

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5008812号
(P5008812)

(45) 発行日 平成24年8月22日(2012.8.22)

(24) 登録日 平成24年6月8日(2012.6.8)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 493/22 (2006.01)

C07D 493/22

A61K 31/4748 (2006.01)

A61K 31/4748

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/00

請求項の数 63 (全 254 頁)

(21) 出願番号 特願2001-584288 (P2001-584288)
 (86) (22) 出願日 平成13年5月15日 (2001.5.15)
 (65) 公表番号 特表2003-533532 (P2003-533532A)
 (43) 公表日 平成15年11月11日 (2003.11.11)
 (86) 國際出願番号 PCT/GB2001/002110
 (87) 國際公開番号 WO2001/087894
 (87) 國際公開日 平成13年11月22日 (2001.11.22)
 審査請求日 平成20年5月13日 (2008.5.13)
 (31) 優先権主張番号 PCT/GB00/01852
 (32) 優先日 平成12年5月15日 (2000.5.15)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 501440835
 ファルマ・マール・ソシエダード・アノニ
 マ
 スペイン エー28770 コルメナール
 ビエホ マドリード アベニダ デ
 ロス レジェス 1 ポリゴノ インダス
 トリアル ラ ミーナ ノルテ
 (74) 代理人 100064908
 弁理士 志賀 正武
 (74) 代理人 100108578
 弁理士 高橋 詔男
 (74) 代理人 100089037
 弁理士 渡邊 隆
 (74) 代理人 100101465
 弁理士 青山 正和

最終頁に続く

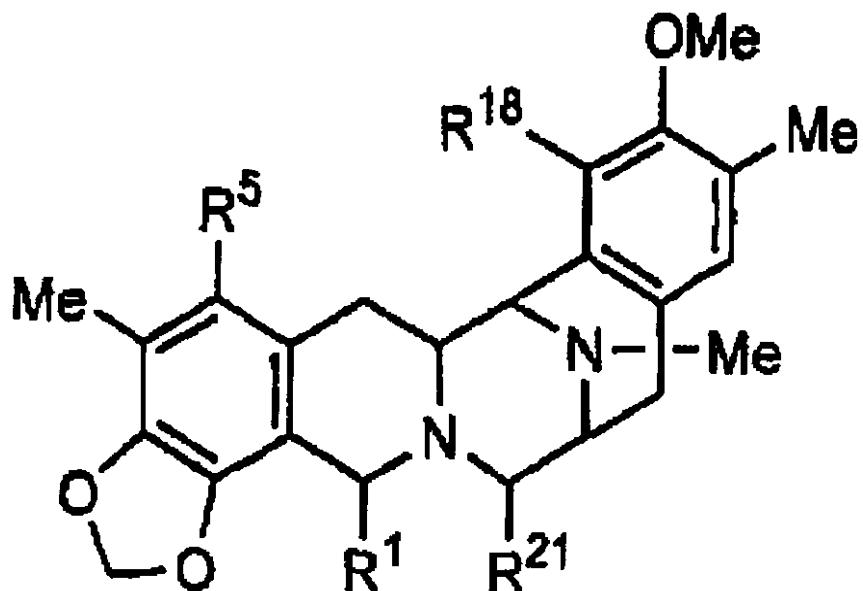
(54) 【発明の名称】 E T - 743 の抗腫瘍性類似体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 :

【化1】



10

20

[式中、R¹は-CH₂-NHR^aまたは-CH₂-OR^aであり、R^aがアルキル-CO-；ハロアルキル-CO-；シクロアルキルアルキル-CO-；ハロアルキル-O-CO-；アリールアルケニル-CO-；ヘテロアリール-CO-；アルケニル-CO-；アルケニル；またはアミノ酸アシルであり；R⁵は-OR"であり、R"はH；アルキル-CO-；シクロアルキル-CO-；ハロアルキル-CO-または保護基であり；

R¹⁸は-ORであり、RはH；アルキル-CO-；シクロアルキルアルキル-CO-；または保護基であり；

R²¹は-CNである；あるいは

R¹は-CH₂-N(R^a)₂または-CH₂-OR^aであり、R^aがH；アルキル-CO-；アリールアルキル-CO-；アリールアルケニル-CO-；ヘテロアリール-CO-；アルケニル-CO-；またはアミノ酸アシルであり；

30

R⁵は-OR"であり、R"はH；アルキル-CO-；シクロアルキル-CO-；または保護基であり；

R¹⁸は-ORであり、RはH；アルキル-CO-；または保護基であり；

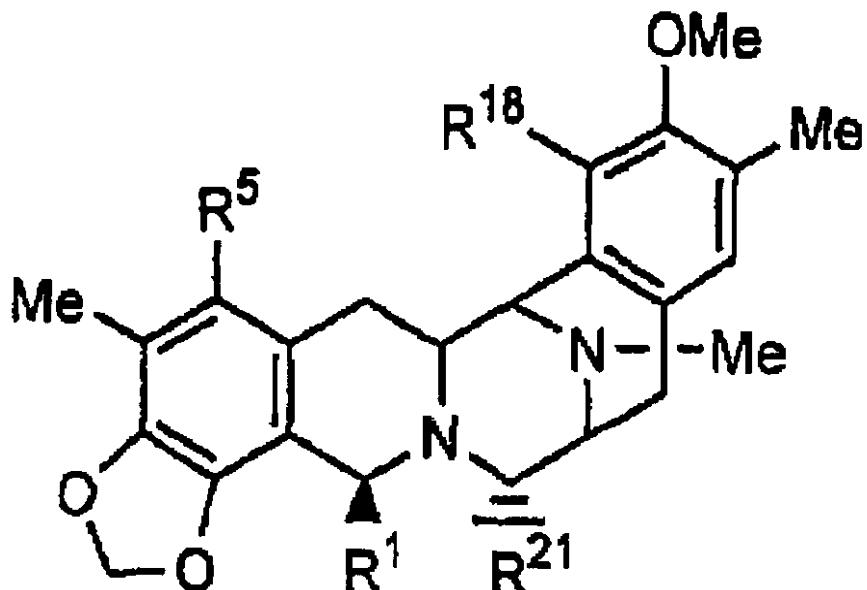
R²¹は-OHである]

からなる化合物、または製薬学的に許容可能なその塩。

【請求項2】

以下の式：

【化2】



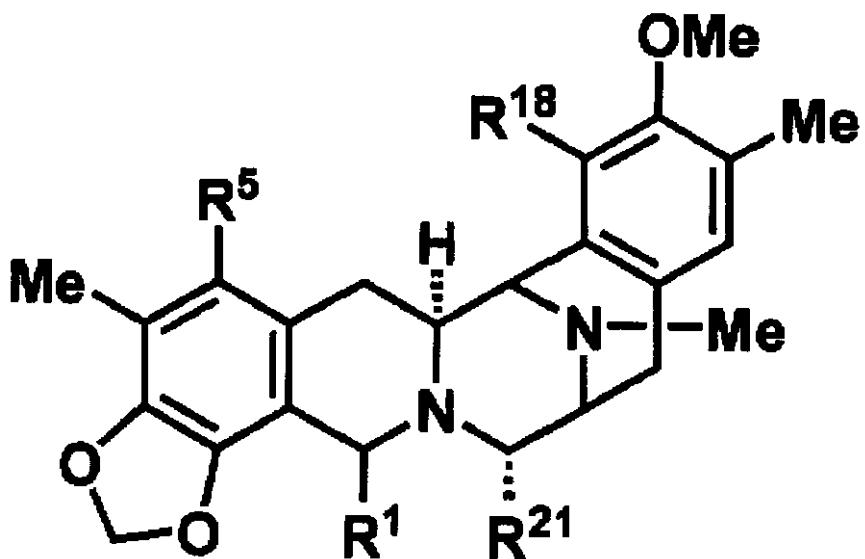
20

[式中、R¹、R⁵、R¹⁸及びR²¹は請求項1に規定の通りである]からなる、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

以下の式：

【化3】

[式中、R¹、R⁵、R¹⁸及びR²¹は請求項1に規定の通りである]からなる、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

R¹は-CH₂-NHR^aまたは-CH₂-OR^aであり、R^aがアルキル-CO-；ハロアルキル-CO-；ハロアルキル-O-CO-；アリールアルケニル-CO-；ヘテロアリール-CO-；アルケニル-CO-；またはア

50

ミノ酸アシルであり；

R^5 は- OR'' であり、 R'' はH及び C_1-C_4 アルキル-CO-からなる群から選択され；

R^{18} は-OHであり；

R^{21} は-CNである

請求項2または3記載の化合物。

【請求項5】

R^1 は- CH_2-OR^a であり、 R^a がハロアルキル-CO-；シクロアルキルアルキル-CO-；ハロアルキル-O-CO-；アリールアルケニル-CO-；ヘテロアリール-CO-；アルケニル-CO-；またはアルケニルであり；

R^5 は- OR'' であり、 R'' はH；アルキル-CO-；シクロアルキル-CO-；ハロアルキル-CO-または保護基であり；

R^{18} は-ORであり、RはH；アルキル-CO-；シクロアルキルアルキル-CO-であり；

R^{21} は-CNである

請求項2または3記載の化合物。

【請求項6】

R^1 は- $CH_2-N(R^a)_2$ または- CH_2-OR^a であり、 R^a がH；アルキル-CO-；アリールアルキル-CO-；アリールアルケニル-CO-；ヘテロアリール-CO-；アルケニル-CO-；またはアミノ酸アシルであり；

R^5 は- OR'' であり、 R'' はH及び C_1-C_4 アルキル-CO-からなる群から選択され；

R^{18} は-OHであり；

R^{21} は-OHである

請求項2または3記載の化合物。

【請求項7】

R^1 は- $CH_2-N(R^a)_2$ であり、 R^a がH；アリールアルキル-CO-；ヘテロアリール-CO-；またはアルケニル-CO-であり；

R^5 は- OR'' であり、 R'' はH；アルキル-CO-；シクロアルキル-CO-または保護基であり；

R^{18} は-ORであり、RはH；アルキル-CO-；または保護基であり；

R^{21} は-OHである

請求項2または3記載の化合物。

【請求項8】

R^1 は- CH_2-OR^a であり、 R^a がH；アルキル-CO-；アリールアルキル-CO-；アリールアルケニル-CO-；ヘテロアリール-CO-；アルケニル-CO-；またはアミノ酸アシルであり；

R^5 は- OR'' であり、 R'' はH；アルキル-CO-；ハロアルキル-CO-または保護基であり；

R^{18} は-ORであり、RはH；アルキル-CO-；シクロアルキルアルキル-CO-；または保護基であり；

R^{21} は-OHである

請求項2または3記載の化合物。

【請求項9】

R^1 が- CH_2-NHR^a である、請求項4または6記載の化合物。

【請求項10】

R^1 が- CH_2-NHR^a である、請求項7記載の化合物。

【請求項11】

R^a が-aa-R^bであり、式中aaがアミノ酸アシルであり、R^bがR^aについて請求項4または6に規定の通りである、請求項4または6記載の化合物。

【請求項12】

R^a が-aa-R^bであり、式中aaがアミノ酸アシルであり、R^bがR^aについて請求項8に規定の通りである、請求項8記載の化合物。

【請求項13】

前記アミノ酸アシルが、一つ以上のR^a基でさらに置換されている、請求項11記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 4】

前記アミノ酸アシルが、一つ以上のR^a基でさらに置換されている、請求項 1 2 記載の化合物。

【請求項 1 5】

R¹が-CH₂-NH-aa-R^bであり、式中aaがアミノ酸であり、R^bが水素；保護基；アリールアルケニル-CO-；ハロアルキル-CO-；アルキル-CO-；アリールアルキル-CO-；またはアミノ酸アシルである、請求項 4 または 6 記載の化合物。

【請求項 1 6】

R¹が-CH₂-NH-aa-R^bであり、式中aaがアラニンであり、R^bが水素、Boc、PhNHCS-、CF₃CO-、トランス(トリフルオロメチル)シンナモイル、シンナモイル、C₃F₇CO-、ブチリル、3-クロロプロピオノイル、ヒドロシンナモイル、フェニルアセチル、及びアセチルからなる群から選択され；式中aaがバリンであり、R^bがCbz及びBocからなる群から選択され；式中aaがフェニルアラニンであり、R^bがBocであり；式中aaがプロリンであり、R^bがBocであり；式中aaがアルギニンであり、R^bがBocであり；または式中aaがトリプトファンであり、R^bがBocである、請求項 1 5 記載の化合物。

【請求項 1 7】

R¹が-CH₂-NR^a-aa-R^bであり、式中aaはアミノ酸であり、R^aはアルキル-CO-であり、R^bはハロアルキル-CO-である、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 1 8】

R¹が-CH₂-NR^a-aa-R^bであり、式中aaはアセチルアラニンであり、R^aはアセチルまたはブチリルであり、R^bはCF₃-CO-である、請求項 1 7 記載の化合物。

【請求項 1 9】

R²¹が-CNであり、且つR¹が-CH₂-NHR^aであり、式中R^aはアルキル-CO-；アルケニル-CO-；アリールアルケニル-CO-；またはヘテロアリール-CO-である、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 2 0】

R¹が-CH₂-NHR^aであり、式中R^aはアセチル；イソバレリル、デカノイル、またはシンナモイルである、請求項 1 9 記載の化合物。

【請求項 2 1】

R¹が-CH₂-NHR^aであり、式中R^aはプロピオニル、ミリストイル、ステアロイル、ヘキサノイル、クロトニル、またはクロロニコチノイルある、請求項 1 9 記載の化合物。

30

【請求項 2 2】

R²¹は-OHであり、且つR¹は-CH₂-NHR^aであり、R^aがH；アルキル-CO-；アルケニル-CO-；アリールアルキル-CO-；アリールアルケニル-CO-；またはヘテロアリール-CO-である、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 2 3】

R²¹は-OHであり、且つR¹は-CH₂-NHR^aであり、R^aがH；アルケニル-CO-；アリールアルキル-CO-；またはヘテロアリール-CO-である、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 2 4】

R¹は-CH₂-NHR^aであり、R^aがH、アセチル、イソバレロイル、デカノイル、シンナモイル、ヒドロシンナモイル、またはフェニルアセチルである、請求項 2 2 記載の化合物。

40

【請求項 2 5】

R¹は-CH₂-NHR^aであり、R^aがプロピオニル、ミリストイル、ステアロイル、ヘキサノイル、クロトニル、またはクロロニコチノイルである、請求項 2 2 記載の化合物。

【請求項 2 6】

R¹は-CH₂-NHR^aであり、R^aがシクロヘキシリルアセチル、またはシクロヘキシリルプロピオニルである、請求項 2 3 記載の化合物。

【請求項 2 7】

R²¹は-CNであり、且つR¹が-CH₂-OR^aであり、式中R^aはアシル化システイン；アルキル-CO-；またはアリールアルケニル-CO-である、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 2 8】

50

R^1 が $-CH_2-OR^a$ であり、式中 R^a はブチリル；トランス（トリフルオロメチル）シンナモイル；またはシンナモイルである、請求項 2 7 記載の化合物。

【請求項 2 9】

R^{21} は $-OH$ であり、且つ R^1 は $-CH_2-OR^a$ であり、 R^a が水素；アシル化システイン；アルキル-CO-；アリールアルキル-CO-；またはアリールアルケニル-CO- である、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 3 0】

R^1 は $-CH_2-OR^a$ であり、 R^a が水素；ブチリル、トランス（トリフルオロメチル）シンナモイル；シンナモイル；またはヒドロシンナモイルである、請求項 2 9 記載の化合物。

【請求項 3 1】

R^{21} は $-OH$ であり、且つ R^1 が $-CH_2-OR^a$ であり、式中 R^a は水素；アシル化システイン；式 $Prot^{SH}-S-CH_2-C(NHProt^{NH})-CO-$ のシステイン誘導体（式中、 $Prot^{SH}$ 及び $Prot^{NH}$ はチオール及びアミノに対する保護基である）；保護基；アルキル-CO-；アリールアルキル-CO-；アリールアルケニル-CO-；式 $Prot^{SH}-S-CH_2-C(=NOProt^{OH})-CO-$ のシステイン誘導体（式中 $Prot^{SH}$ はチオールに対する保護基であり、 $Prot^{OH}$ はヒドロキシに対する保護基である）；または式 $Prot^{SH}-S-CH=C(-OProt^{OH})-CO-$ のシステイン誘導体（式中 $Prot^{SH}$ はチオールに対する保護基であり、 $Prot^{OH}$ はヒドロキシに対する保護基である）である、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 3 2】

R^a は水素；S-9-フルオレニルメチル-O-TBDMS-システイン；式 $Prot^{SH}-S-CH_2-C(NHProt^{NH})-CO-$ のシステイン誘導体（式中 $Prot^{SH}$ は9-フルオレニルメチルであり、 $Prot^{OH}$ はTrocである）；ブチリル；（トリフルオロメチル）シンナモイル；シンナモイル；式 $Prot^{SH}-S-CH_2-C(=NOProt^{OH})-CO-$ のシステイン誘導体（式中 $Prot^{SH}$ は9-フルオレニルメチルであり、 $Prot^{OH}$ はメトキシである）；及び式 $Prot^{SH}-S-CH=C(-OProt^{OH})-CO-$ のシステイン誘導体（式中 $Prot^{SH}$ は9-フルオレニルメチルであり、 $Prot^{OH}$ はMOMである）からなる群から選択される、請求項 3 1 記載の化合物。

【請求項 3 3】

R^5 が $-OR''$ であり、式中 R'' は H；アルキル-CO（式中アルキルは奇数の炭素原子を有する）、-シクロヘキシリアルキル-CO-；または保護基である、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 3 4】

R^5 が $-OR''$ であり、式中 R'' は H；アルキル-CO（式中アルキルは奇数の炭素原子を有する）、-シクロヘキシリアルキル-CO-；または保護基である、請求項 5 または 8 記載の化合物。

【請求項 3 5】

R^5 が $-OCOCH_3$ ある、請求項 4 または 6 記載の化合物。

【請求項 3 6】

R^5 が $-OCOCH_3$ ある、請求項 3 3 または 3 4 記載の化合物。

【請求項 3 7】

R^{18} が $-OR$ であり、式中 R は H、アルキル-CO-；または保護基である、請求項 7 または 8 記載の化合物。

【請求項 3 8】

R^{18} が $-OR$ であり、式中 R は H またはアルキル-CO- である、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 3 9】

R^{18} が $-OH$ である、請求項 3 7 または 3 8 記載の化合物。

【請求項 4 0】

以下の一般構造(I)：

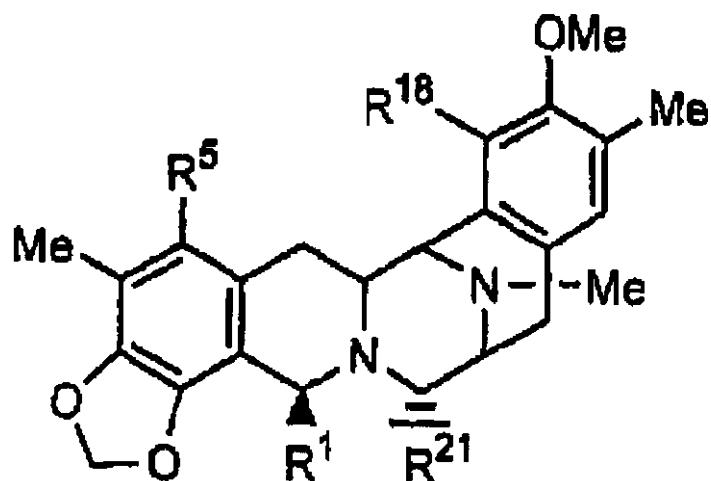
10

20

30

40

【化4】



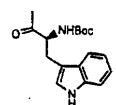
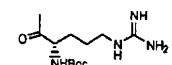
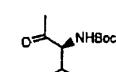
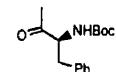
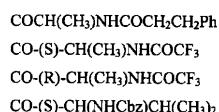
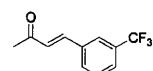
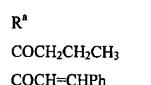
10

(I)

20

[式中、R¹は-CH₂-NHR^a及び-CH₂-OR^aから選択され、R^a、R⁵、R¹⁸、及びR²¹は以下に規定される群からそれぞれ独立に選択される：

【化5】



30

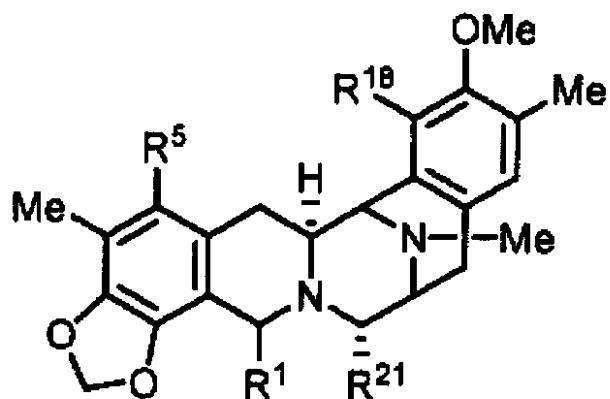
] からなる、請求項1記載の化合物。

【請求項41】

以下の一般構造(II)：

40

【化6】



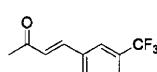
10

(II)

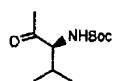
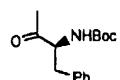
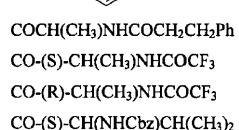
20

[式中、R¹は-CH₂-NHR^a及び-CH₂-OR^aから選択され、R^a、R⁵、R¹⁸、及びR²¹は以下に規定される群からそれぞれ独立に選択される：

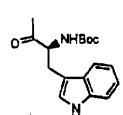
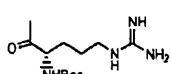
【化7】



30



40



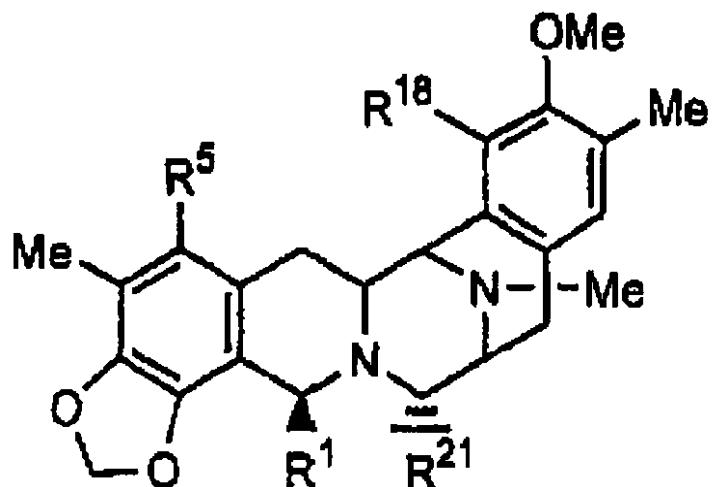
] からなる、請求項1記載の化合物。

【請求項42】

50

以下の構造(I) :

【化 8】



10

(I)

[式中、R¹は-CH₂-NH-CO-CHCH₃-NHR^bであり、R^b、R⁵、R¹⁸、及びR²¹は以下に規定される群からそれぞれ独立に選択される :

20

【化 9】

R ^b	R ⁵	R ¹⁸	R ²¹
H	OH	OH	CN
COCH ₂ CH ₂ CH ₃	OAc		
COCH ₂ Ph			
COCH ₂ CH ₂ Ph			
COCH=CHPh			
Boc			
CSNHPH ₂			

30

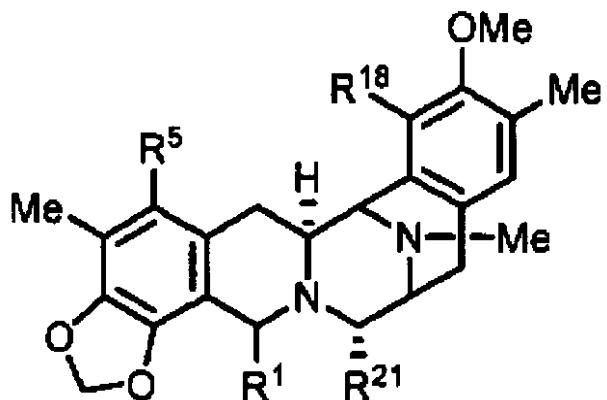
]

からなる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 3】

以下の構造(II) :

【化10】



10

(II)

20

[式中、R¹は-CH₂-NH-CO-CHCH₃-NHR^bであり、R^b、R⁵、R¹⁸、及びR²¹は以下に規定される群からそれぞれ独立に選択される：

【化11】

R ^b	R ⁵	R ¹⁸	R ²¹
H	OH	OH	CN
COCH ₂ CH ₂ CH ₃	OAc		
COCH ₂ Ph			
COCH ₂ CH ₂ Ph			
COCH=CHPh			
Boc			
CSNHPh.			

30

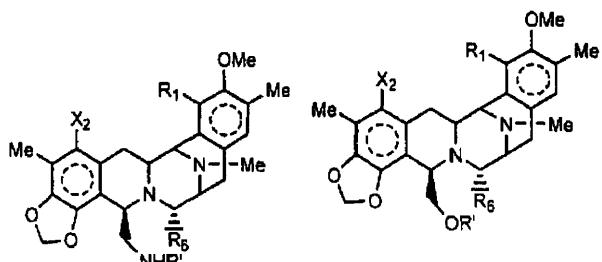
] からなる、請求項1記載の化合物。

【請求項44】

以下の構造(III)または(IV)：

40

【化12】



(III)

(IV)

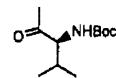
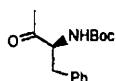
10

[式中、R'、X₂、R₁、及びR₆は以下に規定される群からそれぞれ独立に選択される：

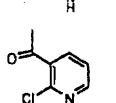
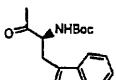
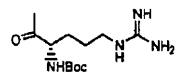
【化13】

R'	X ₂	R ₁	R ₆
CH ₂ CH=CH ₂	OH	OH	CN
COCH ₂ CH ₃	OAc	OAc	
CO(CH ₂) ₄ CH ₃	OCOOCH ₂ CH=CH ₂	OCOCH ₂ C ₆ H ₁₁	
CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	OCOCF ₃	OCOCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₁₁	
CO(CH ₂) ₁₆ CH ₃	OCOCH ₂ Cl	OCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	
COCH ₂ C ₆ H ₁₁	OCOCH ₂ CH ₂ Cl	OCO(CH ₂) ₄ CH ₃	
COCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₁₁	OCOCF ₂ CF ₂ CF ₃	OCO(CH ₂) ₈ CH ₃	
COCH=CHCH ₃		OCO(CH ₂) ₁₆ CH ₃	
COCH(CH ₃)NHCOCH ₂ CH ₂ Ph			
CO-(S)-CH(NHCbz)CH(CH ₃) ₂			

20



30



40

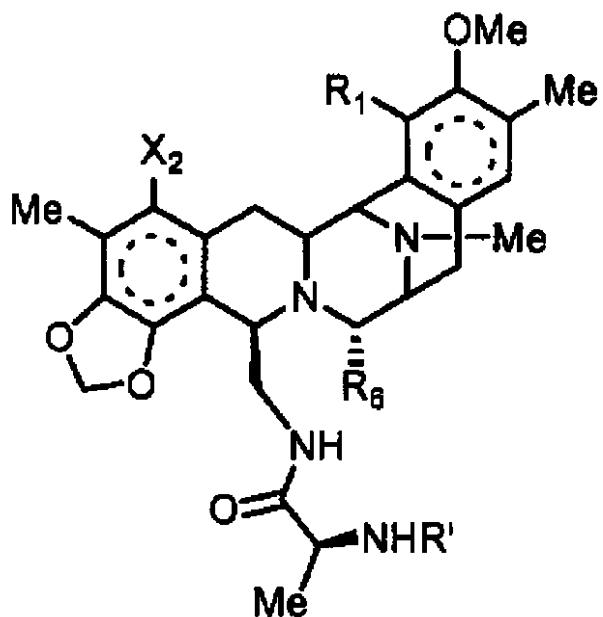
]

からなる、請求項1記載の化合物。

【請求項45】

以下の構造(V)：

【化14】



10

(V)

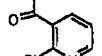
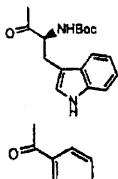
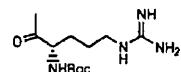
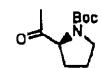
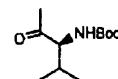
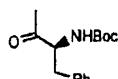
20

[式中、R'、X₂、R₁、及びR₆は以下に規定される群からそれぞれ独立に選択される：

30

【化15】

R'	X ₂	R' ₁	R' ₆
CH ₂ CH=CH ₂	OH	OH	CN
COCH ₂ CH ₃	OAc	OAc	
CO(CH ₂) ₄ CH ₃	OCOOCH ₂ CH=CH ₂	OCOCH ₂ C ₆ H ₁₁	
CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	OCOCF ₃	OCOCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₁₁	
CO(CH ₂) ₆ CH ₃	OCOCH ₂ Cl	OCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	
COCH ₂ C ₆ H ₁₁	OCOCH ₂ CH ₂ Cl	OCO(CH ₂) ₄ CH ₃	
COCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₁₁	OCOCF ₂ CF ₂ CF ₃	OCO(CH ₂) ₈ CH ₃	
COCH ₂ Ph		OCO(CH ₂) ₁₆ CH ₃	
COCH ₂ CH ₂ Ph			
COCH=CHCH ₃			
COCH(CH ₃)NHCOCH ₂ CH ₂ Ph			
CO-(S)-CH(CH ₃)NHCOCF ₃			
CO-(R)-CH(CH ₃)NHCOCF ₃			
CO-(S)-CH(NHCbz)CH(CH ₃) ₂			
Boc			



10

]

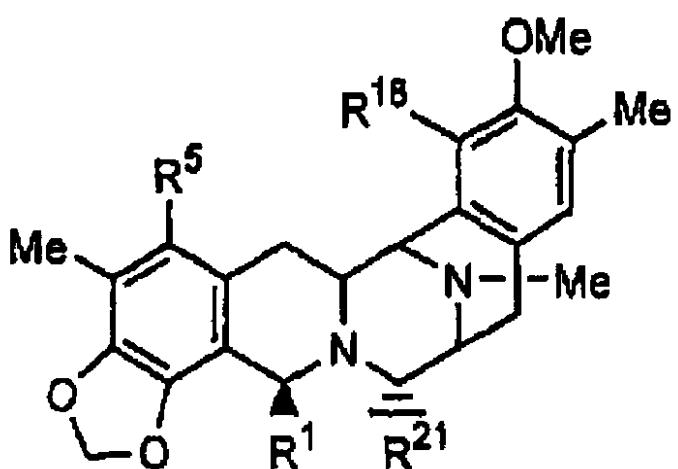
からなる、請求項1記載の化合物。

【請求項46】

以下の一般構造(I)：

【化16】

20



30

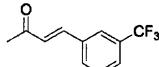
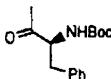
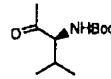
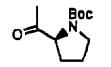
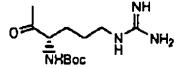
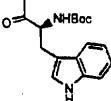
(I)

40

[式中、R¹は-CH₂-NHR^a、-CH₂-OR^a、及び-CH₂-NH-CO-CHCH₃-NHR^aから選択され、R^a、R⁵、R¹⁸、及びR²¹は以下に規定される群からそれぞれ独立に選択される：

50

【化 1 7】

R ^a	R ⁵	R ¹⁸	R ²¹	
H	OH	OH	OH	
COCH ₂ CH ₂ CH ₃	OAc			
COCH ₂ Ph				
COCH ₂ CH ₂ Ph				
COCH=CHPh				
				
COCH(CH ₃)NHCOCH ₂ CH ₂ Ph				10
CO-(S)-CH(CH ₃)NHCOCF ₃				
CO-(R)-CH(CH ₃)NHCOCF ₃				
CO-(S)-CH(NHCbz)CH(CH ₃) ₂				
				
				
				20
				
				

]

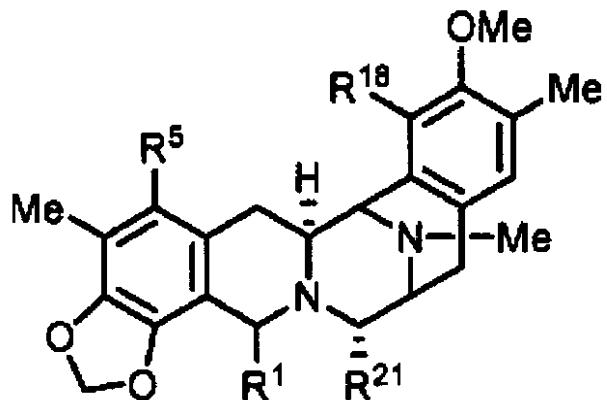
からなる、請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 4 7】

以下の構造(II) :

【化18】



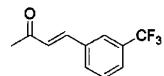
10

(II)

20

[式中、R¹は-CH₂-NHR^a、-CH₂-OR^a、及び-CH₂-NH-CO-CHCH₃-NHR^aから選択され、R^a、R⁵、R¹⁸、及びR²¹は以下に規定される群からそれぞれ独立に選択される：

【化 19】

R^8	R^5	R^{18}	R^{21}	
H	OH	OH	OH	
COCH ₂ CH ₂ CH ₃	OAc			
COCH ₂ Ph				
COCH ₂ CH ₂ Ph				
COCH=CHPh				
				
COCH(CH ₃)NHCOCH ₂ CH ₂ Ph				10
CO-(S)-CH(CH ₃)NHCOCF ₃				
CO-(R)-CH(CH ₃)NHCOCF ₃				
CO-(S)-CH(NHCbz)CH(CH ₃) ₂				



]

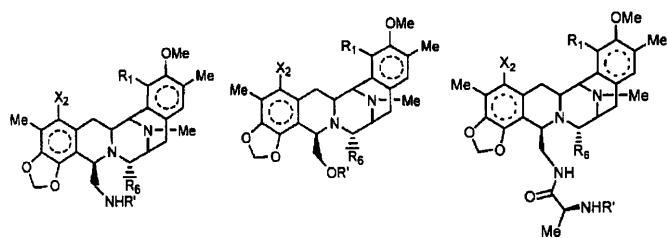
からなる、請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 4 8】

以下の構造(III)、(IV)または(V)：

【化 20】



40

(III)

(IV)

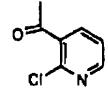
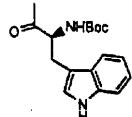
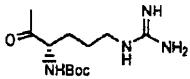
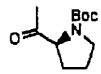
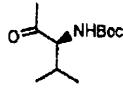
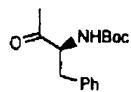
(V)

[式中、 R' 、 X_2 、 R_1 、及び R_6 は以下に規定される群からそれぞれ独立に選択される：

【化 2 1】

R'	X_2	R_1	R_6
H	OH	OH	OH
COCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	OMOM	
CO(CH ₂) ₄ CH ₃	OCOOCH ₂ CH=CH ₂	OCOCH ₂ C ₆ H ₁₁	
CO(CH ₂) ₂ CH ₃	OCOCF ₃	OCOCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₁₁	
CO(CH ₂) ₁₆ CH ₃	OCOCH ₂ Cl	OCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	
COCH ₂ C ₆ H ₁₁	OCOCH ₂ CH ₂ Cl	OCO(CH ₂) ₄ CH ₃	
COCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₁₁	OCOCF ₂ CF ₂ CF ₃	OCO(CH ₂) ₈ CH ₃	
COCH ₂ Ph		OCO(CH ₂) ₁₆ CH ₃	
COCH ₂ CH ₂ Ph			
COCH=CHCH ₃			
COCH(CH ₃)NHCOCH ₂ CH ₂ Ph			
CO-(S)-CH(NHCbz)CH(CH ₃) ₂			

10



20

]

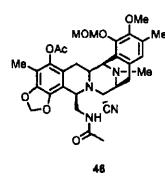
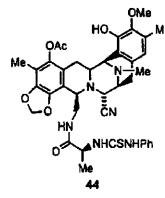
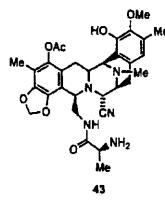
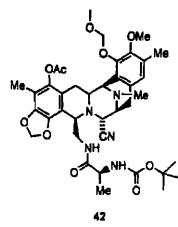
からなる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 9】

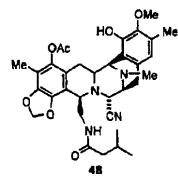
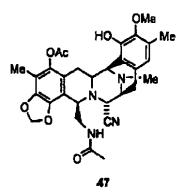
下式：

30

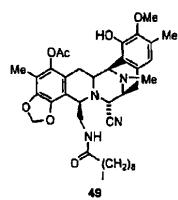
【化 2 2】



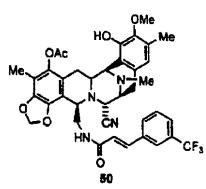
【化 2 3】



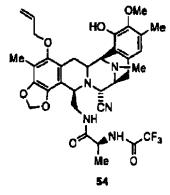
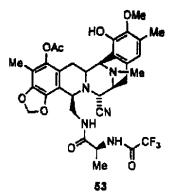
10



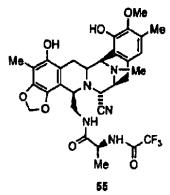
20



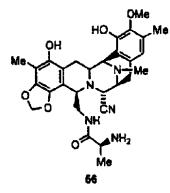
【化 2 4】



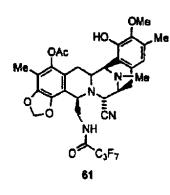
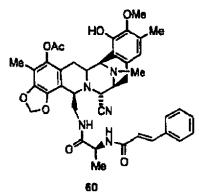
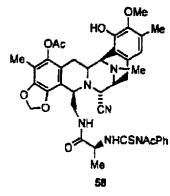
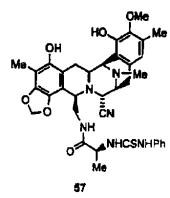
10



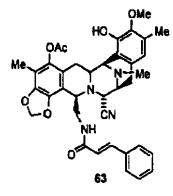
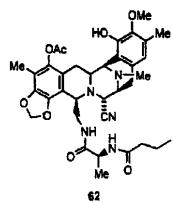
20



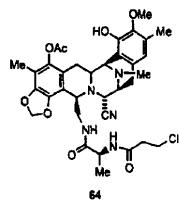
【化 25】



【化 2 6】

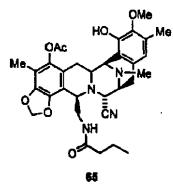


10



20

または

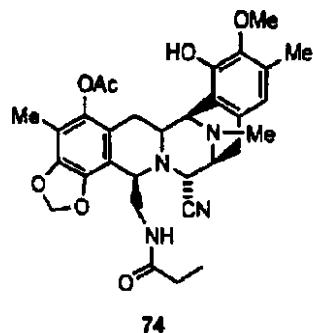
からなる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5 0】

下式：

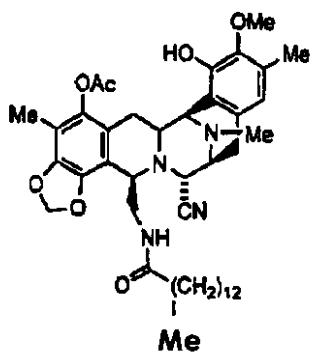
30

【化 2 7】



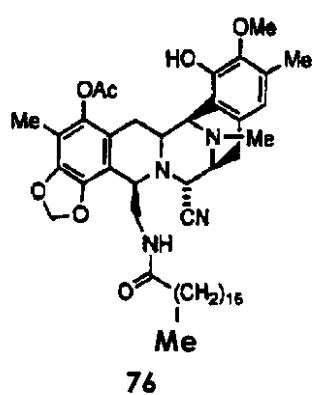
9

10



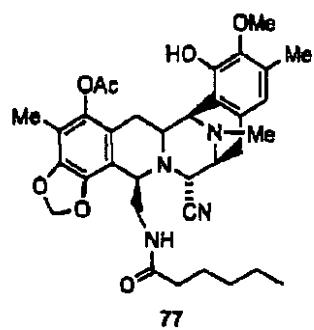
2

20



1

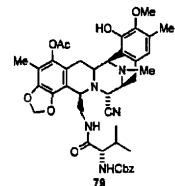
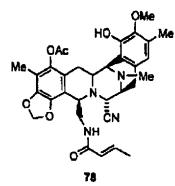
30



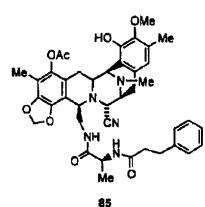
۲

40

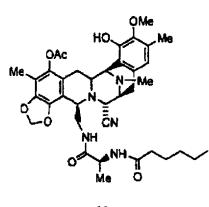
【化 2 8】



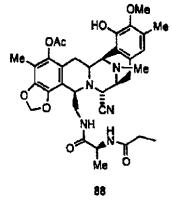
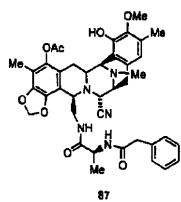
10



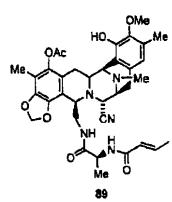
20



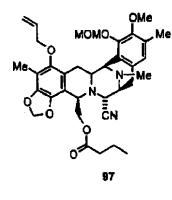
【化 2 9】



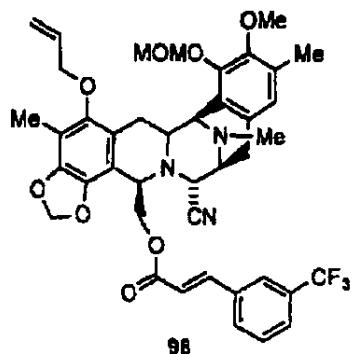
10



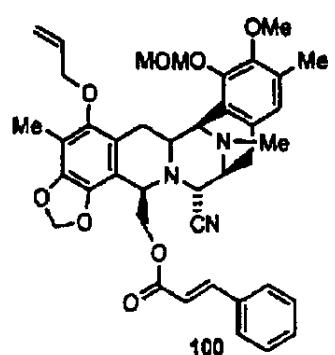
20



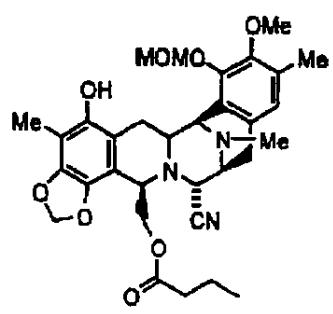
【化 3 0】



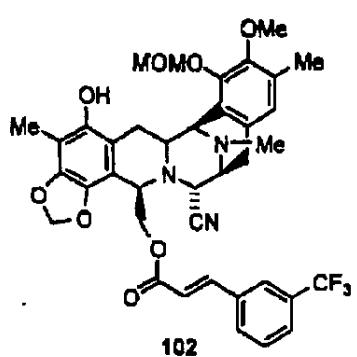
10



20

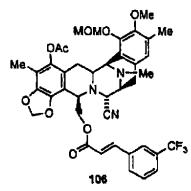
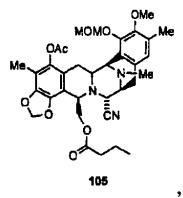
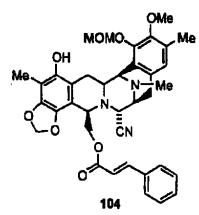


