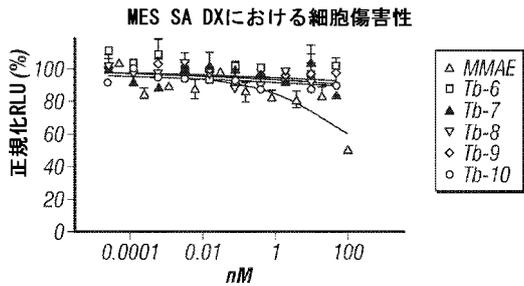
【 図 5 - 1 】



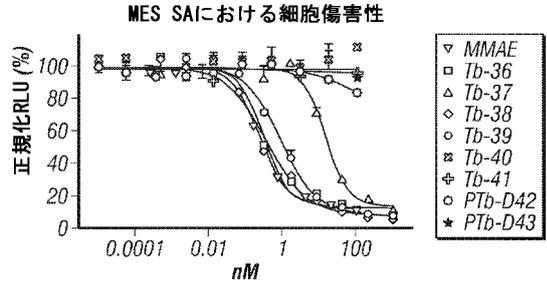
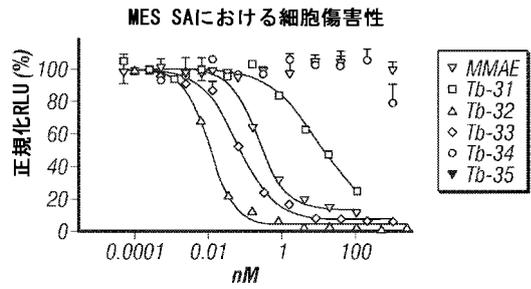
【 図 5 - 2 】



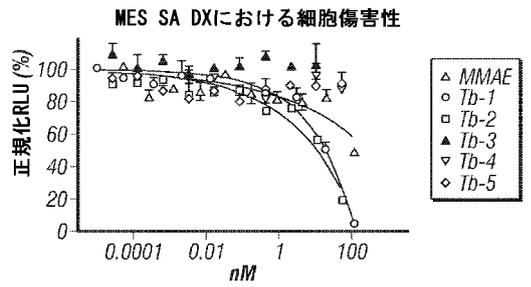
【 図 6 A - 2 】



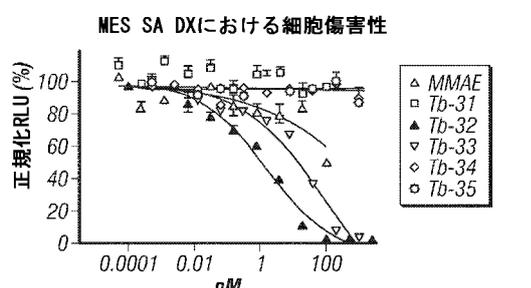
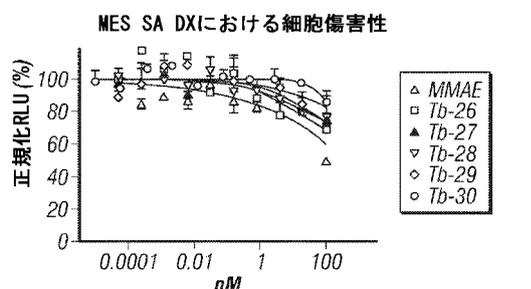
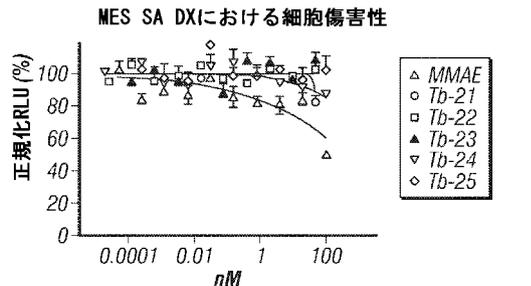
【 図 5 - 3 】