30



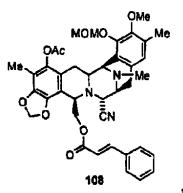
40

【化 3 1】

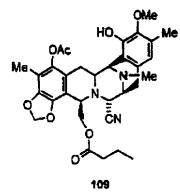


10

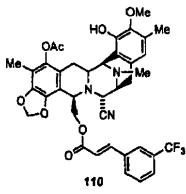
20



【化 3 2】

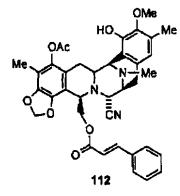


,



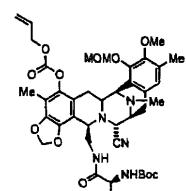
10

,



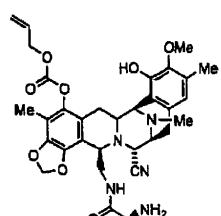
,

20



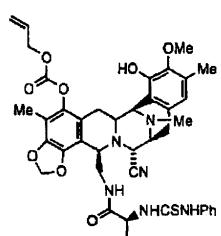
,

【化 3 3】



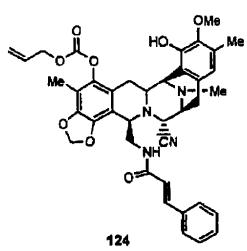
,

10



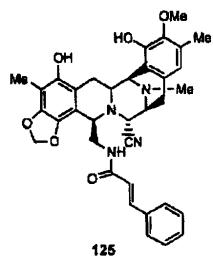
,

20

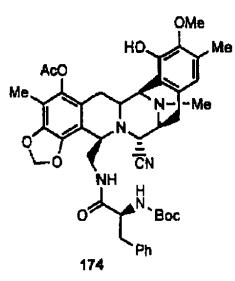


,

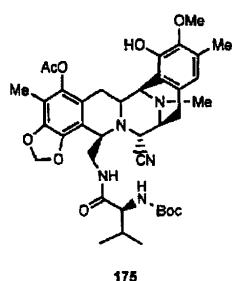
【化 3 4】



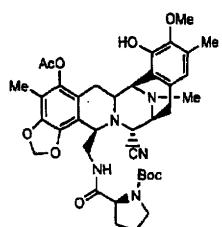
10



20

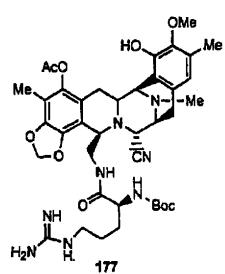


【化 3 5】

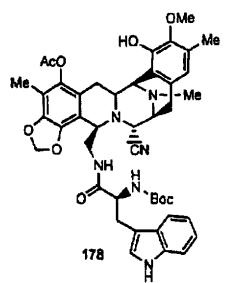


,

10



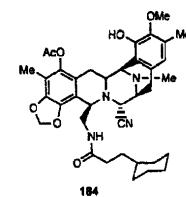
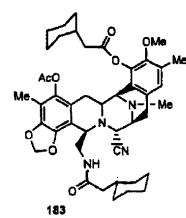
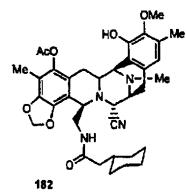
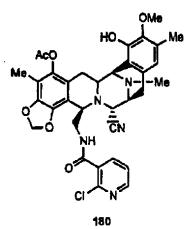
,



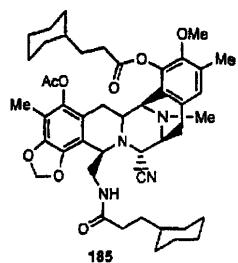
,

20

【化 3 6】

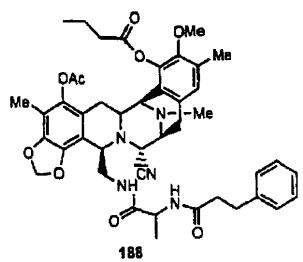


【化 3 7】

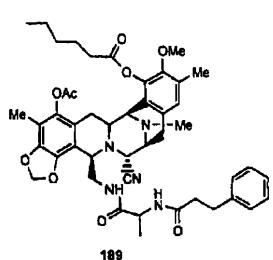


,

10



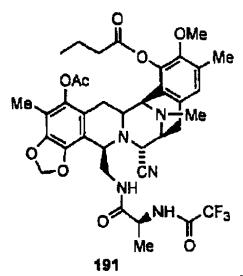
,



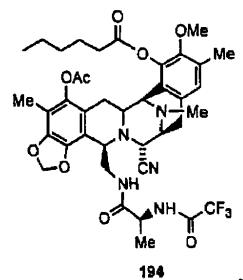
,

20

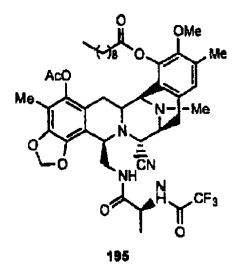
【化 3 8】



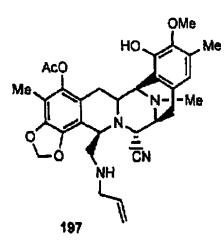
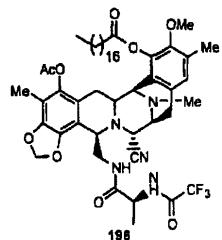
10



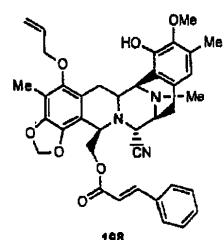
20



【化 3 9】



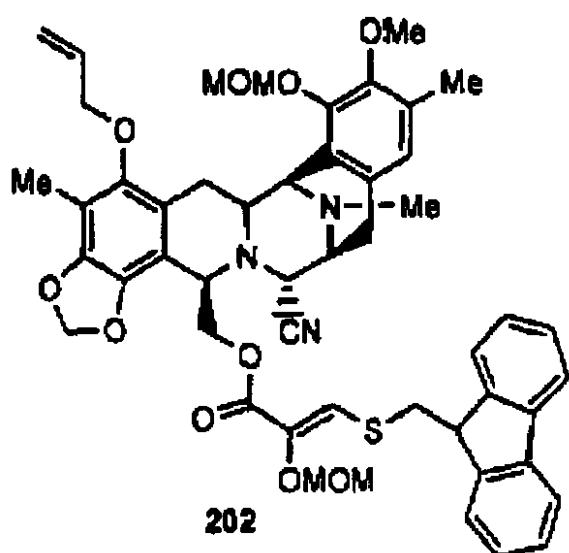
10



20

または

【化 4 0】



30

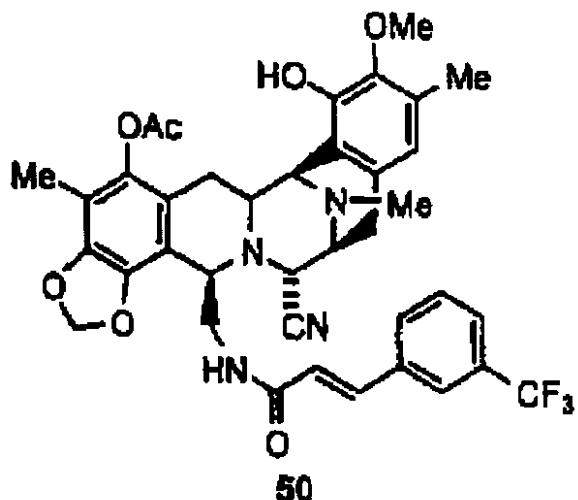
40

からなる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

下式(50)：

【化41】

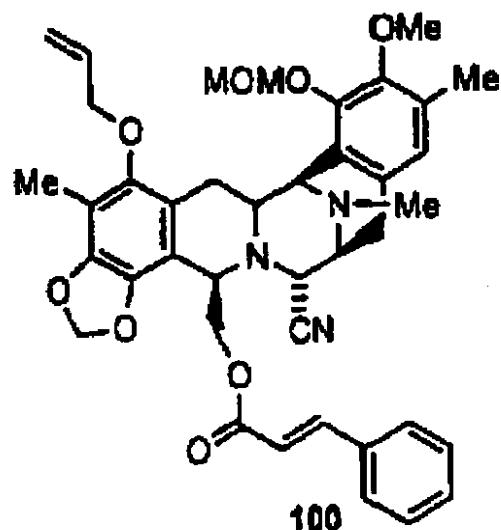


を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項52】

下式(100)：

【化42】



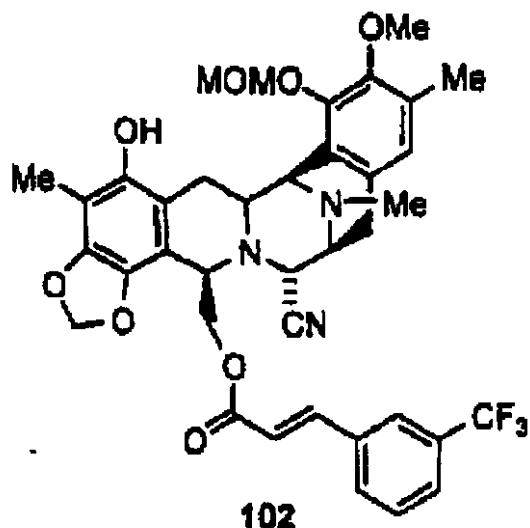
からなる、請求項1に記載の化合物。

【請求項53】

下式(102)：

40

【化43】



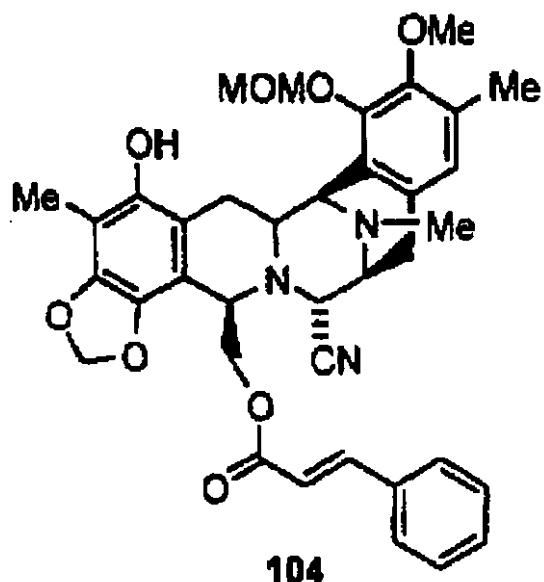
からなる、請求項1に記載の化合物。

【請求項54】

下式(104)：

【化44】

20



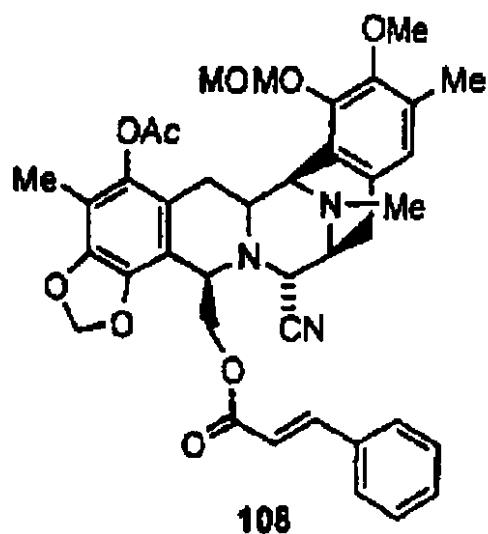
からなる、請求項1に記載の化合物。

【請求項55】

下式(108)：

40

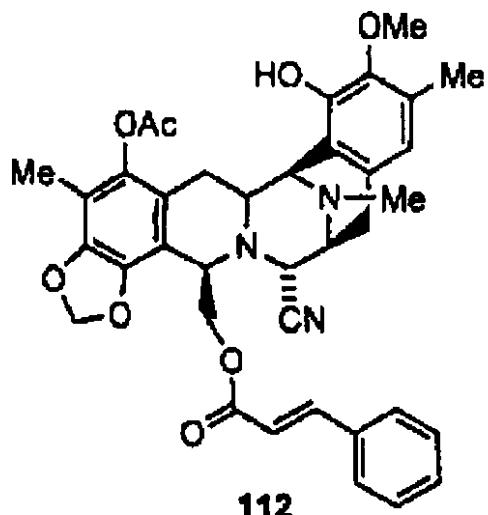
【化45】

からなる、請求項1に記載の化合物。

【請求項56】

下式(112)：

【化46】

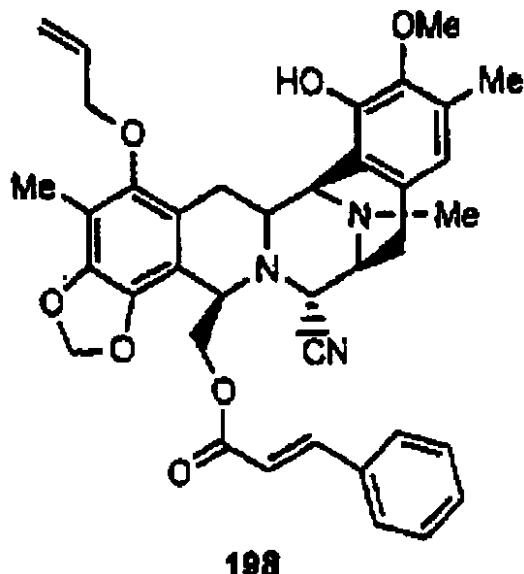
からなる、請求項1に記載の化合物。

【請求項57】

下式(198)：

40

【化47】



10

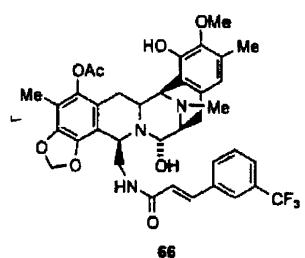
からなる、請求項1に記載の化合物。

20

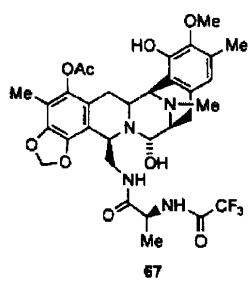
【請求項58】

下式：

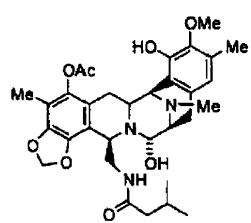
【化48】



30

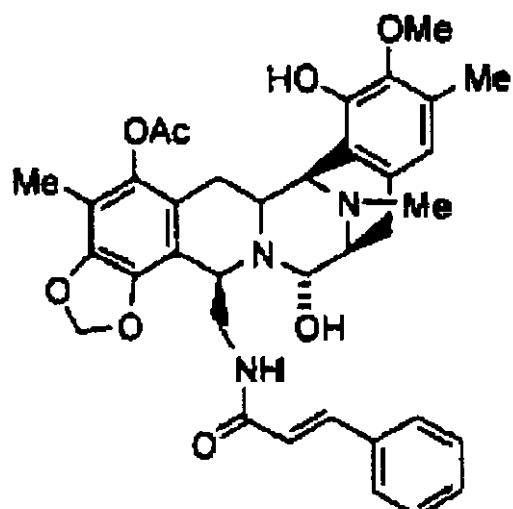


40



50

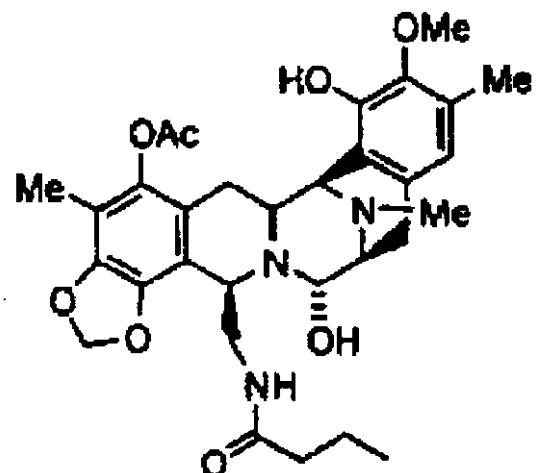
【化 4 9】



70

10

または



71

20

30

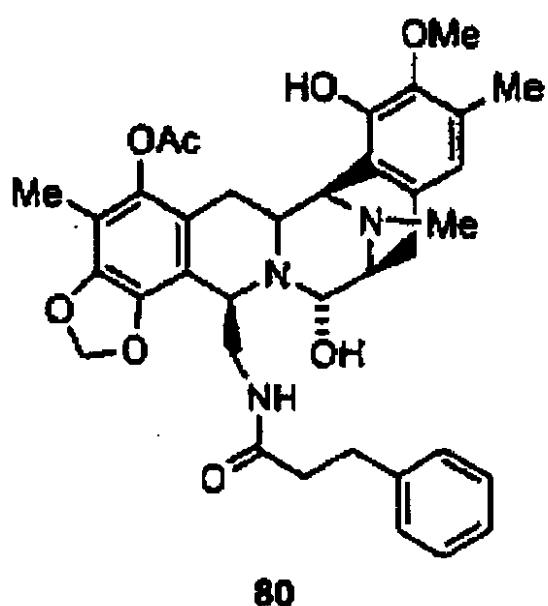
からなる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5 9】

下式：

40

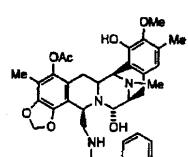
【化 5 0】



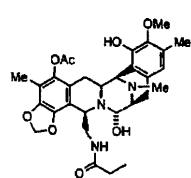
,

20

【化 5 1】

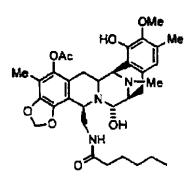


,



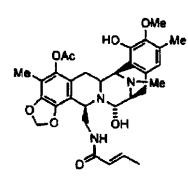
,

30



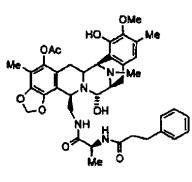
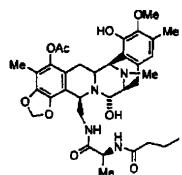
,

40

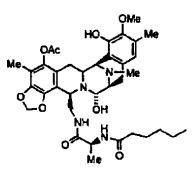


,

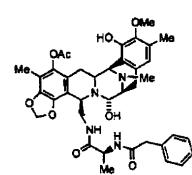
【化 5 2】



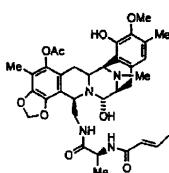
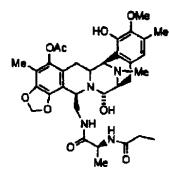
10



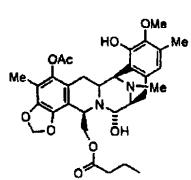
20



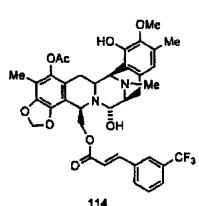
【化 5 3】



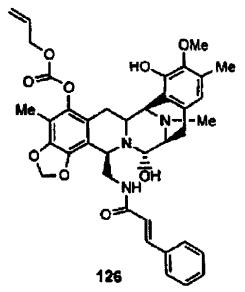
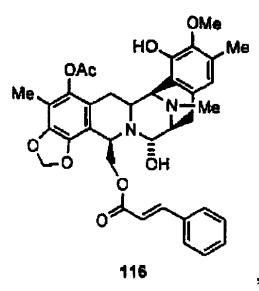
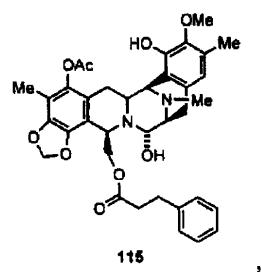
10



20



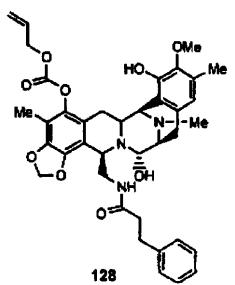
【化 5 4】



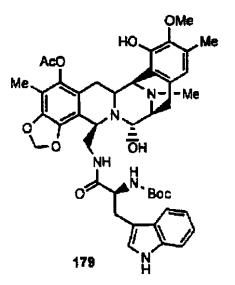
10

20

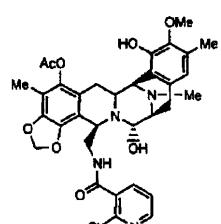
【化 5 5】



10



または



20

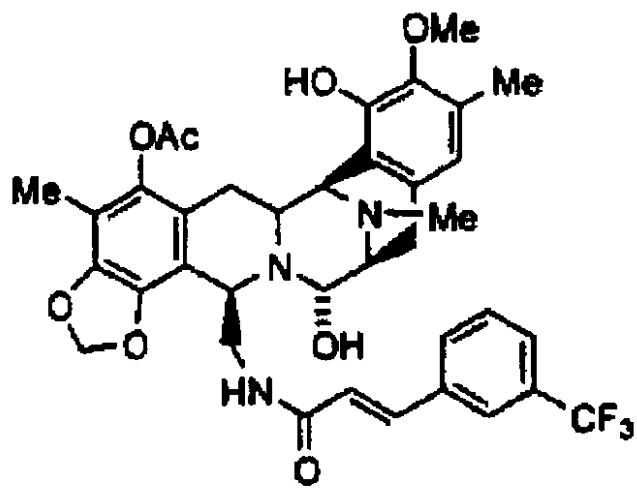
からなる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6 0】

30

下式(66) :

【化 5 6】



40

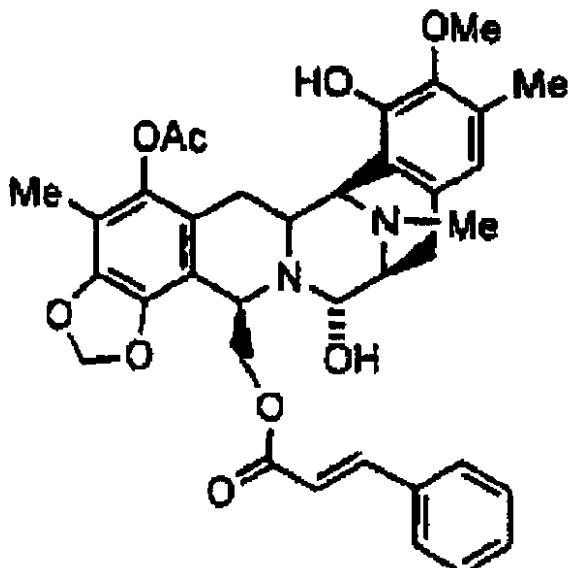
からなる、請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 6 1】

下式(116)：

【化 5 7】



10

20

からなる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6 2】

製薬学的に許容可能なキャリアと共に、請求項 1 から 6 1 のいずれか一項記載の化合物を含む製薬組成物。

【請求項 6 3】

腫瘍の治療における使用のための製薬組成物の調製における、請求項 1 から 6 1 のいずれか一項に規定される化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

30

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、抗腫瘍化合物、特にエクチナサイジン743、ET-743の抗腫瘍性類似体に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

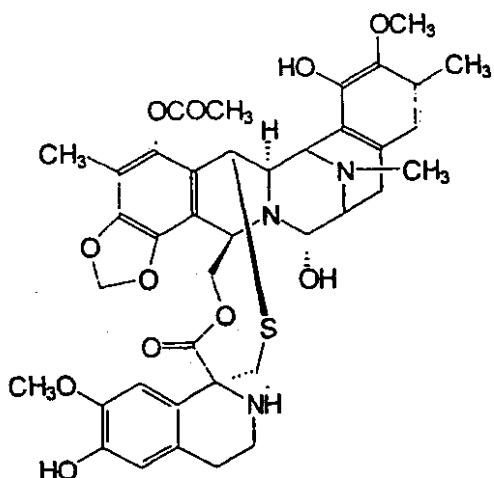
歐州特許309,477は、エクチナサイジン729、743、745、759A、759B及び770に関する。エクチナサイジン化合物は、抗菌特性及び他の有用な特性を有することが開示されている。エクチナサイジン743は、抗腫瘍剤として臨床試験を現在受けている。

【0 0 0 3】

40

エクチナサイジン743は、以下の式(I)の複雑なトリス(テトラヒドロイソキノリンフェノール)構造を有する：

【化 1 2】

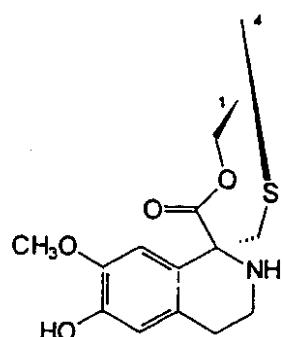


10

【0004】

エクチナサイジン743では、1,4架橋は、式(IV)の構造を有する：

【化13】

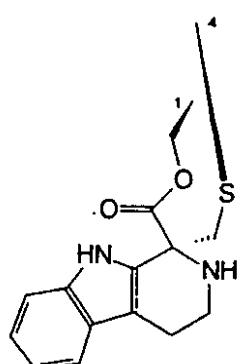


20

【0005】

他の周知のエクチナサイジンは、式(V)の構造を有する架橋を有する：エクチナサイジン722及び736：

【化14】

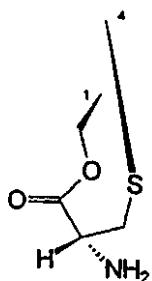


30

式(VI)の構造を有する架橋を有するエクチナサイジン583及び597：

【化15】

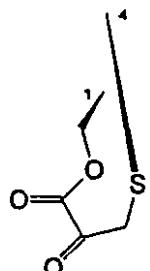
40



式(VII)の構造を有する架橋を有するエクチナサイジン594及び596：

10

【化16】



で存在するような、異なる架橋化環状環システムを有する化合物を含む。

20

【0006】

これらの及び関連する化合物についての完全な構造は、J. Am. Chem. Soc. (1996) 118, 9017-9023に与えられている。この文献は、参考として取り込まれる。)

【0007】

エクチナサイジンは現在、海洋尾索類Ecteinascidin turbinataの抽出物からの単離によって調製されている。収率は低く、代替的な調製方法が求められている。

【0008】

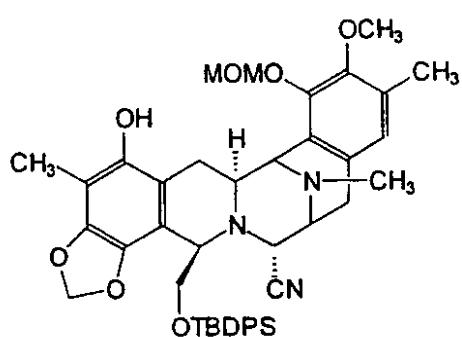
エクチナサイジン化合物を生産するための合成方法は、米国特許第5,721,362号に記載されている、またWO 9812198を参照。記載された方法は長く複雑である。説明のために、エクチナサイジン743に到達するために、合成系列において一つ以上の工程をそれぞれ記載する38の実施例が存在する。

30

【0009】

米国特許第7,721,362号の請求項25は、所定の式(11)の中間体フェノール化合物に向けられ、我々はそれを中間体11またはInt-11とも称する。それは、以下のビス(テトラヒドロイソキノリンフェノール)構造(11)を有する：

【化17】



40

[式中、MOMはメトキシメチル置換基であり、TBDPSはtert-ブチルジフェニルシリル置換基である]。

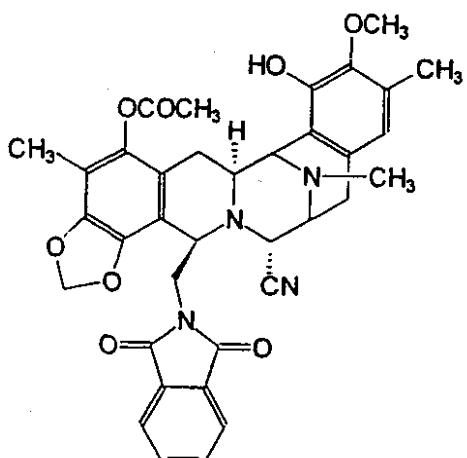
【0010】

中間体11から、別の興味ある抗腫瘍剤、フタラシジン(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96,

50

3496-3501, 1999参照)を合成することが可能である。フタラシジンは、式(III)のビス(テトラヒドロイソキノリンフェノール)誘導体である:

【化18】



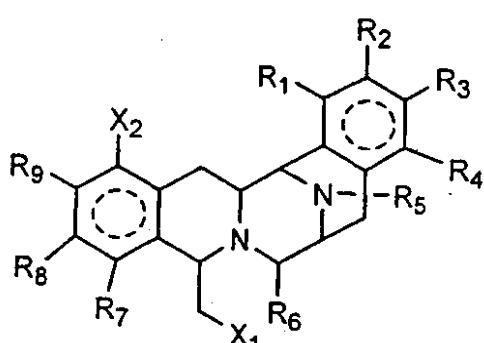
10

【0011】

より一般的には、フタラシジン及び関連化合物は、WO 0018233に記載されている。請求項1は、下式の化合物に関する

【化19】

20



30

[式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、及びR₉によって表される置換基は、H、OH、OR'、SH、SR'、SOR'、SO₂R'、NO₂、NH₂、NHR'、N(R')₂、NHC(O)R'、CN、ハロゲン、=O、C(=O)H、C(=O)R'、CO₂H、CO₂R'、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアラルキル、および置換または非置換のヘテロ芳香族からなる群からそれぞれ独立に選択される;]

R'基のそれぞれは、H、OH、NO₂、NH₂、SH、CN、ハロゲン、=O、C(=O)H、C(=O)CH₃、CO₂H、CO₂CH₃、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、アリール、アラルキル、およびヘテロ芳香族からなる群から独立に選択される;

かく点線の円は、一つ、二つまたは三つの任意の二重結合を表す;

R₇とR₈は、炭素環または複素環の環システム内に結合されても良い;

X₁とX₂は、R₁-R₈について前述のようにそれぞれ独立に定義され、さらに各種の許容される定義を含む]。

【0012】

40

架橋化環状環システムを欠いたさらなる化合物が知られている。それらは、ビス(テトラヒドロキノリンキノン)抗腫瘍・抗微生物抗生物質サフラシン及びサフラマイシン、並びに海洋天然産物レニエラマイシン及び培養微生物または海綿から単離されるゼストマイシンを含む。それらは全て、共通のダイマー状テトラヒドロイソキノリン炭素骨格を有する。これらの化合物は、芳香環の酸化パターンに関して、タイプIからIVの四種のタイプに分類できる。

【0013】

50

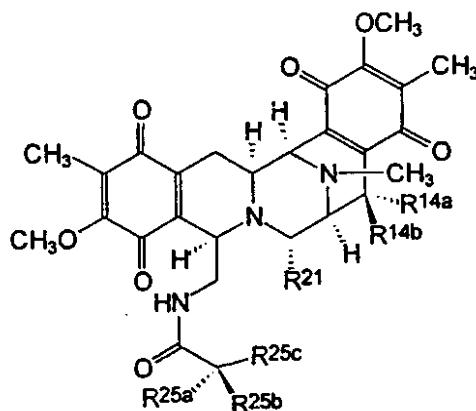
タイプIのダイマー状イソキノリンキノンは、このクラスの化合物に最も一般的に存在する式(VIII)のシステムであり、以下の表1に参照される。

【0014】

表1

タイプI サフラマイシン抗生物質の構造

【化20】



10

【表1】

Compound	Substituents					
	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R ^{25a}	R ^{25b}	R ^{25c}
saframycin A	H	H	CN	O	O	CH ₃
saframycin B	H	H	H	O	O	CH ₃
saframycin C	H	OCH ₃	H	O	O	CH ₃
saframycin G	H	OH	CN	O	O	CH ₃
saframycin H	H	H	CN	OH	CH ₂ COCH ₃	CH ₃
saframycin S	H	H	OH	O	O	CH ₃

20

saframycin Y ₃	H	H	CN	NH ₂	H	CH ₃
saframycin Yd ₁	H	H	CN	NH ₂	H	C ₂ H ₅
saframycin Ad ₁	H	H	CN	O	O	C ₂ H ₅
saframycin Yd ₂	H	H	CN	NH ₂	H	H
saframycin Y _{2b}	H	Q ^b	CN	NH ₂	H	CH ₃
saframycin Y _{2b-d}	H	Q ^b	CN	NH ₂	H	C ₂ H ₅
saframycin AH ₂	H	H	CN	H ^a	OH ^a	CH ₃
saframycin AH ₂ Ac	H	H	CN	H	OAc	CH ₃
saframycin AH ₁	H	H	CN	OH ^a	H ^a	CH ₃
saframycin AH ₁ Ac	H	H	CN	OAc	H	CH ₃
saframycin AR ₃	H	H	H	H	OH	CH ₃

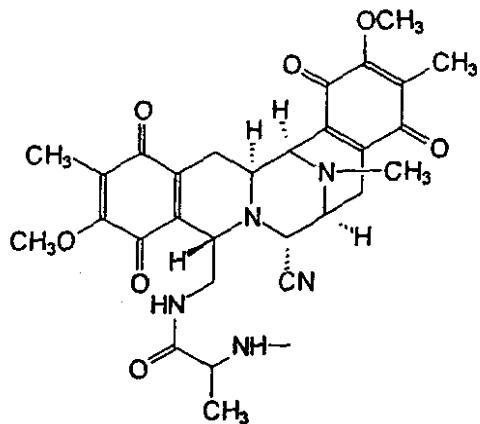
30

^a assignments are interchangeable.

^b where the group Q is of formula (IX):

【化21】

40



10

【0015】

タイプIの芳香環は、サフラマイシンA、B及びC；G及びH；並びにマイナー成分として *Streptomyces lavendulae* から単離されるSで観察されている。シアノキノンアミンと称されるサフラマイシンAのシアノ誘導体は、日本国公開特許公報第59/225189及び60/084288から知られている。サフラマイシンY₃、Yd₁、Ad₁及びYd₂は、培養培地を適切に補ったもので、指向的生合成により *S. Lavendulae* によって生産された。一つのユニットのC-14に対して別のユニットのC-25での窒素を結合することによって形成されたサフラマイシンY_{2b}及びY_{2b-d}ダイマーもまた、*S. lavendulae* の補った培養培地で生産されている。*Rhodococcus amidophilus* によって生産されるC-25でのサフラマイシンAの微生物還元産物であるサフラマイシンAR₁ (=AH₂)も、エピマーの1:1混合物としてホウ化水素ナトリウムによるサフラマイシンAの非立体選択的化学還元、引き続きクロマトグラフィーでの分離によって調製される[他のアイソマーAH₁はあまり極性でない]。さらなる還元産物サフラマイシンAR₃、21-デシアノ-25-ジヒドロ-サフラマイシンA (=25-ジヒドロサフラマイシンB)は、同じ微生物変換によって生産された。*Nocardia*種を使用するサフラマイシンAの別のタイプの微生物変換はサフラマイシンBを生産し、*Mycobacterium*種によるさらなる還元はサフラマイシンAH¹Acを生産した。サフラマイシンAH₂及びAH₁の25-O-アセタートもまた、生物学的研究のため化学的に調製されている。

20

30

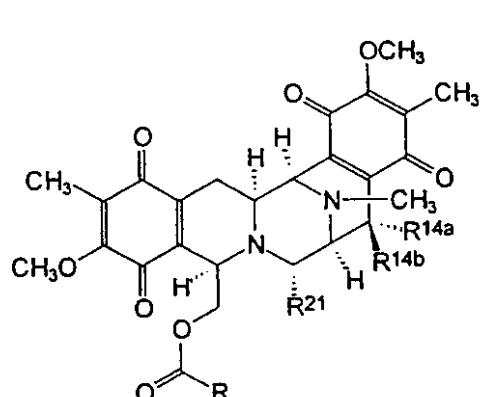
【0016】

式(X)のタイプI化合物は、海洋海綿から単離されている、表2参照。

【0017】

表2
海洋海綿由来のタイプI化合物の構造

【化22】



40

【表2】

	Substituents			
	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R
renieramycin A	OH	H	H	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramycin B	OC ₂ H ₅	H	H	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramycin C	OH	O	O	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramycin D	OC ₂ H ₅	O	O	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramycin E	H	H	OH	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramycin F	OCH ₃	H	OH	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
xestomycin	OCH ₃	H	H	-CH ₃

【 0 0 1 8 】

レニエラマイシンA-Dは、生物遺伝学的に関連するモノマー状イソキノリンと関連化合物と共に、メキシコで回収された海綿、Reniera種の抗微生物学的抽出物から単離された。レニエラマイシンAの構造は、最初にC-3、C-11及びC-13での逆の立体化学で認定された。しかしながら、パラウで回収された同じ海綿から単離された新規な関連化合物レニエラマイシンE及びFについての¹H NMRデータの注意深い観察により、レニエラマイシンの環接合部はサフラマイシンのものと同じであることが明らかにされた。この結果は、以前に認定されたレニエラマイシンAからDの立体化学が、サフラマイシンのものと同じでなければならないという結論を導いた。

【 0 0 1 9 】

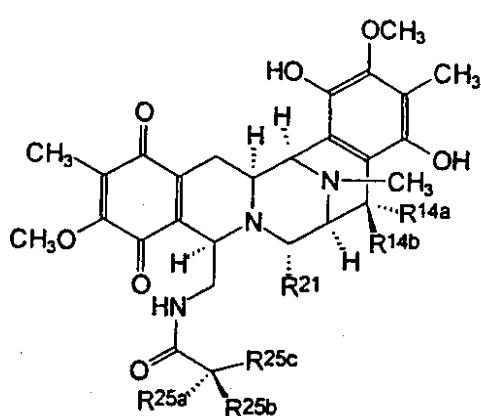
ゼストマイシンは、スリランカ水から回収されたXestospongia種である海綿で見出された。

【 0 0 2 0 】

還元ヒドロキノン環を有する式(XI)のタイプIIの化合物は、S. lavendulaeから単離されたサフラマイシンD及びF、並びにMyxococcus xanthusから単離されたサフラマイシンMx-1及びMx-2を含む。表3 参照。

【 0 0 2 1 】

表3
タイプII化合物
【化23】



【表3】

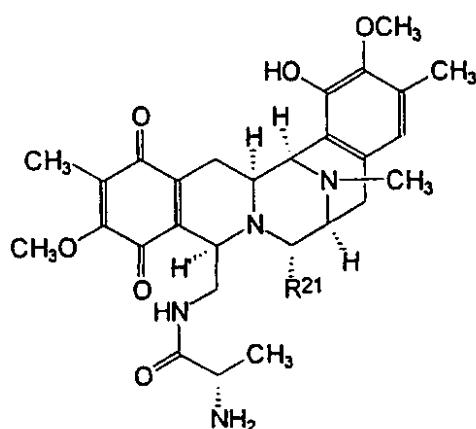
Compound	Substituents					
	R^{14a}	R^{14b}	R^{21}	R^{25a}	R^{25b}	R^{25c}
saframycin D	O	O	H	O	O	CH_3
saframycin F	O	O	CN	O	O	CH_3
saframycin Mx-1	H	OCH_3	OH	H	CH_3	NH_2
saframycin Mx-2	H	OCH_3	H	H	CH_3	NH_2

10

【0022】

タイプIIIの骨格は、培養*Pseudomonas fluorescens*から単離された抗生物質サフラシンA及びBで見出される。式(XII)のこれらの抗生物質は、テトラヒドロイソキノリン-キノンサブユニットとテトラヒドロイソキノリンフェノールサブユニットからなる。

【化24】



20

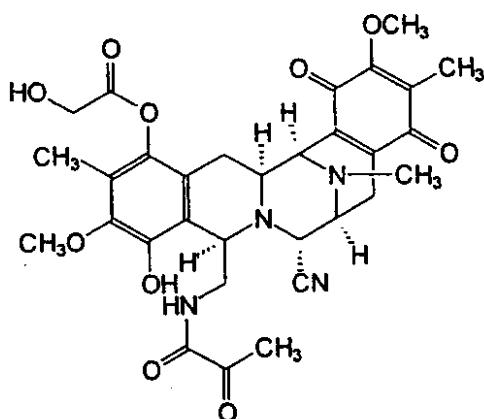
[式中、 R^{21} は、サフラシンAでは-H、サフラシンBでは-OHである]。

【0023】

タイプIV骨格として分類される唯一の化合物であるサフラマイシンRは、*S. lavendulae*から単離された。フェノール生酸素の一つでグリコール酸エステル側鎖を有するヒドロキノン環からなる式(XIII)のこの化合物は、その穏やかな毒性のため、サフラマイシンAのプロドラッグであると考えられる。

30

【化25】



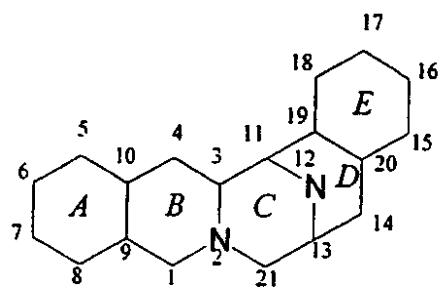
40

【0024】

全てのこれらの知られている化合物は、以下の式(XIV)の構造において示されるような五つの環(A)から(E)の融合システムを有する：

【化26】

50



【0025】

10

環A及びEはエクチナサイジンにおいてフェノール性であり、いくつかの他の化合物、他の化合物の中では特にサフラマイシンでは、環A及びEはキノール性である。知られている化合物では、環B及びDはテトラヒドロであり、環Cはパーアヒドロである。

【0026】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】

本発明は、5個の環(A)から(E)の融合システムを有する新規な化合物に関する。特に本発明は、WO 9812198に記載された中間体から、または本発明の一部である新規な方法によって調製できる新規な化合物を提供する。この後者の点に置いて、2000年11月23日に発行された本出願人のWO 0069862が参照され、それは半合成方法及び新規な化合物に関する。本出願は、このPCT出願の優先日を主張し、本明細書には存在しない開示が存在する範囲で、参考としてその明細書は取り込まれる。

20

【0027】

WO 0069862では、エクチナサイジン743のようなエクチナサイジン化合物、並びにフタラシジンを含むエクチナサイジン類似体の調製のための各種の経路が記載されている。本発明は、さらなるエクチナサイジン類似体を調製するために、WO 0069862の中間体の使用に関して部分的に見出される。

【0028】

【発明の実施の形態】

我々は、中間体として最初に調製された本発明の特定の化合物が、白血病、肺ガン、大腸ガン、腎臓ガン、及びメラノーマ等のガンの治療において格別に活性を有することを見出した。

30

【0029】

かくして本発明は、治療上の有効量の本発明の化合物、またはその製薬組成物を、罹患した患者に投与することを含む、ガンに罹患したいづれかの哺乳動物、特にヒトの治療方法を提供する。

【0030】

本発明はまた、活性成分として本発明の化合物を含む製薬調製物、並びにその調製方法に関する。

【0031】

製薬組成物の例は、適切な組成を有し、経口、局所的または非経口投与のためのいづれかの固体（錠剤、丸薬、カプセル、顆粒等）または液体（溶液、懸濁液またはエマルション）を含み、それらは純粋な化合物またはいづれかの担体若しくは薬理学的活性化合物と組み合わせて含んでもよい。これらの組成物は、非経口で投与される場合滅菌されている必要があるであろう。

40

【0032】

本発明の化合物または組成物の投与は、静脈点滴、経口調製物、腹膜内及び静脈内投与のようないづれかの適切な方法によって良い。24時間、より好ましくは2-12時間、最も好ましくは2-6時間の点滴時間が使用することが好ましい。病院での一晩の治療を実施する必要のない短い点滴時間が特に望ましい。しかしながら、点滴は12から24時間であっても良く、必要であればさらに長くても良い。点滴はまた、2から4週間の適切な間隔で実施さ

50

れても良い。本発明の化合物を含む製薬組成物は、持続放出製剤としてリポソームまたはナノスフェアによって、あるいは他の標準的な輸送手段によって輸送されても良い。

【 0 0 3 3 】

化合物の正確な投与量は、特定の処方、適用の態様、及び特定の状態、ホスト、及び治療される腫瘍に従って変化するであろう。年齢、体重、性別、食事、投与時間、排泄速度、ホストの状態、薬剤の組み合わせ、反応感度、及び疾患のひどさのような他の因子も考慮されるであろう。投与は、最大の耐性投与量で連続的にまたは断続的に実施できる。

【 0 0 3 4 】

本発明の化合物及び組成物は、混み合わせ治療を提供するために他の薬剤と共に使用されても良い。他の薬剤は同じ組成物の一部を形成しても良く、または同時若しくは異時に投与される別個の組成物として提供されても良い。他の薬剤の同定は特異に制限されず、適切な候補は以下のものを含む：

- a)抗細胞分裂効果を有する薬剤、特に微小管調節剤を含む細胞骨格エレメントを標的とするもの、例えばタクサン薬剤（例えばタクソール、パクリタクセル、タクソテレ、ドセタクセル）、ポドフィロトキシン、またはビンカアルカノイド（ビンクリスチン、ビンプラスチン）；
- b)代謝拮抗剤、例えば5-フルオロウラシル、シタラビン、ゲンシタラビン、ペントスタチンのようなプリン類似体、メトレキセート；
- c)アルキル化剤、例えばナイトロジエンマスター（例えばシクロホスファミドまたはイソファミド）；
- d)DNAを標的とする薬剤、例えばアントラサイクリン薬剤アドリアマイシン、ドクソルビシン、フルモルビシン、またはエピルビシン；
- e)エトボシドのようなトポイソメラーゼを標的とする薬剤；
- f)ホルモン及びホルモンアゴニストまたはアンタゴニスト、例えばエストロゲン、アンチエストロゲン（タモキシフェン及び関連化合物）、及びアンドロゲン、フルタミド、ロイプロレリン、ゴセレリン、シプロトロン、またはオクトレオチド；
- g)ヘルセプチンのような抗体誘導体を含む腫瘍細胞におけるシグナル伝達を標的とする薬剤；
- h)アルキル化剤、例えば白金薬剤（シスプラチニン、カルボンプラチニン、オキサリプラチニン、パラプラチニン）、またはニトロソウレア；
- i)マトリックスメタロプロテイナーゼインヒビターのような腫瘍の転移に強力に影響する薬剤；
- j)遺伝子治療薬及びアンチセンス薬；
- k)抗体治療剤；
- l)海洋起源の他の生体活性化合物、特にアブリジンのようなジデミン；
- m)ステロイド類似体、特にデキサメタゾン；
- n)抗炎症剤、特にデキサメタゾン；並びに
- o)抗嘔吐剤、特にデキサメタゾン。
- p)L-カルニチンまたは前駆体アミノ酸のような骨格筋プロテクター。

【 0 0 3 5 】

本発明はまた、治療方法での使用のための本発明の化合物、及びガンの治療のための組成物の調製における化合物の使用に及ぶ。

【 0 0 3 6 】

本発明の一つの特徴点では、0069862として発行された我々のPCT出願についてのGB優先特許出願の一つ以上に記載された化合物2、3、5、8-OH-2、及び14から21に対してはクレームを作製しない。関連する特徴点として、本発明は、これらのGB優先特許出願の化合物において、C-1、C-5、C-7、C-8またはC-18に存在する置換基の一つ以上に関して異なる化合物に及ぶ。

【 0 0 3 7 】

本発明の化合物は、C-18位でヒドロキシ基を有さない化合物を含む。さらに、本発明の化

10

20

30

40

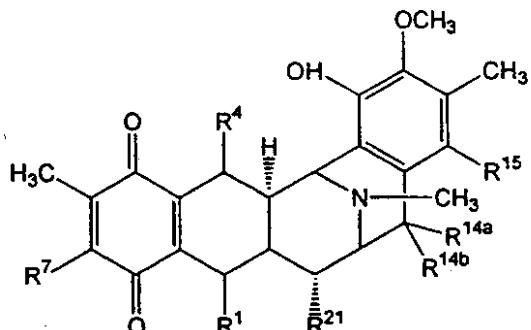
50

合物は、C-1位でフタルイミドメチルのようなジカルボキシミドメチル置換基を有さない化合物を含む。特に、WO 0018233の19頁で下から2番目の行に示されてものではない置換基X₁を有する活性化合物を提供する。

【0038】

一つの特徴点として、本発明の類似体は、典型的に式(XVIIa)：

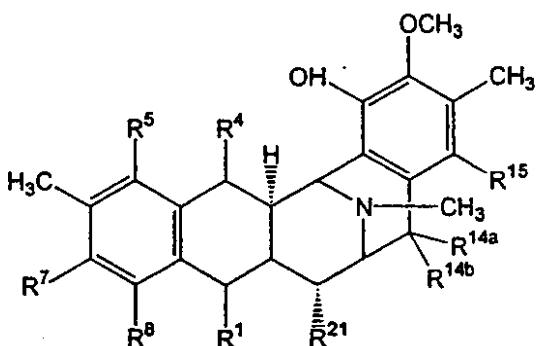
【化27】



10

または式(XVIIb)：

【化28】



20

[式中、

R¹は、任意に保護化または誘導化されたアミノメチレン基、任意に保護化または誘導化ヒドロキシメチレン基であり；

R⁴は-Hであり；

R⁵は-Hまたは-OHであり；

R⁷は-OCH₃であり、R⁸は-OHであり、またはR⁷とR⁸は共に-O-CH₂-O-基を形成し；

R^{14a}及びR^{14b}は两者とも-Hであり、または一方は-Hで他方は-OH、-OCH₃または-OCH₂CH₃であり、またはR^{14a}及びR^{14b}は共にケト基を形成し；並びに

R¹⁵は-Hまたは-OHであり；

R²¹は-H、-OHまたは-CNである]

30

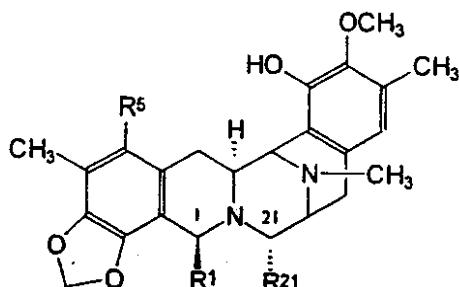
を有し、及び特にR⁵がアセチルオキシまたは4までの炭素原子の他のアシルオキシ基であるそのアシル誘導体を含む誘導体である。

【0039】

本発明では、鍵となるクラスの産物はフタラシジンを含み、以下の一般式(XX)を有する：

【化29】

40



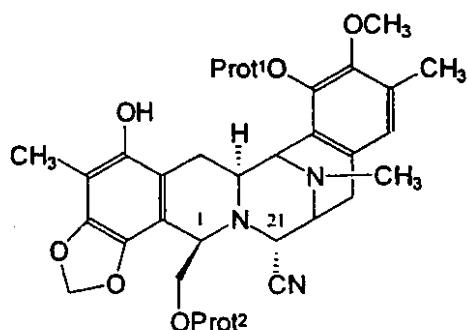
[式中、R₁はアミドメチレン基であり；R₅は小さなオキシ-側鎖であり；及びR₂₁はシアノ基またはヒドロキシ基である。フタラシジンについては、R₁はフタルイミドメチレン基であり；R₅は小さなアセトキシ基であり；及びR₂₁はシアノ基である。R₁についての他の基は、モノ-及びジ-N-置換アミノメチレン、並びに他の環状アミドメチレンを含み、R₅についての他の基は、さらにC₁-C₄アシル基、並びにC₁-C₄アルキル基を含む。]

10

【0040】

本発明では、鍵となるクラスの中間体及び類似体は中間体11を含み、以下の一般式(XXI)を有する：

【化30】



20

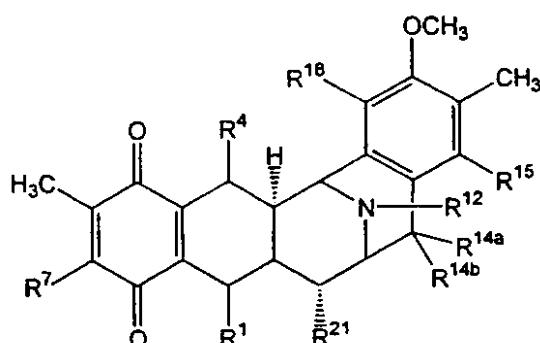
[式中、Prot¹及びProt²は、ヒドロキシ保護基であり、好ましくは異なる；中間体11自体では、Prot¹基はメトキシメチル基であり、Prot²基はt-ブチルジフェニルシリル基である]。

30

【0041】

前述の説明に照らし、本発明は新規な中間体化合物を提供することが理解できる。環Aに依存して、中間体は、式(XXIIa)：

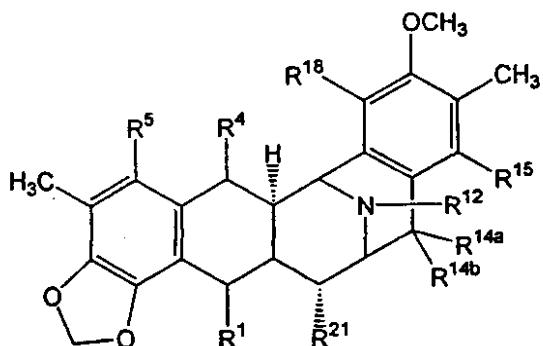
【化31】



40

または式(XXIIb)：

【化32】



10

[式中、

R¹は-CH₂NH₂または-CH₂OH、あるいはそのような基の保護化若しくは誘導化バージョンであり、R⁴は-Hであり；

R⁵は-OHまたはそのような基の保護化若しくは誘導化バージョンであり；

R^{14a}とR^{14b}は両者-Hであり、または一方は-Hで他方は-OH、またはそのような基の保護化若しくは誘導化バージョン、-OCH₃若しくは-OCH₂CH₃であり、またはR^{14a}とR^{14b}は共にケト基を形成し；

R¹²は-H-、-CH₃-または-CH₂CH₃-であり；

R¹⁵は-H、-OHまたはそのような基の保護化若しくは誘導化バージョンであり；並びに

R¹⁸は-OHまたはそのような基の保護化若しくは誘導化バージョンである]

20

を有する。

【0042】

一つの実施態様では、好ましくはR¹、R⁵、R^{14a}、R^{14b}、R¹⁵またはR¹⁸の少なくとも一つは、保護化または誘導化基である。

【0043】

本発明の一つの変形例では、R¹基はtert-ブチルジフェニルシリル置換基ではなく、及び/またはR¹⁸基はメトキシメチル基ではない。

【0044】

好ましくは、R¹は-CH₂NH₂または-CH₂OH、またはそのような基の保護化若しくは誘導化バージョンであり、R⁴は-Hである。

30

【0045】

好ましくはR^{14a}とR^{14b}は両方-Hである。

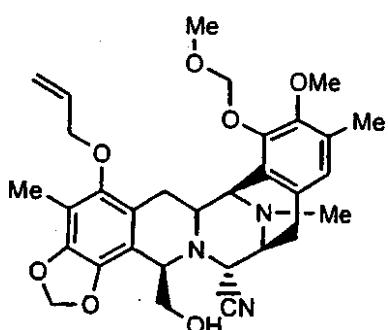
【0046】

好ましくはR¹²は-CH₃である。

【0047】

中間体の一つの好ましいクラスは、以下の式：

【化33】



40

の化合物25と同定される化合物を含む。

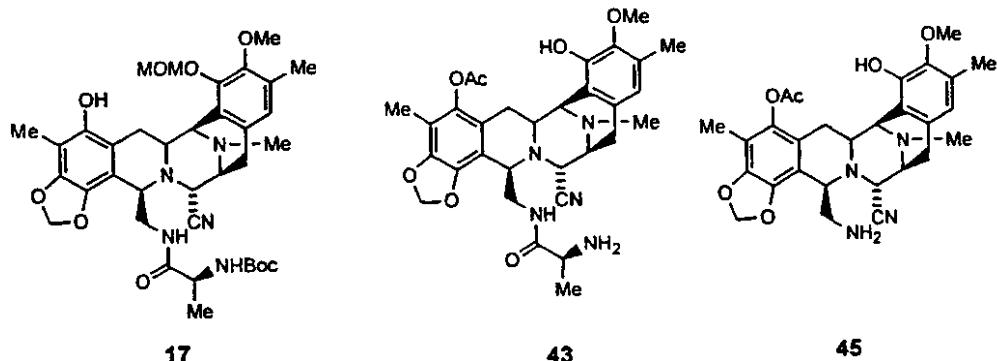
【0048】

それ故この好ましいクラスは、MOM基がいずれかの他の保護基によって置換されており、及び／またはアリルがいずれかの他の保護基によって置換されている一般式を有する。

【0049】

他の好ましい中間体は、我々が化合物17、43及び45と同定した化合物を含む。

【化34】

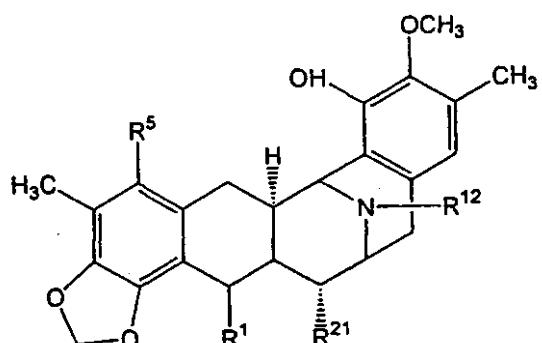


他のN-アシル誘導体は、化合物45から容易に調製されて良く、本発明の重要な一部である。適切なアシル基は、前述のものを含む。対応する21-ヒドロキシ化合物もまた有用であり、我々が見出した活性化合物の中にある。

【0050】

活性データ及び他の考慮から、本発明の活性化合物は、一般式(XXIII)の好ましいクラスの化合物を含むことが理解できる：

【化35】



[式中、R¹は式(XVIIb)で前述の通りであり、好ましくは適度な嵩の誘導化アミノメチレン基であり；

R⁵は式(XVIIb)で前述の通りであり、好ましくは小さい嵩の誘導化ヒドロキシ基であり；

R¹²は前述の通りであり、好ましくは-CH₃-であり；並びに

R²¹はヒドロキシ基またはシアノ基である]。

【0051】

R¹は適切には疎水性基であり、かくしてアミノ、ヒドロキシ、または他の親水性官能基は除かれる。典型的にR¹は-CH₂-NH₂-CO-R^a基であり、式中R^aは定義された通りであるが、好ましくは20未満の原子、より好ましくは15または10未満の原子の長さの直鎖を有し、1,4-フェニルは4の原子の長さの鎖としてカウントされ、同様な考慮が他の環状基（例えば、1,2-シクロヘキシリルは2の鎖の長さである）に適用され、10、15または20原子未満の長さの鎖はそれ自体置換されても良い。特に、そのような基R^a-CO-を有さないものと大きな嵩高い基を有するものとの間で達成されるべきバランスが存在することを、データが示唆している。

【0052】

10

20

30

40

50

一つの変形例では、R¹は環状基、特に芳香族基から離れている。関連する変形例では、本発明は、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 3496-3501, 1991に記載された化合物を調製せず、この文献は参考として取り込まれる。R¹についての好ましい基は、この文献の表1に示されている対応する置換基CH₂R₂、特にR₂についてのA、B、C及びD基を排除する。

【0053】

R⁵は好ましくはアセチル基である。

【0054】

特に好ましい化合物では、R¹基は-NH₂基についてアシリ化されており、例えばN-アシリル誘導体が、-CH₂NH₂基及び-CH₂-NH-aa基から形成できる。アシリル誘導体は、そのN-アシリルまたはN-チオアシリル誘導体であることができる。アシリル基は式-CO-R^a-CO-有し、ここでRaは定義された通りであり、指摘された指標に適合するように選択される。適切なアシリル基は、アラニル、アルギニル、アスパルチル、アスパラギル、シスチル、グルタミル、グルタミニル、グリシル、ヒスチジル、ヒドロキシプロリル、イソロイシル、ロイシル、リシル、メチオニル、フェニルアラニル、プロリル、セリル、トレオニル、チロニル、トリプトフィル、チロシル、バリル、並びにL-またはD-であっても良い他のアミノ酸アシリル基を含む。そのようなアミノ酸アシリル基は、疎水性を与るためにアミノ基で誘導化されていることが好ましい。

【0055】

変形例では、R¹基は誘導化されたヒドロキシメチレン基である。同様な考慮は、誘導化アミノメチレン基でも適用される。

【0056】

本発明は、環の中での各種の置換基が、参考として取り込まれるWO 0018233に定義されたものである化合物に及ぶ。かくして適当に、本発明における置換基は、H、OH、OR'、SH、SR'、SOR'、SO₂R'、NO₂、NH₂、NHR'、N(R')₂、NHC(O)R'、CN、ハロゲン、=O、C₁-C₆アルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアラルキル、および置換または非置換のヘテロ芳香族から、他の可能性を考慮して選択できる。式中、R'基は、H、OH、N_O₂、NH₂、SH、CN、ハロゲン、=O、C(=O)H、C(=O)CH₃、CO₂H、CO₂CH₃、C₁-C₆アルキル、フェニル、ベンジル、及びヘテロ芳香族からなる群から独立に選択される。

【0057】

本発明の化合物における適切なハロゲン置換基は、F、Cl、Br及びIを含む。

【0058】

アルキル基は好ましくは、1から約12の炭素原子、より好ましくは1から約8の炭素原子、さらにより好ましくは1から約6の炭素原子、最も好ましくは1, 2, 3または4の炭素原子を有する。メチル、エチル、イソプロピルを含むプロピルが、本発明の化合物において特に好ましいアルキル基である。ここで使用されている用語、アルキルは、特に変更がなければ、環状と非環状の基の両者を指すが、環状基は少なくとも3員環を含むであろう。

【0059】

本発明の化合物において好ましいアルケニル及びアルキニル基は、一つ以上の不飽和結合を有し、2から約12の炭素原子、より好ましくは2から約8の炭素原子、さらにより好ましくは2から約6の炭素原子、さらにより好ましくは1, 2, 3または4の炭素原子を有する。ここで使用される用語、アルケニル及びアルキニルは、環状及び非環状の基の両者を指すが、直鎖状または分枝状の非環状基が一般的に好ましい。

【0060】

本発明の化合物における好ましいアルコキシ基は、一つ以上の酸素結合を有し、1から約12の炭素原子、より好ましくは1から約8の炭素原子、さらにより好ましくは1から約6の炭素原子、最も好ましくは1, 2, 3または4の炭素原子を有する。

【0061】

本発明の化合物において好ましいアルキルチオ基は、一つ以上のチオエーテル結合を有し、1から約12の炭素原子、より好ましくは1から約8の炭素原子、さらにより好ましく

10

20

30

40

50

は1から約6の炭素原子を有する。1, 2, 3または4の炭素原子を有するアルキルチオ基が特に好ましい。

【0062】

本発明の化合物において好ましいアルキルスルフィニル基は、一つ以上のスルホキシド(SO)基を有する基を含み、1から約12の炭素原子、より好ましくは1から約8の炭素原子、さらにより好ましくは1から約6の炭素原子を有する。1, 2, 3または4の炭素原子を有するアルキルスルフィニル基が特に好ましい。

【0063】

本発明の化合物において好ましいアルキルスルホニル基は、一つ以上のスルホニル(SO₂)基を有する基を含み、1から約12の炭素原子、より好ましくは1から約8の炭素原子、さらにより好ましくは1から約6の炭素原子を有する。1, 2, 3または4の炭素原子を有するアルキルスルホニル基が特に好ましい。

10

【0064】

好ましいアミノアルキル基は、一つ以上的第一級、第二級、及び／または第三級アミン基を有する基を含み、1から約12の炭素原子、より好ましくは1から約8の炭素原子、さらにより好ましくは1から約6の炭素原子、最も好ましくは1, 2, 3または4の炭素原子を有する。第二級及び第三級アミン基が、第一級アミン基より好ましい。

【0065】

本発明の化合物における適切なヘテロ芳香環基は、N、OまたはS原子から選択される一つ、二つまたは三つのヘテロ原子を含み、例えば8-クマリニルを含むクマリニル、8-キノリニルを含むキノリニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、及びベンゾチアゾールを含む。本発明の化合物における適切なヘテロ脂環式基は、N、OまたはS原子から選択される一つ、二つまたは三つのヘテロ原子を含み、例えばテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリノ、及びピロリンジニル基を含む。

20

【0066】

本発明の化合物における適切な炭素環アリール基は、別個の及び／または融合したアリール基を含む複数の環化合物を含む单一及び複数の環化合物を含む。典型的な炭素環アリール基は、1から3の別個または融合した環を含み、6から約18の炭素環原子を含む。特に好ましい炭素環アリール基は、置換されたフェニルを含むフェニル、例えば2-置換フェニル、3-置換フェニル、2,3-置換フェニル、2,5-置換フェニル、2,3,5-置換及び2,4,5-置換フェニルを含み、それらはフェニル置換基の一つ以上が、ハロゲン、ニトロ、アルカノイル、スルフィニル、スルホニル等のような電子吸引基であるものを含む；1-ナフチル及び2-ナフチルを含むナフチル；ビフェニル；フェナントリル；及びアントラシルを含む。

30

【0067】

本発明の化合物における置換された基に対するここでの参考は、一つ以上の適切な基、例えばフルオロ、クロロ、ブロモ及びイオダイドのようなハロゲン；シアノ；ヒドロキシ；ニトロ；アジド；アシリル等のようなC1-6アルカノイルといったアルカノイル；カルボキサミド；1から約12の炭素原子、または1から約6の炭素原子、より好ましくは1-3の炭素原子を有する基を含むアルキル基；一つ以上の不飽和結合を有し、2から約12の炭素、または2から約6の炭素原子を有する基を含むアルケニル及びアルキニル基；一つ以上の酸素結合を有し、1から約12の炭素原子、または1から約6の炭素原子を有する基を含むアルコキシ基；フェノキシのようなアリールオキシ；一つ以上のチオエーテル結合を有し、1から約12の炭素原子、または1から約6の炭素原子を有する基を含むアルキルチオ；一つ以上のスルフィニル結合を有し、1から約12の炭素原子、または1から約6の炭素原子を有する基を含むアルキルスルフィニル基；一つ以上のスルホニル結合を有し、1から約12の炭素原子、または1から約6の炭素原子を有する基を含むアルキルスルホニル基；一つ以上のN原子を有し、1から約12の炭素原子、または1から約6の炭素原子を有する基のようなアミノアルキル基；6以上の炭素を有する炭素環アリール基、特にフェニル（例えばRが置換または非置換のビフェニル基）；及びベンジルのようなア

40

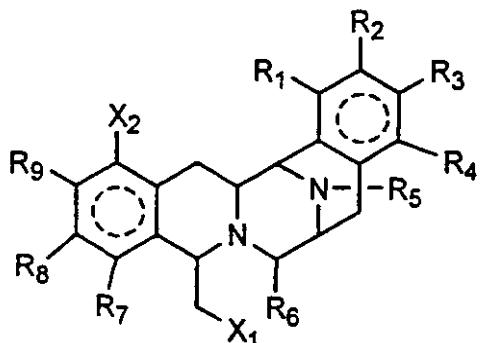
50

ラルキルによって、一つ以上の利用可能な部分で置換されても良い特定の基を指す。

【0068】

制限するものではないが、以下の式：

【化36】



10

に関して、本発明の好ましい化合物は。一つ以上の以下の定義を有する：

R₁は-ORであり、式中、RはH、アリール、特にアセチル、アルキル-CO-（アルキルは20までの炭素原子、より好ましくは1から約12の炭素原子、特に3, 5, 7及び9といった奇数の炭素原子である）、シクロ-アルキル-アルキル-CO-、特に末端シクロヘキシリル基を有し、側鎖に6までのさらなる炭素原子、または保護基、特にメトキシメチルを有するアルキル基であり、R₁はとりわけOHである。

20

R₂はメトキシである。

R₃はメチルである。

R₄は水素である。

R₅はメチルまたは水素、特にメチルである。

R₆は-CNまたは-OHである。

X₁は-NHR'、-NH-aa-R'または-OR'であり、式中、aaは任意の保護化アミノ酸アシル基、特にアラニン、フェニルアラニン、システイン、プロリン、バリン、アルギニン、トリプトファン、または他のアミノ酸である。X₁についての他の可能性は、-N(R')₂、-N(R')-aa-R'、及び-N-(aa-R')₂を含む。いずれかの基-aa-R'の場合、R'は通常、アミノ酸のアミノ基に存在し、二つのそのような置換基が存在しても良い。R'は好ましくはH；アルキル-CO-（アルキルは25までの炭素原子、例えば17、19または21までの炭素原子、好ましくは奇数の炭素原子または1から6のような小さい数の炭素原子の脂肪酸カルボン酸に対応する偶数の炭素原子である）、特にCH₃-(CH₂)_n-CO-、式中、nは例えば1, 2, 4, 12または16である；アルケニル、特にアリル；ハロアルキル-CO-、特にCF₃-CO-；シクロアルキル-アルキル-CO-、好ましくはアルキル基は末端シクロアルキル基を有し、側鎖に6までのさらなる炭素原子を有する、特にシクロヘキシリル-(CH₂)_n-CO-、式中、nは例えば1または2である；ハロアルキル-O-CO-、特にトリクロロエトキシカルボニル；アリールアルキル-CO-またはアリールアルケニル-CO-、式中、アリールはトリフルオロメチルシンナモイルとして置換されても良い；任意に置換されたヘテロアリール-CO-、式中、置換基及び複素環基は別に議論される、例えば2-クロロニコチノイル；アルケニル-CO-、特にクロトニル；任意に置換されたアミノアルキル-CO-、特にアミノ酸アシル、特にアラニン、フェニルアラニン、システイン、プロリン、バリン、アルギニン、トリプトファン、または他のアミノ酸、またはその誘導体、例えばBoc-フェニルアラニン、バリン、アルギニン、またはトリプトファン、または例えばフェネチルアラニン、トリフルオロエチルアセチルアラニン、トリフルオロジアセチルアラニン、またはそのアイソマー、またはジアセチル-若しくはジプロピオニル-トリフルオロアセチル、または例えばCbz-Val-、またはシステインから概念的に由来する基、例えば一般式：Prot^{SH}-S-CH₂-C(=NOProt^{OH})-CO-またはProt^{SH}-S-CH=C(-OProt^{OH})-CO-、式中、Prot^{SH}及びProt^{OH}はチオール及びヒドロキシに対する保護基であり、特にProt^{SH}はFmであり、Prot^{OH}は第一の式についてはメトキシ、第二の式についてはMOMである；または他の可能性としては、保護基としてBocまたはPhNR'CSといったアル

30

40

50

コキシカルボニルである。各種の基が、この明細書で他に示すところがなければ置換されて良い。R₇とR₈は-O-CH₂-O-であり、またはR₇は=OであってR₈はOMeであり、特にR₇とR₈は-O-CH₂-O-である。

R₉はメチルである。

X₂は-OR"であり、式中R"は好ましくはH；アルキル-CO-、特にアセチル；アルケニル、特にアリル；アルケニル-O-CO-、特にアリル-O-CO-；ハロアルキル-CO-、特にトリフルオロメチルカルボニルまたはクロロメチルカルボニルまたは2-クロロエチルカルボニルまたはパーカロオロプロピルカルボニルである。

【 0 0 6 9 】

特に興味深いのは以下の化合物である：

10

R₁は-ORであり、式中、RはHまたはアセチル、アルキル-CO-、特にn-プロピル-CO-であり、R₁はとりわけOHである。

R₂はメトキシである。

R₃はメチルである。

R₄は水素である。

R₅はメチルである。

R₆は-CNまたは-OHである。

X₁は-NHR'であり、式中R'は好ましくはアルケニル、特にアリル、アルキル-CO-（アルキルは1から6の炭素原子であり、特にCH₃-(CH₂)_n-CO-、式中、nは例えば1から6であり、好ましくは1から4である）；シクロアルキル-アルキル-CO-、特にシクロヘキシリル-(CH₂)_n-CO-、式中、nは1または2である；アリールアルキル-CO-またはアリールアルケニル-CO-、特にフェニルカルボニル、フェニルビニルカルボニルまたはベンジルカルボニル、アルケニル-CO-、特にCH₃-CH=CH-CO-；アミノ酸アシル、特にCbz-Val-；任意に置換されたヘテロアリール-CO-、特に2-クロロピリジニルカルボニル；

20

またはX₁は-NH-aa-R'であって、式中、R'は好ましくはアルキル-CO-（アルキルは1から6の炭素原子であり、特にCH₃-(CH₂)_n-CO-、式中、nは例えば1から6であり、とりわけ2である）；アリールアルキル-CO-またはアリールアルケニル-CO-、特にフェニルカルボニル、フェニルビニルカルボニルまたはトリフルオロメチルシンナモイルである。

R₇とR₈は-O-CH₂-O-である。

R₉はメチルである。

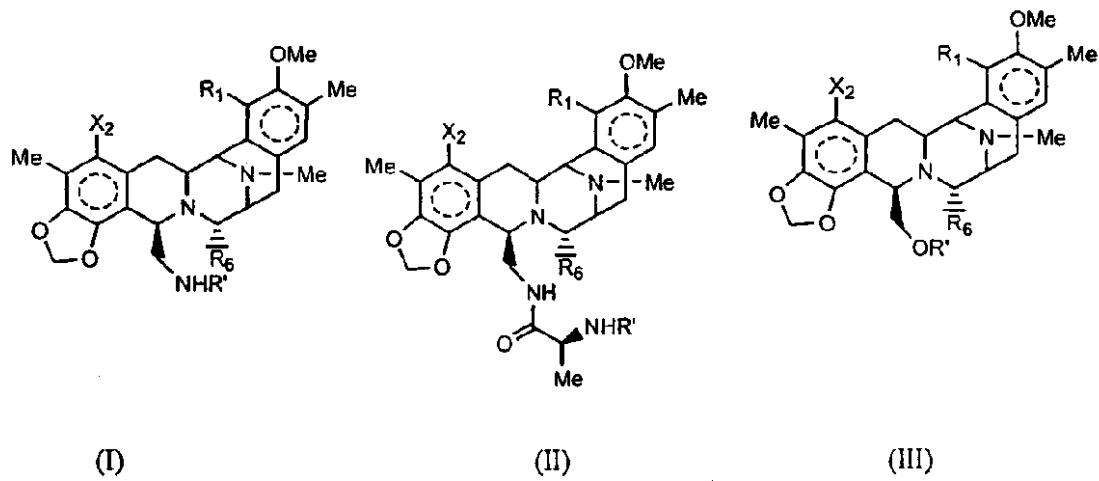
30

X₂は-OR"であり、式中R"はH；アセチル、アリルオキシカルボニル、クロロメチルカルボニル、またはパーカロオロプロピルカルボニルである；より好ましくはR"はH；アセチルまたはアリルオキシカルボニルである。

【 0 0 7 0 】

本発明の特に好ましい実施態様は、シアノサフラシンBから誘導された化合物17、25、43及び45から調製された以下の一般構造I、II及びIIIを有する新規なエクチナサイジン様化合物である。化合物25は、米国特許第6,124,292号に記載された合成中間体3に対応する

【 化 3 7 】



10

式中、R'、X₂、R₁及びR₆は、以下に定義される基からそれぞれ独立に選択される：
【化38】

R'	X ₂	R ₁	R ₆
H	OH	OH	CN
CH ₂ CH=CH ₂	OAc	OAc	OH
COCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	OMOM	
COCH ₂ CH ₂ CH ₃	OCOOCH ₂ CH=CH ₂	OCOCH ₂ C ₆ H ₁₁	
CO(CH ₂) ₄ CH ₃	OCOCF ₃	OCOCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₁₁	
CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	OCOCH ₂ Cl	OCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	
CO(CH ₂) ₁₆ CH ₃	OCOCH ₂ CH ₂ Cl	OCO(CH ₂) ₄ CH ₃	

20

COCH ₂ C ₆ H ₁₁	OCOCF ₂ CF ₂ CF ₃	OCO(CH ₂) ₈ CH ₃	
COCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₁₁		OCO(CH ₂) ₁₆ CH ₃	
COOCH ₂ CCl ₃			
COCH ₂ Ph			
COCH ₂ CH ₂ Ph			
COCH=CHCH ₃			
COCH=CHPh			
COCH=CHARCF ₃			10
COCH(CH ₃)NHCOC ₂ CH ₂ Ph			
CO-(S)-CH(CH ₃)NHCOCF ₃			
CO-(R)-CH(CH ₃)NHCOCF ₃			
CO-(S)-CH(NHCbz)CH(CH ₃) ₂			
Boc			
CSNHPh			
			20
			30

【0071】

式(XVIIa)または(XVIIb)において、R₁は典型的にアミノメチレン、アミドメチレンであり、R₄と共にR₁は(IV)または(V)基を形成する。適切なアミドメチレン基は、アラニンから由来する式-CH₂-NH-CO-CHCH₃-NH₂のもの、他のアミノ酸、特にD型とL型のグリシン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、アスパラタート、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、リシン、アルギニン、プロリン、セリン、トレオニン、ヒスチジン、及びヒドロキシプロリンから由来する同様な基を含む。それ故R₁基についての一般式は-CH₂-NH-aaであり、式中aaはアシルアミノ酸基を示す。

【0072】

R₁基は-NH₂基でアシル化されても良く、例えばN-アシル誘導体が-CH₂NH₂及び-CH₂-NH-aaから形成できる。アシル誘導体は、そのN-アシル誘導体またはN-チオアシル誘導体、並びに環状アミドであることができる。アシル基は説明的に、アルカノイル、ハロアルカノイル、アリールアルカノイル、アルケノイル、ヘテロシクリルアシル、アロイル、アリールアロイル、ハロアロイル、ニトロアロイル、または他のアシル基であることができる。アシル基は式CO-R^aを有することができ、式中、R^aはアルキル、アルコキシ、アルキレン、

アリールアルキル、アリールアルキレン、アミノ酸アシル、またはヘテロシクリル、ハロで任意に置換されたそれぞれ、シアノ、ニトロ、カルボキシアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、アルキル、アミノ、または置換アミノであることができる。他のアシル化剤は、イソチオシアナート、例えばアリールイソチオシアナート、特にフェニルイソシアナートを含む。 R^a についてのアルキル、アルコキシ、またはアルキレン基は、適切には1から6または12の炭素原子を有し、直鎖状、分枝状、または環状であることができる。アシル基は典型的に、フェニル、ビフェニル、またはナフチルである。ヘテロシクリル基は、芳香族、または部分的若しくは完全に不飽和であることができ、適切には窒素、硫黄、及び酸素から選択された一つ以上のヘテロ原子を有する4から8員環、より好ましくは5若しくは6員環である。

10

【0073】

網羅的にではないが、典型的な R^a 基は、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールアルキレン、ハロアルキルアリールアルキレン、アシル、ハロアシル、アリールアルキル、アルケニル、及びアミノ酸を含む。例えば、 R^a-CO- は、アセチル、トリフルオロアセチル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、イソバレリルカルボニル、trans-3-(トリフルオロメチル)シンナモイルカルボニル、ヘプタフルオロブチリルカルボニル、デカノイルカルボニル、trans-シンナモイルカルボニル、ブチリルカルボニル、3-クロロプロピオニルカルボニル、シンナモイルカルボニル、4-メチルシンナモイルカルボニル、ヒドロシンナモイルカルボニル、またはtrans-ヘキセノイルカルボニル、またはアラニル、アルギニル、アスパルチル、アスパラギル、シスチル、グルタミル、グルタミニル、グリシル、ヒスチジル、ヒドロキシプロリル、イソロイシル、ロイシル、リシル、メチオニル、フェニルアラニル、プロリル、セリル、トレオニル、チロニル、トリプトフィル、チロシル、バリル、並びに他のあまり一般的でないアミノ酸アシル基、並びにフタルイミド及び他の環状アミドであることができる。他の例は、挙げられた保護基の中で見出されても良い。

20

【0074】

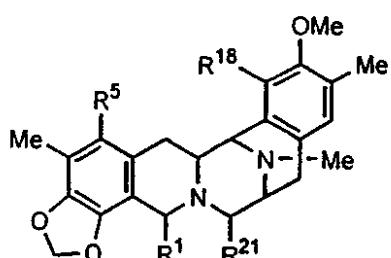
-CO-R^aがアミノ酸から由来し、アミノ基を含む化合物は、それ自体アシル誘導体を形成できる。適切なN-アシル化合物は、次々にN-アシル誘導体を形成できるジペプチドを含む。

【0075】

本発明の重要な特徴点では、以下の式の好ましい化合物が提供される：

30

【化39】



[式中、

40

R^1 は-CH₂-N(R^a)₂または-CH₂-OR^aであり、式中R^aはH；アルキル-CO-；ハロアルキル-CO-；シクロアルキルアルキル-CO-；ハロアルキル-O-CO-；アリールアルキル-CO-；アリールアルケニル-CO-；ヘテロアリール-CO-；アルケニル-CO-；アルケニル；アミノ酸アシル；または保護基である；

R^5 は-OR"であり、式中R"はH；アルキル-CO-；アリールアルケニル-CO-；ハロアルキル-CO-；または保護基である；

R^{18} は-ORであり、式中RはH、アルキル-CO-；シクロアルキルアルキル-CO-；または保護基である；

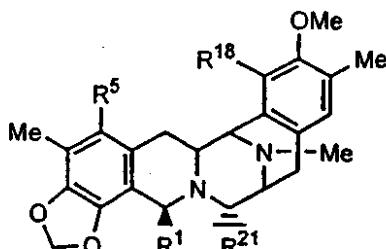
R^{21} は-CNまたは-OHである]。

【0076】

50

典型的に、そのような化合物は以下の式を有する：

【化40】



10

[式中、R¹、R⁵、R¹⁸、R²¹は前述の通りである]。

【0077】

本発明のそのような好ましい化合物では、R¹は-CH₂-NHR^aであることができる。

【0078】

R^aは-aa-R^bであることができ、式中、aaはアミノ酸アシルであり、R^bはR^aと同様である。アミノ酸アシルは、一つ以上のR^a基で任意にさらに置換される。

【0079】

さらに好ましい化合物では、R¹は-CH₂-NH-aa-R^bであり、式中aaはアミノ酸であり、R^bは水素；保護基；アリールアルケニル-CO-；ハロアルキル-CO-；アルキル-CO-；アリールアルキル-CO-；またはアミノ酸アシルである。そのような化合物、R¹が-CH₂-NH-aa-R^bであり、aaがアラニンであり、R^bが水素、Boc、PhNHCS-、CF₃CO-、PhNacCS-、トリフルオロシンナモイル、シンナモイル、C₃F₇CO-、ブチリル、3-クロロプロピオノイル、ヒドロシンナモイル、ヘキサノイル、フェニルアセチル、Cbz-val、またはアセチルであるもの；-CH₂-aa-R^bであり、aaはプロリンであり、R^bはBocであるもの；-CH₂-aa-R^bであり、aaはアルギニンであり、R^bはBocであるもの；または-CH₂-aa-R^bであり、aaはトリプトファンであり、R^bはBocであるものが含まれる。

20

【0080】

R¹は-CH₂-NR^a-aa-R^bであり、aaはアミノ酸であり、R^aはアルキル-CO-であり、R^bはハロアルキル-CO-であることができる。そのような化合物は、R¹は-CH₂-NR^a-aa-R^bであり、aaはアセチルアラニンであり、R^aはアセチルまたはブチリルであり、R^bはCF₃-CO-であるものを含む。

30

【0081】

R¹は-CH₂-NHR^aであり、R^aは水素、保護基、アルキル-CO-；アルケニル-CO-；アリールアルケニル-CO-；アリールアルキル-CO-；ヘテロアリール-CO-；シクロアルキルアルキル-CO-；またはアルケニルであることができる。そのような化合物は、R¹は-CH₂-NHR^aであり、R^aは水素、Troc、アセチル；イソバレロイル、デカノイル、シンナモイル、ヒドロシンナモイル、フェニルアセチル、プロピオニル、ミリストイル、ステアロイル、ヘキサノイル、クロトニル、クロロニコチノイル、シクロヘキシリルアセチル、シクロヘキシリルプロピオニル、またはアリルであるものを含む。

40

【0082】

R¹は-CH₂-OR^aであり、R^aは水素；保護化システイン；式Prot^{SH}-S-CH₂-C(NHProt^{NH})-CO-であり、Prot^{SH}及びProt^{NH}がチオール及びアミノに対する保護基であるシステイン誘導体；保護基；アルキル-CO-；アリールアルキル-CO-；アリールアルケニル-CO-；式Prot^{SH}-S-C(H₂-C(=NOProt^{OH})-CO-であり、Prot^{SH}及びProt^{OH}がチオール及びヒドロキシに対する保護基であるシステイン誘導体；または式Prot^{SH}-S-CH=C(-OProt^{OH})-CO-であり、Prot^{SH}及びProt^{OH}がチオール及びヒドロキシに対する保護基であるシステイン誘導体であることができる。そのような化合物は、R¹は-CH₂-OR^aであり、R^aは水素；S-Fm-O-TBDMS-システイン；式Prot^{SH}-S-CH₂-C(NHProt^{NH})-CO-であり、Prot^{SH}はFmであり、Prot^{NH}はTrocであるシステイン誘導体；TBDPS；ブチリル；トリフルオロメチルシンナモイル；シンナモイル；ヒドロシンナモイル；式Prot^{SH}-S-CH₂-C(=NOProt^{OH})-CO-であり、Prot^{SH}はFmであり、Pro