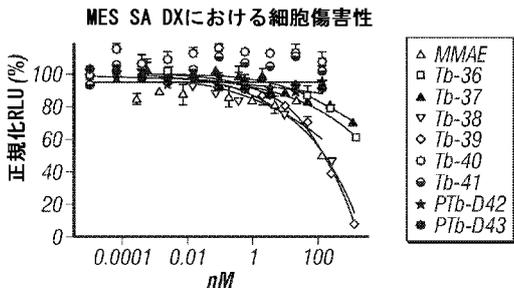
【 図 6 A - 1 】



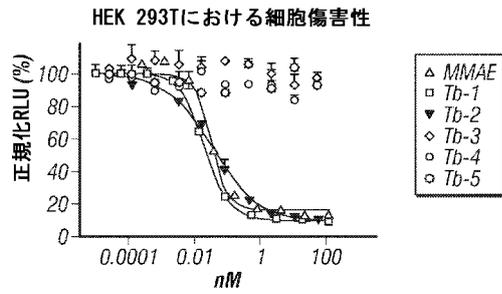
【 図 6 B - 1 】



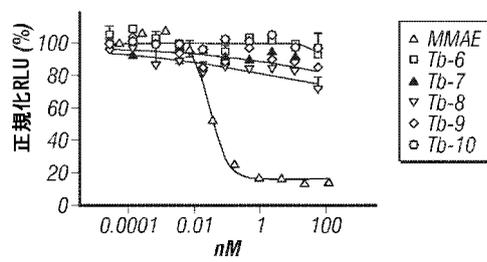
【 図 6 B - 2 】



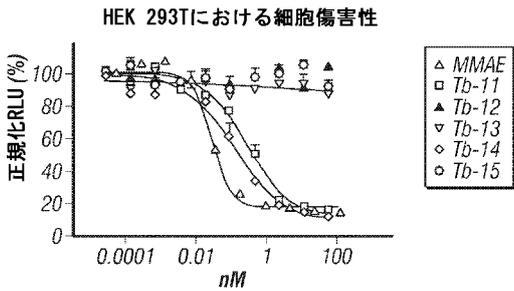
【 図 7 A - 1 】



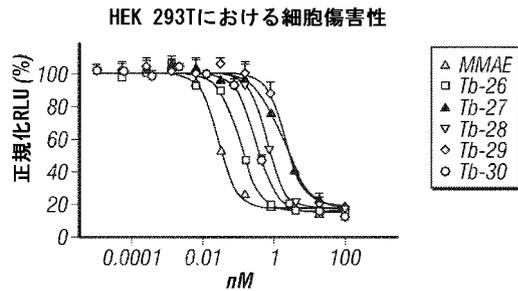
HEK 293Tにおける細胞傷害性



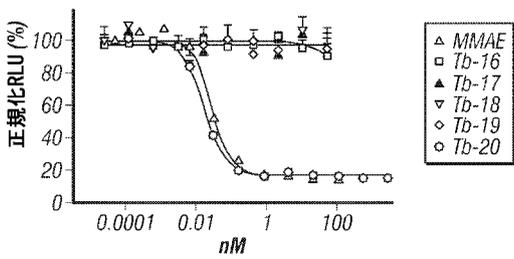
【 図 7 A - 2 】



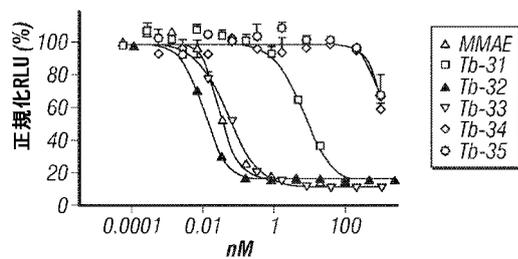
【 図 7 B 】



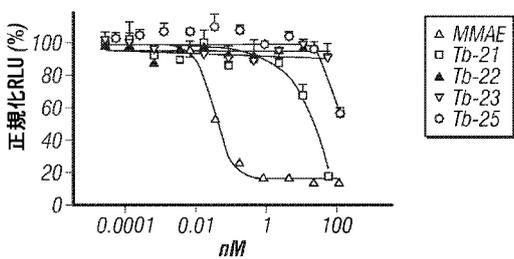
HEK 293Tにおける細胞傷害性



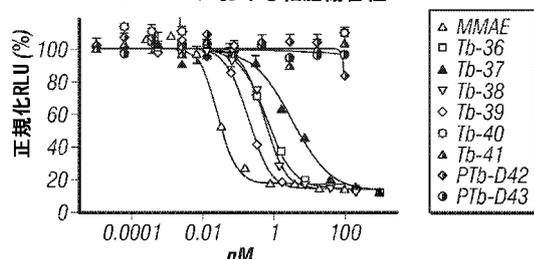
HEK 293Tにおける細胞傷害性



HEK 293Tにおける細胞傷害性



HEK 293Tにおける細胞傷害性



【 図 1 0 - 3 】

ONS 癌	1.634	1.601	1.590	0.756	0.712	0.573	97	96	27	23	12	12	4.66E-10	> 1.00E-7
SF-268	0.834	2.706	2.605	2.357	0.743	0.688	95	81	-11	-18	-22	-18	2.19E-10	> 1.00E-7
SF-265	0.954	2.631	2.565	2.601	1.419	0.806	96	98	28	-16	-18	-18	4.82E-10	> 1.00E-7
SF-539	0.490	1.631	1.750	1.634	0.895	0.761	94	85	30	20	19	19	4.31E-10	> 1.00E-7
SNG-19	0.861	1.603	1.498	1.515	0.978	0.876	86	88	15	2	-	-	3.34E-10	> 1.00E-7
SNG-75	0.301	1.287	1.282	1.231	0.471	0.461	99	94	17	16	14	14	3.76E-10	> 1.00E-7
U851	0.426	2.766	2.719	2.609	1.228	1.090	98	93	34	28	16	16	5.36E-10	> 1.00E-7
メタノール	0.723	1.413	1.395	1.190	1.038	1.152	97	66	45	62	56	56	> 1.00E-7	> 1.00E-7
LOXIMVI	0.602	2.647	2.625	2.470	0.898	0.976	1023	99	88	14	18	18	3.31E-10	> 1.00E-7
MAJIME-3M	0.622	2.647	2.625	2.470	0.898	0.976	1023	99	88	14	18	18	3.31E-10	> 1.00E-7
MW4	0.471	2.523	2.422	2.702	0.268	0.306	86	11	-57	-43	-35	-35	3.06E-11	1.47E-10
MDA-MB-435	0.964	2.274	2.177	1.991	1.432	1.501	93	78	36	41	38	38	4.69E-10	> 1.00E-7
SK-NEL-2	0.780	2.241	2.217	1.967	1.519	1.538	1.534	98	81	51	52	52	> 1.00E-7	> 1.00E-7
SK-NEL-28	0.839	3.003	2.996	1.878	1.152	0.776	0.647	97	48	14	-8	-23	9.09E-11	4.53E-9
SK-NEL-5	0.703	2.542	2.265	1.544	0.888	0.928	0.989	85	46	10	12	16	7.77E-11	> 1.00E-7
UAC0-62	0.629	2.358	2.380	2.179	1.699	1.371	1.153	101	88	56	35	21	2.00E-9	> 1.00E-7
卵巣癌	0.442	1.625	1.594	0.701	0.538	0.456	0.367	97	22	8	1	-17	4.24E-11	1.18E-8
IGROV1	0.661	1.328	1.337	1.236	1.094	0.953	0.941	101	86	63	44	42	4.79E-9	> 1.00E-7
OVCAR-3	0.754	2.005	1.938	1.833	1.24	1.248	1.180	95	86	39	39	34	5.83E-10	> 1.00E-7
OVCAR-5	0.456	1.934	1.915	1.846	0.971	0.533	0.590	99	94	29	7	7	4.73E-10	> 1.00E-7
OVCAR-8	0.560	1.953	1.921	1.898	1.706	1.200	0.713	98	96	82	46	11	7.72E-9	> 1.00E-7
NCIADR-RES	0.802	1.604	1.595	1.379	0.962	0.952	0.855	99	72	20	19	7	2.64E-10	> 1.00E-7
SK-OV-3	0.605	2.315	2.217	2.135	0.937	0.890	0.828	94	88	19	16	13	3.66E-10	> 1.00E-7
796-0	1.169	1.981	1.996	1.812	1.256	1.296	1.322	102	79	11	16	19	2.67E-10	> 1.00E-7
A498	0.483	2.012	1.999	1.856	1.171	0.960	0.808	99	90	45	31	21	7.73E-10	> 1.00E-7
ACHN	0.592	2.115	2.000	1.915	1.230	0.952	0.903	92	87	46	24	20	7.92E-10	> 1.00E-7
CAK-1	0.963	1.639	1.565	1.480	0.947	0.968	1.074	92	76	-2	1	16	2.18E-10	> 1.00E-7
RFX393	0.648	2.263	2.169	2.111	1.367	1.208	0.919	94	91	45	35	17	7.60E-10	> 1.00E-7
SW7C	0.162	1.946	1.825	1.828	1.397	1.403	1.282	90	90	54	54	44	2.54E-8	> 1.00E-7
TK-10	0.811	2.317	2.097	2.068	1.619	1.511	1.316	85	83	54	46	33	3.20E-9	> 1.00E-7
UO-31	0.649	2.352	2.342	1.662	0.890	0.865	0.871	99	60	14	13	13	1.62E-10	> 1.00E-7
前立腺癌	0.284	1.394	1.419	1.081	0.305	0.388	0.293	103	72	2	7	1	2.09E-10	> 1.00E-7
PC-3	0.405	2.175	1.963	0.906	0.560	0.539	0.500	88	28	10	8	5	4.33E-11	> 1.00E-7
DU-145	1.608	1.720	1.695	1.217	0.796	0.744	0.744	93	90	50	15	10	1.02E-9	> 1.00E-7
乳癌	1.054	2.237	2.197	2.193	1.414	1.293	1.196	96	96	30	20	12	5.04E-10	> 1.00E-7
MCF7	1.183	2.342	2.242	2.137	1.497	1.297	0.787	91	82	27	10	-33	3.85E-10	> 1.00E-7
MDA-MB-231(ATCC)	0.750	1.488	1.468	1.343	0.927	1.192	1.195	100	81	24	59	60	> 1.00E-7	> 1.00E-7
Hs578T	0.794	1.688	1.647	1.399	0.979	0.953	0.875	95	68	21	22	9	2.38E-10	> 1.00E-7
BT-549														
T-47D														
MDA-MB-468														

【 図 1 0 - 4 】

ONS 癌	1.634	1.601	1.590	0.756	0.712	0.573	97	96	27	23	12	12	4.66E-10	> 1.00E-7
SF-268	0.834	2.706	2.605	2.357	0.743	0.688	0.654	95	81	-11	-18	-22	2.19E-10	> 1.00E-7
SF-265	0.954	2.631	2.565	2.601	1.419	0.806	0.778	96	98	28	-16	-18	4.82E-10	> 1.00E-7
SF-539	0.490	1.631	1.750	1.634	0.895	0.761	0.758	94	85	30	20	19	4.31E-10	> 1.00E-7
SNG-19	0.861	1.603	1.498	1.515	0.978	0.876	0.858	86	88	15	2	-	3.34E-10	> 1.00E-7
SNG-75	0.301	1.287	1.282	1.231	0.471	0.461	0.438	99	94	17	16	14	3.76E-10	> 1.00E-7
U851	0.426	2.766	2.719	2.609	1.228	1.090	1.095	98	93	34	28	16	5.36E-10	> 1.00E-7
メタノール	0.723	1.413	1.395	1.190	1.038	1.152	1.114	97	66	45	62	56	> 1.00E-7	> 1.00E-7
LOXIMVI	0.602	2.647	2.625	2.470	0.898	0.976	1.023	99	88	14	18	18	3.31E-10	> 1.00E-7
MAJIME-3M	0.622	2.647	2.625	2.470	0.898	0.976	1.023	99	88	14	18	18	3.31E-10	> 1.00E-7
MW4	0.471	2.523	2.422	2.702	0.268	0.306	0.306	86	11	-57	-43	-35	3.06E-11	1.47E-10
MDA-MB-435	0.964	2.274	2.177	1.991	1.432	1.501	1.469	93	78	36	41	38	4.69E-10	> 1.00E-7
SK-NEL-2	0.780	2.241	2.217	1.967	1.519	1.538	1.534	98	81	51	52	52	> 1.00E-7	> 1.00E-7
SK-NEL-28	0.839	3.003	2.996	1.878	1.152	0.776	0.647	97	48	14	-8	-23	9.09E-11	4.53E-9
SK-NEL-5	0.703	2.542	2.265	1.544	0.888	0.928	0.989	85	46	10	12	16	7.77E-11	> 1.00E-7
UAC0-62	0.629	2.358	2.380	2.179	1.699	1.371	1.153	101	88	56	35	21	2.00E-9	> 1.00E-7
卵巣癌	0.442	1.625	1.594	0.701	0.538	0.456	0.367	97	22	8	1	-17	4.24E-11	1.18E-8
IGROV1	0.661	1.328	1.337	1.236	1.094	0.953	0.941	101	86	63	44	42	4.79E-9	> 1.00E-7
OVCAR-3	0.754	2.005	1.938	1.833	1.24	1.248	1.180	95	86	39	39	34	5.83E-10	> 1.00E-7
OVCAR-5	0.456	1.934	1.915	1.846	0.971	0.533	0.590	99	94	29	7	7	4.73E-10	> 1.00E-7
OVCAR-8	0.560	1.953	1.921	1.898	1.706	1.200	0.713	98	96	82	46	11	7.72E-9	> 1.00E-7
NCIADR-RES	0.802	1.604	1.595	1.379	0.962	0.952	0.855	99	72	20	19	7	2.64E-10	> 1.00E-7
SK-OV-3	0.605	2.315	2.217	2.135	0.937	0.890	0.828	94	88	19	16	13	3.66E-10	> 1.00E-7
796-0	1.169	1.981	1.996	1.812	1.256	1.296	1.322	102	79	11	16	19	2.67E-10	> 1.00E-7
A498	0.483	2.012	1.999	1.856	1.171	0.960	0.808	99	90	45	31	21	7.73E-10	> 1.00E-7
ACHN	0.592	2.115	2.000	1.915	1.230	0.952	0.903	92	87	46	24	20	7.92E-10	> 1.00E-7
CAK-1	0.963	1.639	1.565	1.480	0.947	0.968	1.074	92	76	-2	1	16	2.18E-10	> 1.00E-7
RFX393	0.648	2.263	2.169	2.111	1.367	1.208	0.919	94	91	45	35	17	7.60E-10	> 1.00E-7
SW7C	0.162	1.946	1.825	1.828	1.397	1.403	1.282	90	90	54	54	44	2.54E-8	> 1.00E-7
TK-10	0.811	2.317	2.097	2.068	1.619	1.511	1.316	85	83	54	46	33	3.20E-9	> 1.00E-7
UO-31	0.649	2.352	2.342	1.662	0.890	0.865	0.871	99	60	14	13	13	1.62E-10	> 1.00E-7
前立腺癌	0.284	1.394	1.419	1.081	0.305	0.388	0.293	103	72	2	7	1	2.09E-10	> 1.00E-7
PC-3	0.405	2.175	1.963	0.906	0.560	0.539	0.500	88	28	10	8	5	4.33E-11	> 1.00E-7
DU-145	1.608	1.720	1.695	1.217	0.796	0.744	0.744	93	90	50	15	10	1.02E-9	> 1.00E-7
乳癌	1.054	2.237	2.197	2.193	1.414	1.293	1.196							

【 図 1 4 - 3 】

NSC ID	実験ID	試験日	染色試薬	SRB Dual-Pass Related	SSPL-02AS	MC	単位	モル濃度
NSC-0-784637/1	実験ID: 1539RS84	試験日: 2015年9月21日						
SF-288								
SF-295								
SF-539								
SNB-19								
SNB-75								
U251								

【 図 1 5 - 1 】

ハナキル/細胞株	時間	対照	増殖率	平均光学濃度	増殖率	TGI	LC50
白血病							
CCRF-CEM	0.527	3.167	3.057	3.049	2.111	0.715	0.576
HL-60(Tb)	0.819	3.337	3.305	3.328	1.003	0.814	0.637
K-562	0.252	2.600	2.408	2.389	1.030	0.460	0.377
NOLT-4	0.586	2.840	2.689	2.799	2.650	1.177	0.765
RFMI-8226	0.481	1.571	1.517	1.423	0.491	0.479	0.338
SR	0.310	1.536	1.459	0.933	0.489	0.443	0.422

Log10濃度

【 図 1 4 - 4 】

腎臓癌	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RFX393	SN12C	TK-10	UO-31	前立腺癌	PC3	DU-145	乳癌	MCF7	MDA-MB-231(ATCC 0776)	HS578T	BT-20	T-47D	MDA-MB-468
0.474	1.487	0.442	0.620	0.948	0.609	0.895	1.010	0.508	0.442	0.468	0.468	0.468	0.468	0.468	0.468	0.468	0.468	0.468

【 図 1 5 - 2 】

非小細胞肺癌	A549(ATCC)	EKAX	HOP-82	HOP-92	NCH-H226	NCH-H23	NCH-H322M	NCH-H460	NCH-H522	結腸癌	COLO-205	HCC-2998	HCT-116	HCT-15	HT29	KM12	SW-620
0.477	0.844	0.653	0.966	0.825	0.803	0.830	0.320	1.026	0.545	0.863	0.863	0.863	0.863	0.863	0.863	0.863	0.863

Log10濃度

増殖率

増殖率

【 図 1 5 - 3 】

試験ID	試験名	試験日	試験結果	増殖率	LC50			
NSC-D-784015/1	実験ID: 1509RS55	試験日: 2015年9月8日	試験タイプ: 08	単位: モル濃度				
報告日: 2015年11月4日	NSC:	MC:						
COM: KCN-Th8	染色試薬: SRB Dual-Pass Related	SSPL: 02AS						
Log10濃度								
時間	O	対照	-0.6	-7.6	-6.6	-5.6	-4.6	TGI
ハヤル/細胞株								
白血病								
CCRF-CEM	0.654	3.312	3.281	3.228	2.129	0.881	0.766	99
HL-60(TB)	0.734	3.216	3.108	2.865	0.607	0.542	0.528	96
K-562	0.259	2.492	2.442	1.655	0.653	0.445	0.392	98
MOLT-4	0.951	3.349	3.250	3.292	2.851	1.361	1.112	98
RPML-8226	0.482	1.797	1.743	1.623	0.618	0.684	0.447	96
SR	0.285	0.889	0.804	0.434	0.366	0.323	0.285	86

【 図 1 6 - 1 】

試験ID	試験名	試験日	試験結果	増殖率	LC50			
NSC-D-784015/1	実験ID: 1509RS55	試験日: 2015年9月8日	試験タイプ: 08	単位: モル濃度				
報告日: 2015年11月4日	NSC:	MC:						
COM: KCN-Th8	染色試薬: SRB Dual-Pass Related	SSPL: 02AS						
Log10濃度								
時間	O	対照	-0.6	-7.6	-6.6	-5.6	-4.6	TGI
ハヤル/細胞株								
白血病								
CCRF-CEM	0.654	3.312	3.281	3.228	2.129	0.881	0.766	99
HL-60(TB)	0.734	3.216	3.108	2.865	0.607	0.542	0.528	96
K-562	0.259	2.492	2.442	1.655	0.653	0.445	0.392	98
MOLT-4	0.951	3.349	3.250	3.292	2.851	1.361	1.112	98
RPML-8226	0.482	1.797	1.743	1.623	0.618	0.684	0.447	96
SR	0.285	0.889	0.804	0.434	0.366	0.323	0.285	86

【 図 1 5 - 3 (続) 】

0.549	2.182	2.117	2.140	1.831	1.135	0.762	96	97	78	36	13	7.7E-7	> 1.67E-5
0.546	1.840	1.748	1.693	1.436	0.544	0.499	93	88	69	-11	-11	3.12E-7	> 1.67E-5
1.222	3.044	3.069	3.049	3.041	0.987	1.038	101	100	100	-19	-15	4.98E-7	> 1.67E-5
0.766	2.387	2.343	2.263	1.868	1.422	1.260	97	92	68	40	30	7.5E-7	> 1.67E-5
0.969	1.989	1.820	1.853	1.526	1.170	1.246	83	66	54	20	27	2.18E-7	> 1.67E-5
0.376	1.575	1.504	1.467	1.245	0.574	0.496	94	91	72	17	10	4.2E-7	> 1.67E-5

【 図 1 6 - 1 (続) 】

0.518	3.188	3.122	3.036	2.301	1.423	0.847	98	97	67	34	12	5.4E-7	> 1.67E-5
0.915	1.774	1.712	1.666	1.346	1.259	1.310	93	87	50	45	46	1.78E-7	> 1.67E-5
0.480	1.855	1.799	1.813	1.236	0.401	0.351	96	97	55	-18	4	1.9E-7	> 1.67E-5
0.476	2.846	2.708	2.209	0.423	0.251	0.252	94	73	-11	-47	-47	3.4E-8	1.23E-7
0.956	1.769	1.813	1.770	1.141	0.989	1.013	105	100	23	5	7	7.1E-8	> 1.67E-5
0.749	1.953	1.918	1.873	1.615	1.333	1.288	97	93	72	48	46	1.4E-6	> 1.67E-5
0.934	3.252	3.213	3.077	1.754	1.319	0.937	98	92	35	17	-37	9.25E-8	> 1.67E-5
0.879	3.044	2.873	2.746	1.524	1.395	1.330	92	86	30	24	21	7.32E-8	> 1.67E-5

【 図 1 5 - 4 】

試験ID	試験名	試験日	試験結果	増殖率	LC50			
NSC-D-784015/1	実験ID: 1509RS55	試験日: 2015年9月8日	試験タイプ: 08	単位: モル濃度				
報告日: 2015年11月4日	NSC:	MC:						
COM: KCN-Th8	染色試薬: SRB Dual-Pass Related	SSPL: 02AS						
Log10濃度								
時間	O	対照	-0.6	-7.6	-6.6	-5.6	-4.6	TGI
ハヤル/細胞株								
腎臓癌								
786-O	0.474	2.011	1.935	1.927	1.171	0.760	0.642	95
A498	1.487	2.409	2.376	2.120	2.030	1.466	1.288	96
ACHN	0.442	1.871	1.938	1.940	1.605	1.024	0.833	105
CAKI-1	0.620	2.851	2.866	2.649	2.630	2.270	1.524	92
RFX393	0.948	1.660	1.613	1.523	1.327	0.916	1.088	93
SW620	0.609	2.414	2.283	2.254	2.005	1.302	1.008	93
TK-10	0.895	1.722	1.657	1.652	1.542	1.296	1.250	92
UO-31	1.010	2.519	2.325	2.359	2.279	1.890	1.562	87

【 図 1 6 - 2 】

試験ID	試験名	試験日	試験結果	増殖率	LC50			
NSC-D-784015/1	実験ID: 1509RS55	試験日: 2015年9月8日	試験タイプ: 08	単位: モル濃度				
報告日: 2015年11月4日	NSC:	MC:						
COM: KCN-Th8	染色試薬: SRB Dual-Pass Related	SSPL: 02AS						
Log10濃度								
時間	O	対照	-0.6	-7.6	-6.6	-5.6	-4.6	TGI
ハヤル/細胞株								
非小細胞肺癌								
A549(ATCC)	0.397	1.901	1.649	1.864	1.722	0.777	0.575	97
ERVA	0.629	2.047	2.026	2.001	1.738	1.443	1.311	98
HOP-62	0.551	1.603	1.639	1.590	1.251	0.689	0.563	103
HOP-82	1.496	1.921	1.807	1.689	1.657	1.783	1.388	73
NCI-H226	0.568	1.469	1.396	1.408	1.282	0.939	0.833	92
NCI-H23	0.617	1.964	1.870	1.801	1.501	1.010	0.835	101
NCI-H322M	0.662	2.015	1.997	1.971	1.799	1.192	1.076	99
NCI-H460	0.217	2.565	2.607	2.612	1.448	0.940	0.222	102
NCI-H522	0.922	3.062	2.952	2.751	1.459	0.866	0.596	95

【 図 1 5 - 4 (続) 】

0.468	2.613	2.661	2.202	0.829	0.792	0.623	93	74	15	14	7	4.2E-8	> 1.67E-5	
MDA-MB-231(ATCC)	0.775	2.086	2.063	2.010	1.745	1.065	0.789	98	94	74	22	1	4.8E-7	> 1.67E-5
HS 578T	1.129	2.127	2.068	2.032	1.931	1.188	1.065	94	90	80	6	-6	4.2E-7	> 1.67E-5
BT-549	0.703	1.740	1.752	1.663	1.152	0.890	0.609	101	94	38	10	-23	1.02E-7	> 1.67E-5
T-47D	0.887	1.460	1.416	1.393	0.884	1.096	1.154	94	91	27	53	60	3.38E-6	> 1.67E-5
MDA-MB-468	0.914	2.166	1.984	1.829	1.169	1.007	0.638	91	79	22	8	-8	5.4E-8	> 1.67E-5

【 図 1 6 - 2 (続) 】

0.508	2.386	2.320	2.217	1.265	0.857	0.754	96	91	40	19	13	1.0E-7	> 1.67E-5	
DU-145	0.442	2.164	2.215	2.251	1.247	0.524	0.461	103	105	47	5	1	1.1E-7	> 1.67E-5

【 図 1 6 - 3 】

NSC-D: 784632/1	実験ID: 1509R84	試験タイプ: 06	単位: モル濃度
報告日: 2015年11月4日	試験日: 2015年9月21日	CNS:	MC:
COMI: KCN-Tb9	染色試薬: SRB Dual-Pass Related	SSPL: 02AS	

Log10濃度		増殖率												
時間	対照	平均光学濃度	LC50											
ハヤ/W/細胞株														
白血病														
CCRF-CEM	0.527	3.167	3.169	3.224	2.679	0.890	0.790	100	102	88	13	10	4.68E-7	> 1.43E-5
HL-60(Tb)	0.819	3.337	3.390	3.352	1.726	0.886	0.770	100	101	36	-16	-3	8.68E-8	> 1.43E-5
K-562	0.292	2.600	2.613	2.561	1.459	0.543	0.464	101	98	51	12	9	1.55E-7	> 1.43E-5
MOLT-4	0.586	2.840	2.915	2.841	2.726	1.216	0.888	103	100	95	29	14	6.89E-7	> 1.43E-5
RPML-8226	0.481	1.571	1.623	1.604	0.796	0.564	0.414	105	103	29	8	-14	7.44E-8	> 1.43E-5
SR	0.310	1.536	1.411	1.043	0.519	0.479	0.432	90	60	17	14	10	2.42E-8	> 1.43E-5

【 図 1 7 - 1 】

NSC-D: 784632/1	実験ID: 1509R84	試験タイプ: 06	単位: モル濃度
報告日: 2015年11月4日	試験日: 2015年9月21日	CNS:	MC:
COMI: KCN-Tb9	染色試薬: SRB Dual-Pass Related	SSPL: 02AS	

Log10濃度		増殖率												
時間	対照	平均光学濃度	LC50											
ハヤ/W/細胞株														
白血病														
CCRF-CEM	0.527	3.167	3.169	3.224	2.679	0.890	0.790	100	102	88	13	10	4.68E-7	> 1.43E-5
HL-60(Tb)	0.819	3.337	3.390	3.352	1.726	0.886	0.770	100	101	36	-16	-3	8.68E-8	> 1.43E-5
K-562	0.292	2.600	2.613	2.561	1.459	0.543	0.464	101	98	51	12	9	1.55E-7	> 1.43E-5
MOLT-4	0.586	2.840	2.915	2.841	2.726	1.216	0.888	103	100	95	29	14	6.89E-7	> 1.43E-5
RPML-8226	0.481	1.571	1.623	1.604	0.796	0.564	0.414	105	103	29	8	-14	7.44E-8	> 1.43E-5
SR	0.310	1.536	1.411	1.043	0.519	0.479	0.432	90	60	17	14	10	2.42E-8	> 1.43E-5

【 図 1 7 - 2 】

NSC-D: 784632/1	実験ID: 1509R84	試験タイプ: 06	単位: モル濃度
報告日: 2015年11月4日	試験日: 2015年9月21日	CNS:	MC:
COMI: KCN-Tb9	染色試薬: SRB Dual-Pass Related	SSPL: 02AS	