50

t^{OH} がメトキシであるシステイン誘導体；または式 $Prot^{SH}-S-CH=C(-OProt^{OH})-CO-$ であり、 $Prot^{SH}$ はFmであり、 $Prot^{OH}$ はMOMであるシステイン誘導体であるものを含む。

【0083】

これらの好ましい化合物では、 R^5 は適切には- OR'' であり、 R'' はH；アルキルは奇数の炭素原子を有するアルキル-CO-；-シクロヘキシリカルキル-CO-；または保護基である。

【0084】

これらの好ましい化合物では、 R_{18} は適切には- OR であり、RはH、アルキル-CO-；または保護基である。

【0085】

中間体産物に関する一つの変形例では、環Aは、以下に議論される式(XX)または(XXI)として示される構造を取り込むように修飾される。 10

【0086】

中間体に関する別の変形例では、R1基は、式(XIX)の化合物から由来する- $CH_2O-CO-CFu-CH_2-S-Prot^3$ であることができ、 $Prot^3$ とFuは指摘された意味を有する。そのような場合、 R^7 と R^8 はオキシメチレンオキシ基を形成する。 R^{18} 基は通常保護されている。通常 R^{21} はシアノである。

【0087】

好ましくは R^{14a} と R^{14b} は水素である。好ましくは R^{15} は水素である、0-アシル誘導体は適切には、脂肪族0-アシル誘導体、特に1から4の炭素原子のアシル誘導体、典型的には特に5位で0-アセチル基である。 20

【0088】

フェノールとヒドロキシ基に対する適切な保護基は、エーテル及びエステル、特にアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、アルキルシリルアルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アリールチオアルキル、アジドアルキル、シアノアルキル、クロロアルキル、複素環、アリールアシル、ハロアリールアシル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルアリールアルキル、アルコキシアリールアルキル、ニトロアリールアルキル、ハロアリールアルキル、アルキルアミノカルボニルアリールアルキル、アルキルスルフィニルアリールアルキル、アルキルシリル、及び他のエーテル、並びにアリールアシル、アリールアルキルカルボナート、脂肪族カルボナート、アルキルスルフィニルアリールアルキルカルボナート、アルキルカルボナート、アリールハロアルキルカルボナート、アリールアルケニルカルボナート、アリールカルバマート、アルキルホスフィニル、アルキルホスフィノチオニル、アリールホスフィノチオニル、アリールアルキルスルホナート、及び他のエステルを含む。そのような基は、 R^1 において前述の基で任意に置換されて良い。 30

【0089】

アミンに対する適切な保護基は、カルバマート、アミド、及び他の保護基、例えばアルキル、アリールアルキル、スルホ-またはハロ-アリールアルキル、ハロアルキル、アルキルシリルアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ニトロアリールアルキル、アシルアミノアルキル、ニトロアリールジチオアリールアルキル、ジシクロアルキルカルボキサミドアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、ニトロアリールアルケニル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリル、ヒドロキシヘテロシクリル、アルキルジチオ、アルコキシ-またはハロ-またはアルキルスルフィニルアリールアルキル、ヘテロシクリルアシル、及び他のカルバマート、及びアルカノイル、ハロアルカノイル、アリールアルカノイル、アルケノイル、ヘテロシクリルアシル、アロイル、アリールアロイル、ハロアロイル、ニトロアロイル、及び他のアミド、並びにアルキル、アルケニル、アルキルシリルアルコキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシアリールアルキル、シクロアルキル、ニトロアリール、アリールアルキル、アルコキシ-またはヒドロキシ-アリールアルキル、及び多くの他の基を含む。そのような基は、 R^1 において前述の基で任意に置換されて良い。 40
50

【 0 0 9 0 】

そのような保護基の例は、以下の表に挙げられる：

-OH基についての保護

エーテル	略称	
メチル		
メトキシメチル	MOM	
ベンジルオキシメチル	BOM	
メトキシエトキシメチル	MEM	
2-(トリメチルシリル)エトキシメチル	SEM	
メチルチオメチル	MTM	10
フェニルチオメチル	PTM	
アジドメチル		
シアノメチル		
2,2-ジクロロ-1,1-ジフルオロエチル		
2-クロロエチル		
2-ブロモエチル		
テトラヒドロピラニル	THP	
1-エトキシエチル	EE	
フェナシル		
4-ブロモフェナシル		20
シクロプロピルメチル		
アリル		
プロパルギル		
イソプロピル		
シクロヘキシル		
t-ブチル		
ベンジル		
2,6-ジメチルベンジル		
4-メトキシベンジル	MPMまたはPMB	
o-ニトロベンジル		30
2,6-ジクロロベンジル		
3,4-ジクロロベンジル		
4-(ジメチルアミノ)カルボニルベンジル		
4-メチルスルフィニルベンジル	Msib	
9-アンスリルメチル		
4-ピコリル		
ヘプタフルオロ-p-トリル		
テトラフルオロ-4-ピリジル		
トリメチルシリル	TMS	
t-ブチルジメチルシリル	TBDMS	40
t-ブチルジフェニルシリル	TBDPS	
トリイソプロピルシリル	TIPS	
エステル		
アリールホルマート		
アリールアセタート		
アリールレブリナート		
アリールピバロナート	ArOPv	
アリールベンゾアート		
アリール9-フルオロカルボキシラート		
アリールメチルカルボナート		50

1-アダマンチルカルボナート		
t-ブチルカルボナート	BOC-OAr	
4-メチルスルフィニルベンジルカルボナート	Msz-Oar	
2,4-ジメチルペント-3-イルカルボナート	Doc-Oar	
アリール2,2,2-トリクロロエチルカルボナート		
アリールビニルカルボナート		
アリールベンジルカルボナート		
アリールカルバマート		
ジメチルホスフィニル	Dmp-OAr	
ジメチルホスフィノチオニル	Mpt-OAr	10
ジフェニルホスフィノチオニル	Dpt-Oar	
アリールメタンスルホナート		
アリールトルエンスルホナート		
アリール2-ホルミルベンゼンスルホナート		
-NH ₂ 基についての保護		
カルバマート	略称	
メチル		
エチル		
9-フルオレニルメチル	Fmoc	
9-(2-スルホ)フルオレニルメチル		20
9-(2,7-ジプロモ)フルオレニルメチル		
17-テトラベンゾ[a,c,g,i]フルオレニルメチル	Tbfmoc	
2-クロロ-3-インデニルメチル	Climoc	
ベンズ[f]インデン-3-イルメチル	Bimoc	
2,7-ジ-t-ブチル[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10,10-		
テトラヒドロチオキサンチル]メチル	DBD-Tmoc	
2,2,2-トリクロロエチル	Troc	
2-トリメチルシリルエチル	Teoc	
2-フェニルエチル	hZ	
1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチル	Adpoc	30
2-クロロエチル		
1,1-ジメチル-2-クロロエチル		
1,1-ジメチル-2-プロモエチル		
1,1-ジメチル-2,2-ジプロモエチル	DB-t-BOC	
1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチル	TCBOC	
1-メチル-1-(4-ビフェニル)エチル	Bpoc	
1-(3,5-ジ-t-ブチルフェニル)-1-メチルエチル	t-Burmeoc	
2-(2'-及び4'-ピリジル)エチル	Pyoc	
2,2-ビス(4'-ニトロフェニル)エチル	Bnpeoc	
n-(2-ピバロイルアミノ)-1,1-ジメチルエチル		40
2-[(2-ニトロフェニル)ジチオ]-1-フェニルエチル	NpSSPeoc	
2-(n,n-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチル		
t-ブチル	BOC	
1-アダマンチル	1-Adoc	
2-アダマンチル	2-Adoc	
ビニル	Voc	
アリル	AlocまたはAlloc	
1-イソプロピルアリル	Ipaoc	
シンナミル	Coc	
4-ニトロシンナミル	Noc	50

3-(3'-ピリジル)プロブ-2-エニル	Paloc	
8-キノリル		
n-ヒドロキシペリジニル		
アルキルジチオ		
ベンジル	Cbz または Z	
p-メトキシベンジル	Moz	
p-ニトロベンジル	PNS	
p-ブロモベンジル		
p-クロロベンジル		
2,4-ジクロロベンジル		10
4-メチルスルフィニルベンジル	Msz	
9-アンスリルメチル		
ジフェニルメチル		
フェノチアジニル-(10)-カルボニル		
n'-p-トルエンスルホニルアミノカルボニル		
n'-フェニルアミノチオカルボニル		
アミド		
ホルムアミド		
アセタミド		
クロロアセタミド		20
トリフルオロアセタミド	TFA	
フェニルアセタミド		
3-フェニルプロパンアミド		
ペント-4-エンアミド		
ピコリンアミド		
3-ピリジルカルボキサミド		
ベンズアミド		
p-フェニルベンズアミド		
n-テトラクロロタルイミド	TCP	
4-ニトロ-n-タルイミド		30
n-ジチアスクシンイミド	Dts	
n-2,3-ジフェニルマレイイミド		
n-2,5-ジメチルピロール		
n-2,5-ビス(トリイソプロピルシロキシ)ピロール	BIPSOP	
n-1,1,4,4-	STABASE	
テトラメチルジシリアザシクロペンタンニアダクト		
1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジシライソインドリン	BSB	
特別な-NH保護基		
n-メチルアミン		
n-t-ブチルアミン		40
n-アリルアミン		
n-[2-トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン	SEM	
n-3-アセトキシプロピルアミン		
n-シアノメチルアミン		
n-(1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-ピロリン-3-イル)アミン		
n-2,4-ジメトキシベンジルアミン	Dmb	
2-アザノルボルネン		
n-2,4-ジニトロフェニルアミン		
n-ベンジルアミン	Bn	50

n-4-メトキシベンジルアミン	MPM	
n-2,4-ジメトキシベンジルアミン	DMPM	
n-2-ヒドロキシベンジルアミン	Hbn	
n-(ジフェニルメチル)アミノ	DPM	
n-ビス(4-メトキシフェニル)メチルアミン		
n-5-ジベンゾスペリルアミン	DBS	
n-トリフェニルメチルアミン	Tr	
n-[4-	MMTr	
メトキシフェニル)ジフェニルメチル]アミノ		
n-9-フェニルフルレニルアミン	Pf	10
n-フェロセニルメチルアミン	Fcm	
n-2-ピコリルアミンn'-オキシド		
n-1,1-ジメチルチオメチレンアミン		
n-ベンジリデンアミン		
n-p-メトキシベンジリデンアミン	Dpp	
n-ジフェニルメチレンアミン	Mpt	
n-(5,5-ジメチル-3-オキソ-1-		
シクロヘキセニル)アミン	Ppt	
n-ニトロアミン		
n-ニトロソアミン	Nps	20
ジフェニルホスフィニアミド	TDE	
ジメチルチオホスフィニアミド		
ジフェニルチオホスフィニアミド		
ジベンジルホスホルアミダート		
2-ニトロベンゼンスルフェンアミド	Npys	
n-1-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-	Ts	
ジフェニル)エチルスルフェンアミド		
3-ニトロ-2-ピリジンスルフェンアミド		
p-トルエンスルホアミド		
ベンゼンスルホアミド		30
【0091】		

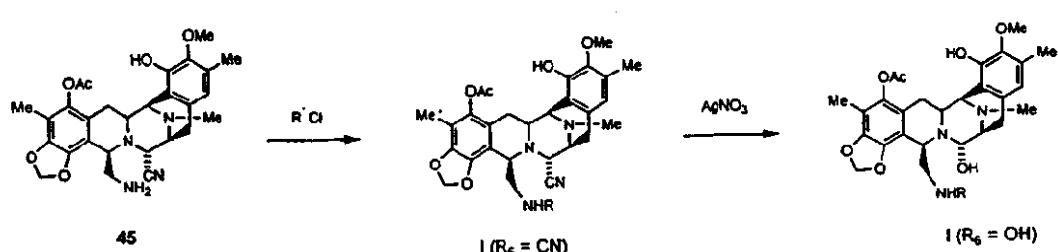
本発明の好ましい方法の例は、開始化合物45、43及び25を参考して第一に考慮されるであろう。C-5及びC-18位での特定の置換基は、本開示に照らして変化できることが予測されるであろう。

【0092】

式I、II及びIIIの化合物を生産する好ましい方法は、典型的な置換基の例として以下の反応スキームにおいて以下に記載される。

スキーム I

【化41】



【0093】

スキーム I に説明されるように、化合物45から本発明の好ましい化合物(I)（式中、R₁=OH、X₂=OAc、及びR₆=CNまたはOHである）を生産するための第一の工程は、アミノ基のアミ

ド基への高い収率の変換である。

【0094】

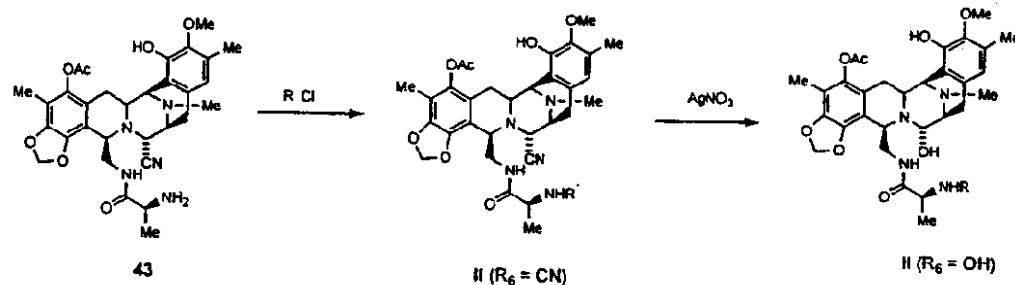
アミノ基のアシリル化の後、第二の工程は、AcCN/H₂Oにおいて硝酸銀と反応させることによって、CN基をOH基に変換することである。

【0095】

化合物17から開始する本発明の一般式Iの他の化合物の調製は、以下に記載される（スキーム4）。

スキーム2

【化42】



10

【0096】

スキーム2に説明されるように、式II（式中、 $R_1=OH$ 、 $X_2=OAc$ 、及び $R_6=CN$ または OH である）を有する興味ある誘導体の別の群は、以下の系列を使用して化合物43から得ることができる。対応するアミドを提供するためのアミノ基のアシリル化と、AcCN/H₂Oにおける硝酸銀との反応によるCN基のOH基への変換が実施される。

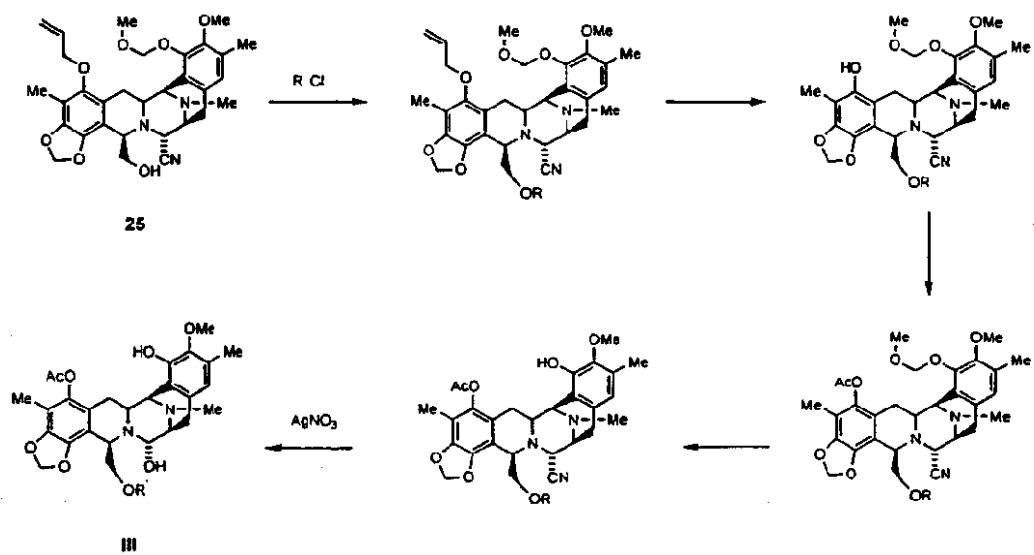
20

【0097】

化合物17から開始する本発明の一般式IIの他の化合物の調製は、以下に記載される（スキーム4）。

スキーム3

【化43】



30

40

【0098】

式IIIの化合物の調製のための好ましい方法は、OH基のアシリル化による化合物25の対応するエステル誘導体への変換、フェノール基の脱保護、その後のアセチル化とMOM基の脱保護によって、対応するエステルの生産、その後AcCN/H₂O中の硝酸銀との反応によるCN基のOH基への変換により、式(III)（式中、 $R_1=OH$ 、 $X_2=OAc$ 、及び $R_6=CN$ または OH である）の化合物を与えることである。

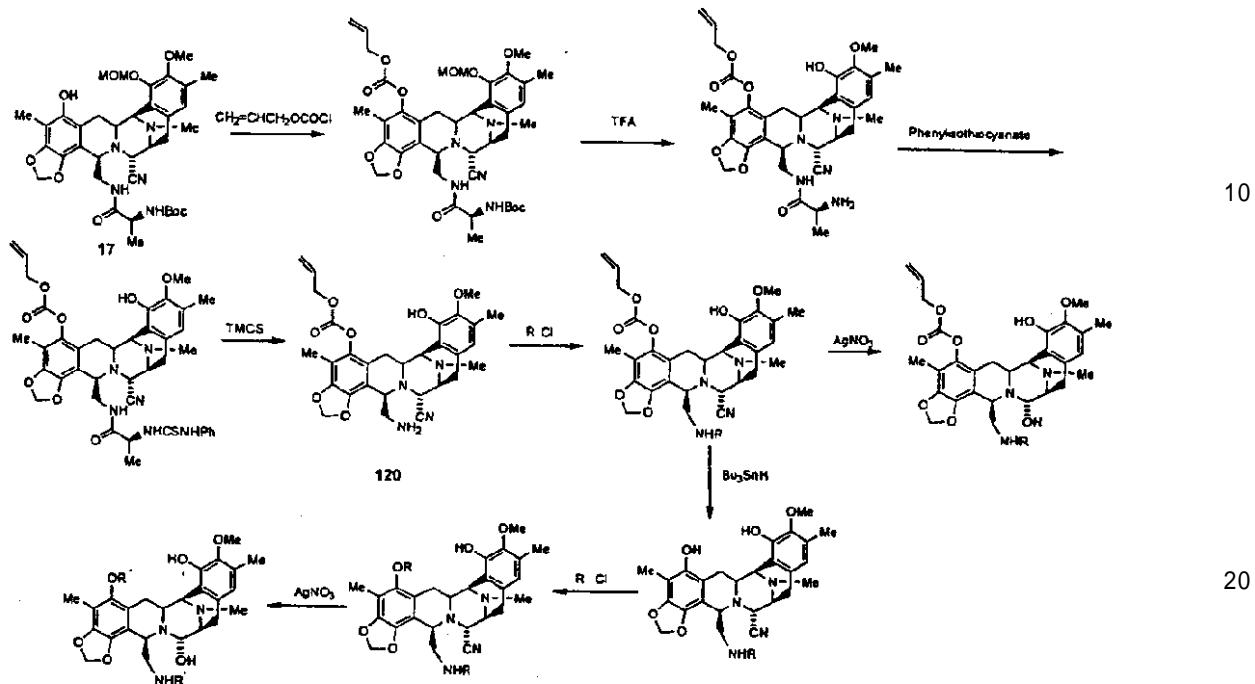
【0099】

50

本発明の一般式IとIIの他の化合物は、スキーム4に記載されるようなアミン中間体120を経て化合物17から調製できる。

スキーム4

【化44】

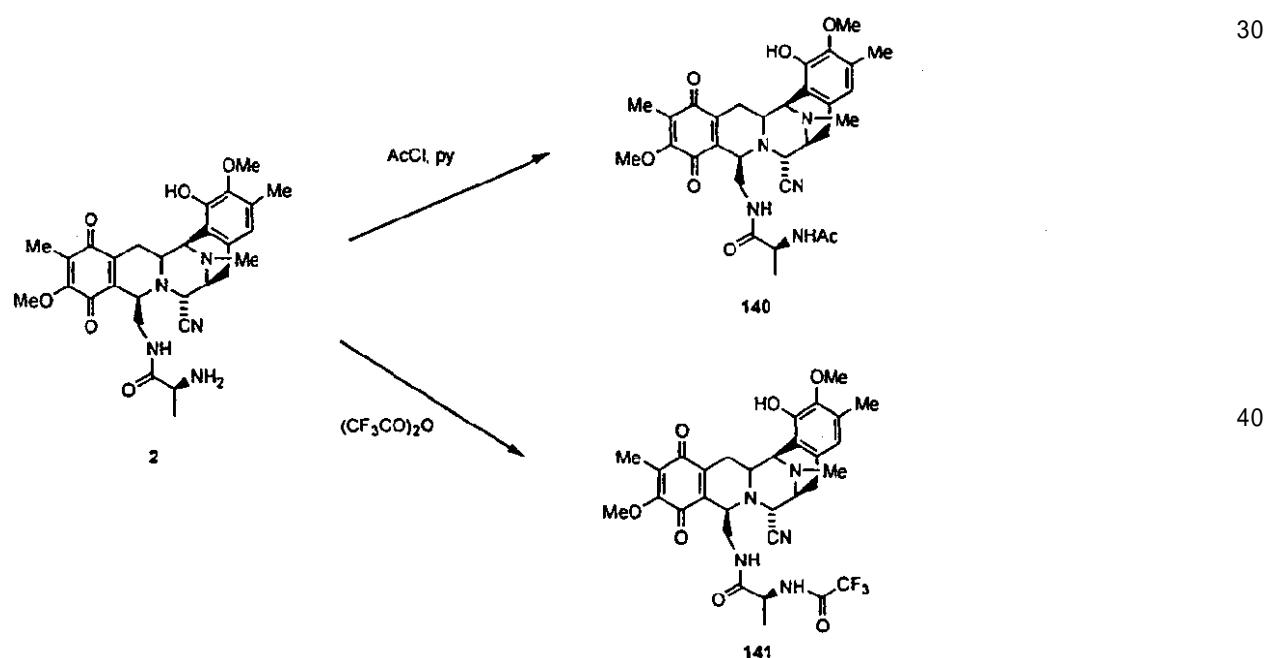


【0100】

本発明の以下のさらなる化合物（例えば140と141を含む）は、実施例に詳細に記載されるようにシアノサフラシンB(2)から開始して調製されている（スキーム5）。

スキーム5

【化45】



【0101】

当業者に容易に予測されるであろうように、ここで記載される反応スキームは、各種の方法で修正及び／または組み合わせても良く、それ故生産される化合物は、本発明の一部で

あると考慮されるべきである。特に開始物質及び／または試薬並びに反応は、式I、II及びIIIにおける置換基の他の組み合わせに合わせて変化できる。

【0102】

関連する特徴点では、本発明は、半合成的合成における、キノンアミンとしても称されるサフラシンBという周知の化合物の使用に関する。

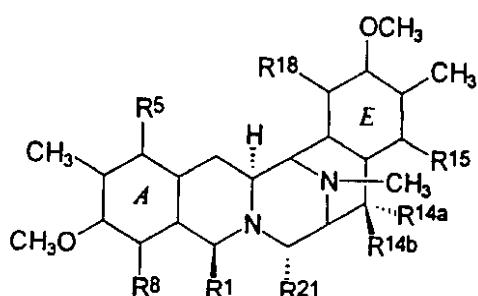
【0103】

より一般的には、本発明は、天然のビス(テトラヒドロイソキノリン)アルカロイドから開始する、エクチナサイジンの中間体、誘導体及び関連構造体、または他のテトラヒドロイソキノリンフェノール化合物の形成のための半合成的方法に関する。この半合成的方法のための適切な開始物質は、異なる培養プロセスから入手可能なサフラマイシン及びサフラシン抗生物質のクラス、及び海洋海綿から入手可能なレニエラマイシン及びゼストマイシンのクラスを含む。
10

【0104】

開始化合物についての一般式(XV)は、以下の通りである：

【化46】



[式中、

R^1 は $-CH_2-NH-CO-CR^{25a}R^{25b}R^{25c}$ のようなアミドメチレン基であり、 R^{25a} 及び R^{25b} はケト基を形成し、または一方は $-OH$ 、 $-NH_2$ または $-OCOCH_3$ で、他方は $-CH_2COCH_3$ 、 $-H$ 、 $-OH$ または $-OCOCH_3$ であり、但し R^{25a} が $-OH$ または $-NH_2$ である場合、 R^{25b} は $-OH$ ではなく、 R^{25c} は $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2-CH_3$ であり、または R^1 は $-CH_2-O-CO-R$ のようなアシルオキシメチレン基であり、ここで R は $-C(CH_3)=CH-CH_3$ または $-CH_3$ であり；
30

R^5 及び R^6 は独立に、 $-H$ 、 $-OH$ または $-OCOCH_2OH$ から選択され、または R^5 及び R^8 は両者ともケトであり、環Aはp-ベンゾキノン環であり；

R^{14a} 及び R^{14b} は両者とも $-H$ であり、または一方は $-H$ で他方は $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-OCH_2CH_3$ であり、あるいは R^{14a} 及び R^{14b} は共にケト基を形成し；

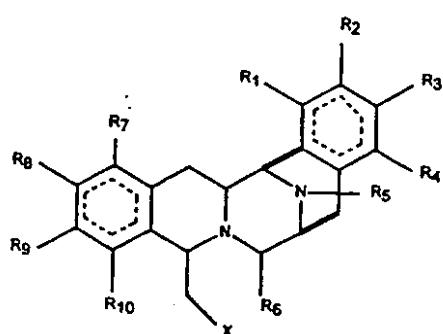
R^{15} 及び R^{18} は独立に、 $-H$ または $-OH$ から選択され、または R^5 及び R^8 は両者ともケトであり、環Aはp-ベンゾキノン環であり；並びに

R^{21} は $-OH$ または $-CN$ である]。

【0105】

これらのクラスの化合物のより一般的な式は、以下に提供される：

【化47】



10

20

30

40

50

[式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀によって定義される置換基は、それぞれ独立にH、OH、OCH₃、CN、=O、CH₃からなる群から選択され；
式中、Xは前述の天然産物に含まれる異なるアミドまたはエステル官能性であり；
式中、各点線の円は、1，2または3の任意の二重結合を表す]。

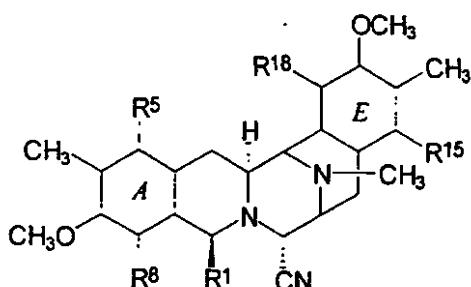
【0106】

かくして、本発明によれば、中間体11を含む中間体の生産のための半合成経路、並びにエクチナサイジン化合物、さらにはフタラシジン及びさらなる化合物の生産のための半合成経路が提供される。本発明の半合成経路はそれぞれ、所望の産物に到達するために数多くの変換工程を含む。各工程自体が、本発明に係る方法である。本発明は例示された経路に制限されず、代替的な経路が、例えば適切なように変換工程の順序を変えることによって、または使用される保護基を変えることによって提供されるであろう。
10

【0107】

特に本発明は、一般式(XVI)の21-シアノ開始材料の提供を含む：

【化48】



10

20

[式中、R¹、R⁵、R⁸、R^{14a}、R¹⁵及びR¹⁸は前述の通りである]。

【0108】

21位で異なる置換基を有する式(XVI)の他の化合物もまた、考慮される開始材料を表して良い。一般的に、候補としてR²¹がヒドロキシ基である式(XV)の化合物の21-ヒドロキシ基の求核置換によって生産できるいすれかの誘導体が挙げられる。適切な21-置換基の例は、以下のものを制限することなく含む：

メルカプト基；
30

アルキルチオ基（アルキル基は1から6の炭素原子を有する）；

アリールチオ基（アリール基は6から10の炭素原子を有し、例えば1から6の炭素原子を有するアルキル基、1から6の炭素原子を有するアルコキシ基、ハロゲン原子、メルカプト基、及びニトロ基から選択される1から5の置換基によって置換または非置換されている）；

アミノ基；

モノ-またはジアルキルアミノ（そのまたはそれぞれのアルキル基は1から6の炭素原子を有する）；

モノーまたはジアリールアミノ基（そのまたはそれぞれのアリール基はアリールチオ基に関するように定義される）；
40

式-C(R^a)(R^b)-C(=O)R^cのカルボニルアルキル基（式中、R^aおよびR^bは水素原子、1から20の炭素原子を有するアルキル基、アリール基（アリールチオ基に関するようにアリール基によって置換されている）、但し、R^a及びR^bの一方は水素原子である；R^cは、水素原子、1から20の炭素原子を有するアルキル基、アリール基（アリールチオ基に関するようにアリール基によって置換されている）、アラルキル基（式中、ここで1から4の炭素原子を有するアルキル基が、アリールチオ基に関するようにアリール基によって置換されている）、1から6の炭素原子を有するアルコキシ基、アミノ基、または前述のようなモノ-またはジアルキルアミノ基から選択される）。

【0109】

40

50

かくして、より一般的な特徴点では、本発明は、第一の工程が求核試薬を使用して21-誘導体を形成するものである方法に関する。そのような化合物を21-Nuc化合物と称する。

【0110】

21-シアノ基の存在は、いくつかの最終産物、特にエクチナサイジン770及びフタラシジンについて必要である一方、他の最終産物では、それはエクチナサイジン743または21-ヒドロキシフタラシジンの21-ヒドロキシ基のような、別の置換基に容易に変換できる保護基として機能する。開始材料としての21-シアノ化合物の採用は、任意に除去されるまで、次の合成工程の間で分子を有効に安定化する。他の21-Nuc化合物は、この及び他の利点を提供できる。

【0111】

一つの重要な特徴点として、本発明は、ビス - またはトリス - (テトラヒドロイソキノリンフェノール)化合物の調製における一般式(XVI)の21-シアノ化合物の使用に関する。調製されるであろう産物は、中間体11または21のような中間体、及びエクチナサイジン、並びに新規な及び知られている関連構造体の化合物を含む。

【0112】

好ましい開始材料は、 R^{14a} 及び R^{14b} が両方水素である式(XV)または(XVI)の化合物を含む。好ましい開始材料はまた、 R^{15} が水素である式(XV)または(XVI)の化合物を含む。さらに、好ましい開始材料は、Eがフェノール環である式(XV)または(XVI)の化合物を含む。好ましい開始材料はさらに、 R^5 、 R^8 、 R^{15} 及び R^{18} の少なくとも一つ、より好ましくは二つ若しくは三つが水素ではない式(XV)または(XVI)の化合物を含む。

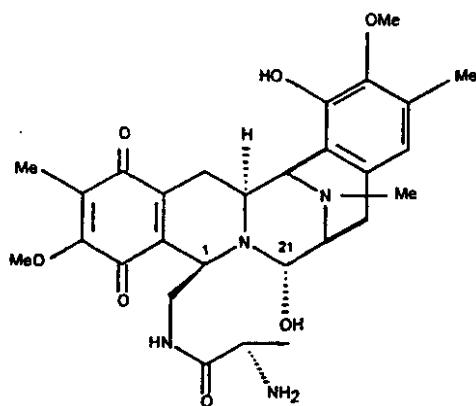
【0113】

本発明についての適切な開始材料の例は、サフラマイシンA、サフラマイシンB、サフラマイシンC、サフラマイシンG、サフラマイシンH、サフラマイシンS、サフラマイシン Y_3 、サフラマイシン Yd_1 、サフラマイシン Ad_1 、サフラマイシン Yd_2 、サフラマイシン AH_2 、サフラマイシン AH_2Ac 、サフラマイシン AH_1 、サフラマイシン AH_1Ac 、サフラマイシン AR_3 、レニエラマイシンA、レニエラマイシンB、レニエラマイシンC、レニエラマイシンD、レニエラマイシンE、レニエラマイシンF、ゼストマイシン、サフラマイシンD、サフラマイシンF、サフラマイシンMx-1、サフラマイシンMx-2、サフラシンA、サフラシンB、及びサフラマイシンRを含む。好ましい開始材料は、21位、つまり R^{21} についてシアノ基を有する。

【0114】

特に好ましい特徴点では、本発明は、変換工程がサフラシンBに適用される半合成方法を含む：

【化49】



SAFRACIN B

【0115】

サフラシンBは、エクチナサイジンに緊密に関連する環システムを表す。この化合物は、右旋性芳香環、環Eにおいて同じ五員環構造と同じ置換基パターンを有する。また、サフ

10

20

30

40

50

ラシンBは、ET-743の全合成における合成中間体、特に中間体11または21のいくつかと非常に類似性を提供する。そのような中間体は、十分に確立された方法を使用して、Et-743に変換できる。それ故、サフラシンBの中間体11または21への合成変換は、ET-743を得るための半合成方法を提供するであろう。

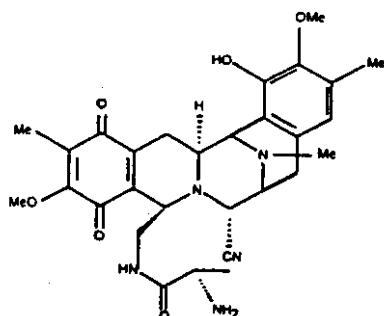
【0116】

かくして、この化合物サフラシンB、及び中間体11または21、特にエクチナサイジン化合物から誘導される化合物から作製される中間体11または21が提供される。さらに、サフラシンBから作製されるフタラシジンが提供される。本発明はまた、中間体11または21、エクチナサイジン化合物、及び本発明の他の中間体の生産におけるサフラシンBの使用にも関する。本発明はまた、他の示唆される開始材料から誘導されるここに記載される化合物、及びそのような化合物の生産における当該化合物の使用に関する。 10

【0117】

本発明のより好ましい開始材料は、21-シアノ基を有する。本発明の現在最も好ましい化合物は、式2の化合物である。この化合物は、サフラシンBから直接得られ、この半合成方法における鍵となる中間体と考慮される。

【化50】



compound 2

【0118】

関連する特徴点では、*PSurdomonas Fluorescens*のサフラシンB生産株の発酵と、シアノ化物イオンを使用する培養プロセスの操作によって、シアノサフラシンBが提供される。*Pseudomonas fluorescens*の好ましい株は、A2-2株、FERM BP-14であり、それはEP 055,299の方法で使用される。シアノ化物イオンの適切なソースは、シアノ化カリウムである。適切な操作では、プロセスは濾過され、過剰なシアノ化物イオンが添加される。1時間のような適切な間隔の攪拌の後、pHがアルカリ、つまりpH9.5にされ、有機抽出により、粗抽出物が得られ、それをさらに精製してシアノサフラシンBが得られる。 30

【0119】

サフラシンBは、アラニル側鎖を含む。本発明の一つの特徴点として、Boc基での遊離アミノ基の保護が、強力な利点を与えることができる事が見出された。

【0120】

一般的に、21-シアノ開始化合物の本発明のエクチナサイジン類似体への変換は、半合成方法と新規な化合物に関する、2000年11月23日に発行されたWO 0069862として発行されたPCT出願から優先権を享受する、我々の共に継続するPCT特許出願、アトーニー番号wpp83894に従って実施できる。我々は、この明細書に存在する開示が存在する範囲を参考として、この共に継続するPCT出願、アトーニー番号wpp83894のテキストを取り込む。 40

【0121】

典型的に、本発明の類似体の半合成は、以下の工程を含む：

- a)もし必要であれば、環Eについてのキノンシステムのフェノールシステムへの変換；
- b)もし必要であれば、環Aについてのキノンシステムのフェノールシステムへの変換；
- c)環Aについてのフェノールシステムのメチレンジオキシフェノール環への変換；
- d)アシリル化のような適当な誘導化。

10

20

30

40

50

【0122】

工程(a)の、もし必要であれば、環Eについてのキノンシステムのフェノールシステムへの変換は、従来の還元法によって達成できる。適切な試薬系は、パラジウム炭素触媒を有する水素であるが、他の還元システムも使用できる。

【0123】

工程(b)の、もし必要であれば、環Aについてのキノンシステムのフェノールシステムへの変換は、工程(a)と同様であり、さらなる詳細は必要でない。

【0124】

工程(c)の、環Aについてのフェノールシステムのメチレンジオキシフェノール環への変換は、おそらく工程(b)と同様に、いくつかの方法で達成できる。例えば、キノン環Aは、7位でメトキシ置換基に置いて脱メチル化でき、ジヒドロキノンに還元でき、そしてCH₂Br₂、BrCH₂Cl、またはメチレンジオキシ環システムを直接生産する同様な二価試薬といった適切な求電子試薬で、あるいは所望の環に変換できる置換化メチレンジオキシ環システムを生産するチオカルボニルジイミダゾールのような二価試薬でトラップできる。10

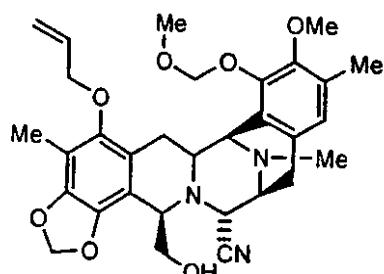
【0125】

工程(d)での誘導化は、例えばR^a-CO-基でのアシル化、並びに12-NCH₃基の12-NHまたは12-NCH₂CH₃への変換を含むことができる。そのような変換は、利用可能な方法を使用して、他の工程の前後で達成できる。

【0126】

説明のために、新規な類似体を調製するためのより短く直接的な方法で、シアノサフラシンBを変換することが可能である。シアノサフラシンBは、中間体25に変換できる：20

【化51】



30

INT-25

さらにこの誘導体から、本発明のさらなる類似体を導入できる。

【0127】

本発明の一つの方法は、(1)環Aに配置されたメトキシ基の除去、(2)環Aの還元と一つのポットでのメチレン-ジオキシ基の形成、(3)炭素1に配置されたアミド官能基の加水分解、(4)生成したアミン基のヒドロキシル基への変換を必須に含む反応の系列を通じて、シアノサフラシンBを中間体25に変換する。

【0128】

2-シアノ化合物の中間体25への変換は通常、以下の工程を含む（スキームII参照）：40
2をtert-ブトキカルボニル無水物と反応させることによる、式14の保護化化合物の形成；

アセトニトリルにおいてプロモメチルメチルエーテルとジイソプロピルエチルアミンでの反応による、14の式15のジ保護化化合物への変換；

水酸化ナトリウムのメタノールセイヨウ液との反応によって式16の化合物を得るための、15におけるキノンシステムのメトキシ基の選択的除去；

次の好ましい系列を使用することによる、16の式18のメチレン-ジオキシ化合物への変換：(1)化合物16のキノン基を水素雰囲気下で10%Pd/Cで還元する；(2)水素雰囲気下でプロモクロロメタンと炭酸セシウムでの反応により、ヒドロキノン中間体を式17のメチレンジオキシ化合物に変換する；(3)OCH₂R基として遊離ヒドロキシル基を保護することにより、50

17を式18の化合物に変換する。この反応は、 BrCH_2R と炭酸セシウムで実施され、ここでRはアリール、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 OR' 等であることができる；

ジオキサンにおけるHClの溶液との反応により式19の化合物を得るために、18のtert-ブトキシカルボニルとメチルオキシメチル保護基の除去。この反応は、ジクロロメタンにおけるトリフルオロ酢酸の溶液と18を混合することによっても達成される；

フェニルイソチオシアナートと19を反応させることによる、式20のチオウレア化合物の形成；

ジオキサンにおける塩化水素の溶液と反応させることによる、式21のアミン化合物への変換；

トリクロロエチルクロロホルマートとピリジンとの反応による、式21の化合物のN-Troc誘導体22への変換；

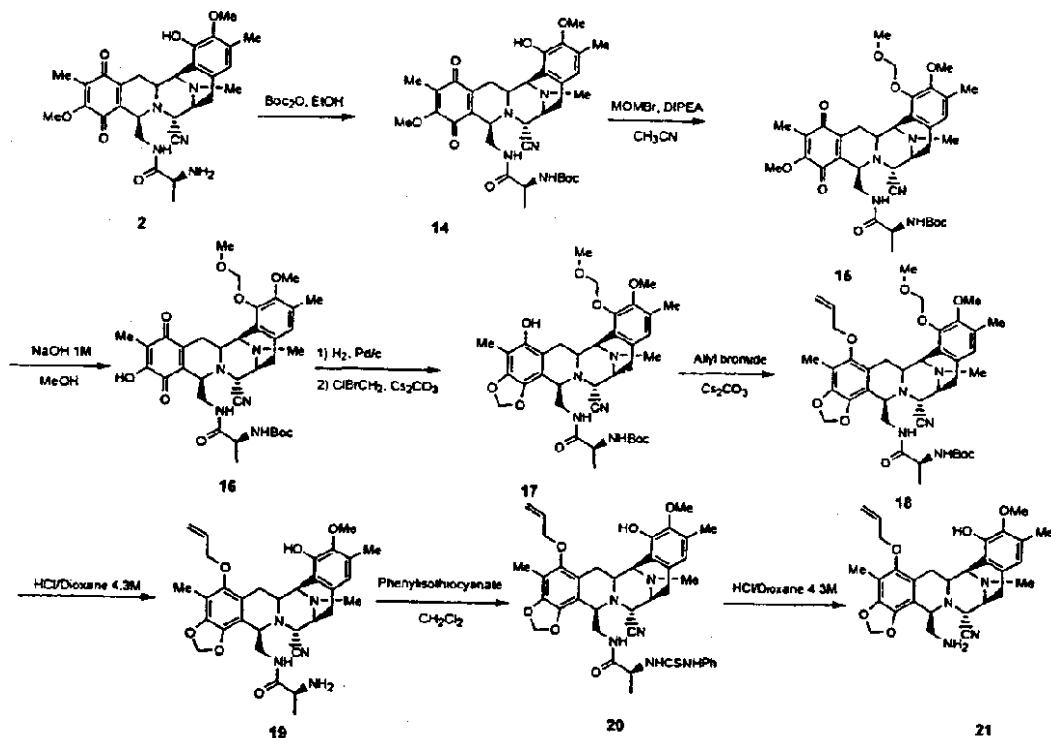
プロモメチルメチルエーテルとジイソプロピルエチルアミンとの22の反応による、式23の保護化ヒドロキシ化合物の形成；

酢酸と亜鉛との反応による、式23の化合物のN-H誘導体24への変換；

酢酸における亜硝酸ナトリウムとの反応による、式24の化合物の式25のヒドロキシ化合物への変換。別法として、酢酸とアセトニトリルの混合物において四酸化窒素を使用し、引き続き水酸化ナトリウムで処理することもできる。また、無水酢酸・酢酸の混合物において亜硝酸ナトリウムを使用し、引き続き水酸化ナトリウムで処理することもできる。