【 図 1 6 - 4 】

腎臓癌	増殖率	LC50												
786-0	0.605	2.502	2.312	2.304	1.540	0.982	0.679	90	90	49	20	4	2.46E-7	> 2.50E-5
A498	1.189	1.994	2.022	1.900	1.765	1.225	1.204	103	88	72	7	4	5.46E-7	> 2.50E-5
AOHN	0.483	2.082	2.094	2.117	1.948	1.168	0.763	101	102	92	43	17	1.76E-6	> 2.50E-5
CAKI-1	0.592	2.369	2.189	2.195	2.161	1.775	1.046	99	91	89	67	26	6.42E-6	> 2.50E-5
RFX393	0.963	1.673	1.659	1.626	1.249	0.937	1.065	98	93	40	-3	10	1.84E-7	> 2.50E-5
SW620	0.648	2.307	2.274	2.282	1.721	1.220	0.822	98	97	65	34	17	7.86E-7	> 2.50E-5
TK-10	0.762	1.941	1.821	1.866	1.614	1.375	1.240	90	94	72	52	41	3.76E-6	> 2.50E-5
UO-31	0.811	2.312	2.107	2.009	2.119	1.528	1.147	86	80	87	48	22	2.19E-6	> 2.50E-5

【 図 1 7 - 2 】

腎臓癌	増殖率	LC50												
786-0	0.605	2.502	2.312	2.304	1.540	0.982	0.679	90	90	49	20	4	2.46E-7	> 2.50E-5
A498	1.189	1.994	2.022	1.900	1.765	1.225	1.204	103	88	72	7	4	5.46E-7	> 2.50E-5
AOHN	0.483	2.082	2.094	2.117	1.948	1.168	0.763	101	102	92	43	17	1.76E-6	> 2.50E-5
CAKI-1	0.592	2.369	2.189	2.195	2.161	1.775	1.046	99	91	89	67	26	6.42E-6	> 2.50E-5
RFX393	0.963	1.673	1.659	1.626	1.249	0.937	1.065	98	93	40	-3	10	1.84E-7	> 2.50E-5
SW620	0.648	2.307	2.274	2.282	1.721	1.220	0.822	98	97	65	34	17	7.86E-7	> 2.50E-5
TK-10	0.762	1.941	1.821	1.866	1.614	1.375	1.240	90	94	72	52	41	3.76E-6	> 2.50E-5
UO-31	0.811	2.312	2.107	2.009	2.119	1.528	1.147	86	80	87	48	22	2.19E-6	> 2.50E-5

【 図 1 7 - 2 】

腎臓癌	増殖率	LC50												
786-0	0.605	2.502	2.312	2.304	1.540	0.982	0.679	90	90	49	20	4	2.46E-7	> 2.50E-5
A498	1.189	1.994	2.022	1.900	1.765	1.225	1.204	103	88	72	7	4	5.46E-7	> 2.50E-5
AOHN	0.483	2.082	2.094	2.117	1.948	1.168	0.763	101	102	92	43	17	1.76E-6	> 2.50E-5
CAKI-1	0.592	2.369	2.189	2.195	2.161	1.775	1.046	99	91	89	67	26	6.42E-6	> 2.50E-5
RFX393	0.963	1.673	1.659	1.626	1.249	0.937	1.065	98	93	40	-3	10	1.84E-7	> 2.50E-5
SW620	0.648	2.307	2.274	2.282	1.721	1.220	0.822	98	97	65	34	17	7.86E-7	> 2.50E-5
TK-10	0.762	1.941	1.821	1.866	1.614	1.375	1.240	90	94	72	52	41	3.76E-6	> 2.50E-5
UO-31	0.811	2.312	2.107	2.009	2.119	1.528	1.147	86	80	87	48	22	2.19E-6	> 2.50E-5

【 図 1 7 - 2 】

腎臓癌	増殖率	LC50												
786-0	0.605	2.502	2.312	2.304	1.540	0.982	0.679	90	90	49	20	4	2.46E-7	> 2.50E-5
A498	1.189	1.994	2.022	1.900	1.765	1.225	1.204	103	88	72	7	4	5.46E-7	> 2.50E-5
AOHN	0.483	2.082	2.094	2.117	1.948	1.168	0.763	101	102	92	43	17	1.76E-6	> 2.50E-5
CAKI-1	0.592	2.369	2.189	2.195	2.161	1.775	1.046	99	91	89	67	26	6.42E-6	> 2.50E-5
RFX393	0.963	1.673	1.659	1.626	1.249	0.937	1.065	98	93	40	-3	10	1.84E-7	> 2.50E-5
SW620	0.648	2.307	2.274	2.282	1.721	1.220	0.822	98	97	65	34	17	7.86E-7	> 2.50E-5
TK-10	0.762	1.941	1.821	1.866	1.614	1.375	1.240	90	94	72	52	41	3.76E-6	> 2.50E-5
UO-31	0.811	2.312	2.107	2.009	2.119	1.528	1.147	86	80	87	48	22	2.19E-6	> 2.50E-5

【 図 1 7 - 2 】

腎臓癌	増殖率	LC50												
786-0	0.605	2.502	2.312	2.304	1.540	0.982	0.679	90	90	49	20	4	2.46E-7	> 2.50E-5
A498	1.189	1.994	2.022	1.900	1.765	1.225	1.204	103	88	72	7	4	5.46E-7	> 2.50E-5
AOHN	0.483	2.082	2.094	2.117	1.948	1.168	0.763	101	102	92	43	17	1.76E-6	> 2.50E-5
CAKI-1	0.592	2.369	2.189	2.195	2.161	1.775	1.046	99	91	89	67	26	6.42E-6	> 2.50E-5
RFX393	0.963	1.673	1.659	1.626	1.249	0.937	1.065	98	93	40	-3	10	1.84E-7	> 2.50E-5
SW620	0.648	2.307	2.274	2.282	1.721	1.220	0.822	98	97	65	34	17	7.86E-7	> 2.50E-5
TK-10	0.762	1.941	1.821	1.866	1.614	1.375	1.240	90	94	72	52	41	3.76E-6	> 2.50E-5
UO-31	0.811	2.312	2.107	2.009	2.119	1.528	1.147	86	80	87	48	22	2.19E-6	> 2.50E-5

【 図 1 7 - 2 】

腎臓癌	増殖率	LC50												
786-0	0.605	2.502	2.312	2.304	1.540	0.982	0.679	90	90	49	20	4	2.46E-7	> 2.50E-5
A498	1.189	1.994	2.022	1.900	1.765	1.225	1.204	103	88	72	7	4	5.46E-7	> 2.50E-5
AOHN	0.483	2.082	2.094	2.117	1.948	1.168	0.763	101	102	92	43	17	1.76E-6	> 2.50E-5
CAKI-1	0.592	2.369	2.189	2.195	2.161	1.775	1.046	99	91	89	67	26	6.42E-6	> 2.50E-5
RFX393	0.963	1.673	1.659	1.626	1.249	0.937	1.065	98	93	40	-3	10	1.84E-7	> 2.50E-5
SW620	0.648	2.307	2.274	2.282	1.721	1.220	0.822	98	97	65	34	17	7.86E-7	> 2.50E-5
TK-10	0.762	1.941	1.821	1.866	1.614	1.375	1.240	90	94	72	52	41	3.76E-6	> 2.50E-5
UO-31	0.811	2.312	2.107	2.009	2.119	1.528	1.147	86	80	87	48	22	2.19E-6	> 2.50E-5

【 図 1 7 - 2 】

腎臓癌	増殖率	LC50												
786-0	0.605	2.502	2.312	2.304	1.540	0.982	0.679	90	90	49	20	4	2.46E-7	> 2.50E-5
A498	1.189	1.994	2.022	1.900	1.765	1.225	1.204	103	88	72	7	4	5.46E-7	> 2.50E-5
AOHN	0.483	2.082	2.094	2.117										

【 図 1 7 - 3 】

試験タイプ:08	単位: モル濃度	増殖率	Log10濃度	平均光学濃度	対照	時間	ハナレノ細胞株
NSC-D-784633/1	試験日: 2015年9月10日	試験日: 2015年7月6日	染色試薬: SRB Dual-Pass Related	SSPL-02AS	MC:	LC50	
NSC: 0	実験ID: 1507NS15	試験日: 2015年7月6日	染色試薬: SRB Dual-Pass Related	SSPL-02AS	MC:	LC50	
CFRF-GEN	0.62	2.62	2.62	2.62	2.62	2.62	2.62
HE-607B1	0.94	2.65	2.13	2.13	2.13	2.13	2.13
K-562	0.25	2.14	2.18	2.18	2.18	2.18	2.18
NOLT-4	0.63	2.58	2.58	2.58	2.58	2.58	2.58
RPMI-8226	0.25	2.34	2.37	2.37	2.37	2.37	2.37
SR	0.43	1.95	1.93	1.93	1.93	1.93	1.93

【 図 1 8 - 1 】

試験タイプ:08	単位: モル濃度	増殖率	Log10濃度	平均光学濃度	対照	時間	ハナレノ細胞株
NSC-D-784633/1	試験日: 2015年9月10日	試験日: 2015年7月6日	染色試薬: SRB Dual-Pass Related	SSPL-02AS	MC:	LC50	
NSC: 0	実験ID: 1507NS15	試験日: 2015年7月6日	染色試薬: SRB Dual-Pass Related	SSPL-02AS	MC:	LC50	
CFRF-GEN	0.62	2.62	2.62	2.62	2.62	2.62	2.62
HE-607B1	0.94	2.65	2.13	2.13	2.13	2.13	2.13
K-562	0.25	2.14	2.18	2.18	2.18	2.18	2.18
NOLT-4	0.63	2.58	2.58	2.58	2.58	2.58	2.58
RPMI-8226	0.25	2.34	2.37	2.37	2.37	2.37	2.37
SR	0.43	1.95	1.93	1.93	1.93	1.93	1.93

【 図 1 7 - 4 】

試験タイプ:08	単位: モル濃度	増殖率	Log10濃度	平均光学濃度	対照	時間	ハナレノ細胞株
NSC-D-784633/1	試験日: 2015年9月10日	試験日: 2015年7月6日	染色試薬: SRB Dual-Pass Related	SSPL-02AS	MC:	LC50	
NSC: 0	実験ID: 1507NS15	試験日: 2015年7月6日	染色試薬: SRB Dual-Pass Related	SSPL-02AS	MC:	LC50	
CFRF-GEN	0.62	2.62	2.62	2.62	2.62	2.62	2.62
HE-607B1	0.94	2.65	2.13	2.13	2.13	2.13	2.13
K-562	0.25	2.14	2.18	2.18	2.18	2.18	2.18
NOLT-4	0.63	2.58	2.58	2.58	2.58	2.58	2.58
RPMI-8226	0.25	2.34	2.37	2.37	2.37	2.37	2.37
SR	0.43	1.95	1.93	1.93	1.93	1.93	1.93