スキームII

【化52】

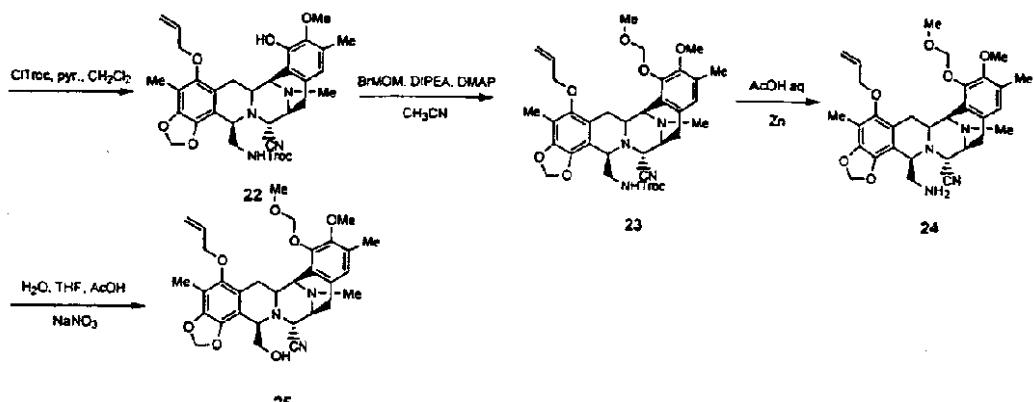


10

20

30

40



【 0 1 2 9 】

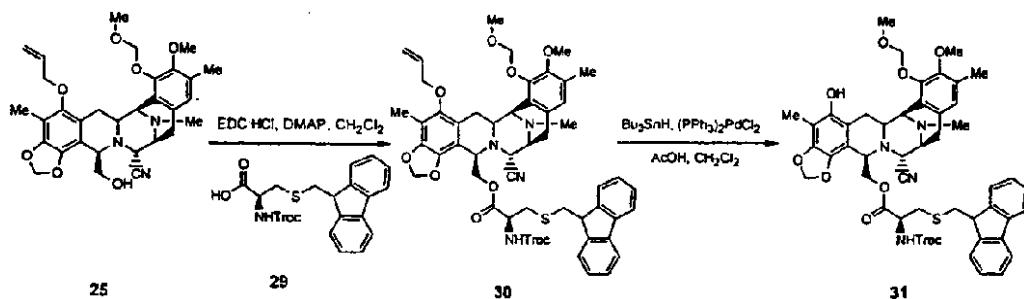
中間体25の本発明の他の類似体への変換は、例えばスキームIIIに説明されたように容易に達成でき、それは通常、以下の工程を含む：

(S)-N-2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル-S-(9H-フルオレン-9-イルメチル)システイン29で、第一級ヒドロキシリル官能基を保護することによる、式24の化合物の誘導体30への変換：

トリプチルチニヒドリドとジクロロパラジウム-ビス(トリフェニルホスフィン)でのアリール基の切断による、式30の保護化化合物のフェノール誘導体31への変換：

低温でのベンゼンセレニックアンヒドリドでの酸化による、式31のフェノール化合物の式32の化合物への変換；

【化 5 3】



【 0 1 3 0 】

中間体25を変換するための前述の経路は、他の誘導体を形成するために簡便に変更できる。

[0 1 3 1]

より詳細には、開始21-シアノ化合物の本発明の関連産物、例えば式(XX)のものへの変換は、通常以下の工程を含む：

- a)もし必要であれば、環Eについてのキノンシステムのフェノールシステムへの変換；
 - b)環Aにおける5位の-R⁵基の形成；
 - c)環Bにおける1位のR¹基の形成；並びに
 - d)もし必要であれば、環Aについてのキノンシステムのフェノールシステムへの変換；
 - e)環Aについてのフェノールシステムのメチレンジオキシフェノール環への変換。

[0 1 3 2]

これらの工程は、前述の工程と多くの類似性を有する。工程(c)は典型的に、1位の-CH₂NH₂基の形成と、そのアシリ化を含む。

[0 1 3 3]

フタラシジンは、シアノサフラシンBの中間体25への変換において記載された中間体を使用して調製できる。例えば、中間体21と17は、フタラシジン及び本発明の他の類似体を調製するための適切な開始物質である。

【0134】

スキームVに示されているように、中間体21から開始するフタラシジンの合成形成の方法は、以下の連続的な工程を含む：

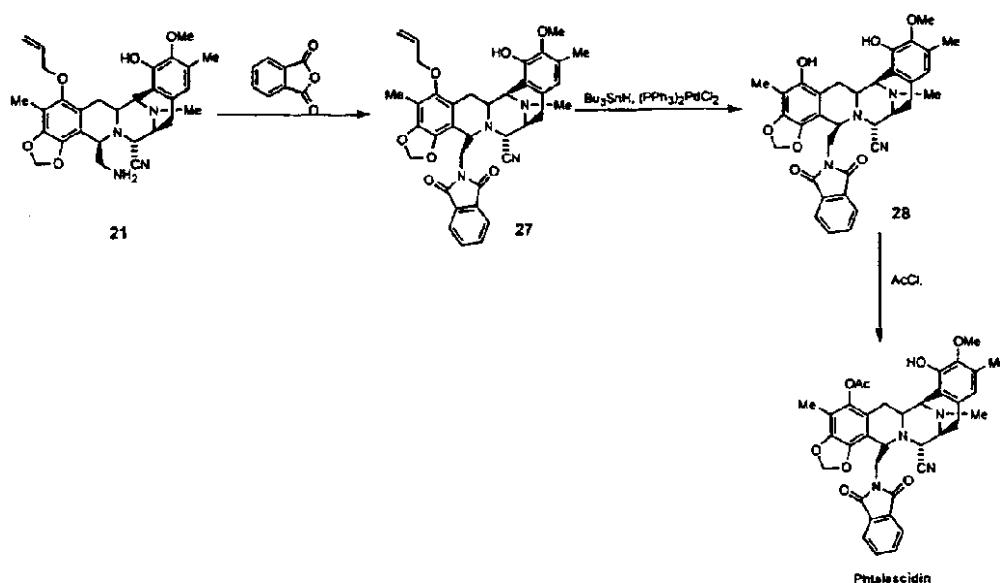
ジクロロメタンとカルボニルジイミダゾール中のフタル酸無水物との反応による、21の式27の化合物への変換；

トリブチルチニドリドとジクロロパラジウム-ビス(トリフェニルホスフィン)または塩基性媒体との反応による、27のフタラシジンへの変換、引き続きアセチルクロリドとの反応。

スキームV

【化54】

10



20

【0135】

スキームVIに示されているように、中間体17から開始するフタラシジンの合成形成の方法は、以下の工程を含む：

30

アセチルクロリドとピリジンでの、式17の化合物のヒドロキシ基のアセチル化により、式42のアセチル化中間体化合物を生産する；

ジオキサン中のHClの溶液と反応させることによって、42のtert-ブトキシカルボニルとメトキシメチル保護基を除去し、式43の化合物を得る。さらにこの反応は、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸の溶液と42を混合することによっても達成される；

フェニルイソチオシアナートと反応させることによる、式44の化合物の式45のアミン化合物への変換；

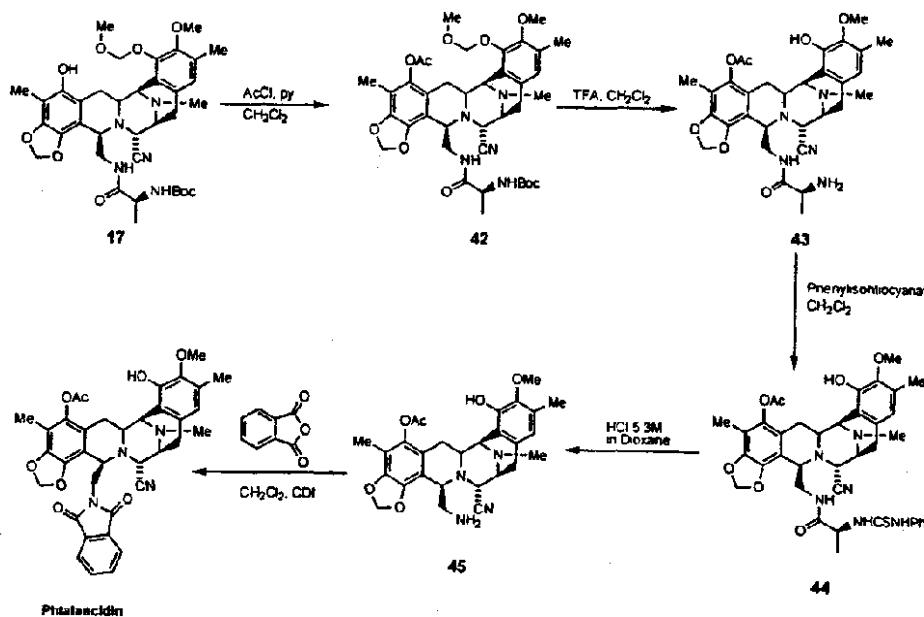
ジクロロメタンとカルボニルジイミダゾール中のフタル酸無水物との反応による、45のフタラシジンへの変換。

別の類似体は、同様な態様で例えば43または45から調製できる。

40

スキームVI

【化55】



【0136】

21-シアノ化合物の中間体11または式(XXI)の関連中間体への変換は、通常以下の工程を含む：

- a)もし必要であれば、環Eについてのキノンシステムのフェノールシステムへの変換；
- b)環Eにおける18位での-OProt¹基の形成；
- c)環Bにおける1位での-CH₂-OProt²基の形成；及び
- d)もし必要であれば、環Aについてのキノンシステムのフェノールシステムへの変換；
- e)環Aについてのフェノールシステムのメチレンジオキシフェノール環への変換。

【0137】

工程(b)の環Eにおける18位での-OProt¹基の形成は、フェノール基に対する典型的な保護反応であり、特別なコメントを記す必要はない。適当な条件は、保護基の性質に依存して選択される。他の工程は、他の反応と同様である。

【0138】

工程(c)の環Bにおける1位での-CH₂-OProt²基の形成は、1位で-CH₂NH₂基を形成し、次いでアミン官能基をヒドロキシ官能基に変換して保護することによって通常実施される。かくして、開始材料が、-CH₂-NH-CO-CR^{25a}R^{25b}R^{25c}であるR¹基を有する場合、それはN-アシル基を除去することを意味する。開始材料が、-CH₂-O-CO-CRであるR¹基を有する場合、R¹置換基が同じものであるエクチナサイジン産物のために変化は必要ないであろう。他の産物については、O-アシル基を除去することを意味する。各種の方法が、そのような脱アシル化に対して利用可能である。一つの变形例では、脱アシル化及びヒドロキシ官能基への変換は、一工程で実施される。その後、ヒドロキシ基はアシル化され、さもなければ適用なR¹基を与えるように変換できる。

【0139】

米国特許第5,721,362号は、長い複数の工程の合成を通じてET-743を作製する合成方法を記載する。この合成の中間体の一つが中間体11である。開始材料としてシアノサフラシンBを使用することで、そのような中間体を作製するためにずっとより短い方法を提供して中間体11に到達し、それ故ET-743の作成方法を改良することが可能である。

【0140】

シアノサフラシンBは、前述の方法により中間体25に変換できる。中間体25から、スキームVIIの以下の工程を使用して中間体11に到達することが可能である：

塩基の存在下でtert-ブチルジフェニルシリルクロリドと25を反応させることによる、式26の保護化ヒドロキシ化合物の形成；

10

20

30

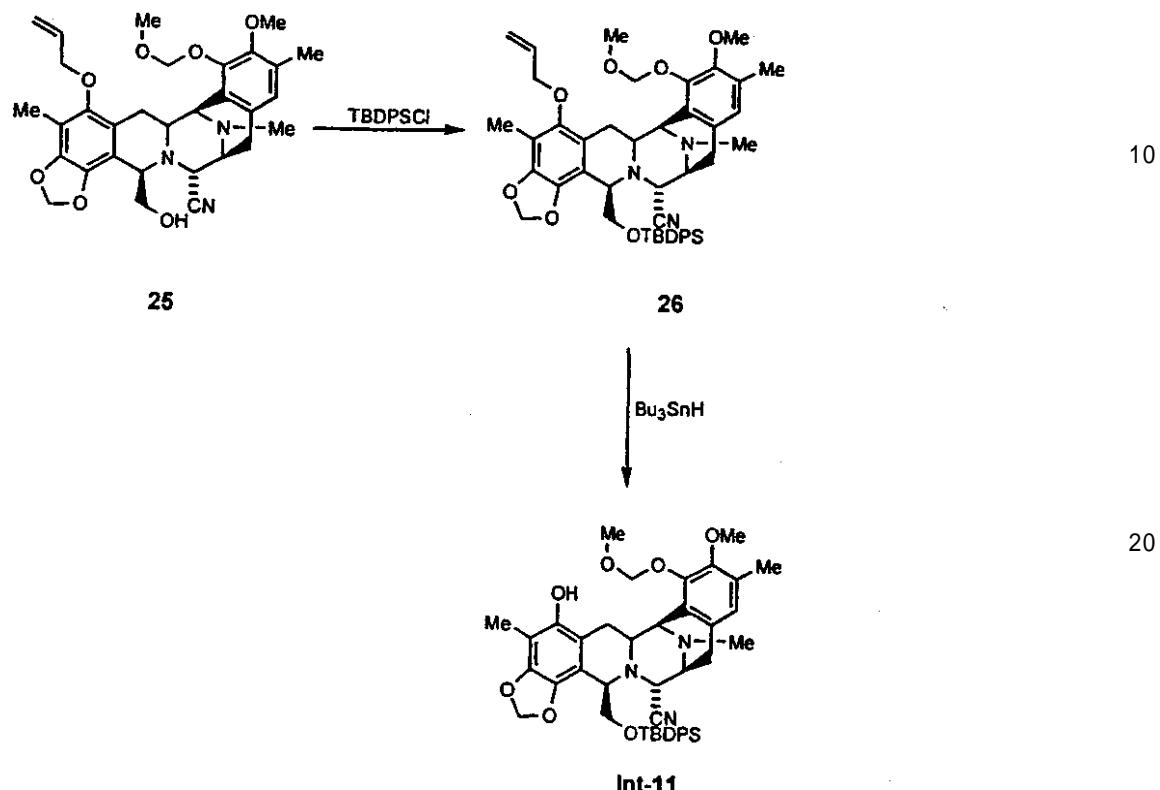
40

50

26におけるアリール基を、トリブチルチニドリドをジクロロパラジウム - ビス(トリフエニルホスフィン)で最終切断し、中間体11の形成を導く。

スキームVII

【化56】



【0141】

サフラシンBを中間体11に変換するための本発明の合成方法の一つの実施態様は、スキームVIIIの改変と伸長であり、以下の連続する工程を含む：

酸性媒体中のKCNと反応させることにより、OHの選択的な置換によって、化合物サフラシンBの式2の化合物への立体特異的変換；

フェニルイソチオシアナートと式2の化合物を反応させることによる、式3のチオウレア化合物の形成；

酸性媒体中の加水分解、引き続き酢酸無水物の添加による、式3のチオウレア化合物の式5のアセタミドへの変換；式4の中間体アミン化合物は、二炭酸ナトリウムでの酸性媒体中の加水分解の停止によって単離できるが、この中間体は非常に不安定であり、化合物6と称される5員環アミンに迅速に変換される；

ジクロロメタン中のプロモメチルメチルエーテルとジイソプロピルエチルアミンとの反応による、式7の保護化化合物の形成；

水酸化ナトリウムのメタノール性溶液との反応による、式7の化合物のキノンシステムのメトキシ基の式8の化合物への選択的脱メチル化；

好み以下の一連による、式8の化合物の式9のメチレンジオキシ化合物への変換：(1)化合物8のキノン基を、水素雰囲気下で10%Pd/Cで還元する；(2)水素雰囲気下でプロモクロロメタンと炭酸セシウムとで反応させることによって、ヒドロキノン中間体を式9のメチレン-ジオキシ化合物へ変換する；(3)BrCH₂R(式中、Rはアリール、CH=CH₂、OR'等である)と炭酸セシウムとで反応させることによって、OCH₂R基として遊離ヒドロキシル基を保護することにより、式9の化合物を式10の化合物へ変換する；

酢酸と酢酸無水物の混合物中の四酸化窒素での反応、引き続き水酸化ナトリウムでの処理による、式10の化合物のアセタミド基の式25の対応するヒドロキシル基への変換；別法と

30

40

50

して、酢酸無水物と酢酸の混合物中の亜硝酸ナトリウムの使用、引き続き水酸化ナトリウムでの処理によっても達成できる；別法として、式10の化合物のアセタミド基を、ヒドラジン、またはBoc2O、DMAP、引き続きヒドラジンと反応させることによって、第一級アミン基に変換できる；4-ホルミル-1-メチルピリジニウムベンゼンスルホナートまたは他のピリジニウムイオンでの、第一級アミンの対応するアルデヒドへの酸化的変換、引き続きDBUまたは他の塩基での処理及びさらなる加水分解、さらに引き続きリチウムアルミニウムヒドリドまたは他の還元剤での、アルデヒドの対応するヒドロキシリル基への還元によって、そのような第一級アミンを対応するヒドロキシリル基に変換できる；ジクロロメタン中のt-ブチルジフェニルシリルクロリドとジメチルアミノピリジンとで反応させることによる、式26の保護化化合物の形成（スキームVII）；

還元条件または酸性条件下での反応によってOCH₂R保護基を脱保護することによる、式26のシリル化化合物の中間体11への変換。典型的な方法は、水素雰囲気下または水性TFAでパラジウムブラックを使用し、またはトリプチリルヒドリドとジクロロビス(トリフェニルホスフィンパラジウム)を使用する。

【0142】

また別の実施態様では、式2のシアノ化合物は、以下のさらなる工程を含むスキームIIの伸長を使用して、中間体11に変換できる：

塩基の存在下でtert-ブチルジフェニルシリルクロリドと25を反応させることによる、式26の保護化ヒドロキシ化合物の形成；
26中のアルキルの、トリプチリルヒドリド及びジクロロパラジウム-ビス(トリフェニルホスフィン)での最終切断により、中間体11の形成を導く。

【0143】

かくして、これら及び他の経路によって、潜在的な抗腫瘍治療活性を有する数多くの中間体及び誘導体に、シアノサフラシンBを変換することが可能である。これらの中間体は、前述の化合物から開始して、または別の経路を使用して作製できる。

【0144】

ここに記載される中間体は、化合物47、並びに化合物45または43を使用して調製される数多くのアミド誘導体を含む。

【0145】

スキームVIIIでは、以下の整列を使用する化合物47の形成が記載される：

フェニルイソチオシアナートと式2の化合物を反応させることによる、式3のチオウレア化合物の形成；

酸性媒体中の加水分解、引き続き酢酸無水物の添加による、式3のチオウレア化合物の式5のアセタミドへの変換；式4の中間体アミン化合物は、二炭酸ナトリウムでの酸性媒体中の加水分解の停止によって単離できるが、この中間体は非常に不安定であり、化合物6と称される5員環アミンに迅速に変換される；

ジクロロメタン中のプロモメチルメチルエーテルとジイソプロピルエチルアミンとの反応による、式7の保護化化合物の形成；

水酸化ナトリウムのメタノール性溶液との反応による、式7の化合物のキノンシステムのメトキシ基の式8の化合物への選択的脱メチル化；

好み以下の一連による、式8の化合物の式10のメチレンジオキシ化合物への変換：(1)化合物8のキノン基を、水素雰囲気下で10%Pd/Cで還元する；(2)水素雰囲気下でプロモクロロメタンと炭酸セシウムとで反応させることによって、ヒドロキノン中間体を式9のメチレン-ジオキシ化合物へ変換する；(3)アリルブロミドと炭酸セシウムとで反応させることによって、アリルオキシ基として遊離ヒドロキシリル基を保護することにより、式9の化合物を式10の化合物へ変換する；

ピリジン中のアセチルクロリドで反応することによる、式9の化合物のアセチル-誘導体46への変換；

ジオキサン中の塩化水素酸と反応させることによる、式46の化合物の脱保護化化合物47への変換。

10

20

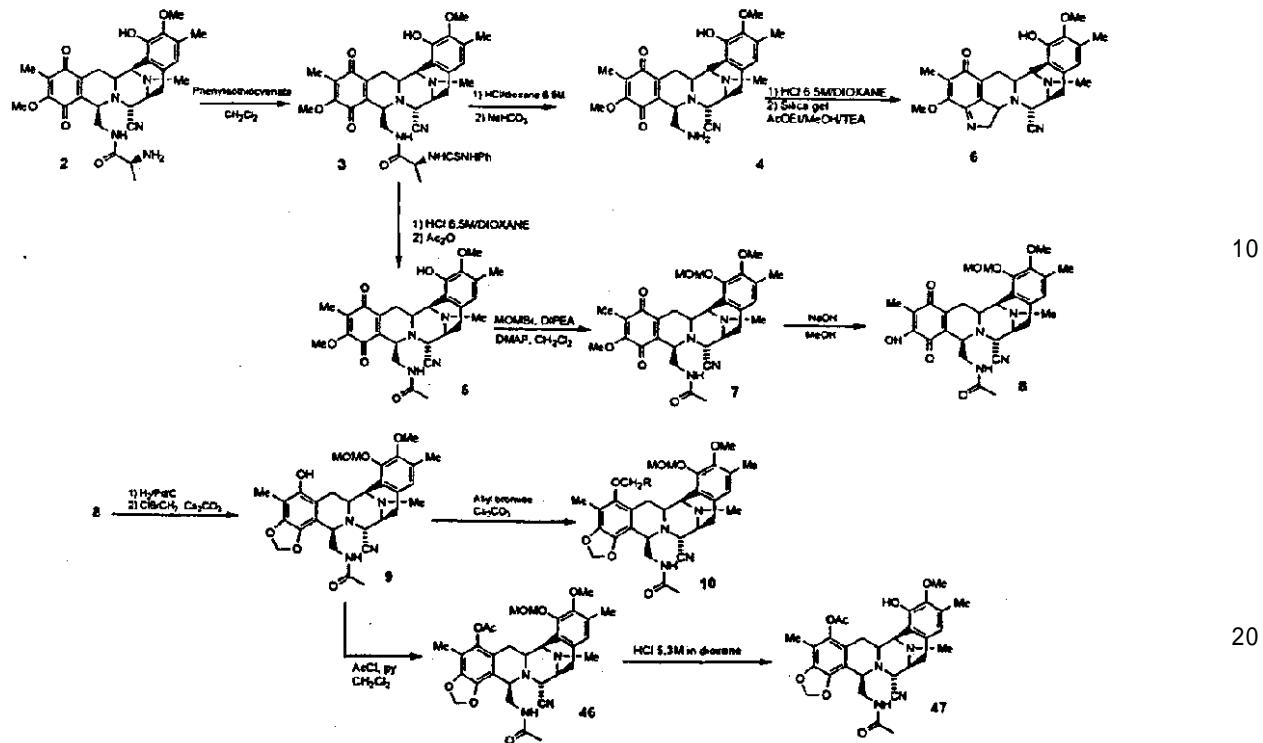
30

40

50

スキームVIII

【化57】

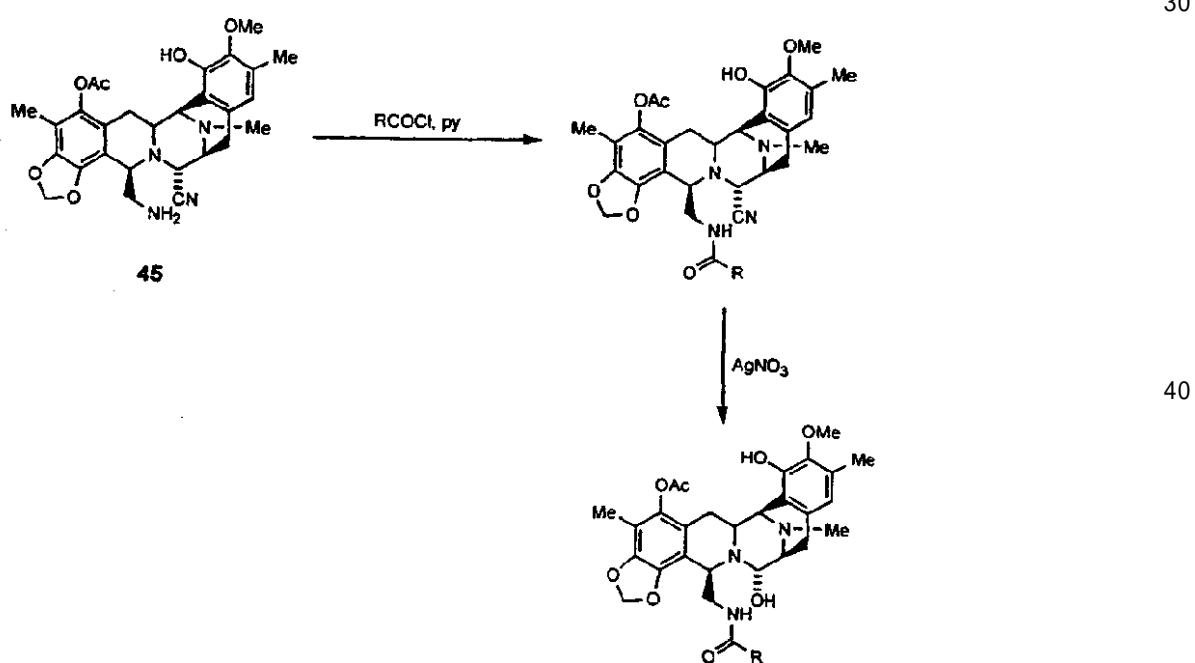


【0146】

他の有用なアミド中間体誘導体は、次のスキームを使用して、すでに記載された中間体45から開始して調製される。

スキームIX

【化58】



【0147】

第二の工程は任意である。この方法は、特にR基が前述されたR^a基である場合、本発明の

50

重要な一部である。さらに、スキームVIIIは、産物について直接企図される基、または除去される若しくは所望の基を与えるように改変できる基のいずれかの、5位での異なる基の開始材料を包含することによって、式(XXIII)の化合物の調製を可能にするように容易に拡大できる。

【0148】

化合物45から、以下の系列を通じて類似体の群が調製できる：

広範囲のアシル誘導体によって、式45の化合物のアミノ基におけるアシル化により、対応するアミドを得、ここで好ましいアシル基は、アセチル、シンナモイルクロリド、p-トリフルオロシンナモイルクロリド、イソバレリルクロリドフェニルイソチオシアナート、またはアミノ酸、またはR^aCO-基について前述された他の例である；

AcN/H₂Oの混合物中の硝酸銀との反応による、CN基のOH基への変換。

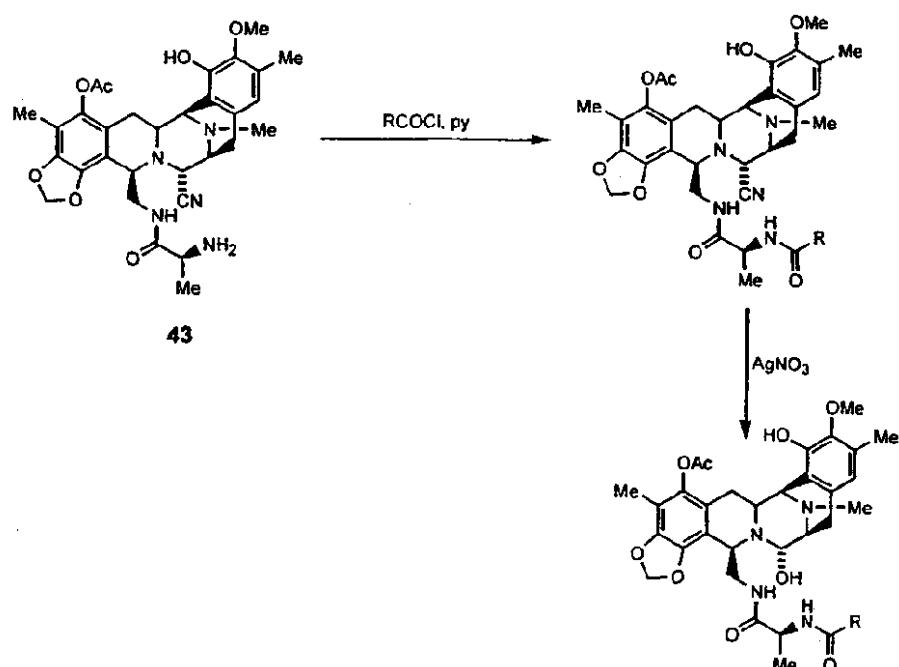
10

【0149】

他の有用なアミド中間体誘導体は、次のスキームを使用して、すでに記載された中間体43から開始して調製される：

スキームX

【化59】



【0150】

化合物43から、以下の系列を使用して別の群の興味ある誘導体が得られる：

(a) 広範囲のアシル誘導体によって、式43の化合物のアミノ基におけるアシル化により、対応するアミドを得、ここで好ましいアシル基は、アセチル、シンナモイルクロリド、p-トリフルオロシンナモイルクロリド、イソバレリルクロリド、またはアミノ酸、またはR^aCO-基について前述された他の例である；

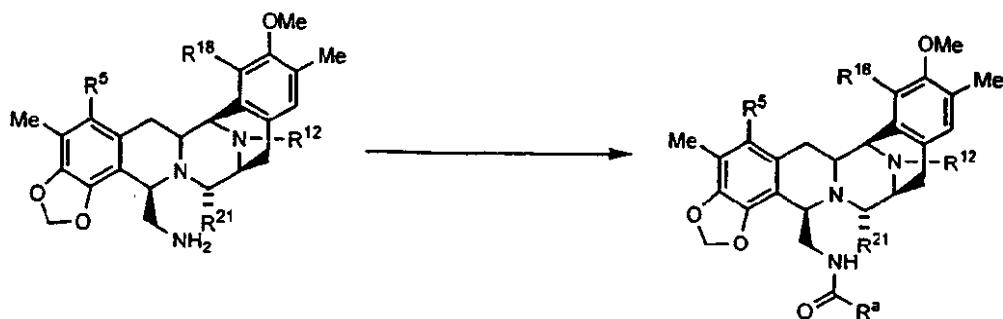
AcN/H₂Oの混合物中の硝酸銀との反応による、CN基のOH基への変換。

40

【0151】

活性化合物を反映して、本発明に従った重要な方法は以下の通りである：

【化60】



[式中、最終産物についてのR⁵は、化合物(XXII)について定義されたものであり、開始物質において異なっても良く、この方法の一部としてそれに変換されても良い；

R¹⁸は最終産物においてヒドロキシ基であるが、開始物質において保護化ヒドロキシ基でも良く、この方法の一部としてそれに変換されても良い；

最終産物についてのR¹²は、開始物質と同じでも良く、またはこの方法の一部としてそれに変換されても良い；

最終産物についてのR²¹は定義された通りであり、この方法の一部としてシアノ基からヒドロキシ基が形成されても良い；

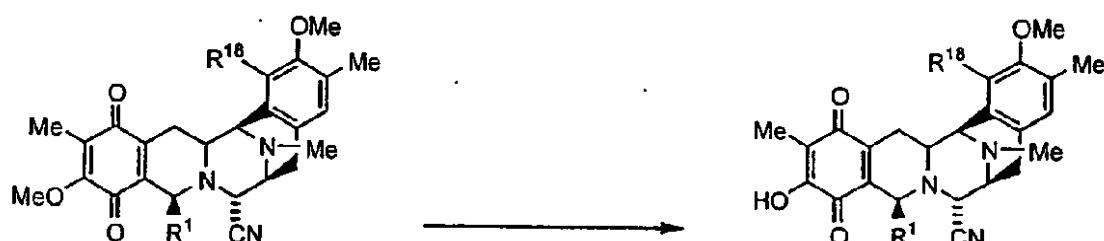
R^aが定義された通りであり、この方法の一部としてさらにアシリル化されても良く、議論されたようなアシリル化R^aを有する最終産物を与えても良い]。 10

【0152】

R⁵は好ましくは、開始物質においてオキシアセチルまたは他の小さなオキシアシル基であり、反応において変化されない。R¹⁸は好ましくは、開始物質においてヒドロキシ基であり、反応において変化されない。R¹²は好ましくは、開始物質において-NCH₃-であり、反応において変化されない。最終産物でのR²¹は定義された通りであり、この方法の一部としてシアノ基からヒドロキシ基が形成されても良い。最終産物におけるR^aは好ましくは、式(XXIII)の化合物において定義された通りである。

本発明の別の重要な方法は、以下の反応を含む：

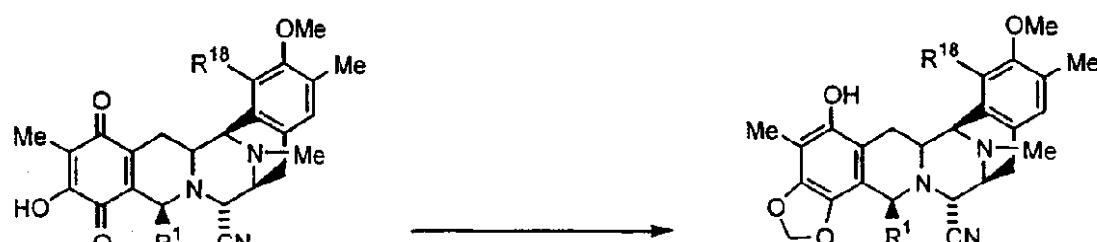
【化61】



【0153】

本発明の別の重要な方法は、以下の反応を含む：

【化62】



【0154】

本発明の別の重要な方法は、R¹基がアミノメチレンであり、ヒドロキシメチレン基に変換される反応を含む。 40

10

20

30

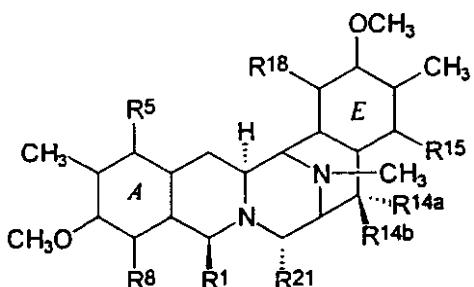
40

50

【0155】

本発明の別の重要な方法は、式(XV)の化合物を反応させることを含む、式(XVI)の21-シアノ化合物を調製するための反応を含む：

【化63】



10

[式中、R¹、R⁵、R⁸、R^{14a}、R^{14b}、R¹⁵及びR¹⁸は定義された通りであり、R²¹はヒドロキシ基であり、シアニドイオンの供給源として、所望の21-シアノ化合物を与える]。

【0156】

さらに、21-位が別の求核基、21-Nuc基で保護されている式(XVI)の同様な化合物を生産するための、別の求核原子含有化合物を使用する方法も考慮される。例えば、21-位でアルキルアミノ置換基を有する式(XVI)の21-Nuc化合物が、R²¹がヒドロキシ基である式(XV)の化合物を、適切なアルキルアミンと反応させることによって生産できる。21-位でアルキルチオ置換基を有する式(XVI)の21-Nuc化合物もまた、R²¹がヒドロキシ基である式(XV)の化合物を、適切なアルカンチオールと反応させることによって生産できる。別法として、21-位でカルボニルアルキル置換基を有する式(XVI)の21-Nuc化合物は、R²¹がヒドロキシ基である式(XV)の化合物を、典型的には塩基の存在下で、適切なカルボニル化合物と反応させることによって生産できる。他の合成経路は、他の21-Nuc化合物のために利用可能である。

20

【0157】

本発明の別の重要な反応は、21-ヒドロキシ化合物を形成するための、本発明の21-シアノ産物の処理を含む。そのような化合物は、in vivoの特性で興味深い。

【0158】

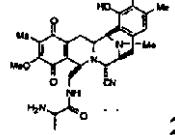
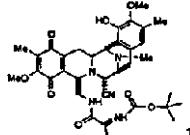
30

疑念を避けるために、この明細書において示される立体化学は、天然産物の正確な立体化学の我々の理解に基づく、示された立体化学において誤りが発見された範囲で、この明細書を通じて与えられた式において適当な訂正がなされる必要がある。さらに、合成が変更可能な範囲で、本発明は立体異性体に及ぶ。

【0159】

細胞毒性活性

【表4】

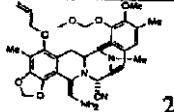
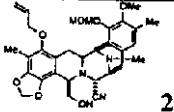
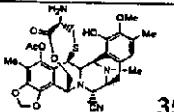
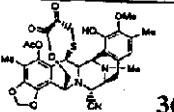
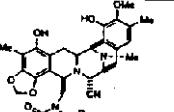
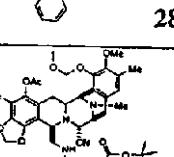
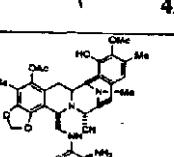
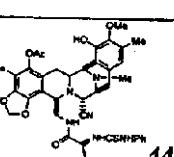
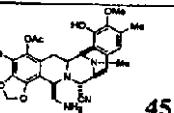
化合物	IC ₅₀ (μM)					
	P-388	A-549	HT-29	MEL-28	CV-1	DU-145
 2	0.009	0.018	0.018	0.018	0.023	
 14	0.15	>0.15	0.15	>0.15		

	1.44	1.44	1.44	1.44		
	>1.5	>1.5	>1.5	>1.5		
	1.4	1.4	1.4	1.4		
	0.01	0.01	0.01	0.01		
	0.08	0.16	0.01	0.16		
	0.01	0.01	0.01	0.01		
	0.019	0.019	0.019	0.019		
	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014
	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13

10

20

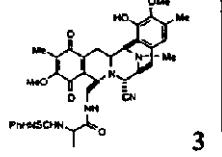
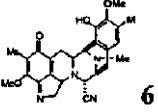
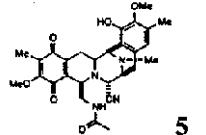
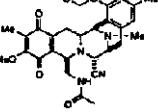
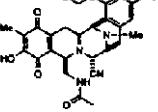
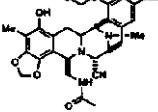
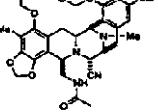
30

	0.18	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
	0.2	0.2	0.2	0.2		0.2
	0.008	0.008	0.008	0.008		
	0.01	0.01	0.01	0.01		
	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	0.13	0.13	0.13	0.13		0.13
	0.008	0.016	0.008	0.008		0.016
	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01

10

20

30

	0.015	0.015	0.015	0.015	0.018	
	2.171	2.171	2.171	2.171	2.171	
	0.005	0.005	0.005	0.005		
	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	
	>9	>18.1	>18.1	>18.1	>18.1	
	>1.77	>1.77	>1.77	>1.77		>1.77
	>1.65	>1.65	>1.65	>1.65		>1.65

10

20

30

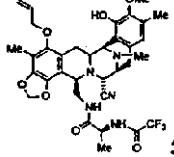
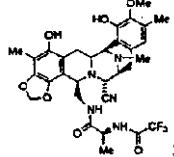
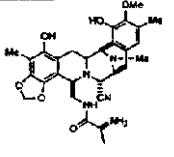
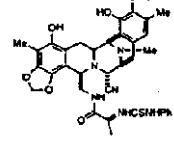
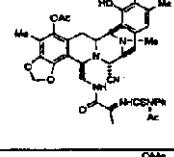
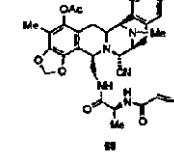
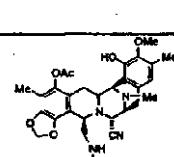
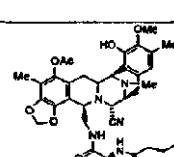
	0.016	0.016	0.016	0.016		0.016
	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
	0.0008	0.001	0.0008	0.0008		0.001
	0.007	0.007	0.007	0.007		0.007
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001

10

20

30

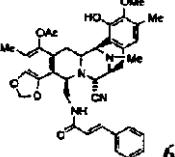
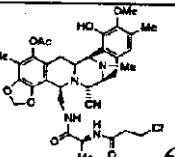
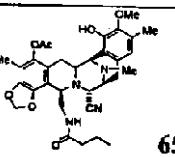
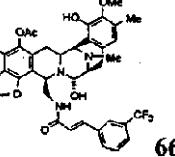
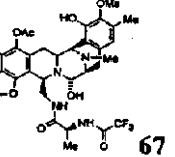
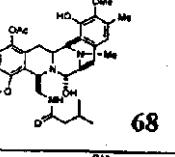
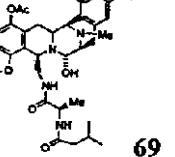
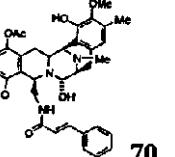
40

	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01
	0.18	0.9	0.18	0.8		0.9
	0.14	0.14	0.14	0.14		0.14
	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
	0.001	0.001	0.0001	0.001		0.0005
	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
	0.001	0.001		0.0005		0.001

10

20

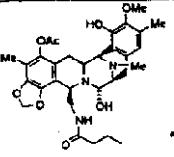
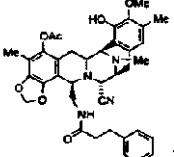
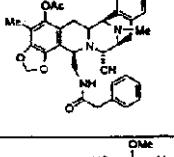
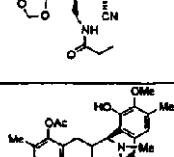
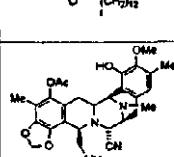
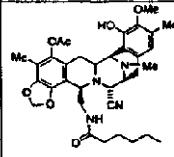
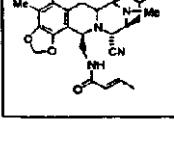
30

	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
	0.001	0.001		0.001		0.001
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
	0.0008	0.001	0.0008	0.0008		0.001
	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001

10

20

30

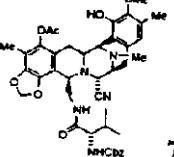
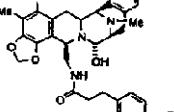
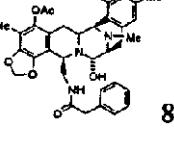
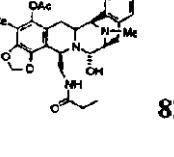
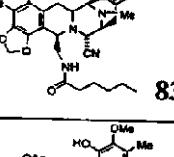
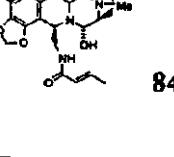
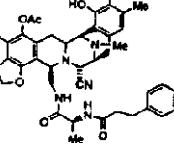
	71	0.0008	0.0008	0.0001	0.0008	0.0001
	72	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
	73	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
	74	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
	75	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	76	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	77	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
	78	0.0001	0.0008	0.0001	0.0001	0.0008

10

20

30

40

	79	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	80	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
	81	0.0007	0.0007	0.0007	0.0007	0.0007
	82	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
	83	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
	84	0.0001	0.0008	0.0001	0.0001	0.0008
	8	0.0006	0.001	0.0006	0.001	0.0006

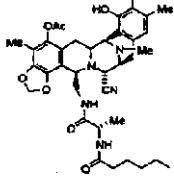
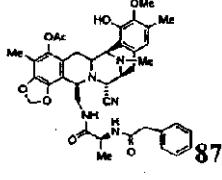
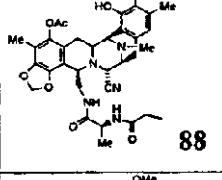
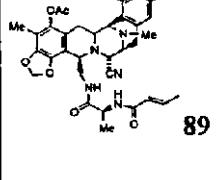
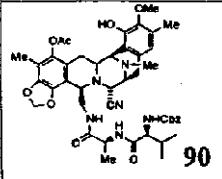
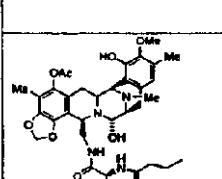
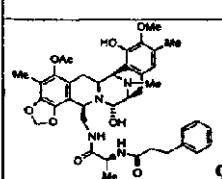
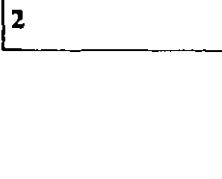
10

20

30

40

5

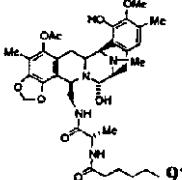
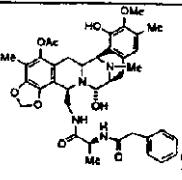
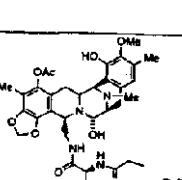
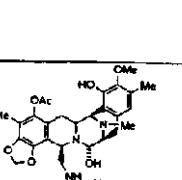
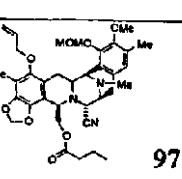
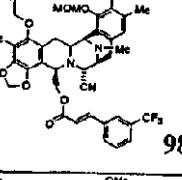
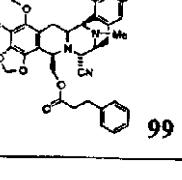
	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
	0.0007	0.0007	0.0007	0.0007		0.0007
	0.001	0.007	0.001	0.001		0.007
	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01
	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
						

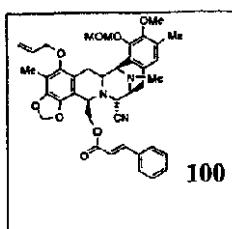
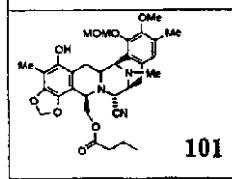
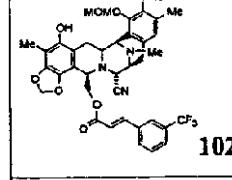
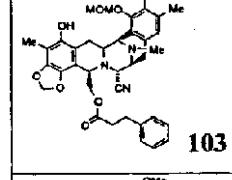
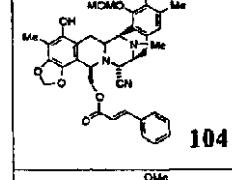
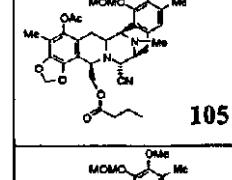
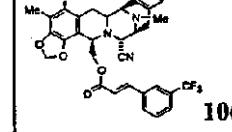
10

20

30

40

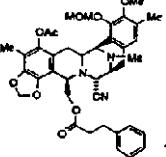
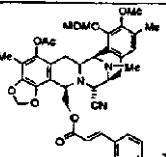
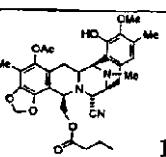
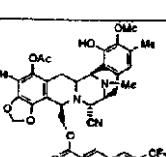
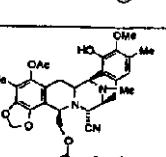
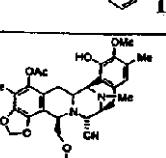
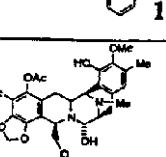
	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	
	0.0007	0.0007	0.0007	0.0007		0.0007	10
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001	
	0.001	0.007	0.001	0.001		0.007	20
	>1	>1	>1	>1		>1	
	>1	>1	>1	>1		>1	30
	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	

	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
	0.6	0.6	0.6	0.6		0.6

10

20

30

	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
	0.01	0.07	0.07	0.07		0.07
	0.0001	0.0008	0.0008	0.0008		0.0008
	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
	0.0007	0.0007	0.0007	0.0007		0.0007
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001

10

20

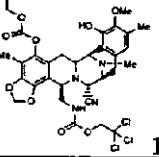
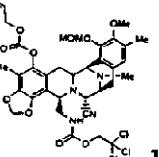
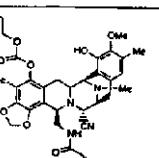
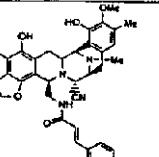
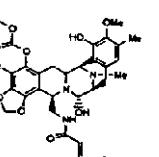
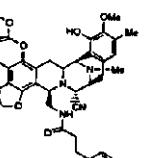
30

	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
	0.0001	0.0007	0.0007	0.0007		0.0007
	0.06	0.06	0.06	0.06		0.06
	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
	0.06	0.06	0.06	0.06		0.06

10

20

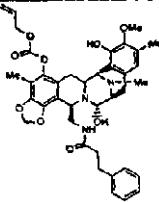
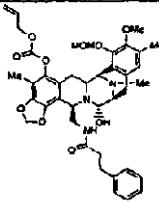
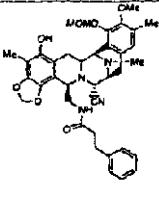
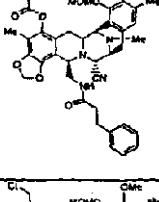
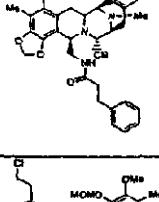
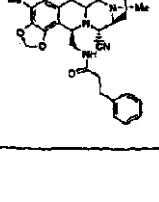
30

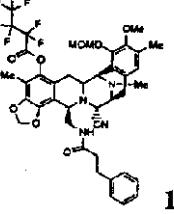
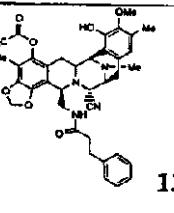
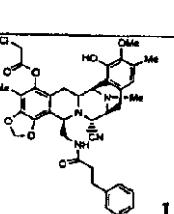
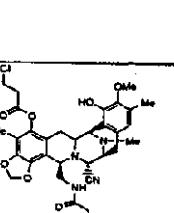
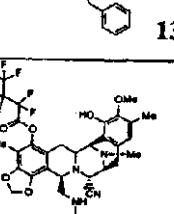
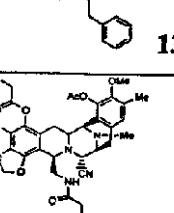
	0.006	0.006	0.006	0.006		0.006
	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001

10

20

30

	128	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
	129	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	130	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	131	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	132	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	133	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05

	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01
	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01
	0.006	0.006	0.006	0.006		0.006
	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01

10

20

30

	0.08	0.08	0.08	0.08		0.08
	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
		0.0013	0.0013			
		0.007	0.007			
		0.014	0.014			
		>1	>1			
		0.00012	0.00012			

10

20

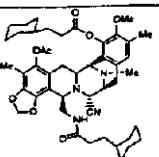
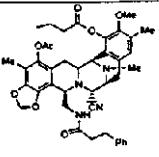
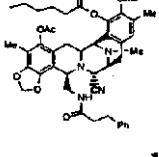
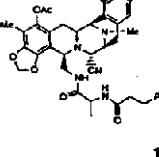
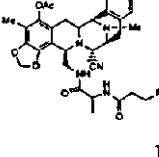
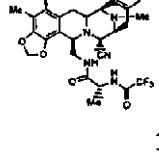
30

	179		0.012	0.012			
	180		0.00015	0.00015			
	181		0.00015	0.00015			
	182		0.0015	0.0015			
	183		0.013	0.013			
	184		0.0015	0.0015			

10

20

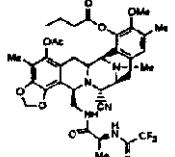
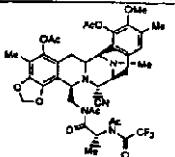
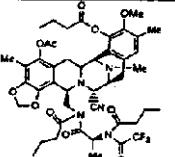
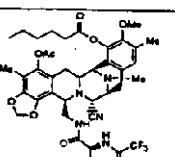
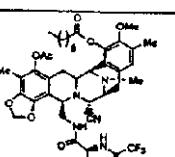
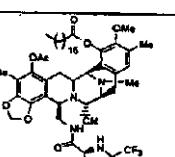
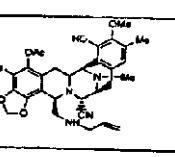
30

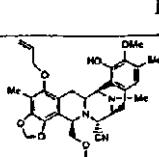
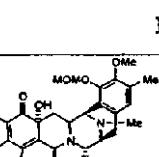
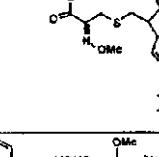
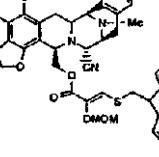
	185		0.12	0.12			
	186		0.0014	0.0014			
	187		0.013	0.013			
	188		0.012	0.012			
	189		0.06	0.06			
	190		0.013	0.013			

10

20

30

		0.13	0.13			
		0.12	0.12			
		0.11	0.11			
		0.012	0.012			
		0.012	0.012			
		0.1	0.1			
		0.0018	0.0018			

	197					
	198	0.0015	0.0015			
	199	>1	>1			
	202	0.056	0.056			

10

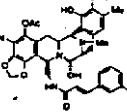
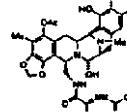
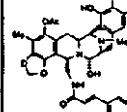
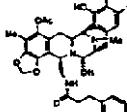
20

【0160】

細胞毒性活性(M)

【表5】

細胞毒性活性(M)

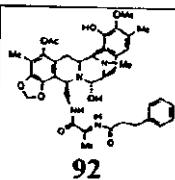
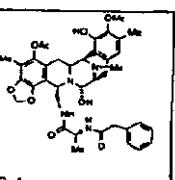
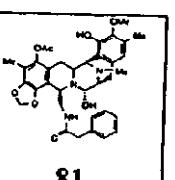
固形腫瘍	系	 66	 67	 70	 80
膀胱	5637	6.02E-10	3.42E-10	1.91E-10	2.04E-11
乳房	MX-1	1.65E-06	NA	2.38E-09	NA
大腸	HT-29	7.84E-10	1.97E-08	2.12E-09	8.44E-12
胃	Hs746t	7.90E-12	2.18E-09	7.10E-11	2.21E-09
肝臓	SK-HEP-1	1.79E-12	6.01E-11	3.15E-09	9.91E-11
NSCL	A549	3.25E-09	7.68E-06	NA	NA
卵巣	SK-OV-3	4.39E-11	1.02E-07	8.74E-09	NA
肺臓	PANC-1	7.22E-11	4.17E-09	1.29E-10	1.19E-10

30

40

咽頭	FADU	5.41E-11	1.58E-09	3.71E-10	5.98E-09
前立腺	PC3	6.65E-09	2.15E-09	4.70E-09	1.52E-10
前立腺	DU-145	5.73E-10	1.83E-07	2.22E-09	NA
前立腺	LNCAP	5.45E-10	2.17E-10	3.94E-11	
腎臓	786-O	6.58E-12	1.59E-09	1.72E-09	1.03E-10
SCL	NCI-H187	7.14E-14	9.57E-10	7.78E-14	
網膜芽腫	Y-79	7.14E-14	7.36E-10	8.85E-11	
黒色腫	Mel-28	2.60E-10	3.17E-09	2.18E-09	1.23E-10
線維芽腫	SW-694	9.91E-10	NA	1.39E-06	NA
軟骨肉腫	CHSA	3.24E-10	6.77E-09	1.39E-09	2.30E-10
骨肉腫	OSA-FH	1.94E-09	1.39E-09	1.09E-09	1.11E-10

10

固形腫瘍 系				
	膀胱	5637	1.65E-10	7.85E-10
乳房	MX-1	NA	2.85E-06	NA
大腸	HT-29	7.43E-10	1.2E-10	NA
胃	Hs746t	9.35E-10	6.25E-09	1.37E-07
肝臓	SK-HEP-1	1.40E-09	9.03E-10	9.50E-09
NSCL	A549	NA	NA	NA
卵巢	SK-OV-3	NA	NA	
胰臟	PANC-1	8.93E-10	2.58E-9	1.03E-08
咽頭	FADU	8.41E-10	3.77E-08	1.14E-09
前立腺	PC3	8.13E-10		9.34E-09
前立腺	DU-145	NA	NA	NA
前立腺	LNCAP		NA	
腎臓	786-O	7.88E-10	2.90E-09	1.00E-08
SCL	NCI-H187		2.07E-12	
網膜芽腫	Y-79		1.31E-11	7.78E-09

20

30

40

黒色腫	MeI-28	1.08E-09	1.13E-09	4.48E-09
線維芽腫	SW-694	NA		
軟骨肉腫	CHSA	1.08E-09	2.25E-09	1.09E-08
骨肉腫	OSA-FH	8.84E-10	1.35E-08	9.50E-09

白血病 及び リンパ腫	系				
					9.38E-09
ALL 前骨髓球 白血病	HL60				
ALL 急性 リンパ芽球	Molt 3	6.13E-10	2.8E-09	5.66E-10	1.55E-14
CML 慢性 骨髓性	K562				2.33E-07
白血病 ヘアリーB細胞	Mo-B				
リンパ腫 T細胞	H9				1.99E-11
リンパ腫 皮膚T細胞	Hut 78	5.50E-11	2.57E-10	4.62E-9	6.21E-11
リンパ腫 未分化	MC116	2.15E-10	2.65E-10	3.8E-09	NA
リンパ腫 バーキットB細胞	RAMOS				7.77E-13
リンパ腫	U-937	1.77E-10	5.27E-11	3.28E-11	3.06E-11

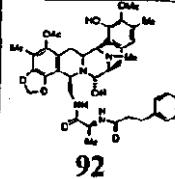
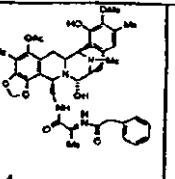
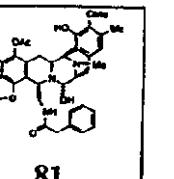
10

20

30

40

組織球

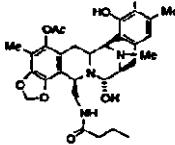
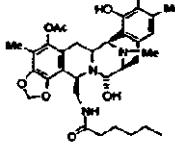
白血病 及び リンパ腫	系			
		92	94	81
ALL 前骨髓球 白血病	HL60	5.92E-09	1.23E-10	3.97E-10
ALL 急性 リンパ芽球	Molt 3	7.53E-12	8.85E-10	2.54E-09
CML 慢性 骨髓性	K562	1.09E-08	4.45E-08	
白血病 ヘアリーB細胞	Mo-B			
リンパ腫 T細胞	H9	4.48E-09	1.14E-08	
リンパ腫 皮膚T細胞	Hut 78	9.9E-10	1.06E-08	7.46E-09
リンパ腫 未分化	MC116	NA	1.41E-09	1.13E-08
リンパ腫 バーキットB細胞	RAMOS	5.26E-11	8.85E-10	7.15E-09
リンパ腫 組織球	U-937	5.15E-10		

10

20

30

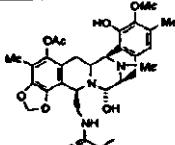
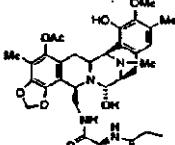
40

固形腫瘍	系	71	93
			
膀胱	5637	2.81E-09	2.84E-10
乳房	MX-1	2.50E-06	NA
大腸	HT-29	NA	8.97E-09
胃	Hs746t	2.97E-08	9.19E-09
肝臟	SK-HEP-1	5.07E-09	1.08E-09
NSCL	A549	NA	9.41E-09
卵巢	SK-OV-3	2.21E-07	NA
胰臟	PANC-1	2.90E-09	1.00E-09
咽頭	FADU	7.94E-09	1.39E-08
前立腺	PC3	1.46E-08	9.32E-10
前立腺	DU-145	NA	NA
前立腺	LNCAP	5.39E-09	
腎臟	786-O	6.55E-09	1.72E-09
SCL	NCI-H187	3.98E-11	
網膜芽腫	Y-79	3.14E-09	
黑色腫	Mel-28	3.05E-08	1.15E-09
線維芽腫	SW-694	NA	NA
軟骨肉腫	CHSA	1.73E-08	2.10E-09
骨肉腫	OSA-FH	8.56E-08	1.30E-09

10

20

30

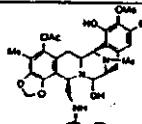
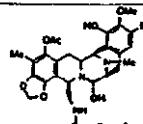
固形腫瘍	系	82	95
			
膀胱	5637	9.91E-10	1.17E-09
乳房	MX-1	NA	1.92E-09

40

大腸	HT-29	NA	NA
胃	Hs746t	1.36E-09	8.15E-09
肝臓	SK-HEP-1	1.17E-09	6.21E-09
NSCL	A549	NA	NA
卵巣	SK-OV-3	2.90E-08	NA
脾臓	PANC-1	1.37E-09	8.61E-09
咽頭	FADU	3.05E-08	4.38E-08
前立腺	PC3		
前立腺	DU-145	NA	NA
前立腺	LNCAP	2.38E-08	1.77E-08
腎臓	786-O	2.27E-09	1.54E-08
SCL	NCI-H187	2.41E-11	9.89E-11
網膜芽腫	Y-79	3.08E-10	7.45E-10
黒色腫	Mel-28	2.85E-09	1.42E-08
線維芽腫	SW-694		
軟骨肉腫	CHSA	1.63E-09	2.91E-08
骨肉腫	OSA-FH	4.37E-09	1.15E-08

10

20

白血病 及び リンパ腫	系	 71	 93
ALL 前骨髄球 白血病	HL60		1.50E-08
ALL 急性 リンパ芽球	Molt 3	1.62E-09	3.87E-09
CML 慢性	K562		6.89E-08

30

40

骨髓性			
リンパ腫T細胞	H9		1.08E-08
リンパ腫 皮膚T細胞	Hut 78	7.33E-09	1.97E-09
リンパ腫 未分化	MC116	1.62E-08	3.81E-09
リンパ腫 バーキットB細胞	RAMOS		1.1E-09
リンパ腫 組織球	U-937	1.92E-09	1.08E-09

10

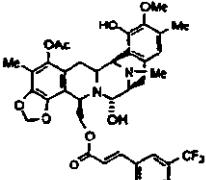
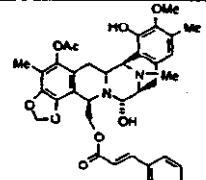
白血病 及び リンパ腫	系		
ALL 前骨髓球 白血病	HL60	4.93E-10	7.36E-09
ALL 急性 リンパ芽球	Molt 3	9.86E-10	9.86E-10
CML 慢性 骨髓性	K562	1.87E-08	1.18E-08
リンパ腫T細胞	H9	1.20E-08	2.43E-08
リンパ腫 皮膚T細胞	Hut 78		
リンパ腫 未分化	MC116	1.04E-09	1.49E-09
リンパ腫 バーキットB細胞	RAMOS		5.01E-09

20

30

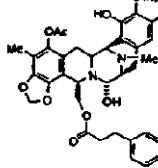
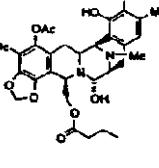
40

リンパ腫 組織球	U-937		
-------------	-------	--	--

10	固形腫瘍	系		114		116
	膀胱	5637	1.14E-08	1.71E-08		
	乳房	MX-1	2.81E-08	7.25E-13		
	大腸	HT-29	4.08E-07	2.96E-07		
20	胃	Hs746t	3.57E-08	1.24E-09		
	肝臓	SK-HEP-1	1.63-08	1.94E-09		
	NSCL	A549	2.81E-06	1.56E-05		
	卵巣	SK-OV-3	7.03E-06	7.78E-08		
	脾臓	PANC-1	1.03E-08	9.47E-09		
	咽頭	FADU	4.59E-07	2.46E-08		
	前立腺	PC3	7.88E-08			
	前立腺	DU-145	7.03E-08	1.56E-06		
	前立腺	LNCAP	5.98E-07	6.83E-08		
	腎臓	786-O	1.46E-08	5.26E-12		
30	SCL	NCI-H187	8.02E-10	7.78E-14		
	網膜芽腫	Y-79	8.85E-10	7.78E-14		
	黒色腫	Mel-28	1.76E-08	5.89E-08		
	線維芽腫	SW-694	3.38E-06	6.69E-06		
	軟骨肉腫	CHSA	2.53E-08	4.49E-08		
	骨肉腫	OSA-FH	6.34E-08	5.26E-07		

30

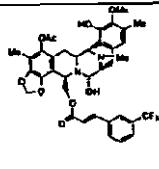
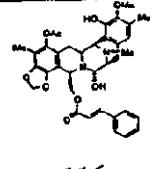
40

固形腫瘍	系		
		115	113
膀胱	5637	7.88E-10	3.02E-08
乳房	MX-1	NA	4.75E-08
大腸	HT-29	8.99E-09	1.34E-08
胃	Hs746t	2.95E-08	7.05E-07
肝臓	SK-HEP-1	1.29E-09	6.12E-08
NSCL	A549	8.22E-06	8.49E-09
卵巣	SK-OV-3		3.55E-08
肺臓	PANC-1	5.68E-10	1.28E-08
咽頭	FADU	5.40E-11	2.47E-08
前立腺	PC3	7.71E-10	6.18E-10
前立腺	DU-145	NA	1.17E-08
前立腺	LNCAP		3.29E-07
腎臓	786-O	9.23E-10	1.13E-08
SCL	NCI-H187		2.33E-10
網膜芽腫	Y-79	1.03E-08	2.64E-09
黒色腫	Mel-28	2.23E-08	1.25E-08
線維芽腫	SW-694	8.53E-06	NA
軟骨肉腫	CHSA	1.55E-05	2.95E-08
骨肉腫	OSA-FH	1.29E-09	5.01E-08

10

20

30

白血病 及び リンパ腫	系		
		114	116

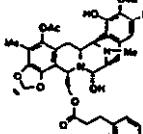
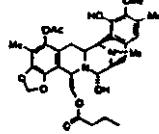
40

ALL 前骨髓球 白血病	HL60		1.34E-08
ALL 急性 リンパ芽球	Molt 3	1.44E-08	2.48E-09
CML 慢性 骨髓性	K562	1.56E-07	6.13E-08
リンパ腫T細胞	H9	1.56E-07	1.91E-08
リンパ腫 皮膚T細胞	Hut 78	6.47E-08	7.31E-09
リンパ腫 未分化	MC116	1.69E-08	6.38E-09
リンパ腫 バーキットB細胞	RAMOS	8.86E-09	7.15E-10
リンパ腫 組織球	U-937	7.6E-08	

10

20

30

白血病 及び リンパ腫	系	 115	 113
ALL 前骨髓球 白血病	HL60	3.1E-09	
ALL 急性 リンパ芽球	Molt 3	8.69E-11	4.63E-08

40

CML 慢性 骨髓性	K562		2.11E-08
リンパ腫T細胞	H9	2.17E-08	6.76E-08
リンパ腫 皮膚T細胞	Hut 78	4.81E-08	2.06E-08
リンパ腫 未分化	MC116	5.27E-11	1.51E-08
リンパ腫 バーキットB細胞	RAMOS	1.86E-09	9.09E-09
リンパ腫 組織球	U-937		1.03E-08

10

20

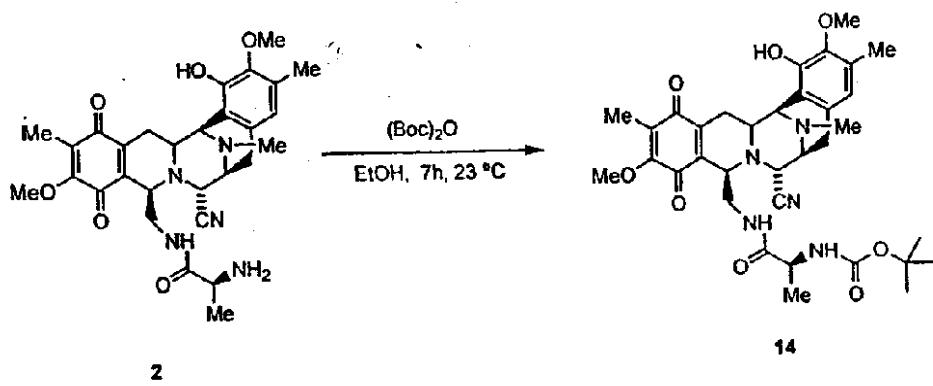
【0161】

【実施例】

本発明は、以下の実施例によって説明される。

実施例1

【化64】



30

エタノール(200ml)中の2(21.53g, 39.17mmol)の溶液に対して、tert-ブトキカルボニルアンヒドリド(7.7g, 35.25mmol)を加え、混合物を23℃で7時間攪拌した。次いで反応物を真空下で濃縮し、残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン：酢酸エチル6:4)によって精製し、黄色の固体として14(20.6g, 81%)を得た。

40

【数1】

Rf: 0.52 (ethyl acetate:CHCl₃, 5:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.49 (s, 1H), 6.32 (bs, 1H), 5.26 (bs, 1H), 4.60 (bs, 1H), 4.14 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 4.05 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (d, *J*= 4.8 Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.34 (br d, *J*= 7.2 Hz, 1H), 3.18-3.00 (m, 5H), 2.44 (d, *J*= 18.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.86 (d, *J*= 5.7 Hz, 3H)

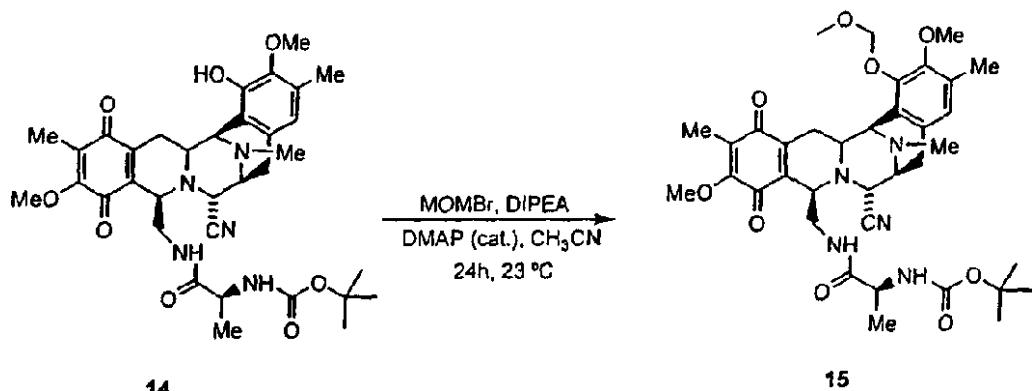
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 185.5, 180.8, 172.7, 155.9, 154.5, 147.3, 143.3, 141.5, 135.3, 130.4, 129.2, 127.5, 120.2, 117.4, 116.9, 80.2, 60.7, 60.3, 58.5, 55.9, 55.8, 54.9, 54.4, 50.0, 41.6, 40.3, 28.0, 25.3, 24.0, 18.1, 15.6, 8.5.

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{24}H_{43}N_5O_5$: 649.7. Found $(M+H)^+$: 650.3.

[0 1 6 2]

寒施例 2

【化 6 5】



CH_3CN (159ml)中の14(20.6g, 31.75mmol)の攪拌溶液に対して、ジイソプロピルエチルアミン(82.96ml, 476.2mmol)、メトキシメチレンプロミド(25.9ml, 317.5mmol)及びジメチルアミノピリジン(155mg, 1.27mmol)を0℃で加えた。混合物を23℃で24時間攪拌した。反応を水性0.1N HCl(750ml)(pH=5)で0℃で停止し、 CH_2Cl_2 (2×400ml)で抽出した。有機層を乾燥し(硫酸ナトリウム)、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘキサン：酢酸エチル4:1からヘキサン：酢酸エチル3:2の勾配)によって精製し、黄色の固体として15(17.6g, 83%)を得た。

【数2】

Rf: 0.38 (hexane:ethyl acetate 3:7).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.73 (s, 1H), 5.35 (bs, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.50 (bs, 1H), 4.25 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 4.03 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (bs, 1H), 3.82-3.65 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 5H), 2.46 (d, J= 18 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.29 (s, 9H), 0.93 (d, J= 5.1 Hz, 3H)

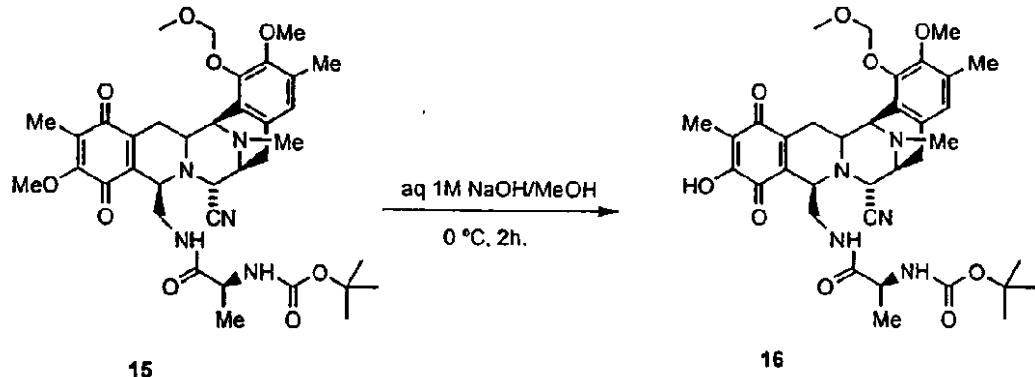
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 185.4, 180.9, 172.4, 155.9, 154.5, 149.0, 148.4, 141.6, 135.1, 131.0, 129.9, 127.6, 124.4, 123.7, 117.3, 99.1, 79.3, 60.7, 59.7, 58.4, 57.5, 56.2, 55.9, 55.0, 54.2, 50.0, 41.5, 39.9, 28.0, 25.2, 24.0, 18.1, 15.6, 8.5.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₆H₄₇N₅O₉: 693.8. Found (M+H)⁺: 694.3.

【 0 1 6 3 】

実施例 3

【 化 6 6 】



10

20

30

メタノール(1.6l)中に15(8g, 1.5ml)を含むフラスコに、1M水酸化ナトリウムの水溶液(3.2l)を0℃で加えた。反応物をこの温度で2時管攪拌し、次いで6M HClで停止してpH=5にした。この混合物を酢酸エチルで抽出し(3×1l)、結合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂, CHCl₃からCHCl₃ : 酢酸エチル2:1の勾配)によって精製し、16(5.3mg, 68%)を得た。

【 数 3 】

Rf: 0.48 (CH₃CN:H₂O 7:3, RP-C18)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.73 (s, 1H), 5.43 (bs, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.54 (bs, 1H), 4.26 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 4.04 (d, *J*= 2.7 Hz 1H), 3.84 (bs, 1H), 3.80-3.64 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.22-3.06 (m, 5H), 2.49 (d, *J*= 18.6 Hz 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.45-1.33 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 1.00 (br d, *J*= 6.6 Hz 3H)

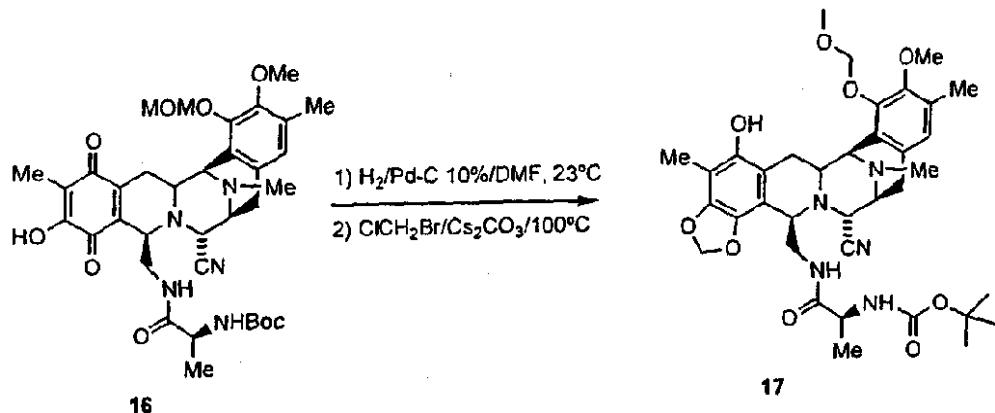
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 184.9, 180.9, 172.6, 154.7, 151.3, 149.1, 148.6, 144.7, 132.9, 131.3, 129.8, 124.5, 123.7, 117.3, 116.8, 99.1, 79.4, 59.8, 58.6, 57.7, 56.2, 55.6, 54.9, 54.5, 50.1, 41.6, 40.1, 28.0, 25.3, 24.4, 18.1, 15.7, 8.0.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₅H₄₅N₅O₉: 679.7. Found (M+H)⁺: 680.3.

【0164】

実施例 4

【化67】



DMF(221ml)中の化合物16(1.8g, 2.64mmol)の脱気溶液に対して、10%Pd/C(360mg)を加え、45分間H₂(霧圧)の下で攪拌した。反応物を、無水Cs₂CO₃(2.58g, 7.92mmol)を含むフラスコに対して、アルゴンの下でセライトで濾過した。次いで、プロモクロロメタン(3.40ml, 52.8mmol)を加え、チューブを密封し、2時間100℃で攪拌した。反応物を冷却し、セライトのパッドで濾過し、CH₂Cl₂で洗浄した。有機層を濃縮して乾燥し(硫酸ナトリウム)、褐色のオイルとして17を得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【数4】

Rf: 0.36 (hexane:ethyl acetate 1:5, SiO₂).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.68 (s, 1H), 6.05 (bs, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.40 (bs, 1H), 5.31-5.24 (m, 2H), 4.67 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 4.19 (d, *J*= 2.7 Hz, 1H), 4.07 (bs, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.64-2.96 (m, 5H), 2.65 (d, *J*= 18.3 Hz, 1H), 2.33 (s,

3H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 0.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

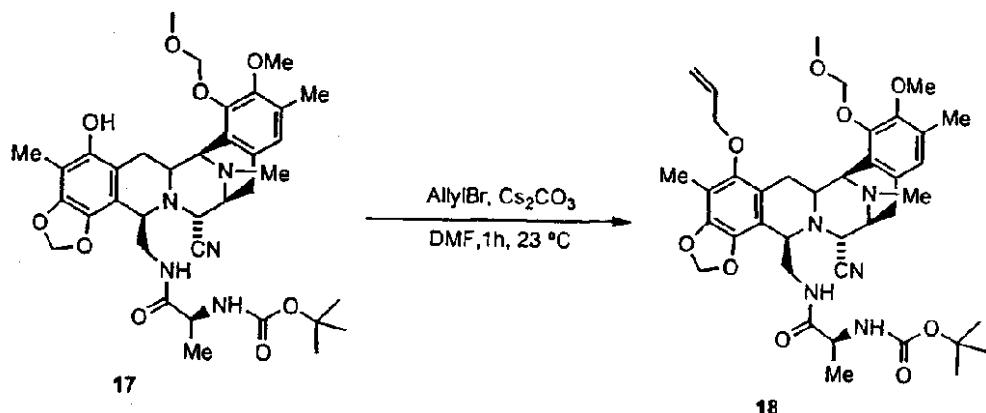
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 172.1, 162.6, 154.9, 149.1, 145.7, 135.9, 130.8, 130.7, 125.1, 123.1, 117.8, 100.8, 99.8, 76.6, 59.8, 59.2, 57.7, 57.0, 56.7, 55.8, 55.2, 49.5, 41.6, 40.1, 36.5, 31.9, 31.6, 29.7, 28.2, 26.3, 25.0, 22.6, 18.2, 15.8, 14.1, 8.8.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₈H₄₇N₅O₉: 693.34. Found (M+H)⁺: 694.3

【 0 1 6 5 】

実施例 5

【化 6 8】



DMF(13mL)中に17(1.83g, 2.65mmol)の溶液を含むフラスコに対して、Cs₂CO₃(2.6g, 7.97mmol)及びアルキルプロミド(1.15mL, 13.28mmol)を0℃で加えた。

生成した混合物を23 ℃で1時間攪拌した。反応物をセライトのパッドで濾過し、CH₂Cl₂で洗浄した。有機層を乾燥して乾燥した（硫酸ナトリウム）。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO₂、CHCl₃：酢酸エチル1:4）によって精製し、白色の固体として18(1.08mg, 56%)を得た。

【数5】

Rf: 0.36 (CHCl₃:ethyl acetate 1:3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.70 (s, 1H), 6.27-6.02 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.37 (dd, *J*₁= 1.01 Hz, *J*₂= 16.8 Hz, 1H), 5.40 (bs, 1H), 5.25 (dd, *J*₁= 1.0 Hz, *J*₂= 10.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.91 (bs, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.21 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.08 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.56-3.35 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.05-2.96 (dd, *J*₁= 8.1 Hz, *J*₂= 18 Hz, 1H), 2.63 (d, *J*= 18 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 0.94 (d, *J*= 6.6 Hz, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 172.0, 154.8, 148.8, 148.6, 148.4, 144.4, 138.8, 133.7, 130.9

130.3, 125.1, 124.0, 120.9, 117.8, 117.4, 112.8, 112.6, 101.1, 99.2, 73.9, 59.7, 59.3, 57.7

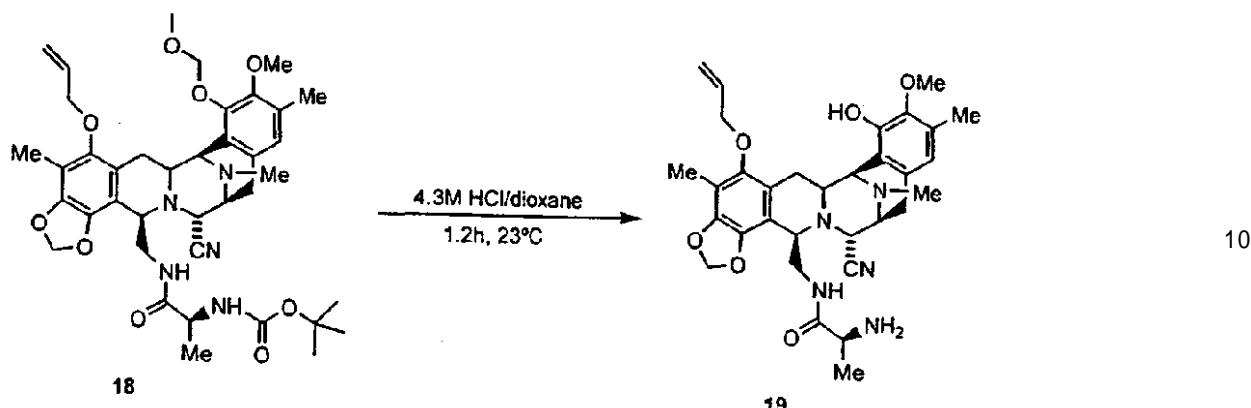
56.9, 56.8, 56.2, 55.2, 40.1, 34.6, 31.5, 28.1, 26.4, 25.1, 22.6, 18.5, 15.7, 14.0, 0.2

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{20}H_{21}N_3O_2$: 333.4. Found: 334.1, 333.1, 223.3, 183.5.

【0166】

実施例6

【化69】



ジオキサン(2ml)中の18(0.1g, 0.137mmol)の溶液に対して、4.2M HCl/ジオキサン(1.46ml)を加え、混合物を23℃で1.2時間攪拌した。反応を飽和水性二炭酸ナトリウム(60ml)で0℃で停止し、酢酸エチル(2×70ml)で抽出した。有機層を乾燥し(硫酸ナトリウム)、真空中で濃縮して、白色の固体として19(267mg, 95%)を得、それをさらに精製することなく後の反応で使用した。

【数6】

20

Rf: 0.17 (ethyl acetate:methanol 10:1, SiO₂)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.49 (s, 1H), 6.12-6.00 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.34 (dd, J= 1.0 Hz, J= 17.4 Hz, 1H), 5.25 (dd, J= 1.0 Hz, J= 10.2 Hz, 1H), 4.18-3.76 (m, 5H), 3.74 (s, 3H), 3.71-3.59 (m, 1H), 3.36-3.20 (m, 4H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.60 (d, J= 18.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 1H), 0.93 (d, J= 8.7 Hz, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 175.5, 148.4, 146.7, 144.4, 142.4, 138.9, 133.7, 131.3, 128.3, 120.8, 117.9, 117.4, 113.8, 112.4, 101.1, 74.2, 60.5, 59.1, 56.5, 56.1, 56.3, 56.0, 55.0, 50.5, 41.6, 39.5, 29.5, 26.4, 24.9, 21.1, 15.5, 9.33.

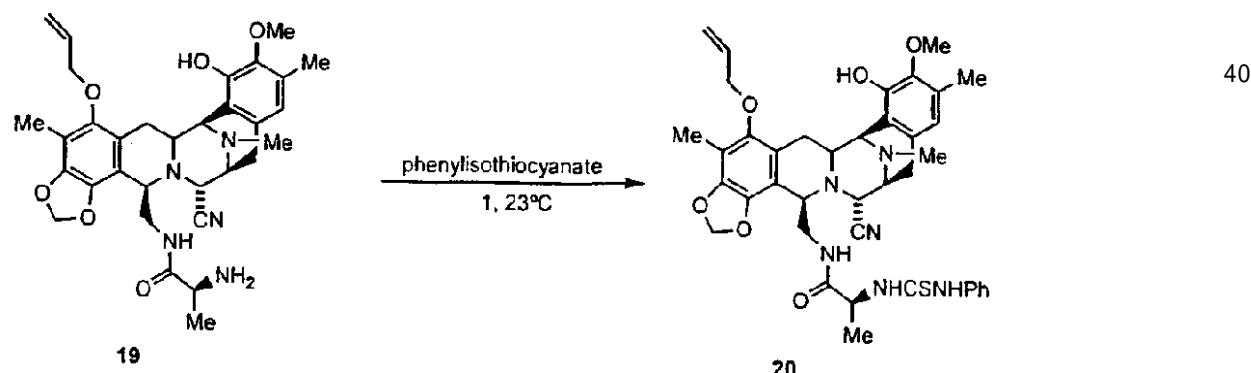
ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₂H₃₉N₅O₆: 589. Found (M+H)⁺: 590.