【 図 1 8 - 2 】

試験タイプ:08	単位: モル濃度	増殖率	Log10濃度	平均光学濃度	対照	時間	ハナレノ細胞株
NSC-D-784633/1	試験日: 2015年9月10日	試験日: 2015年7月6日	染色試薬: SRB Dual-Pass Related	SSPL-02AS	MC:	LC50	
NSC: 0	実験ID: 1507NS15	試験日: 2015年7月6日	染色試薬: SRB Dual-Pass Related	SSPL-02AS	MC:	LC50	
CFRF-GEN	0.62	2.62	2.62	2.62	2.62	2.62	2.62
HE-607B1	0.94	2.65	2.13	2.13	2.13	2.13	2.13
K-562	0.25	2.14	2.18	2.18	2.18	2.18	2.18
NOLT-4	0.63	2.58	2.58	2.58	2.58	2.58	2.58
RPMI-8226	0.25	2.34	2.37	2.37	2.37	2.37	2.37
SR	0.43	1.95	1.93	1.93	1.93	1.93	1.93

CNS 癌

SF-260 > 1.43E-5
 SF-265 > 1.43E-5
 SF-539 9.99E-7 > 1.43E-5
 SNB-19 8.93E-7 > 1.43E-5
 SNB-75 2.48E-7 > 1.43E-5
 U251 5.35E-7 > 1.43E-5
 メラノーマ
 LOX IMVI 5.01E-7 > 1.43E-5
 MALME-3M 4.83E-7 > 1.43E-5
 M14 3.11E-7 2.61E-6 > 1.43E-5
 MDA-MB-435 2.51E-7 > 1.43E-5
 SK-MEL-2 1.63E-7 > 1.43E-5
 SK-MEL-28 1.43E-5 > 1.43E-5
 SK-MEL-5 4.20E-7 > 1.43E-5
 UACC-62 1.32E-7 > 1.43E-5
 卵巣癌
 IGROVI 4.41E-7 > 1.43E-5
 OVCAR-3 6.05E-8 7.41E-7 > 1.43E-5
 OVCAR-4 1.65E-6 > 1.43E-5
 OVCAR-5 5.24E-6 > 1.43E-5
 OVCAR-8 7.01E-7 > 1.43E-5
 NCI/ADR-RES 1.43E-5 > 1.43E-5
 SK-OV-3 8.37E-7 > 1.43E-5

腎臓癌

786-9 > 1.43E-5
 A498 5.48E-7 > 1.43E-5
 ACHN 1.02E-5 > 1.43E-5
 CAKI-1 3.18E-6 > 1.43E-5
 RXF-303 8.06E-6 > 1.43E-5
 SN12C 9.38E-7 > 1.43E-5
 TK-10 9.93E-7 > 1.43E-5
 UO-31 7.11E-6 > 1.43E-5
 前立腺癌
 PC-3 4.83E-7 > 1.43E-5
 DU-145 4.74E-7 > 1.43E-5
 乳癌
 MCF7 5.32E-8 > 1.43E-5
 MDA-MB-231(ATCC 0.775) 5.93E-7 > 1.43E-5
 Hs 578T 4.37E-7 > 1.43E-5
 BT-549 3.71E-6 > 1.43E-5
 T-47D 1.43E-5 > 1.43E-5
 MDA-MB-468 1.01E-7 > 1.43E-5

(A)

(A)

(C)

【 図 2 0 - 3 】

ONS 癌	2020	1916	1337	1028	853	98	93	54	33	19	4,85E-7	> 3.32E-5
SF268	0.549	1.991	1.916	1.337	1.028	853	98	93	54	33	19	> 3.32E-5
SF295	0.546	1.878	1.846	1.301	0.753	853	93	98	57	16	7	> 3.32E-5
SF639	1.222	3.055	3.009	2.942	2.191	1.257	1.165	97	94	53	2	> 3.32E-5
SNB-19	0.766	2.309	2.299	2.318	1.348	1.370	99	101	89	39	39	> 3.32E-5
SNB-75	0.989	1.939	1.637	1.607	1.209	1.149	1.282	79	76	29	21	> 3.32E-5
U251	0.376	1.551	1.546	1.550	1.211	0.653	0.575	100	100	71	24	> 3.32E-5
メラノーマ												
LOXIMV1	0.518	3.269	3.132	2.054	1.360	1.050	97	95	56	31	20	> 3.32E-5
MAJME-3M	0.915	1.722	1.667	1.551	1.296	1.182	1.203	93	79	47	33	> 3.32E-5
M14	0.490	1.774	1.756	1.623	0.935	0.511	0.519	96	98	35	2	> 3.32E-5
MDA-MB-435	0.476	2.647	2.545	1.679	0.430	0.244	0.204	95	55	-10	-49	> 3.32E-5
SKMEL-2	0.956	1.867	1.926	1.894	1.589	1.257	1.275	104	98	68	32	> 3.32E-5
SKMEL-28	0.749	1.893	1.835	1.741	1.450	1.286	1.304	101	87	62	47	> 3.32E-5
SKMEL-5	0.934	3.317	3.298	3.254	2.336	1.263	0.675	99	97	59	14	> 3.32E-5
UACC-62	0.879	2.981	2.870	2.762	1.795	1.366	1.393	95	90	44	23	> 3.32E-5
卵巣癌												
IGROV1	0.758	2.295	2.296	2.038	1.589	1.315	0.996	100	83	54	36	> 3.32E-5
OVCAR-3	0.467	1.640	1.677	1.612	0.543	0.449	0.376	103	98	6	-4	> 3.32E-5
OVCAR-4	0.689	1.532	1.545	1.474	1.382	1.083	0.942	102	93	82	48	> 3.32E-5
OVCAR-5	0.656	1.952	1.910	1.880	1.786	1.300	1.013	97	94	87	50	> 3.32E-5
OVCAR-8	0.453	1.811	1.851	1.833	1.252	0.772	0.652	103	102	59	23	> 3.32E-5
NCIADRRES	0.575	2.016	2.010	1.939	1.860	1.733	1.072	100	95	89	80	> 3.32E-5
SKOV3	0.872	1.608	1.648	1.668	1.503	1.289	1.174	105	108	86	57	> 3.32E-5

腎臓癌

腎臓癌	786-0	1.837	1.924	1.713	0.955	0.782	0.556	103	88	34	22	6	> 3.32E-5
A498	1.487	2.329	2.281	2.240	2.089	1.708	1.397	94	89	72	26	6	> 3.32E-5
ACHN	0.442	1.787	1.793	1.834	1.420	1.038	0.654	100	104	73	44	16	> 3.32E-5
CAKI-1	0.620	2.637	2.400	2.365	2.320	1.685	1.190	88	87	84	63	28	> 3.32E-5
RFK-393	0.948	1.650	1.575	1.577	1.295	0.970	1.087	89	90	49	3	20	> 3.32E-5
SN12C	0.609	2.259	2.290	2.134	1.422	1.157	0.621	101	92	49	33	1	> 3.32E-5
Tk-0	0.895	1.759	1.708	1.623	1.516	1.490	1.293	94	94	72	62	46	> 3.32E-5
UO-31	1.010	2.446	2.235	2.206	2.173	1.725	1.937	85	83	81	50	39	> 3.32E-5
前立腺癌													
PC-3	0.508	2.291	2.254	2.208	1.517	0.856	0.764	96	95	57	20	14	> 3.32E-5
DU-145	0.442	1.980	2.028	1.955	0.896	0.498	0.554	103	98	29	4	7	> 3.32E-5
乳癌													
MCF7	0.468	2.851	2.749	2.718	0.991	0.940	0.804	96	94	22	20	14	> 3.32E-5
MDA-MB-231/ATCC	0.775	2.012	2.040	2.016	1.540	0.966	0.943	102	100	62	15	-17	> 3.32E-5
HS578T	1.129	2.129	2.062	2.029	1.410	1.291	1.215	93	93	28	16	9	> 3.32E-5
BT549	0.793	1.758	1.752	1.693	1.202	0.920	0.713	99	93	42	13	-10	> 3.32E-5
T47D	0.687	1.478	1.466	1.473	1.121	1.155	1.297	98	99	55	60	77	> 3.32E-5
MDA-MB-468	0.914	2.140	2.055	1.969	1.372	1.055	1.021	93	96	37	11	9	> 3.32E-5

非小細胞肺癌

非小細胞肺癌	0.397	1.882	1.929	1.861	1.519	0.862	0.575	96	99	76	31	12	> 1.0E-7
A549ATCC	0.923	2.118	2.055	2.073	1.797	1.539	1.443	95	96	75	55	48	> 1.0E-7
EVX	0.551	1.593	1.585	1.598	0.911	0.678	0.346	100	92	35	12	.	> 1.0E-7
HOP-62	1.496	1.907	1.841	1.831	1.682	1.623	1.574	84	81	46	31	19	> 1.0E-7
NCH-H226	0.568	1.493	1.462	1.451	1.326	1.031	0.930	97	95	82	50	38	> 1.0E-7
NCH-H23	0.817	1.844	1.828	1.822	1.463	1.135	1.014	99	98	69	42	32	> 1.0E-7
NCH-H32M	0.662	2.059	2.018	2.004	1.781	1.160	1.081	97	96	80	36	30	> 1.0E-7
NCH-H460	0.277	2.537	2.659	2.644	1.146	0.394	0.299	105	105	40	7	4	> 1.0E-7
NCH-H522	0.922	2.900	2.590	2.164	0.895	0.821	0.756	84	63	-3	-11	-18	> 1.0E-7

結腸癌

結腸癌	0.482	1.553	1.554	1.471	1.088	0.700	0.374	100	92	57	20	22	> 1.0E-7
COLO-205	0.864	2.231	2.174	2.270	1.844	1.011	0.924	96	102	75	22	17	> 1.0E-7
HCC-2998	0.929	2.870	2.861	2.897	1.522	0.673	0.455	93	101	47	14	5	> 1.0E-7
HCT-116	0.237	1.513	1.468	1.458	1.178	0.599	0.346	98	96	74	28	9	> 1.0E-7
HCT-15	0.374	2.594	2.650	2.344	0.994	0.376	0.345	103	89	28	.	-8	> 1.0E-7
HT29	0.429	2.740	2.650	2.647	2.319	0.860	0.664	96	96	82	19	10	> 1.0E-7
KM12	0.230	2.028	2.001	1.755	0.757	0.573	0.572	99	85	29	19	19	> 1.0E-7
SW-620													> 1.0E-7