30

【0167】

実施例7

【化70】



CH₂Cl₂(1.5mmol)中の19(250mg, 0.42mmol)の溶液に対して、フェニルイソチオシアナート(0.3ml, 2.51mmol)を加え、混合物を23℃で1時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残

50

余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘキサンからヘキサン：酢酸エチル5:1の勾配)によって精製し、白色の固体として20(270mg, 87%)を得た。

【数7】

Rf: 0.56 (CHCl₃:ethyl acetate 1:4).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (bs, 1H), 7.45-6.97 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 6.08-6.00 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.40 (dd, *J*= 1.5 Hz, *J*= 17.1 Hz, 1H), 3.38 (bs, 1H), 5.23 (dd, *J*= 1.5 Hz, *J*= 10.5 Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.19-4.03 (m, 5H), 3.71 (s, 3H), 3.68-3.17 (m, 4H), 2.90 (dd, *J*= 7.8 Hz, *J*= 18.3 Hz, 1H), 2.57 (d, *J*= 18.3 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.90 (dd, *J*= 12.3 Hz, *J*= 16.5 Hz, 1H), 0.81 (d, *J*= 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 178.4, 171.6, 148.6, 146.8, 144.3, 142.7, 138.7, 136.2, 133.6, 130.7, 129.8, 126.6, 124.2, 124.1, 120.9, 120.5, 117.7, 117.4, 116.7, 112.6, 112.5, 101.0, 74.0, 60.6, 59.0, 57.0, 56.2, 56.1, 55.0, 53.3, 41.4, 39.7, 26.3, 24.8, 18.3, 15.5, 9.2.

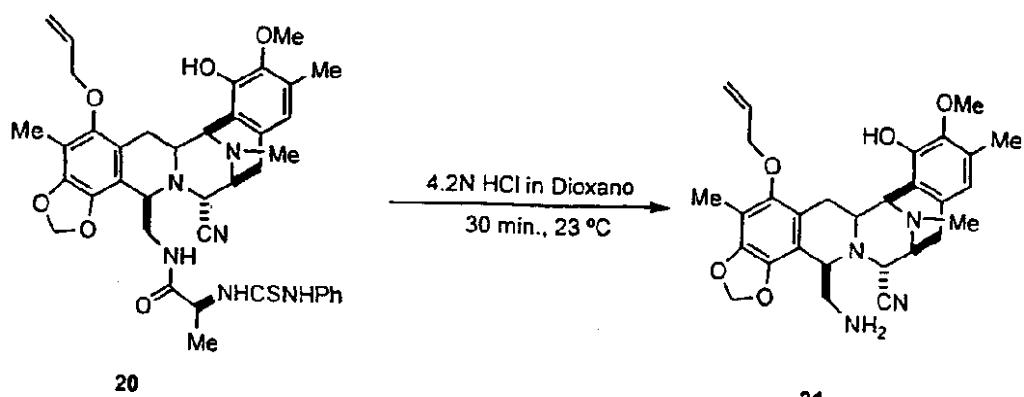
ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₉H₄₄N₆O₆S: 724.8 Found (M+H)⁺: 725.3.

10

[0 1 6 8]

寒施例 8

【化 7 1】



ジオキサン(1ml)中の20(270mg, 0.37mmol)の溶液に対して、4.2N HCl/ジオキサン(3.5ml)を加え、反応物を23℃で30分攪拌した。次いで、酢酸エチル(20ml)とH₂O(20ml)を加え、有機層を捨てた。水性相を飽和水性二炭酸ナトリウム(60ml)(pH=8)で0℃で塩基化し、次いでCH₂Cl₂(2×50ml)で抽出した。組み合わされた有機抽出物を乾燥し(硫酸ナトリウム)真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、酢酸エチル:メタノール5:1)によって精製し、白色の固体として化合物21(158mg, 82%)を得た。

【数8】

20

30

40

Rf: 0.3 (ethyl acetate:methanol 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.45 (s, 1H), 6.12-6.03 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.38 (dd, *J₁*= 1.2 Hz, *J₂*= 17.1 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J₁*= 1.2 Hz, *J₂*= 10.5 Hz, 1H), 4.23-4.09 (m, 4H), 3.98 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.36-3.02 (m, 5H), 2.72-2.71 (m, 2H), 2.48 (d, *J*= 18.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.85 (dd, *J₁*= 11.7 Hz, *J₂*= 15.6 Hz, 1H).

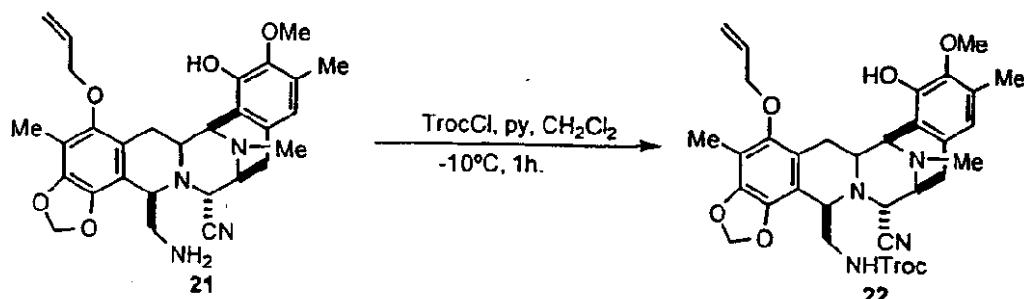
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 148.4, 146.7, 144.4, 142.8, 138.8, 133.8, 130.5, 128.8, 121.5, 120.8, 118.0, 117.5, 116.9, 113.6, 112.2, 101.1, 74.3, 60.7, 59.9, 58.8, 56.6, 56.5, 55.3, 44.2, 41.8, 29.7, 26.5, 25.7, 15.7, 9.4.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₂₉H₃₄N₄O₅: 518.3. Found (M+H)⁺: 519.2.

【 0 1 6 9 】

実施例 9

【 化 7 2 】



CH₂Cl₂ (6.13ml) 中の 21 (0.64g, 1.22mmol) の溶液に対して、ピリジン (0.104ml, 1.28mmol) と 2,2,2-トリクロロエチルクロロホルマート (0.177ml, 1.28mmol) を -10°C で加えた。混合物をこの温度で 1 時間攪拌し、次いで反応を 0.1N HCl (10ml) の添加により停止し、CH₂Cl₂ (2 × 10ml) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン : �酢酸エチル 2:1) によって精製し、白色の泡状の固体として 22 (0.84g, 98%) を得た。

【 数 9 】

Rf: 0.57 (ethyl acetate:methanol 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.50 (s, 1H), 6.10-6.00 (m, 1H), 6.94 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.87 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.73 (bs, 1H), 5.37 (dq, J₁= 1.5 Hz, J₂= 17.1 Hz, 1H), 5.26 (dq, J₁= 1.8 Hz, J₂= 10.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J= 12 Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 4H), 4.19 (d, J= 12 Hz, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.37-3.18 (m, 5H), 3.04 (dd, J₁= 8.1 Hz, J₂= 18 Hz, 1H), 2.63 (d, J= 18 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.85 (dd, J₁= 12.3 Hz, J₂= 15.9 Hz, 1H).

10

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.3, 148.5, 146.7, 144.5, 142.8, 139.0, 133.8, 130.7, 128.7, 121.3, 120.8, 117.8, 117.7, 116.8, 112.7, 101.2, 77.2, 74.3, 60.7, 59.9, 57.0, 56.4, 55.3, 43.3, 41.7, 31.6, 26.4, 25.3, 22.6, 15.9, 14.1, 9.4.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₂H₃₅Cl₃N₄O₇: 694.17. Found (M+H)⁺: 695.2.

【0 1 7 0】

実施例 1 0

【化 7 3】

20



30

CH₃CN(2.33ml)中の22(0.32g, 0.46mmol)の溶液に対して、ジイソプロピルエチルアミン(1.62ml, 9.34mmol)、プロモメチルエーテル(0.57ml, 7.0mmol)、及びジメチルアミノピリジン(6mg, 0.046mmol)を0℃で加えた。混合物を30℃で10時間加熱した。次いで反応物をジクロロメタン(30ml)で希釈し、pH=5(10ml)でHClの水溶液に注いだ。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去して残余物を得、フラッシュカラムクロマトグラフィー-(SiO₂、ヘキサン:酢酸エチル2:1)によって精製し、白色の泡状の固体として23(0.304g, 88%)を得た。

【数 1 0】

Rf: 0.62 (hexane:ethyl acetate 1:3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.73 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.94 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.88 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.39 (dq, J₁= 1.5 Hz, J₂= 17.1 Hz, 1H), 5.26 (dq, J₁= 1.8 Hz, J₂= 10.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.61 (d, J= 12 Hz, 1H), 4.55 (t, J= 6.6 Hz, 1H), 4.25 (d, J= 12 Hz, 1H), 4.22-4.11 (m, 4H), 4.03 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.38-3.21 (m, 5H), 3.05 (dd, J₁= 8.1 Hz, J₂= 18 Hz, 1H), 2.65 (d, J= 18 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.79 (dd, J₁= 12.3 Hz, J₂= 15.9 Hz, 1H);

10

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.3, 148.6, 148.4, 144.5, 139.0, 133.6, 130.6, 130.1, 125.07, 124.7, 124.0, 121.1, 117.7, 112.6, 101.2, 99.2, 77.2, 74.4, 74.1, 59.8, 59.8, 57.7, 57.0, 56.8, 56.68, 55.3, 43.2, 41.5, 26.4, 25.2, 15.9, 9.3.

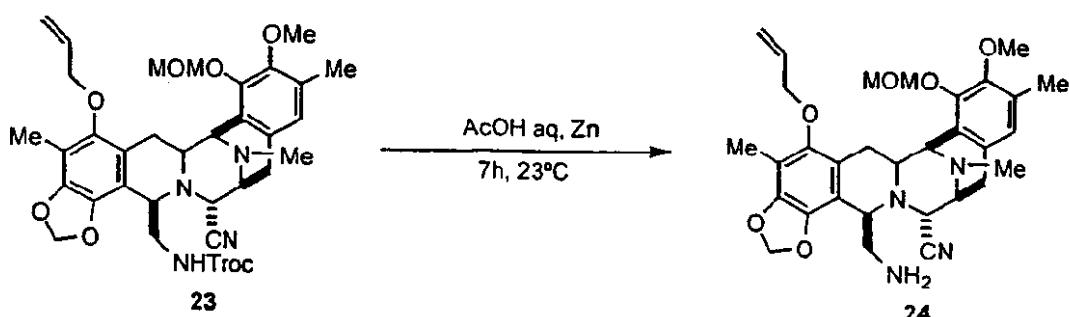
ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₄H₃₉Cl₃N₄O₈: 738.20. Found (M+H)⁺: 739.0.

【0 1 7 1】

実施例 1 1

【化 7 4】

20



30

90%水性酢酸(4ml)中の23(0.304g, 0.41mmol)の懸濁液に対して、粉状亜鉛(0.2g, 6.17mmol)を加え、反応物を23で7時間攪拌した。混合物をセライトのパッドで濾過し、それをCH₂Cl₂で洗浄した。有機層を、二炭酸ナトリウムの水性飽和溶液(pH=9)(15ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、白色の固体として24(0.191g, 83%)を得た。

【数 1 1】

Rf: 0.3 (ethyl acetate:methanol 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.68 (s, 1H), 6.09 (m, 1H), 5.90 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.83 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.39 (dq, *J*₁= 1.5 Hz, *J*₂= 17.1 Hz, 1H), 5.25 (dq, *J*₁= 1.5 Hz, *J*₂= 10.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.22-4.09 (m, 3H), 3.98 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.37-3.17 (m, 3H), 3.07 (dd, *J*₁= 8.1 Hz, *J*₂= 18 Hz, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.48 (d, *J*= 18 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (dd, *J*₁= 12.3 Hz, *J*₂= 15.9 Hz, 1H)

10

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 148.5, 148.2, 144.3, 138.7, 133.7, 130.7, 129.9, 125.0, 123.9, 121.3, 117.9, 117.5, 113.6, 112.0, 101.0, 99.2, 74.0, 59.8, 59.7, 58.8, 57.6, 57.0, 56.2, 55.2, 44.2, 41.5, 31.5, 26.4, 25.6, 22.5, 16.7, 14.0, 9.2.

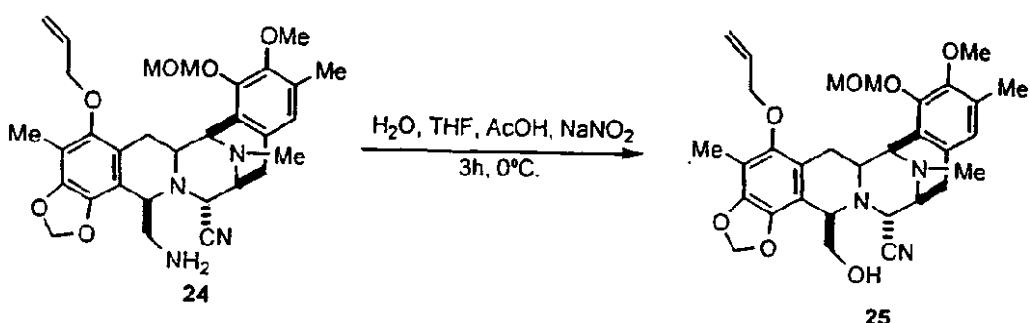
ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₁H₃₈N₄O₆: 562.66. Found (M+H)⁺: 563.1.

【0 1 7 2】

実施例 1 2

【化 7 5】

20



30

H₂O(0.7mmol)とTHF(0.7mmol)中の24(20mg, 0.035mmol)の溶液に対して、NaNO₂(12mg, 0.17mmol)と90%水性AcOH(0.06ml)を0℃で加え、混合物を0℃で3時間攪拌した。CH₂Cl₂(5ml)で希釈した後、有機層を水(1ml)で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン：酢酸エチル2:1)によって精製し、白色の固体として25(9.8mg, 50%)を得た。

【数 1 2】

Rf: 0.34 (hexane:ethyl acetate 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.71 (s, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.92 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.87 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.42 (dq, J₁= 1.5 Hz, J₂= 17.1 Hz, 1H), 5.28 (dq, J₁= 1.5 Hz, J₂= 10.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.26-4.09 (m, 3H), 4.05 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 3.97 (t, J= 3.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67-3.32 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.24 (dd, J₁= 2.7 Hz, J₂= 15.9 Hz, 1H), 3.12 (dd, J₁= 8.1 Hz, J₂= 18.0 Hz, 1H), 2.51 (d, J= 18 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.83 (dd, J₁= 12.3 Hz, J₂= 15.9 Hz, 1H)

10

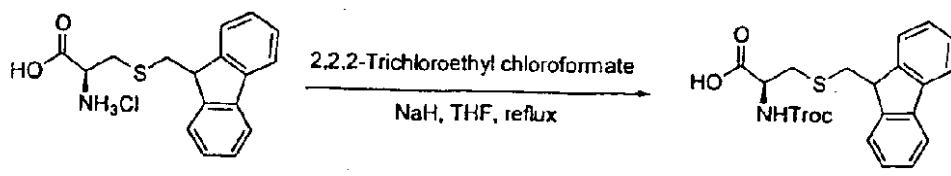
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 148.7, 148.4, 138.9, 133.7, 131.1, 129.4, 125.1, 123.9, 120.7, 117.6, 117.5, 113.2, 112.3, 101.1, 99.2, 74.0, 63.2, 59.8, 59.7, 57.9, 57.7, 57.0, 56.5, 55.2, 41.6, 29.6, 26.1, 25.6, 22.6, 15.7, 9.2.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₁H₃₇N₃O₇: 563.64. Found (M+H)⁺: 564.1.

【 0 1 7 3 】

実施例 1 3

【 化 7 6 】



20

開始材料(2.0g, 5.90mmol)を、23でTHF(40ml)中の水酸化ナトリウム(354mg, 8.86mmol)の懸濁液に加え、引き続き懸濁物を23でアリルクロロホルマート(1.135ml, 8.25mmol)で処理し、次いで3時間還流した。懸濁物を冷却し、濾過し、固体を酢酸エチル(100ml)で洗浄し、濾過物を濃縮した。油性の粗物をヘキサン(100ml)でのばし、4で一晩維持した。その後溶媒を捨て、明黄色のスラリーをCH₂Cl₂(20ml)で処理し、ヘキサン(100ml)で沈降した。10分後、溶媒を再び捨てた。白色の固体が現れるまで操作を繰り返した。白色の固体を濾過し、乾燥して、白色の固体として化合物29(1.80g, 65%)を得た。

30

【 数 1 3 】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J= 6.9 Hz, 2H), 7.33 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 7.30 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 5.71 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.11 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 3.17 (dd, J= 6.0 Hz, J= 2.7 Hz, 2H), 3.20 (dd, J= 5.4 Hz, J= 2.1 Hz, 2H).

40

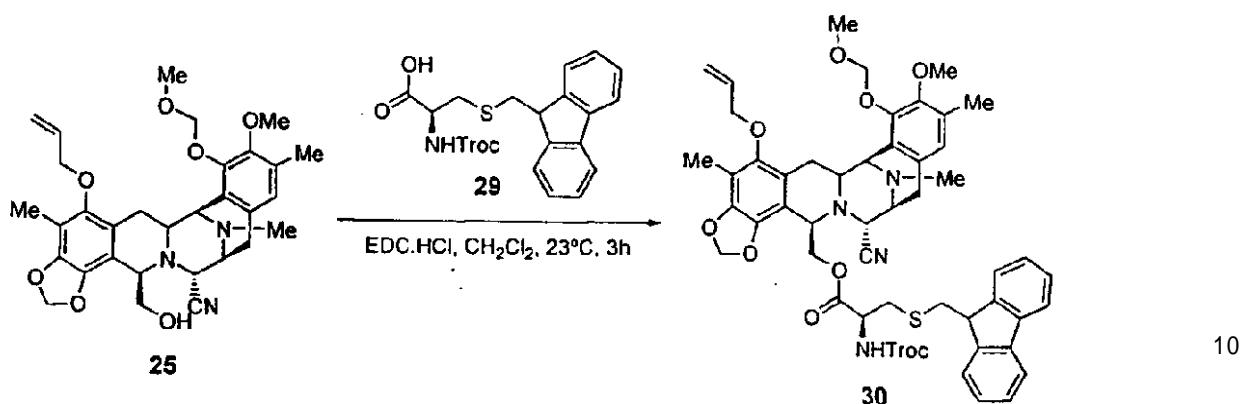
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.6, 152.7, 144.0, 139.7, 137.8, 126.0, 125.6, 123.4, 118.3, 73.4, 52.4, 45.5, 35.8, 33.7.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₂₀H₁₈Cl₃NO₄S: 474.8. Found (M+Na)⁺: 497.8

【 0 1 7 4 】

実施例 1 4

【 化 7 7 】



化合物25(585mg, 1.03mmol)と化合物29(1.47mg, 3.11mmol)の混合物を、無水トルエン(3×10ml)で共沸した。無水CH₂Cl₂(40ml)中の25と29の溶液に対して、23度でDMAP(633mg, 5.18mmol)とEDC·HCl(994mg, 5.18mmol)を加えた。反応混合物を23度で3時間攪拌した。混合物を二炭酸ナトリウム(50ml)の飽和水溶液で分配し、層を分離した。水性相をCH₂Cl₂(50ml)で洗浄した。組み合わされた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1:3)によって精製し、パール状のクリーム黄色の固体として30(1.00g, 95%)を得た。

【数14】

20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.92 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.79 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.29 (dq, J= 10.3 Hz, J= 1.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.73 (d, J= 11.9 Hz, 1H), 4.66 (d, J= 11.9 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.36-3.96 (m, 9H), 3.89 (t, J= 6.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.94 (m, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.83 (dd, J= 16.0 Hz, J= 11.9 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.7, 154.0, 148.8, 148.4, 145.7, 144.5, 140.9, 139.0, 133.7, 130.9, 130.6, 127.6, 127.0, 124.8, 124.6, 124.1, 120.8, 119.9, 118.2, 117.7, 117.3, 112.7, 112.1, 101.3, 99.2, 74.7, 73.9, 64.4, 59.8, 57.7, 57.0, 56.8, 55.4, 53.3, 46.7, 41.4, 36.5, 34.7, 31.5, 26.4, 24.9, 22.6, 15.7, 14.0, 9.1.

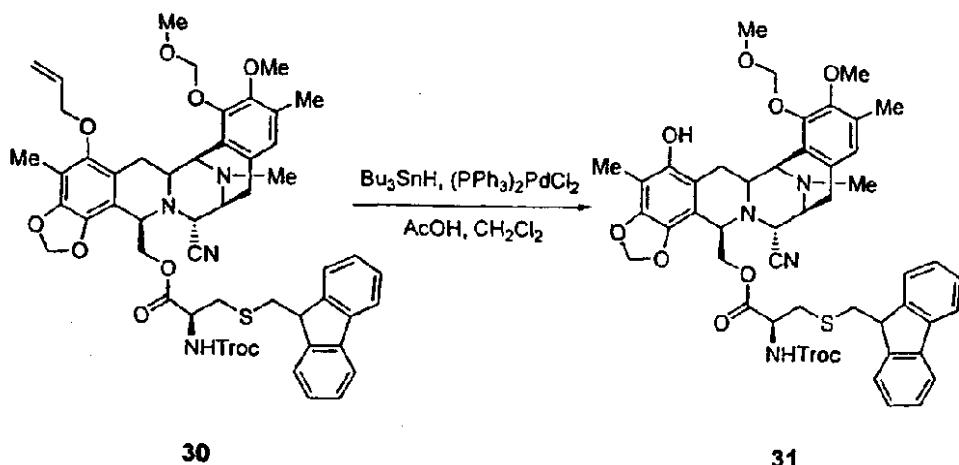
30

ESI-MS m/z: Calcd.. for C₅₁H₅₃Cl₃N₄O₁₀S: 1020.4. Found (M+H)⁺: 1021.2

【0175】

実施例15

【化78】



30(845mg, 0.82mmol)の溶液に対して、無水CH₂Cl₂(20ml)中の酢酸(500mg, 8.28mmol)と(PPh₃)₂PdCl₂(29mg, 0.04mmol)を23℃で加え、滴下してBu₃SnH(650mg, 2.23mmol)を加えた。反応混合物をこの温度で15分攪拌し、気泡を生じさせた。粗物を水(50ml)で停止し、CH₂Cl₂(3×50ml)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。粗物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサンで1:5から1:3の勾配)によつて精製し、パール状のクリーム黄色固体として化合物31(730mg, 90%)を得た。

【数15】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.36 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 5.32 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 5.20 (d, J= 9.0, 1H), 4.75 (d, J= 12.0 Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.48 (d, J= 11.9 Hz, 1H), 4.08 (m, 4H), 3.89 (m, 1H), 3.86, (t, J= 6.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 4H), 2.67 (s, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.51 (dd, J= 14.3 Hz, J= 4.5 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.83 (m, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.2, 152.5, 148.1, 146.2, 144.4, 144.3, 143.3, 139.6, 134.6, 129.7, 129.6, 126.2, 125.6, 123.4, 123.3, 121.6, 118.5, 116.3, 110.7, 110.2, 105.1, 99.4, 98.5, 75.2, 73.3, 61.7, 58.4, 57.9, 56.3, 56.1, 55.1, 54.7, 53.9, 51.9, 45.2, 40.1, 35.6, 33.3, 24.8, 23.3., 14.5, 7.3.

ESI-MS m/z: Calcd.. for C₄₈H₄₉Cl₃N₄O₁₀S: 980.3. Found (M+H)⁺: 981.2

【0176】

実施例 16

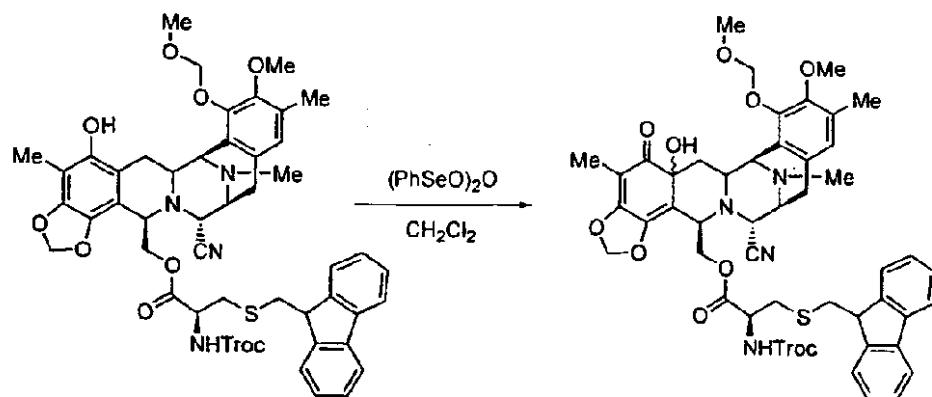
【化79】

10

20

30

40

**31****32**

-10 で無水CH₂Cl₂(15ml)中の31(310mg, 0.32mmol)の溶液に対して、カニューレを介して無水CH₂Cl₂(7ml)中のベンゼンセレニックアンヒドリド70%(165mg, 0.32mmol)の溶液を加え、温度を-10 に維持した。反応混合物を-10 で5 分攪拌した。二炭酸ナトリウムの飽和溶液(30ml)をこの温度で加えた。水性相をさらなるCH₂Cl₂(40ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。粗物をフラッシュカラムクロマトグラフイー(酢酸エチル / ヘキサンで1:5から1:1の勾配)によって精製し、パール状のクリーム黄色の固体として、且つ二つのアイソマーの混合物(65:35)として32(287mg, 91%, HPLC:91.3%)を得、それを次の工程で使用した。

【数16】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (Mixture of isomers) 7.76 (m, 4H), 7.65 (m, 4H), 7.39 (m, 4H), 7.29 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.79-5.63 (m, 6H), 5.09 (s, 1H), 5.02 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 4.99 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 4.80-4.63 (m, 6H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.38 (d, J= 12.8 Hz, J= 7.5 Hz, 1H), 4.27 (dd, J= 12.8 Hz, J= 7.5 Hz, 1H), 4.16-3.90 (m, 10H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.33-2.83 (m, 14H), 2.45-2.18 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.17 (s, 6H), 1.77 (s, 6H), 1.67 (m, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (Mixture of isomers) 168.6, 168.4, 158.6, 154.8, 152.8, 152.5, 147.3, 147.2, 146.8, 144.1, 144.0, 140.8, 139.7, 137.1, 129.8, 129.3, 128.4, 128.7, 126.5, 125.5, 123.7, 123.6, 123.5, 123.4, 122.2, 121.3, 118.3, 115.8, 115.5, 110.2, 106.9, 103.5, 103.2, 100.1, 99.6, 97.9, 97.7, 93.8, 73.4, 70.9, 69.2, 64.9, 62.5, 59.3, 58.9, 58.4, 56.7, 56.3, 56.2, 55.4, 55.2, 55.1, 54.9, 54.7, 54.3, 54.1, 53.8, 52.8, 45.5, 40.5, 40.0, 39.8, 35.8, 35.5, 33.9, 33.7, 30.1, 28.8, 24.2, 24.1, 21.2, 14.5, 14.4, 12.7, 6.0, 5.7.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₄₈H₄₉Cl₃N₄O₁₁S: 996.3. Found (M+H)⁺: 997.2

【0177】

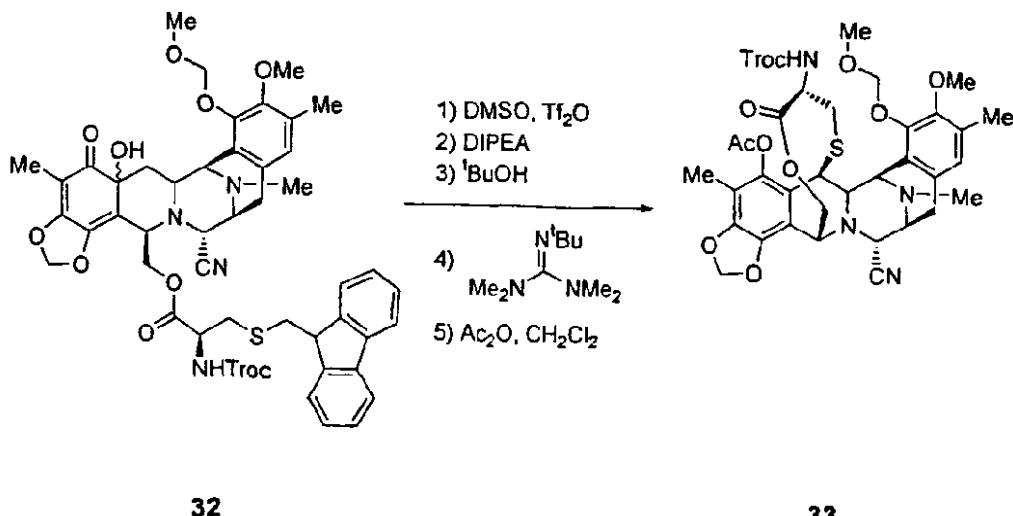
実施例 17

【化80】

20

30

40



反応フラスコを二回熱処理し、数回真空 / アルゴンバージ処理し、反応のためアルゴン雰囲気に維持した。無水CH₂Cl₂(4.5ml)中のDMSO(39.1ml, 0.55mmol, 5当量)の溶液に対して、-78℃でトリフリックアンヒドリド(37.3ml, 0.22mmol, 2当量)を滴下して加えた。反応混合物を-78℃で20分攪拌し、次いで-78℃で無水CH₂Cl₂(主な添加のため1ml、及び洗浄のため0.5ml)中の32(110mg, 0.11mmol, HPLC:91.3%)の溶液をカニューレを介して加えた。添加の間、温度を両フラスコで-78℃に維持し、発色が黄色から褐色に変化した。反応混合物を-40℃で35分攪拌した。この期間の間、溶液は黄色から暗緑色になった。この後、^tPr₂NEt(153ml, 0.88mmol, 8当量)を滴下して加え、反応混合物を0℃で45分維持し、溶液の発色はこの間で褐色となった。次いで、^t-ブタノール(41.6ml, 0.44mmol, 4当量)と2-^tブチル-1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(132.8ml, 0.77mmol, 7当量)を滴下して加え、反応混合物を23℃で40分攪拌した。この後、酢酸無水物(104.3ml, 1.10mmol, 10当量)を滴下して加え、反応混合物を23℃でさらに1時間維持した。次いで反応混合物をCH₂Cl₂(20ml)で希釈し、NH₄Clの水性飽和溶液(50ml)、二炭酸ナトリウム(50ml)及び塩化ナトリウム(50ml)で洗浄した。組み合わされた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液：酢酸エチル / ヘキサンで1:3から1:2の勾配)によって精製し、パール状の黄色の固体として化合物33(54mg, 58%)を得た。

【数17】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.85 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.20 (d, J= 5.8 Hz, 1H), 5.14 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.82 (d, J= 12.2, 1H), 4.63 (d, J= 12.0 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.35-4.17 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.03 (s, 3H).

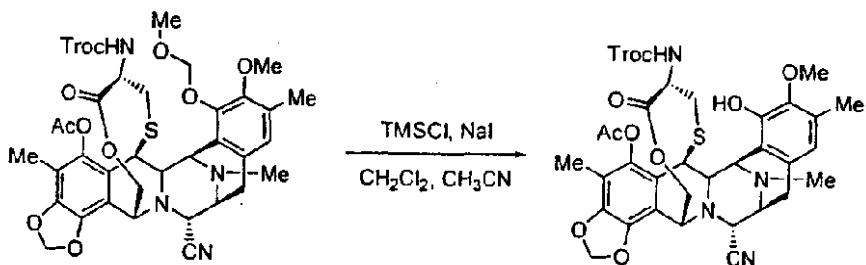
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.5, 167.2, 152.7, 148.1, 147.1, 144.5, 139.6, 139.1, 130.5, 129.0, 123.7, 123.5, 123.3, 118.8, 116.5, 112.1, 100.6, 97.8, 73.3, 60.5, 59.4, 59.2, 58.3, 57.6, 57.4, 56.1, 53.3, 53.1, 40.6, 40.0, 31.0, 22.2, 18.9, 14.4, 8.1.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₆H₃₉Cl₃N₄O₁₁S: 842.1. Found (M+H)⁺: 843.1

【0178】

実施例18

【化81】



33

34

10

無水ジクロロメタン(1.2ml)とHPLCグレードのアセトニトリル(1.2ml)中の33(12mg, 0.014mmol)の溶液に対して23 度、ヨウ化ナトリウム(21mg, 0.14mmol)と新たに蒸留された(大気圧で水酸化カルシウムで)トリメチルシリルクロリド(15.4mg, 0.14mmol)を加えた。反応混合物をオレンジ色となった。15分後、溶液をジクロロメタン(10ml)で希釈し、新しい $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 × 10ml)の水性飽和溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。パール状の黄色の固体として化合物34(13mg, 定量的)を得、それをさらに精製することなく使用した。

【数18】

20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.85 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.27 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 12.2, 1H), 4.63 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.27 (bs, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03

(s, 3H).

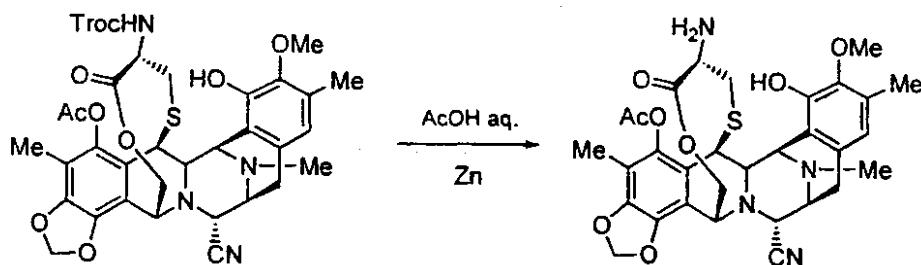
ESI-MS m/z: Calcd.. for C₃₄H₃₅N₄O₁₀S: 798.1. Found (M+H)⁺: 799.1

30

[0 1 7 9]

寒施例 1 9

【化 8 2】



34

35

40

酢酸 / H₂O の混合物(90:10, 1ml)中の34(13mg, 0.016mmol)の溶液に対して、23 で粉状亜鉛(5.3mg, 0.08mmol)を加えた。反応混合物を70 で6 時間加熱した。この後、23 に冷却し、CH₂Cl₂(20ml)で希釈し、二炭酸ナトリウムの水性飽和溶液(15ml)とEt₃Nの水溶液(15ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残余物をシリカ-NH₂でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液：酢酸エチル / ヘキサンの0:100か

ら50:50の勾配)によって精製し、パール状の黄色の固体として化合物35(6.8mg, 二工程について77%)を得た。

【数19】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.51 (s, 1H), 6.03 (dd, *J*= 1.3 Hz, *J*= 26.5 Hz, 2H), 5.75 (bs, 1H), 5.02 (d, *J*= 11.6 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.18 (d, *J*= 2.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J*= 1.9 Hz, *J*= 11.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.26 (t, *J*= 6.4 Hz, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

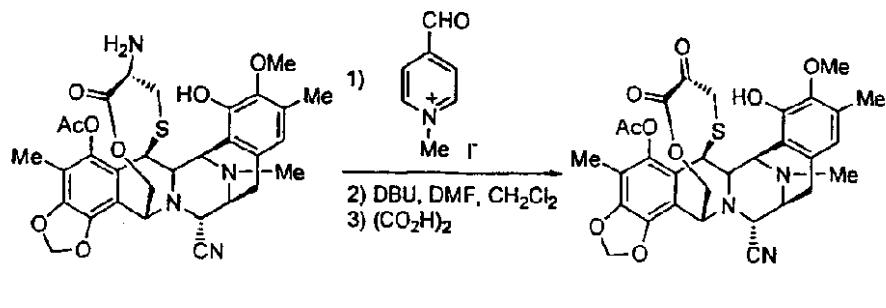
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.1, 168.4, 147.8, 145.4, 142.9, 140.8, 140.1, 131.7, 130.2, 129.1, 128.3, 120.4, 118.3, 117.9, 113.8, 111.7, 101.7, 61.2, 59.8, 59.2, 58.9, 54.4, 53.8, 54.4, 41.3, 41.5, 34.1, 23.6, 20.3, 15.5, 9.4.

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{31}H_{34}N_4O_8S$: 622.7. Found $(M+H)^+$: 623.2.

【 0 1 8 0 】

实施例 20

【化 8 3】



無水DMF(5.8mL)中のN-メチルピリジン-4-カルボキサルデヒドイオダイド(378mg, 1.5mmol)の溶液を無水トルエンで処理し、トルエンとの共沸除去により水の量を除去した。無水CH₂Cl₂(CaH₂, 7.2mLで蒸留)中の無水トルエン(210mL)で事前に処理された35(134mg, 0.21mmol)の溶液を、このオレンジ色の溶液に対してカニューレで23℃で加えた。反応混合物を23℃で4時間攪拌した。この後、DBU(32.2mL)

L , 0.21mmol)を23℃で滴下して加え、それを23℃で15分攪拌した。シュウ酸(5.8mL)の新たな水性飽和溶液を反応混合物に加え、23℃で30分攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、 NaHCO_3 を少しずつ加え、引き続き NaHCO_3 の水性飽和溶液を加えた。混合物を Et_2O で抽出した。 K_2CO_3 を水性相に加え、それを Et_2O で抽出した。組み合わされた有機層を MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。粗物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(AcOEt /ヘキサンの1/3から1/1の勾配)によって精製し、パール状の黄色の固体として化合物36(77mg, 57%)を得た。

【数20】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.48 (s, 1H), 6.11 (d, J= 1.3 Hz, 1H), 6.02 (d, J= 1.3 Hz, 1H), 5.70 (bs, 1H), 5.09 (d, J= 11.3 Hz, 1H), 4.66 (bs, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.27 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 4.21 (d, J= 10.5 Hz, 1H), 4.16 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 3.42 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 2.88-2.54 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 186.7, 168.5, 160.5, 147.1, 146.4, 142.9, 141.6, 140.7, 130.4, 129.8, 121.7 (2C), 120.0, 117.8, 117.1, 113.5, 102.2, 61.7, 61.4, 60.3, 59.8, 58.9, 54.6, 41.6, 36.9, 29.7, 24.1, 20.3, 15.8, 14.1, 9.6.

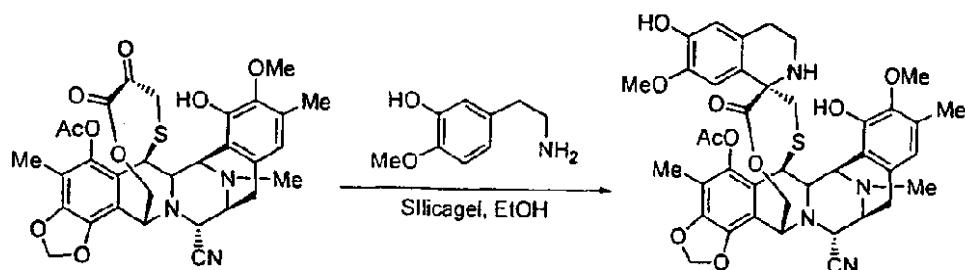
10

ESI-MS m/z: Calcd.. for C₃₁H₃₁N₃O₉S: 621.7. Found (M+H)⁺: 622.2.

【 0 1 8 1 】

実施例 2 1

【 化 8 4 】



20

エタノール(2.5ml)中の36(49mg, 0.08mmol)と2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチルアミン(46.2mg, 0.27mmol)の溶液に対して、23℃でシリカゲルを加えた。反応混合物を23℃で14時間攪拌した。それをヘキサンで希釈し、クロマトグラフィーのカラムに注ぎ(酢酸エチル/ヘキサンの1/3から1/1の勾配)、パール状の黄色の固体としてEt-770(55mg, 90%)を得た。

30

【 数 2 1 】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.60 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.02 (d, J= 11.4 Hz, 1H), 4.57 (bs, 1H), 4.32 (bs, 1H), 4.28 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 4.18 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, J= 2.1 Hz, J= 11.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.50 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.10 (ddd, J= 4.0 Hz, J= 10.0 Hz, J= 11.0 Hz, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.04 (s, 3H).

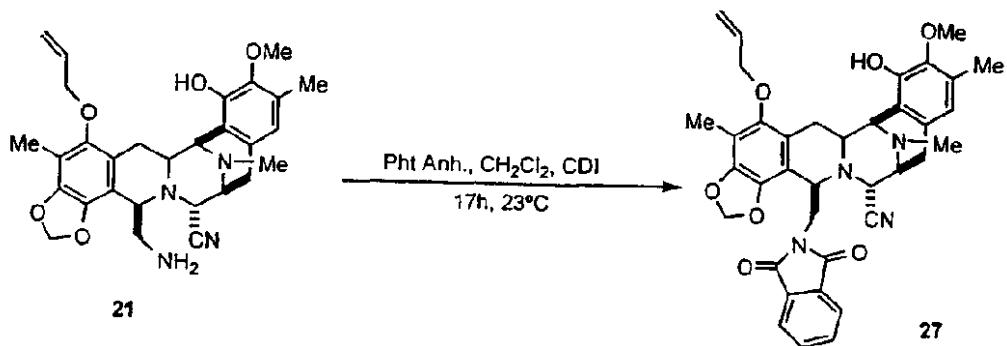
40

ESI-MS m/z: Calcd.. for C₄₀H₄₂N₄O₁₀S: 770.7. Found (M+H)⁺: 771.2

【 0 1 8 2 】

実施例 2 2

【 化 8 5 】



10

CH_2Cl_2 (0.8ml) 中の 21(22mg, 0.042mmol) の溶液に対して、フタル酸無水物(6.44mg, 0.042mmol)を加え、反応混合物を23で2時間攪拌した。次いでカルボニルジイミダゾール(1mg, 0.006mmol)を加え、混合物を23で7時間攪拌した。次いでカルボニルジイミダゾール(5.86mg, 0.035ml)を加え、反応物を23でさらに17時間攪拌した。溶液を CH_2Cl_2 (15ml)で希釈し、0.1N HCl(15ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッショナルカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘキサン/酢酸エチル2:1)によって精製し、白色の固体として27(26.4mg, 96%)を得た。

【数22】

Rf: 0.58 (ethyl acetate).

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.73–7.64 (m, 4H), 6.40 (s, 1H), 6.12–6.01 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.58 (d, $J= 1.5$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J_1= 1.8$ Hz, $J_2= 17.4$ Hz), 5.23 (dd, $J_1= 1.8$ Hz, $J_2= 10.5$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J= 1.5$ Hz, 1H), 4.22–4.15 (m, 3H), 4.08 (d, $J= 1.8$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59–3.55 (m 2H), 3.35 (d, $J= 8.1$ Hz, 1H), 3.27–3.16 (m, 2H), 3.05 (dd, $J_1= 8.1$ Hz, $J_2= 18.3$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J= 18.0$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.80 (dd, $J_1= 11.4$ Hz, $J_2= 15$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 167.7, 148.9, 146.4, 144.2, 142.6, 139.5, 134.0, 133.5, 132.0, 131.0, 128.3, 123.0, 121.3, 120.9, 118.1, 117.5, 116.8, 113.6, 112.4, 100.8, 74.5, 60.6, 60.5, 57.7, 56.6, 55.6, 55.5, 42.3, 41.7, 26.6, 25.5, 15.9, 9.46.