【 図 2 1 - 1 】

米国国立癌研究所創薬プログラム インビトロ試験結果														
NSC-ID: 784017.1	実験ID: 15009RS65	試験タイプ: 08	単位: モル濃度											
報告日: 2015年11月4日	試験日: 2015年9月8日	ONS:	MC:											
COM: KCN-Tb14	染色試薬: SRB Dual Pass Related	SSPL-02AS												
				Log10濃度										
				平均光学濃度			増殖率			LC50				
時間	対照	-110	-100	-90	-80	-70	-110	-100	-90	-80	-70	G160	TGI	LC50
ハナル細胞株														
白血腫	0.654	3.357	3.333	3.172	1.407	1.053	1.016	99	93	22	8	6	> 1.0E-7	
COFR-DEM	0.724	3.125	3.049	2.487	0.655	0.590	0.610	97	73	-14	-20	-17	> 1.0E-7	
HL-60(B)	0.259	2.591	2.611	2.023	0.540	0.471	0.446	101	76	12	9	8	> 1.0E-7	
K-562	0.951	3.347	3.367	3.333	1.928	1.358	1.332	101	99	41	17	16	> 1.0E-7	
MOLT-4	0.482	1.800	1.808	1.671	0.644	0.570	0.546	101	90	12	7	12	> 1.0E-7	
RPW-3228	0.265	0.815	0.815	0.489	0.352	0.348	0.324	100	38	13	12	7	> 1.0E-7	
SR														

【 図 2 1 - 2 】

非小細胞肺癌	0.397	1.882	1.929	1.861	1.519	0.862	0.575	96	99	76	31	12	> 1.0E-7
A549ATCC	0.923	2.118	2.055	2.073	1.797	1.539	1.443	95	96	75	55	48	> 1.0E-7
EVX	0.551	1.593	1.585	1.598	0.911	0.678	0.346	100	92	35	12	.	> 1.0E-7
HOP-62	1.496	1.907	1.841	1.831	1.682	1.623	1.574	84	81	46	31	19	> 1.0E-7
NCH-H226	0.568	1.493	1.462	1.451	1.326	1.031	0.930	97	95	82	50	38	> 1.0E-7
NCH-H23	0.817	1.844	1.828	1.822	1.463	1.135	1.014	99	98	69	42	32	> 1.0E-7
NCH-H32M	0.662	2.059	2.018	2.004	1.781	1.160	1.081	97	96	80	36	30	> 1.0E-7
NCH-H460	0.277	2.537	2.659	2.644	1.146	0.394	0.299	105	105	40	7	4	> 1.0E-7
NCH-H522	0.922	2.900	2.590	2.164	0.895	0.821	0.756	84	63	-3	-11	-18	> 1.0E-7

結腸癌

結腸癌	0.482	1.553	1.554	1.471	1.088	0.700	0.374	100	92	57	20	22	> 1.0E-7
COLO-205	0.864	2.231	2.174	2.270	1.844	1.011	0.924	96	102	75	22	17	> 1.0E-7
HCC-2998	0.929	2.870	2.861	2.897	1.522	0.673	0.455	93	101	47	14	5	> 1.0E-7
HCT-116	0.237	1.513	1.468	1.458	1.178	0.599	0.346	98	96	74	28	9	> 1.0E-7
HCT-15	0.374	2.594	2.650	2.344	0.994	0.376	0.345	103	89	28	.	-8	> 1.0E-7
HT29	0.429	2.740	2.650	2.647	2.319	0.860	0.664	96	96	82	19	10	> 1.0E-7
KM12	0.230	2.028	2.001	1.755	0.757	0.573	0.572	99	85	29	19	19	> 1.0E-7
SW-620													> 1.0E-7

【 図 2 0 - 4 】

腎臓癌	786-0	1.837	1.924	1.713	0.955	0.782	0.556	103	88	34	22	6	> 3.32E-5
A498	1.487	2.329	2.281	2.240	2.089	1.708	1.397	94	89	72	26	6	> 3.32E-5
ACHN	0.442	1.787	1.793	1.834	1.420	1.038	0.654	100	104	73	44	16	> 3.32E-5
CAKI-1	0.620	2.637	2.400	2.365	2.320	1.685	1.190	88	87	84	63	28	> 3.32E-5
RFK-393	0.948	1.650	1.575	1.577	1.295	0.							

【 2 2 - 3 】

ONS 癌	0.549	2.114	2.024	1.995	1.464	1.155	0.889	94	92	58	39	22	6.74E-7	> 2.50E-5
SF-268	0.546	1.894	1.844	1.822	1.607	0.738	0.626	96	95	79	14	6	6.96E-7	> 2.50E-5
SF-295	1.222	3.142	3.045	3.032	2.304	1.044	1.107	95	94	56	-15	9	3.07E-7	> 2.50E-5
SF-339	0.766	2.386	2.351	2.377	2.135	1.342	1.395	98	99	84	36	38	1.27E-8	> 2.50E-5
SNB-19	0.969	1.932	1.736	1.718	1.340	1.234	1.431	82	78	38	28	48	1.27E-7	> 2.50E-5
SNB-75	0.376	1.589	1.590	1.611	1.333	0.643	0.615	100	102	79	22	20	8.05E-7	> 2.50E-5
UZ51	0.518	3.289	3.106	3.108	2.179	1.594	1.053	97	94	60	36	19	6.62E-7	> 2.50E-5
メタノーム	0.915	1.817	1.733	1.651	1.457	1.335	1.271	91	83	63	47	39	1.59E-6	> 2.50E-5
LOX(MM)	0.490	1.691	1.672	1.549	0.938	0.427	0.470	98	88	35	-13	4	1.29E-7	> 2.50E-5
MLALME-SM	0.476	2.728	2.691	1.977	0.956	0.247	0.364	98	67	4	-48	-24	4.61E-8	> 2.50E-5
M14	0.955	1.920	1.967	1.938	1.656	1.385	1.319	105	99	94	45	38	1.94E-6	> 2.50E-5
MDA-MB-435	0.749	1.972	1.971	1.841	1.698	1.404	1.369	100	99	69	54	50	2.59E-5	> 2.50E-5
SK-MEL-2	0.834	3.270	3.240	3.212	2.669	1.094	0.686	98	98	74	7	-27	5.72E-7	> 2.50E-5
SK-MEL-28	0.879	3.023	2.868	2.981	2.133	1.414	1.357	93	93	58	25	32	4.40E-7	> 2.50E-5
SK-MEL-5	0.758	2.442	2.464	2.245	1.791	1.442	1.250	101	88	61	41	29	8.79E-7	> 2.50E-5
UACC-62	0.467	1.731	1.751	1.694	0.700	0.517	0.493	102	97	18	4	1	9.91E-8	> 2.50E-5
卵巣癌	0.689	1.588	1.533	1.537	1.559	1.204	1.065	94	94	98	57	42	7.32E-6	> 2.50E-5
IGROV1	0.656	1.953	1.887	1.820	1.771	1.221	0.960	95	90	86	44	23	1.76E-6	> 2.50E-5
OVCAR-3	0.453	1.830	1.894	1.907	1.577	0.807	0.785	105	106	82	26	24	9.20E-7	> 2.50E-5
OVCAR-4	0.575	1.997	1.990	1.974	1.894	1.789	1.451	97	94	93	85	62	> 2.50E-5	> 2.50E-5
OVCAR-8	0.872	1.693	1.716	1.734	1.647	1.225	1.158	103	105	94	43	35	1.83E-6	> 2.50E-5
NCIADR-RES	0.474	1.715	1.697	1.648	1.013	0.740	0.897	99	95	43	21	18	1.86E-7	> 2.50E-5
SK-OV-3	1.487	2.403	2.213	2.304	2.291	1.851	1.489	79	89	84	40	-	1.47E-6	> 2.50E-5
腎臓癌	0.442	1.692	1.886	1.869	1.737	1.178	0.814	100	98	89	51	26	2.66E-6	> 2.50E-5
786-0	0.620	2.765	2.592	2.516	2.492	2.077	1.451	91	88	87	68	39	1.03E-5	> 2.50E-5
A498	0.948	1.666	1.571	1.571	1.254	0.852	1.099	95	95	48	-10	23	2.27E-7	> 2.50E-5
ACHN	0.609	2.311	2.316	2.317	1.536	1.228	1.049	100	100	54	36	26	4.40E-7	> 2.50E-5
CAKI-1	0.895	1.765	1.702	1.652	1.536	1.357	1.357	93	87	74	53	53	> 2.50E-5	> 2.50E-5
RXF-393	1.010	2.528	2.303	2.273	2.297	1.995	1.690	85	83	85	65	45	1.36E-5	> 2.50E-5
SNZC	0.508	2.346	2.251	2.153	1.824	0.931	0.851	95	89	72	23	19	6.96E-7	> 2.50E-5
TK-10	0.442	2.111	2.149	2.077	1.340	0.576	0.547	102	98	54	8	6	3.03E-7	> 2.50E-5
UO-31	0.468	2.862	2.759	2.809	1.153	0.951	0.883	96	98	29	20	17	1.23E-7	> 2.50E-5
前立腺癌	0.261	2.053	2.030	1.629	1.003	0.807	0.807	100	98	67	18	2	5.52E-7	> 2.50E-5
PC-3	1.129	2.097	2.002	2.073	1.465	1.353	1.379	90	98	35	23	26	1.43E-7	> 2.50E-5
DU-145	0.793	1.651	1.607	1.592	1.140	0.937	0.655	95	93	40	-17	-17	1.65E-7	> 2.50E-5
乳癌	0.687	1.553	1.498	1.533	1.251	1.090	1.215	94	98	65	45	61	-	> 2.50E-5
MCF7	0.914	2.132	2.047	1.977	1.343	0.935	0.921	93	87	35	2	1	1.30E-7	> 2.50E-5
MDA-MB-231ATCC	0.468	2.862	2.759	2.809	1.153	0.951	0.883	96	98	29	20	17	1.23E-7	> 2.50E-5
MDA-MB-468	0.914	2.132	2.047	1.977	1.343	0.935	0.921	93	87	35	2	1	1.30E-7	> 2.50E-5

【 2 2 - 4 】

非小細胞肺癌	0.397	1.671	1.796	1.822	1.470	0.690	0.571 <th>95</th> <th>97</th> <th>73</th> <th>20</th> <th>12</th> <th>> 1.00E-7</th>	95	97	73	20	12	> 1.00E-7
A549ATCC	0.829	2.025	2.012	1.946	1.589	1.345	1.330	99	93	64	43	39	> 1.00E-7
ERVK	0.551	1.514	1.516	1.462	0.970	0.738	0.619	100	95	43	19	7	> 1.00E-7
HOP-62	1.496	1.895	1.911	1.782	1.610	1.681	1.596	79	72	29	46	25	> 1.00E-7
NCH-H226	0.569	1.517	1.446	1.432	1.152	1.037	0.924	93	91	62	49	38	> 1.00E-7
NCH-H23	0.617	1.618	1.735	1.697	1.074	0.862	0.783	93	82	39	20	14	> 1.00E-7
NCH-H32M	0.662	1.996	1.975	1.939	1.401	1.113	1.028	98	96	55	34	27	> 1.00E-7
NCH-H400	0.217	2.591	2.623	2.566	0.485	0.350	0.313	101	99	11	6	4	> 1.00E-7
NCH-H622	0.922	2.702	2.547	2.394	0.918	0.770	0.612	91	83	-	-16	-34	> 1.00E-7
結腸癌	0.462	1.527	1.514	1.421	0.686	0.398	0.185	99	90	19	-18	-62	5.43E-8
COLO 205	0.664	2.194	2.088	1.997	0.955	0.823	0.706	97	84	20	11	3	> 1.00E-7
HCC-2998	0.329	2.613	2.696	2.668	0.778	0.540	0.477	104	102	20	9	6	> 1.00E-7
HCT-116	0.237	1.373	1.315	1.267	0.858	0.416	0.297	95	91	55	16	5	> 1.00E-7
HCT-15	0.374	2.392	2.319	2.090	0.410	0.330	0.329	96	85	2	-12	-12	> 1.00E-7
HT29	0.429	2.564	2.508	2.161	0.835	0.714	0.539	97	81	19	13	5	> 1.00E-7
KM12	0.230	2.074	1.979	1.991	0.649	0.582	0.517	95	74	23	19	21	> 1.00E-7
SW-620	0.462	1.527	1.514	1.421	0.686	0.398	0.185	99	90	19	-18	-62	5.43E-8
結腸癌	0.664	2.194	2.088	1.997	0.955	0.823	0.706	97	84	20	11	3	> 1.00E-7
HCC-2998	0.329	2.613	2.696	2.668	0.778	0.540	0.477	104	102	20	9	6	> 1.00E-7
HCT-116	0.237	1.373	1.315	1.267	0.858	0.416	0.297	95	91	55	16	5	> 1.00E-7
HCT-15	0.374	2.392	2.319	2.090	0.410	0.330	0.329	96	85	2	-12	-12	> 1.00E-7
HT29	0.429	2.564	2.508	2.161	0.835	0.714	0.539	97	81	19	13	5	> 1.00E-7
KM12	0.230	2.074	1.979	1.991	0.649	0.582	0.517	95	74	23	19	21	> 1.00E-7
SW-620	0.462	1.527	1.514	1.421	0.686	0.398	0.185	99	90	19	-18	-62	5.43E-8

【 2 3 - 1 】

米国立総合研究所創薬プログラム インビトロ試験結果													
NSC ID: 784020/1	実験 ID: 1509RS55	試験タイプ: 08	単位: モル濃度										
報告日: 2015年11月4日	試験日: 2015年9月8日	ONS:	MC:										
COMI: KCN-H20	染色試薬: SRB Dual-Pass Related	SSPL: 02AS											
時間	O 対照	-11.0	-10.0	-9.0	-8.0	-7.0	増殖率	TGI	LC50				
白血病	0.854	3.313	3.273	3.243	1.781	1.101	1.066	98	97	38	10	9	> 1.00E-7
CORF-CEM	0.734	3.178	3.132	2.775	0.694	0.622	0.596	98	84	-7	-15	-19	8.39E-10
HL-60(TB)	0.259	2.487	2.483	2.153	0.391	0.428	0.434	100	85	14	8	8	> 1.00E-7
K-562	0.951	3.955	3.928	3.959	3.074	1.893	1.378	99	100	88	31	18	4.68E-9
MOLT-4	0.462	1.765	1.764	1.428	0.566	0.620	0.676	100	74	7	11	15	> 1.00E-7
RPWH-8228	0.285	0.862	0.865	0.572	0.393	0.352	0.333	101	50	17	12	8	9.85E-11
SR													> 1.00E-7

【 2 3 - 2 】

非小細胞肺癌	0.397	1.671	1.796	1.822	1.470	0.690	0.571 <th>95</th> <th>97</th> <th>73</th> <th>20</th> <th>12</th> <th>> 1.00E-7</th>	95	97	73	20	12	> 1.00E-7
A549ATCC	0.829	2.025	2.012	1.946	1.589	1.345	1.330	99	93	64	43	39	> 1.00E-7
ERVK	0.551	1.514	1.516	1.462	0.970	0.738	0.619	100	95	43	19	7	> 1.00E-7
HOP-62	1.496	1.895	1.911	1.782	1.610	1.681	1.596	79	72	29	46	25	> 1.00E-7
NCH-H226	0.569	1.517	1.446	1.432	1								

【 2 4 - 3 】

NSC-ID	実験ID	試験日	染色試薬	SRB Dual-Pass Related	SSPL-02AS	MC	試験タイプ08	単位	モル濃度
NSC-D-784022/1	実験ID: 1509RS55	試験日: 2015年9月8日	染色試薬: SRB	Dual-Pass Related	SSPL-02AS	MC			
NSC-D-784022/1	実験ID: 1509RS55	試験日: 2015年9月8日	染色試薬: SRB	Dual-Pass Related	SSPL-02AS	MC			
NSC-D-784022/1	実験ID: 1509RS55	試験日: 2015年9月8日	染色試薬: SRB	Dual-Pass Related	SSPL-02AS	MC			

【 2 5 - 1 】

細胞株	時間	O 対照	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	増殖率	TGI	LC50
パネル/細胞株												
白血球												
CFRF-6EM	0.854	3.101	3.201	3.212	2.739	1.037	0.787	103	104	83	8	> 1.50E-5
HL-60(TB)	0.734	3.174	3.078	3.009	0.761	0.377	0.619	96	93	1	-21	> 1.50E-5
K-562	0.259	2.433	2.462	2.371	1.037	0.457	0.384	101	97	36	9	> 1.50E-5
NOLT-4	0.951	3.355	3.312	3.357	3.104	1.295	1.158	98	100	91	14	> 1.50E-5
RPMI-8226	0.482	1.755	1.742	1.693	0.824	0.590	0.360	99	94	27	8	> 1.50E-5
SR	0.285	0.866	0.860	0.583	0.369	0.339	0.295	99	51	14	9	> 1.50E-5

【 2 5 - 2 】

細胞株	時間	O 対照	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	増殖率	TGI	LC50
非小細胞肺癌												
A549/ATCC	0.397	1.781	1.712	1.704	1.612	1.103	0.539	95	94	102	51	> 1.50E-5
SKVX	0.229	2.119	1.993	1.947	1.918	1.509	1.354	90	87	84	53	> 1.50E-5
HOP-62	0.551	1.639	1.607	1.619	1.457	0.797	0.636	97	98	83	23	> 1.50E-5
HOP-92	1.496	1.921	1.820	1.846	1.632	1.728	1.183	76	82	46	54	> 1.50E-5
NCH-H26	0.388	1.470	1.434	1.379	1.338	0.949	0.766	96	90	85	42	> 1.50E-5
NCH-H23	0.917	1.914	1.927	1.724	1.559	0.928	0.747	93	85	73	24	> 1.50E-5
NCH-H32M	0.822	2.064	1.881	1.963	1.653	1.108	1.154	87	93	85	32	> 1.50E-5
NCH-H460	0.217	2.554	2.550	2.517	2.443	0.420	0.287	99	98	95	9	> 1.50E-5
NCH-H522	0.322	2.948	2.634	2.755	1.663	1.049	0.739	84	90	37	6	> 1.50E-5

【 2 5 - 3 】

細胞株	時間	O 対照	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	増殖率	TGI	LC50
結腸癌												
COLO 205	0.482	1.622	1.619	1.657	1.589	0.755	0.251	102	103	97	24	> 1.50E-5
HCC-2998	0.684	2.254	2.165	2.074	1.556	0.835	0.237	87	89	56	11	> 1.50E-5
HCT-116	0.329	2.807	2.736	2.711	1.909	0.472	0.450	97	96	64	6	> 1.50E-5
HCT-15	0.237	1.394	1.332	1.310	1.189	0.623	0.264	95	93	82	33	> 1.50E-5
HT29	0.374	2.478	2.467	2.347	2.009	0.396	0.331	99	94	78	1	> 1.50E-5
KM12	0.429	2.516	2.453	2.361	1.614	0.625	0.421	97	94	66	9	> 1.50E-5
SW-620	0.220	2.944	1.956	1.884	1.221	0.634	0.535	95	90	55	22	> 1.50E-5

①

②

③

④

⑤

⑥

【 2 4 - 4 】

腎臓癌	時間	O 対照	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	増殖率	TGI	LC50
786-O	0.605	2.513	2.448	2.029	1.259	1.039	0.856	97	75	34	21	> 1.65E-5
A498	1.169	2.045	1.994	1.955	1.730	1.358	1.352	94	90	64	22	> 1.65E-5
ACHN	0.463	2.035	2.016	1.881	1.211	0.776	0.809	99	99	47	38	> 1.65E-5
CAKI-1	0.552	2.292	2.129	2.079	1.880	1.392	0.956	90	87	76	47	> 1.65E-5
RFC-393	0.963	1.694	1.554	1.397	0.925	1.034	1.092	81	59	4	10	> 1.65E-5
SW620	0.648	2.227	2.226	1.833	1.274	1.147	1.052	100	75	40	32	> 1.65E-5
TK-10	0.762	2.015	1.787	1.571	1.455	1.358	1.343	82	73	54	48	> 1.65E-5
UC-31	0.811	2.294	2.036	2.074	1.807	1.346	1.357	83	85	67	36	> 1.65E-5

【 2 4 - 5 】

前立腺癌	時間	O 対照	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	増殖率	TGI	LC50
PC-3	0.649	2.449	2.293	1.823	0.971	0.921	0.880	91	65	18	15	> 1.65E-5
DU-145	0.294	1.434	1.428	1.181	0.395	0.356	0.357	99	78	9	6	> 1.65E-5

【 2 4 - 6 】

乳癌	時間	O 対照	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	増殖率	TGI	LC50
MCF7	0.405	2.143	1.858	1.670	0.592	0.548	0.538	72	15	11	8	> 1.65E-5
MDA-MB-231/ATCC	0.619	1.824	1.845	1.636	0.909	0.756	0.639	102	84	29	12	> 1.65E-5
HS-578T	1.054	2.230	2.150	1.860	1.191	1.276	1.198	93	70	12	19	> 1.65E-5
BT-549	1.783	2.466	2.496	1.979	1.410	1.123	0.967	95	54	18	-5	> 1.65E-5
T-47D	0.750	1.499	1.413	1.181	1.126	1.149	1.289	89	58	50	53	> 1.65E-5
MDA-MB-468	0.794	1.670	1.495	1.212	0.930	0.916	0.874	80	48	15	14	> 1.65E-5

【 2 4 - 7 】

細胞株	時間	O 対照	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	増殖率	TGI	LC50
膀胱癌												
5637	0.482	1.622	1.619	1.657	1.589	0.755	0.251	102	103	97	24	> 1.65E-5
HT1376	0.684	2.254	2.165	2.074	1.556	0.835	0.237	87	89	56	11	> 1.65E-5
HT1395	0.329	2.807	2.736	2.711	1.909	0.472	0.450	97	96	64	6	> 1.65E-5
HT1399	0.237	1.394	1.332	1.310	1.189	0.623	0.264	95	93	82	33	> 1.65E-5
HT1399	0.374	2.478	2.467	2.347	2.009	0.396	0.331	99	94	78	1	> 1.65E-5
KM12	0.429	2.516	2.453	2.361	1.614	0.625	0.421	97	94	66	9	> 1.65E-5
SW-620	0.220	2.944	1.956	1.884	1.221	0.634	0.535	95	90	55	22	> 1.65E-5

⑦

⑧

⑨

⑩

⑪

⑫

【 ☒ 2 5 - 3 】

①	CNS 癌	0.431	1.634	1.561	1.619	1.282	0.588	0.407	94	99	69	13	-6	3.28E-7	7.32E-6	> 1.90E-5
	SF-268	0.834	2.706	2.580	2.483	2.350	0.791	0.765	93	88	81	-5	-6	3.45E-7	1.31E-6	> 1.90E-5
	SF-295	0.954	2.631	2.524	2.520	2.371	0.750	0.765	94	93	84	-21	-20	3.17E-7	9.42E-7	> 1.90E-5
	SF-539	0.499	1.831	1.795	1.925	1.439	0.864	0.923	97	107	71	27	24	4.48E-7	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	SNB-19	0.861	1.603	1.508	1.444	1.208	0.834	0.766	87	79	47	-3	-11	1.19E-7	1.30E-6	> 1.90E-5
	SNB-75	0.301	1.267	1.254	1.263	1.175	0.530	0.475	97	98	89	23	18	5.94E-7	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	U251															
	メラノーマ															
	LOX MWJ	0.426	2.766	2.682	2.578	1.768	0.772	0.448	96	92	57	15	1	2.23E-7	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	MAJME-3M	0.729	1.413	1.342	1.357	1.148	1.038	0.772	90	92	61	45	6	7.48E-7	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	M14	0.602	2.647	2.564	2.540	2.208	0.964	0.643	95	95	79	18	2	4.42E-7	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	MDA-MB-435	0.472	2.623	2.417	2.220	0.710	0.243	0.382	95	95	12	-49	-19	4.61E-8	2.94E-7	> 1.90E-5
	SK-MEL-2	0.964	2.274	2.324	2.239	1.812	1.548	1.040	104	97	65	45	6	8.08E-7	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	SK-MEL-28	0.780	2.241	2.207	2.165	1.884	1.530	1.286	98	95	76	51	35	1.81E-6	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	SK-MEL-5	0.839	3.003	2.916	2.734	1.916	0.924	0.444	96	88	50	4	-47	1.49E-7	1.79E-6	> 1.90E-5
	UACC-62	0.703	2.542	2.443	2.423	1.431	0.967	0.405	95	94	40	14	-42	9.81E-8	2.68E-6	> 1.90E-5
	卵巢癌															
	IGROV1	0.829	2.358	2.247	2.205	1.704	1.162	0.810	93	90	57	22	-2	2.40E-7	1.20E-5	> 1.90E-5
	OVCAR-3	0.442	1.625	1.578	1.550	0.634	0.412	0.379	96	94	16	-7	-14	5.49E-8	7.60E-7	> 1.90E-5
	OVCAR-4	0.661	1.328	1.306	1.296	1.293	0.956	0.823	97	95	95	44	24	1.15E-6	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	OVCAR-5	0.754	2.005	1.909	1.892	1.841	1.476	1.027	92	91	87	39	22	2.46E-6	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	OVCAR-8	0.496	1.934	1.968	1.861	1.784	0.689	0.752	102	95	90	14	18	5.02E-7	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	NCIADRRES	0.660	1.953	1.930	1.826	1.839	1.732	1.397	98	91	92	84	60	> 1.90E-5	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	SK-OV3	0.802	1.604	1.563	1.524	1.447	1.069	1.017	95	90	80	33	27	6.83E-7	> 1.90E-5	> 1.90E-5

【 ☒ 2 5 - 4 】

②	腎臓癌	0.606	2.315	2.235	2.262	2.049	1.084	0.736	95	97	84	28	8	6.12E-7	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	786-0	1.169	1.981	1.912	1.975	1.901	1.591	1.289	91	99	90	52	15	1.69E-6	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	A498	0.483	2.012	2.021	1.969	1.857	1.161	0.748	101	97	90	44	17	1.13E-6	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	ACHN	0.592	2.115	1.951	1.843	1.814	1.525	0.968	89	82	80	61	18	2.73E-6	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	CAKI-1	0.963	1.639	1.609	1.505	1.332	0.960	0.959	96	80	55	.	.	1.81E-7	1.48E-6	> 1.90E-5
	RXF-393	0.648	2.263	2.284	2.314	2.005	1.154	0.812	101	103	84	31	10	6.63E-7	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	SKN2C	0.762	1.946	1.880	1.786	1.559	1.202	1.062	93	66	67	37	25	5.62E-7	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	TK-10	0.811	2.317	2.074	2.079	2.017	1.701	1.331	84	84	80	59	34	3.50E-6	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	UO-31															
	前立腺癌															
	PC-3	0.649	2.352	2.278	2.293	1.778	0.891	0.730	96	97	66	14	5	3.06E-7	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	DU-145	0.284	1.384	1.437	1.403	1.214	0.348	0.324	105	102	85	6	4	4.12E-7	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	乳癌															
	MCF7	0.405	2.175	2.053	1.910	0.604	0.519	0.533	93	85	11	6	7	4.47E-8	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	MDA-MB-231ATCC	0.619	1.808	1.792	1.808	1.801	0.639	0.510	99	100	83	3	-18	3.81E-7	2.16E-6	> 1.90E-5
	HS-578T	1.054	2.237	2.136	2.131	1.855	1.180	1.065	93	91	68	11	1	3.09E-7	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	BT-549	1.183	2.342	2.287	2.301	1.738	0.952	0.482	95	96	48	20	-59	1.96E-7	7.70E-7	8.77E-6
	T-470	0.750	1.496	1.517	1.499	1.742	1.186	0.939	104	102	53	59	26	2.81E-6	> 1.90E-5	> 1.90E-5
	MDA-MB-468	0.794	1.668	1.570	1.512	1.133	0.828	0.326	87	80	38	4	-59	7.78E-8	1.72E-6	1.08E-5

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 16/19604
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/78 (2016.01) CPC - C07D 513/04; C07D 277/60; C07D 277/84 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A01N 43/78 (2016.01) CPC: C07D 513/04; C07D 277/60; C07D 277/84 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/366,370 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase; Keyword limited: Tubulysin; Tubulysin D; Acetoxytubulysin; Acetoxy/Acetyl tubulysin; Desacetoxytubulysin; Tubulysin derivative/analog; Methoxymethyl tubulysin; Antibody/Anti-body drug conjugate; Tubulysin antibody conjugate		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2014/0323690 A1 (CHENG et al.) 30 October 2014 (30.10.2014), entire document, especially: Figure 1a, Figure 1b, Scheme 1; Figure 2, Scheme 2, Compound 29; pg 1, col 2, Table 1, Tubulysin U; pg 2, col 2, Table 1, Prätubulysin; para [0011], formula II; para [0074]-[0075], Formula (II-b); para [0163], Example 1; para [0173], Compound 12, Compound 13, N-Methylpipercolinic acid 23; para [0234], Example 11, Compound 70; para [0235]; (pg 27, first compound; Figure 5, Compound 51.	1-4, 66-67, 89, 103-105
A	WIKI-2013-HATU, 20 December 2013 (20.12.2013), entire document.	103-105
A	PELTIER et al. "The Total Synthesis of Tubulysin D", JACS Communications. 2006. Vol. 128, pp 16018-16019, entire document.	1-4, 66-67, 89, 103-105
A	US 8,772,244 B2 (RICHTER) 8 July 2014 (08.07.2014), entire document.	1-4, 66-67, 88, 103-105
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 April 2016 (29.04.2016)		Date of mailing of the international search report <div style="font-size: 24pt; font-weight: bold; text-align: center;">06 JUN 2016</div>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: <div style="text-align: right;">Lee W. Young</div> PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/19604

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 5-85, 88, 90-102, 106-108
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	H
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 9/127 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 9/127	
C 0 7 K 5/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/68	
C 0 7 C 231/02 (2006.01)	C 0 7 K 5/02	
C 0 7 C 231/24 (2006.01)	C 0 7 C 231/02	
	C 0 7 C 231/24	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74) 代理人 100102118
弁理士 春名 雅夫

(74) 代理人 100160923
弁理士 山口 裕孝

(74) 代理人 100119507
弁理士 刑部 俊

(74) 代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74) 代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74) 代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74) 代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74) 代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀

(74) 代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74) 代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74) 代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72) 発明者 ニコラウ キリアコス シー .
アメリカ合衆国 77030 テキサス州 ヒューストン メイン ストリート 6500 エム
エス 602 ライス ユニバーシティ デパートメント オブ ケミストリー ウィース スク
ール オブ ナチュラル サイエンス バイオサイエンス リサーチ コラボラティブ(ピーア
ールシー)内

(72) 発明者 ヴォウロウミス ディノシオス
アメリカ合衆国 77030 テキサス州 ヒューストン メイン ストリート 6500 エム
エス 602 ライス ユニバーシティ デパートメント オブ ケミストリー ウィース スク

ール オブ ナチュラル サイエンシズ バイオサイエンス リサーチ コラボラティブ(ピーアールシー)内

(72)発明者 イン ジュン

アメリカ合衆国 77030 テキサス州 ヒューストン メイン ストリート 6500 エムエス 602 ライス ユニバーシティ デパートメント オブ ケミストリー ウィース スクール オブ ナチュラル サイエンシズ バイオサイエンス リサーチ コラボラティブ(ピーアールシー)内

(72)発明者 エランダ ローハン

アメリカ合衆国 77030 テキサス州 ヒューストン メイン ストリート 6500 エムエス 602 ライス ユニバーシティ デパートメント オブ ケミストリー ウィース スクール オブ ナチュラル サイエンシズ バイオサイエンス リサーチ コラボラティブ(ピーアールシー)内

(72)発明者 マンダル デバシス

アメリカ合衆国 77030 テキサス州 ヒューストン メイン ストリート 6500 エムエス 602 ライス ユニバーシティ デパートメント オブ ケミストリー ウィース スクール オブ ナチュラル サイエンシズ バイオサイエンス リサーチ コラボラティブ(ピーアールシー)内

(72)発明者 クラン フィリップ

アメリカ合衆国 77030 テキサス州 ヒューストン メイン ストリート 6500 エムエス 602 ライス ユニバーシティ デパートメント オブ ケミストリー ウィース スクール オブ ナチュラル サイエンシズ バイオサイエンス リサーチ コラボラティブ(ピーアールシー)内

F ターム(参考) 4C076 AA06 AA93 BB01 BB02 BB11 BB13 BB14 BB16 BB21 BB24
BB25 BB29 BB30 BB31 CC27 EE41
4C084 AA02 AA06 AA07 AA19 BA01 BA10 BA16 BA23 BA32 BA41
CA62 MA24 MA28 MA52 MA55 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60
MA63 MA65 MA66 NA14 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272
4C085 AA21 EE01 GG02 GG03 GG04 GG05 GG06 GG08
4H006 AA01 AA02 AB28 AC53 AD17 BV62
4H045 AA10 BA11 BA12 DA83 EA20 FA10