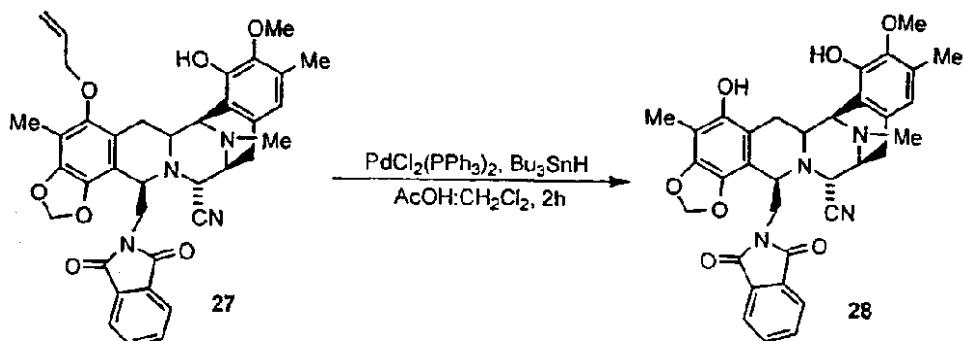
30

ESI-MS m/z: Calcd. for $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_7$: 648.79. Found ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 649.3.

【0183】

実施例 2 3

【化86】



40

CH_2Cl_2 (11ml) 中の 27(26mg, 0.041mmol) の溶液に対して、酢酸(11ml)、 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (2.36ng)、及び Bu_3SnH (28ml, 0.10mmol)を23で加えた。この温度で2時間攪拌した後、反応

50

物をフラッシュカラム(SiO_2 、ヘキサンからヘキサン：酢酸エチル2:1の勾配)のパッドに注ぎ、白色の固体として28(24.7mg, 99%)を得た。

【数23】

Rf: 0.33 (hexane:ethyl acetate 2:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.75-7.70 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.82 (bs, 1H), 5.50 (d, $J= 1.5$ Hz, 1H), 5.0 (d, $J= 1.5$ Hz, 1H), 4.45 (bs, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 4.10-4.09 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.98 (d, $J= 14.4$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J= 18.3$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.85 (dd, $J_1= 12$ Hz, $J_2= 15.3$ Hz);

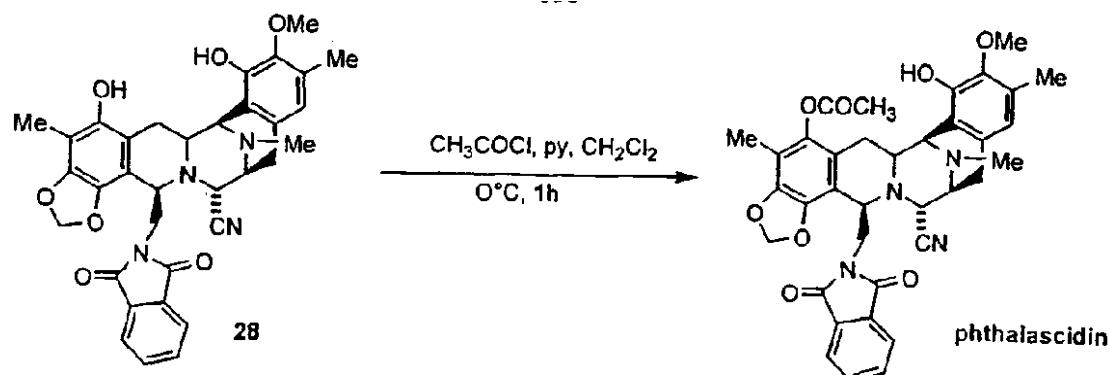
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 167.8, 146.4, 145.1, 143.9, 142.7, 137.1, 133.5, 131.9, 130.8, 128.4, 122.9, 120.8, 118.0, 116.8, 114.0, 113.4, 106.4, 100.4, 60.6, 60.5, 57.8, 56.6, 55.5, 55.2, 42.6, 41.5, 25.6, 25.5, 15.8, 8.9.

ESI-MS m/z: Calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_7$: 608.6. Found ($\text{M}+\text{H})^+$: 609.2.

【0184】

実施例24

【化87】



CH_2Cl_2 中の28(357mg, 0.058mmol)の溶液に対して、アセチルクロリド(41.58ml, 0.58mmol)とピリジン(47.3ml, 0.58ml)を0℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (15ml)で希釈し、0.1N HCl(15ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(RP-18、 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O} 60:40$)によって精製し、白色の固体としてフタラシジン(354mg, 94%)を得た。

【数24】

10

20

30

Rf: 0.37 (CH₃CN:H₂O 7:3, RP-18).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.72–7.68 (m, 2H), 7.67–7.63 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.69 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.64 (d, J= 1.2Hz, 1H), 5.30 (bs, 1H), 4.25–4.21 (m, 2H), 4.02 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 3.64–3.62 (m, 5H), 3.33 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 3.21–3.16 (m, 1H), 3.02 (dd, J₁= 8.1 Hz, J₂= 18 Hz, 1H), 2.76 (dd, J₁= 1.8 Hz, J₂= 15.6 Hz, 1H), 2.63 (d, J= 17.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 1.73 (dd, J₁= 12.0 Hz, J₂= 15.3 Hz, 1H))

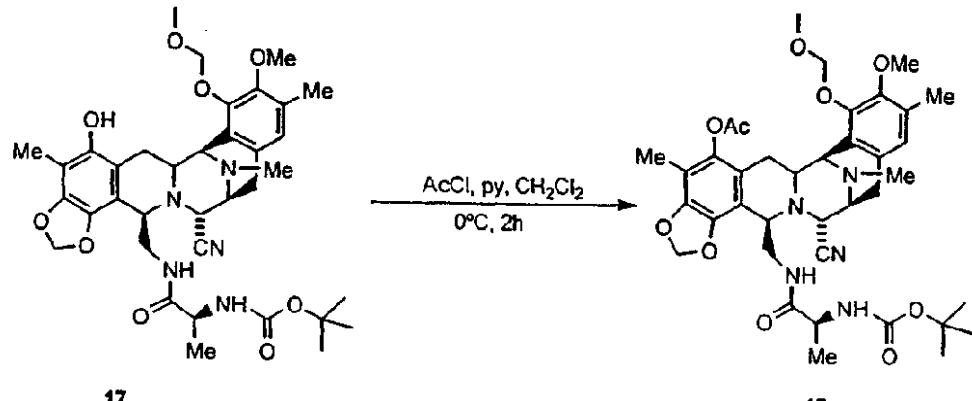
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.5, 167.6, 146.2, 144.2, 142.5, 141.0, 140.5, 133.4, 131.8, 130.7, 128.2, 120.9, 120.8, 117.9, 116.4, 113.6, 101.1, 60.4, 60.0, 57.0, 56.3, 55.6, 55.4, 41.6, 41.5, 26.5, 25.2, 20.2, 15.7, 9.4.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₆H₃₄N₄O₈: 650. Found (M+H)⁺: 651.2.

【 0 1 8 5 】

実施例 2 5

【 化 8 8 】



CH₂Cl₂ (2ml) 中の 17 (300mg, 0.432mmol) の溶液に対して、アセチルクロリド (30.7ml, 0.432mmol) とピリジン (34.9ml, 0.432mmol) を 0℃ で加えた。反応混合物をこの温度で 2 時間攪拌し、次いで溶液を CH₂Cl₂ (15ml) で希釈し、0.1N HCl (15ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去し、白色の固体として 42 (318mg, 100%)を得、それをさらに精製することなく後の反応で使用した。

【 数 2 5 】

Rf: 0.5 (ethyl acetate:methanol 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.66 (s, 1H), 5.93 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.83 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.42 (t, *J*= 6.6 Hz, 1H), 5.07 (d, *J*= 5.7 Hz, 1H), 4.98 (d, *J*= 5.7 Hz, 1H), 4.16 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 4.11 (d, *J*= 2.7 Hz, 1H), 3.98 (bs, 1H), 3.73-3.61 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.33 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.75-2.70 (d, *J*= 16.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.70 (dd, *J*₁= 11.7 Hz, *J*₂= 15.6 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H), 0.59 (d, *J*= 6.0 Hz, 3H). 10

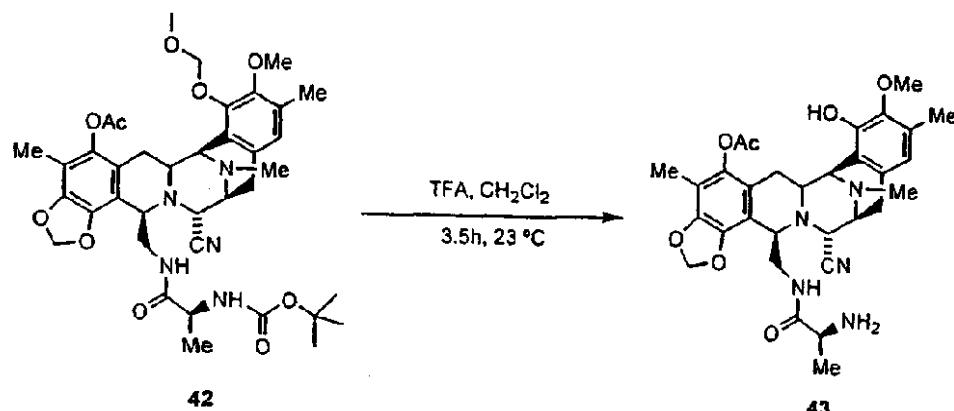
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 172.0, 168.3, 162.3, 148.2, 144.4, 140.4, 140.2, 130.9, 130.5, 125.3, 123.4, 120.8, 117.6, 112.7, 111.7, 101.4, 99.1, 79.2, 59.5, 58.8, 57.5, 57.4, 56.4, 55.5, 55.0, 41.3, 39.0, 28.2, 26.4, 24.6, 19.9, 18.4, 15.4, 9.1.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₈H₄₉N₅O₁₀: 735.82. Found (M+H)⁺: 736.3.

【0 1 8 6】

実施例 2 6

【化 8 9】



20

30

CH₂Cl₂ (2.16 mmol) 中の 42 (318mg, 0.432 mmol) の溶液に対して、トリフルオロ酢酸 (1.33ml, 17.30 mmol) を加え、反応混合物を 23 で 3.5 時間攪拌した。反応を飽和水性二炭酸ナトリウム (60ml) で停止し、CH₂Cl₂ (2 × 70ml) で停止した。組み合わされた有機層を乾燥し (硫酸ナトリウム) 真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル : メタノール 20:1) によって精製し、白色の固体として 43 (154mg, 60%) を得た。

【数 2 6】

Rf: 0.22 (ethyl acetate:methanol 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.47 (s, 1H), 6.22 (bs, 1H), 5.95 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.88 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 4.08-4.06 (m, 2H), 4.01 (bs, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.49 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 3.33 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.95 (dd, J₁= 8.1 Hz, J₂= 18 Hz, 1H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.58 (d, J= 18 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.77 (dd, J₁= 12.3 Hz, J₂= 15.6 Hz, 1H), 0.90 (d, J= 6.9 Hz, 3H).

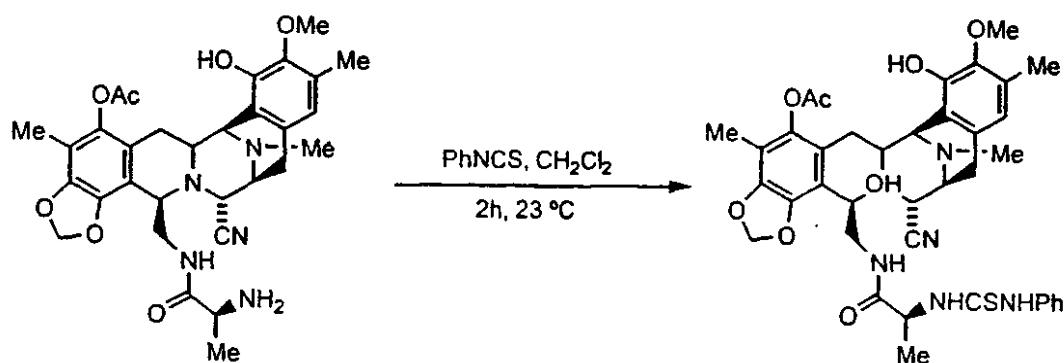
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.8, 169.0, 146.8, 144.4, 142.8, 140.5, 140.2, 131.1, 128.8, 120.8, 120.5, 117.1, 112.9, 111.6, 101.5, 60.3, 59.0, 56.5, 56.3, 55.6, 55.1, 50.2, 41.6, 39.5, 26.8, 26.3, 24.9, 20.2, 15.4, 9.2.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₁H₃₇N₅O₇: 591.65. Found (M+H)⁺: 592.3.

【0187】

実施例 27

【化90】



CH₂Cl₂(1.3ml) 中の43(154mg, 0.26mmol)の溶液に対して、フェニルイソチオシアナート(186ml, 1.56mmol)を加え、混合物を23℃で2時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサンからヘキサン / �酢酸エチル1:1の勾配)によって精製し、白色の固体として44(120mg, 63%)を得た。

【数27】

10

20

30

Rf: 0.41 (ethyl acetate:methanol 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃). δ 8.17 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.05 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 5.98 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.87 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.52 (bs, 1H), 4.54 (t, J= 6.6 Hz, 1H), 4.15 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.03 (d, J= 2.7 Hz, 2H), 3.80 (bs, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.40 (bs, 1H), 3.32 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 3.16 (d, J= 11.7 Hz, 1H), 2.82-2.61 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.80 (dd, J₁= 12.0 Hz, J₂= 15.9 Hz, 1H), 0.62 (d, J= 6.0 Hz, 3H).

10

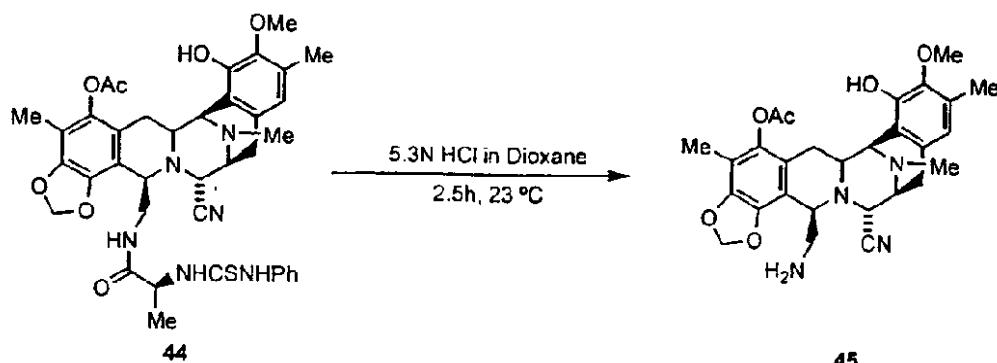
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178.5, 171.9, 168.7, 146.7, 144.5, 142.6, 140.6, 140.3, 136.3, 131.0, 129.9, 128.9, 126.7, 124.4, 120.9, 120.6, 117.7, 116.6, 112.7, 111.9, 101.4, 60.4, 58.7, 57.5, 56.1, 55.7, 55.1, 53.3, 41.4, 38.8, 26.3, 24.4, 20.2, 18.1, 15.3, 9.2.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₈H₄₂N₆O₇S: 726.3. Found (M+H)⁺: 727.3.

【 0 1 8 8 】

実施例 2 8

【 化 9 1 】



20

ジオキサン(0.9ml)中の44(120mg, 0.165mmol)の溶液に対して、5.3N HCl/ジオキサン(1.8ml)を加え、反応物を23℃で2.5時間攪拌した。次いでCH₂Cl₂(10ml)とH₂O(5ml)をこの反応物に加え、有機層を捨てた。水性相を飽和水性二炭酸ナトリウム(20ml)(pH=8)で0℃で塩基化し、次いでCH₂Cl₂(2×15ml)で抽出した。組み合わされた有機層を乾燥し(硫酸ナトリウム)、真空下で濃縮し、白色の固体として45(75mg, 87%)を得、それをさらに精製することなく次の反応で使用した。

【 数 2 8 】

30

Rf: 0.23 (ethyl acetate:methanol 5:1).

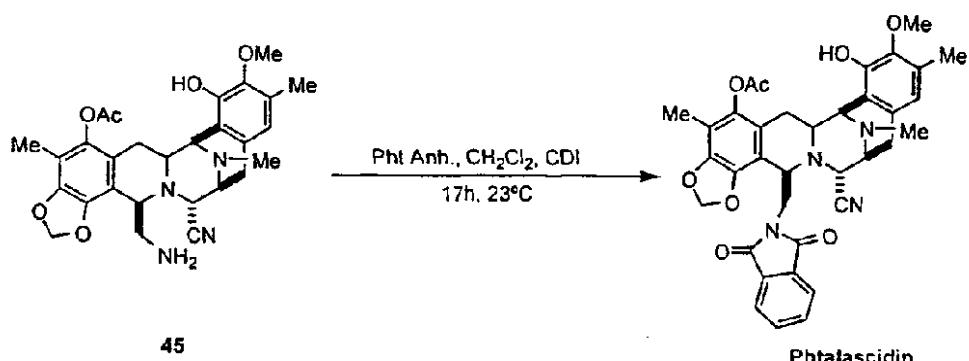
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.43 (s, 1H), 5.94 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.87 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 4.10 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H), 3.98 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 3.91 (bs, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.05 (dd, *J*₁= 1.8 Hz, *J*₂= 8.1 Hz, 1H), 2.80-2.73 (m, 3H), 2.46 (d, *J*= 18 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.79 (dd, *J*₁= 12.6 Hz, *J*₂= 16.2 Hz, 1H);
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.7, 146.7, 144.4, 142.9, 140.4, 130.4, 128.9, 121.1, 120.8, 117.8, 116.8, 113.6, 111.5, 101.4, 67.6, 60.5, 59.8, 58.4, 56.6, 55.8, 55.3, 43.6, 41.8, 31.3, 25.6, 20.2, 15.6, 9.2.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₂₈H₃₂N₄O₆: 520.58. Found (M+H)⁺: 521.3.

[0 1 8 9]

寒施例 2 9

【化 9 2】



CH_2Cl_2 (0.4ml)中の45(10mg, 0.02mmol)の溶液に対して、フタル酸無水物(2.84mg, 0.02mmol)を加え、反応混合物を23℃で2時間攪拌した。次いでカルボニルジイミダゾール(0.5mg, 0.003mmol)を加え、混合物を23℃で7時間攪拌した。次いでカルボニルジイミダゾール(2.61mg, 0.016mmol)を加え、反応物を23℃でさらに7時間攪拌した。溶液を CH_2Cl_2 (10ml)で希釈し、0.1N HCl(5ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(RP-18、 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}60:40$)によって精製し、白色の固体としてフタラシジン(11.7mg, 93%)を得た。

【数29】

Rf: 0.37 (CH₃CN:H₂O 7:3, RP-18).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.72–7.68 (m, 2 H), 7.67–7.63 (m, 2 H), 6.38 (s, 1 H), 5.69 (d, J= 1.2 Hz, 1 H), 5.64 (d, J= 1.2 Hz, 1 H), 5.30 (bs, 1 H), 4.25–4.21 (m, 2 H), 4.02 (d, J= 2.1 Hz, 1 H), 3.64–3.62 (m, 5 H), 3.33 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 3.21–3.16 (m, 1 H), 3.02 (dd, J₁= 8.1 Hz, J₂= 18 Hz, 1 H), 2.76 (dd, J₁= 1.8 Hz, J₂= 15.6 Hz, 1 H), 2.63 (d, J= 17.7 Hz, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.0 (s, 3 H), 1.73 (dd, J₁= 12.0 Hz, J₂= 15.3 Hz, 1 H);

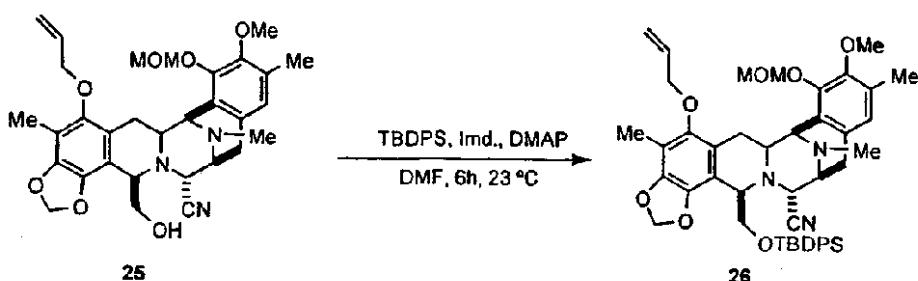
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.5, 167.6, 146.2, 144.2, 142.5, 141.0, 140.5, 133.4, 131.8, 130.7, 128.2, 120.9, 120.8, 117.9, 116.4, 113.6, 101.1, 60.4, 60.0, 57.0, 56.3, 55.6, 55.4, 41.6, 41.5, 26.5, 25.2, 20.2, 15.7, 9.4.

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{36}H_{34}N_4O_8$: 650. Found $(M+H)^+$: 651.2.

【0190】

実施例 3 0

【化93】



DMF(0.05ml)中の25(18mg, 0.032mmol)の溶液に対して、cat. DMAP(0.5mg, 0.004mmol)、イミダゾール(5mg, 0.08mmol)及びtert-ブチルジフェニルシリルクロリド(12.5ml, 0.048mmol)を0で加え、反応混合物を23で6時管攪拌した。水(10ml)を0で加え、水性層をヘキサン：酢酸エチル1:10(2×10mmol)で抽出した。有機層を乾燥し(硫酸ナトリウム)、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン：酢酸エチル3:1)によって精製し、白色の固体として26(27mg, 88%)を得た。

【数30】

Rf: 0.29 (hexane:ethyl acetate 3:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.58 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 8H), 6.71 (s, 1H), 6.19-6.02 (m, 1H), 5.78 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.64 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.40 (dd, J₁= 1.2 Hz, J₂= 17.1 Hz, 1H), 5.27 (dd, J₁= 1.2 Hz, J₂= 10.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.45 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.24 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.17-4.06 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (dd, J₁= 2.4 Hz, J₂= 9.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.42-3.21 (m, 4H), 3.10 (dd, J₁= 8.1 Hz, J₂= 17.7 Hz, 1H), 2.70 (d, J= 17.7 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.08-1.89 (m, 1H), 0.87 (s, 9H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 148.5, 148.3, 148.1, 144.0, 139.0, 135.6, 135.4, 133.8, 133.1, 132.6, 130.5, 130.3, 129.6, 129.4, 127.5, 127.4, 125.1, 124.3, 121.6, 118.5, 117.5, 112.9, 111.7, 100.8, 99.2, 74.0, 67.7, 61.5, 59.6, 59.0, 57.7, 57.1, 55.4, 41.6, 29.6, 26.6, 25.5, 18.8, 15.8, 9.2.

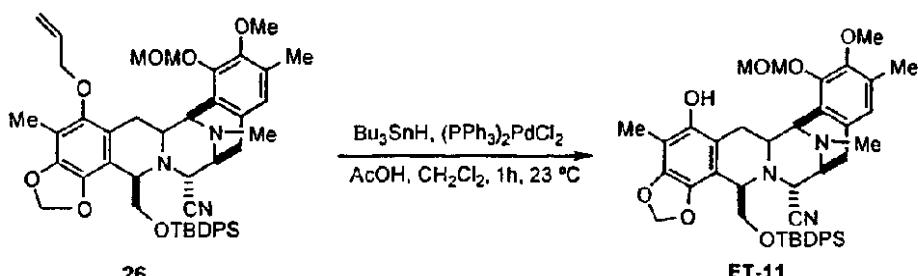
ESI-MS m/z: Calcd. for C₄₇H₅₅N₃O₇Si: 801.3. Found (M+H)⁺: 802.3.

20

【0191】

実施例 3 1

【化94】



CH₂Cl₂(0.15ml)中の26(7mg, 0.0087mmol)の溶液に対して、酢酸(2.5ml, 0.044mmol)、(PPh₃)₂PdCl₂(0.5mg, 6.96 × 10⁻⁴mmol)とBu₃SnH(3.5ml, 0.013mmol)を23で加えた。反応混合物をこの温度で1時間攪拌した。溶液をヘキサン：酢酸エチル5:1の混合物で希釈し、

50

フラッシュカラム(SiO_2 、ヘキサン：酢酸エチルの5:1から1:1の勾配)のパッドに注ぎ、白色の固体としてET-11(5mg, 75%)を得た。

【数31】

Rf: 0.36 (hexane:ethyl acetate 1:5, silica).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (m, 2H), 7.41-7.25 (m, 8H), 6.67 (s, 1H), 5.72 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.38 (d, $J=5.75$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (dd, $J_1=2.1$ Hz, $J_2=10.4$ Hz, 1H), 3.38-3.26 (m, 3H), 3.11 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=15.7$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J_1=8.9$ Hz, $J_2=17.9$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J=17.9$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.89 (dd, $J_1=12.1$ Hz, $J_2=15.7$ Hz, 1H), 0.9 (s, 9H);

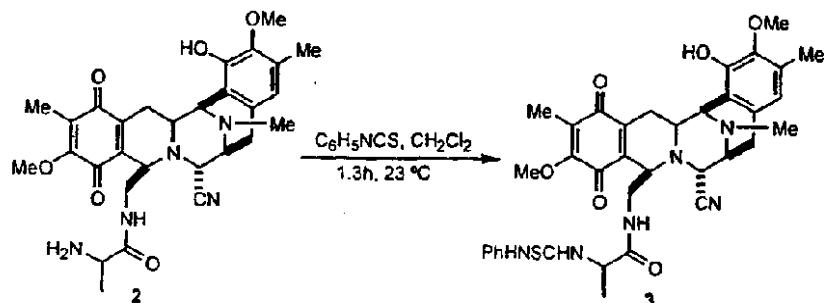
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 149.0, 147.4, 145.3, 144.3, 136.3, 135.7, 135.4, 133.2, 130.9, 130.5, 129.6, 129.5, 127.5, 125.0, 118.6, 112.5, 112.1, 105.7, 100.5, 99.8, 68.5, 61.5, 59.7, 58.8, 57.7, 56.9, 56.5, 55.4, 41.7, 26.6, 26.2, 25.5, 18.9, 15.8, 14.2, 8.7.

ESI-MS m/z: Calcd. for $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}$: 761. Found ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 762.

【0192】

実施例32

【化95】



CH_2Cl_2 (27ml)中の2(3.0g, 5.46mmol)とフェニルイソチオシアナート(3.92mL, 32.76mmol)の溶液を、23で1.5時間攪拌した。反応混合物を CH_2Cl_2 (10ml)と H_2O (5ml)の間で分画した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘキサンからヘキサン：酢酸エチル2:3の勾配)によって精製し、黄色の固体として3(3.29g, 88%)を得た。

【数32】

10

20

30

Rf: 0.27 (ACN:H₂O 3:2, RP-C18);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (bs, 1H), 7.42-7.11 (m, 5H), 6.65 (d, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.6-5.5 (m, 1H), 4.19-4.14 (m, 2H), 4.08 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87-3.65 (m, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.37-2.98 (m, 8H), 2.50 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.96 (d, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 1H), 0.96 (d, 3H);

¹³C NMR (75 MHz,

CDCl₃): δ 185.7, 180.9, 178.9, 172.0, 155.7, 147.1, 143.2, 142.4, 136.0, 135.1, 130.5, 129.9, 129.3, 128.5, 126.9, 124.4, 120.2, 117.4, 116.3, 77.1, 60.9, 58.6, 56.2, 55.8, 55.0, 54.6, 53.5, 41.7, 40.3, 25.1, 24.5, 18.4, 15.8, 8.7

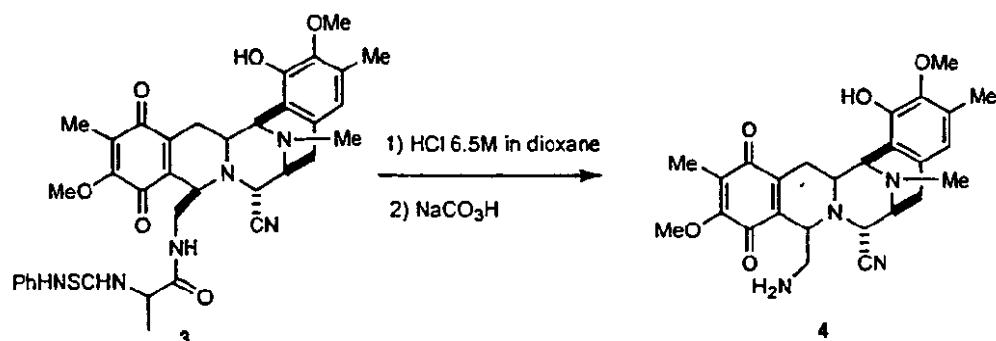
10

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₆H₄₀N₆O₆S: 684.8. Found (M+H)⁺: 685.2.

【 0 1 9 3 】

実施例 3 3

【 化 9 6 】



6.5M HCl / ジオキサン (150ml) 中の3(0.143g, 0.208mmol) の溶液を23℃で6時間攪拌した。次いでこの溶液にトルエン (3ml) を加え、有機層を捨てた。残余物を、飽和水性二炭酸ナトリウム (3ml) とCHCl₃ (3×3ml) の間で分画した。有機層を乾燥し、濃縮して、4と6(4:6:9:10) の混合物として表題の化合物を得、それをゆっくりと環状化して目的の6を得た。

30

【 数 3 3 】

Rf: 0.4 (ethyl acetate:methanol 5:1, silica);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.45 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 3H), 2.87 (d, 1H), 2.75 (d, 1H), 2.43 (d, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.72-1.5 (m, 3H);

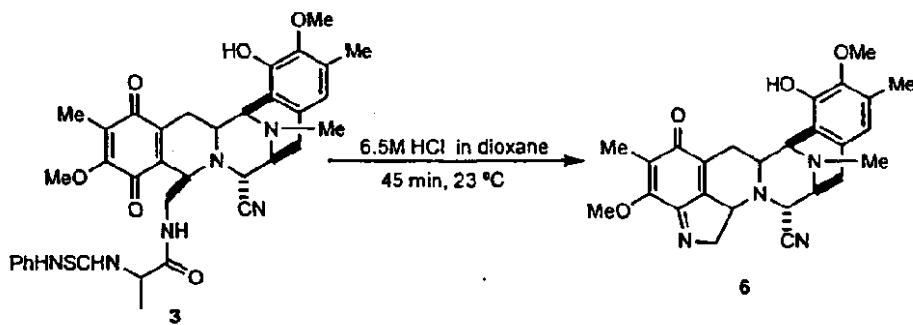
ESI-MS m/z: Calcd. for C₂₆H₃₀N₄O₅: 478.5. Found (M+H)⁺: 479.2

40

【 0 1 9 4 】

実施例 3 4

【 化 9 7 】



10

6.5M HCl/ジオキサン(150ml)中の3(0.143g, 0.208mmol)の溶液を23℃で1時間攪拌した。溶媒の蒸発により残余物を得、それをフラッショナルクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン100:25:0.1)によって精製し、黄色の固体として6(80mg 83%)を得た。

【数34】

Rf: 0.26 (ACN:H₂O 3:2, RP-C18);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.46 (s, 1H), 5.9 (bs, 1H) 4.67 (dd, J=18.3 Hz, J= 7.8 Hz, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.93 (d, J=2.7 Hz, 1H), 3.8 (m, 2 h), 3.77 (s, 3H), 3.45 (m, 2 h), 3.08 (dd, J=17.9 Hz, J=3.6 Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.55 (d, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.90 (s, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 186.2, 162.1, 154.9, 146.9, 145.3, 143.0, 130.1, 129.4, 128.1, 125.0, 121.4, 116.4, 116.2, 66.6, 60.7, 60.7, 60.1, 59.6, 58.8, 55.6, 54.9, 41.9, 25.3, 24.7, 15.7, 8.9.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₂₆H₂₈N₄O₄: 460.5. Found (M+H)⁺: 461.1

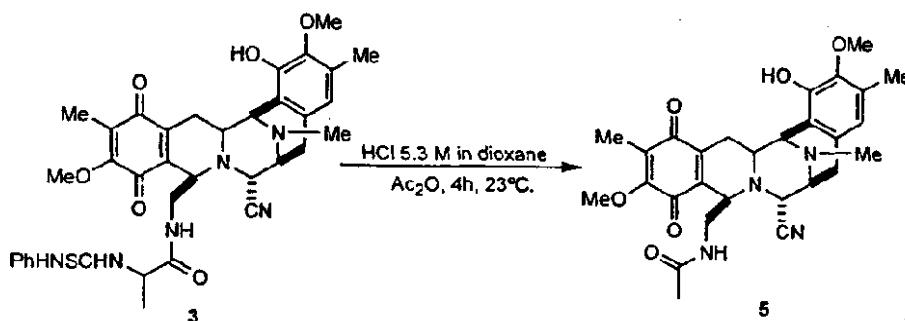
20

30

【0195】

実施例35

【化98】



40

ジオキサン(5ml)中の3(2.38g, 3.47mmol)の溶液に対して、ジオキサン(34ml)中の5.3M HClを加え、反応物を23℃で45分攪拌した。次いでAc₂O(51ml, 539.5mmol)を加え、混合物を4時間攪拌した。反応物を0℃に冷却し、水性飽和Na₂CO₃(300ml)と酢酸エチル(300ml)の間でこの温度で分画した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残余物をフラッショナルクロマトグラフィー(SiO₂、CH₂Cl₂からCH₂Cl₂:酢酸エチル1:2の勾配)によって精製し、黄色の固体として5(1.75g, 97%)を得た。

【数35】

50

Rf: 0.53 (ACN:H₂O 3:2, RP-C18);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.51 (s, 1H), 5.98 (bs, 1H), 4.84 (dd, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.00

(d, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (bs, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (d, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.44 (d, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.29 (s, 3H);

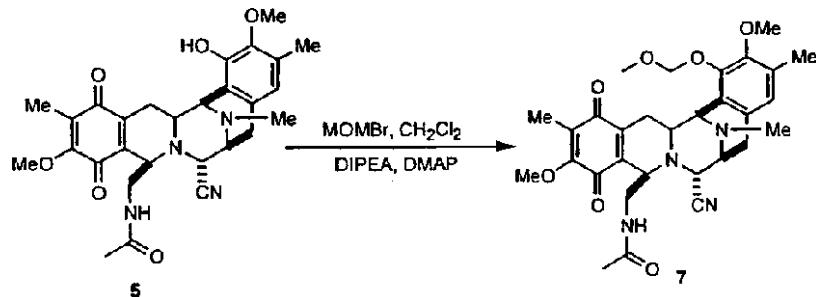
- ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 185.9, 180.8, 169.9, 160.2, 156.2, 147.0, 143.1, 140.4, 136.1, 130.6, 129.6, 127.9, 120.4, 117.2, 61.0, 60.7, 58.6, 56.1, 55.7, 55.1, 54.3, 41.8, 41.1, 25.7, 23.9, 22.2, 15.7, 8.7.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₂₈H₃₂N₄O₆: 520.6. Found (M+H)⁺: 521.1

【 0 1 9 6 】

実施例 3 6

【 化 9 9 】



CH₂Cl₂ (17ml) 中の 5 (1.75g, 3.36mmol) の溶液に対して、ジイソプロピルエチルアミン (11.71ml, 67.23mmol)、DMAP (20mg, 0.17mmol) 及びプロモメチルメチルエーテル (4.11ml, 50.42mmol) を 0℃ で加えた。23℃ で 6 時間後、反応物を CH₂Cl₂ (50ml) と水性飽和二炭酸ナトリウム (25ml) の間で分画した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。粗物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (RP-18、CH₃CN/H₂O 1/1) によって精製し、黄色の固体として 7 (1.32g, 70%) を得た。

【 数 3 6 】

Rf: 0.34 (ACN:H₂O 2:3, RP-C18);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.74 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.2-2.95 (m, 6H), 2.43 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.5-1.4 (m, 2H), 1.31 (s, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 185.9, 180.7, 169.6, 156.2, 148.9, 148.5, 140.3, 136.2, 131.3, 130.1, 127.7, 124.6, 123.7, 117.3, 99.5, 99.2, 60.9, 59.7, 58.8, 57.7, 56.4, 55.7, 55.0, 54.2,

51.0, 41.6, 41.0, 40.5, 25.5, 23.9, 22.3, 19.3, 15.6, 14.6, 8.6.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₀H₃₆N₄O₇: 564.6. Found (M+H)⁺: 565.3

【 0 1 9 7 】

実施例 3 7

10

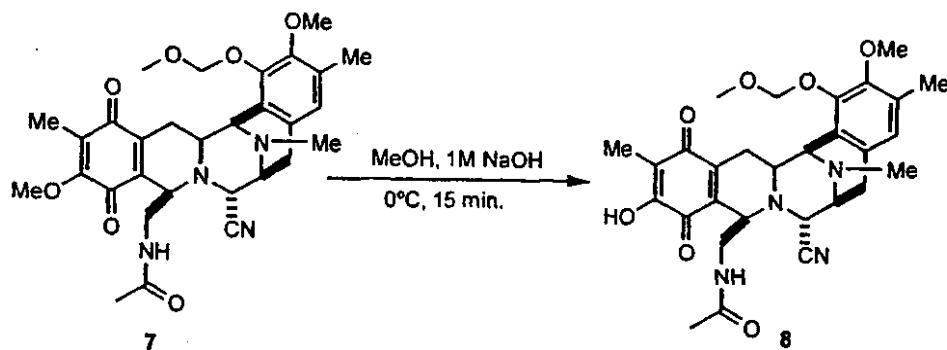
20

30

40

50

【化100】



0℃でメタノール(74ml)中の7(0.37g, 0.65mmol)の溶液に対して、1M水酸化ナトリウム(130ml)を加えた。反応物を15分攪拌し、次いで6M HClで0℃でpH=5に停止した。混合物を酢酸エチル(3×50ml)で抽出し、組み合わされた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残余物をフラッショナルクロマトグラフィー(RP-C18、CH₃CN:H₂O 1/1)によって精製し、黄色の固体として8(232mg, 65%)を得た。

【数37】

Rf: 0.5 (ACN:H₂O 3:2, RP-C18);

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.75 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.47 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.33 (s, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 185.3, 180.6, 175.9, 170.1, 151.5, 148.9, 148.6, 143.3, 133.7, 131.5, 129.9, 124.7, 123.5, 117.1, 117.0, 99.2, 59.8, 58.7, 57.8, 56.3, 55.3, 54.9, 54.3, 41.5, 40.7, 29.6, 25.5, 24.4, 22.2, 20.7, 15.7, 8.0.

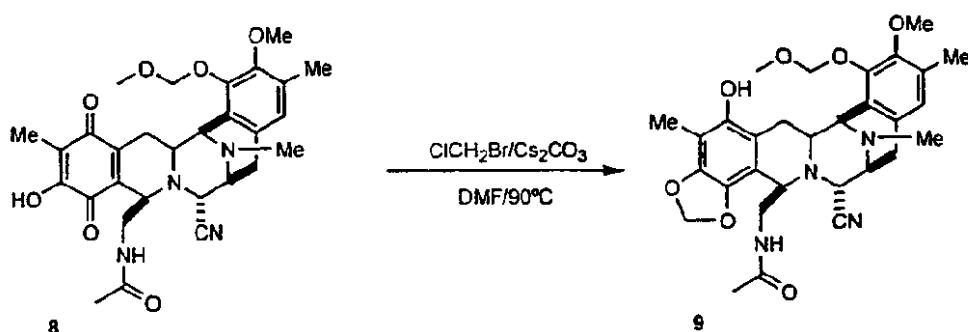
ESI-MS m/z: Calcd. for C₂₉H₃₄N₄O₇: 550.6. Found (M+H)⁺: 551.2

30

【0198】

実施例38

【化101】



DMF(30ml)中の化合物8(240mg, 0.435mmol)の脱気溶液に対して、10% Pd/C(48mg)を加え、反応物を水素(大気圧)下で1時間攪拌した。反応物を、アルゴン下でSchlenkチューブにセライトのパッドで濾過し、無水Cs₂CO₃(240mg, 0.739mmol)を含む無色の溶液として得た。次いでプロモクロロメタン(0.566ml, 8.71mmol)を加えた。チューブを密封し、90℃で3時間攪拌した。反応物を冷却し、セライトで濾過し、CH₂Cl₂で洗浄した。有機層を濃

50

縮して乾燥し(硫酸ナトリウム)、褐色のオイルとして9を得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【数38】

Rf: 0.36 (SiO₂, hexane:ethyl acetate 1:5)

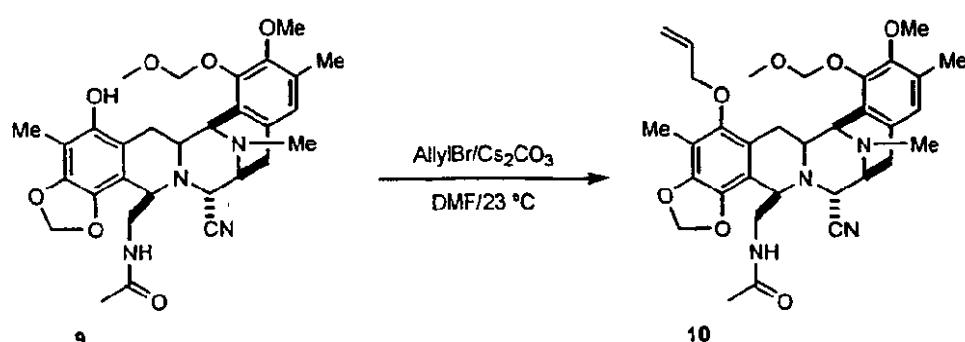
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.71 (s, 3H), 5.89 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.63 (bs, 1H), 5.33 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.59-3.47 (m, 4H), 3.37-3.27 (m, 2H), 3.14-2.97 (m, 2H), 2.62 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.36 (s, 3H);
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.8, 149.1, 147.4, 145.5, 136.2, 130.9, 130.8, 125.0, 122.9, 117.7, 112.6, 111.8, 106.4, 100.8, 99.8, 59.8, 58.9, 57.7, 56.6, 56.4, 55.5, 55.2, 41.6, 40.1, 29.6, 25.9, 25.0, 22.6, 15.6, 8.8.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₀H₃₆SiN₄O₇: 564.6. Found (M+H)⁺: 565.3.

【0199】

実施例39

【化102】



DMF(4ml)中の9(245mg, 0.435mmol)を含むフラスコに対して、炭酸セシウム(425mg, 1.30mol)とアリルブロミド(376ml, 4.35mmol)を0で加え、混合物を23で1時間攪拌した。反応物をセライトのパッドで濾過し、CH₂Cl₂(25ml)とH₂O(10ml)の間で分画した。有機層を乾燥し(硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮し、残余物をフラッショナルクロマトグラフィー(SiO₂、CHCl₃:酢酸エチル1:2)によって精製し、黄色のオイルとして10(113mg, 43%)を得た。

【数39】

10

20

30

Rf: 0.36 (hexane:ethyl acetate 1:5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.74 (s, 1H), 6.3-6.0 (m, 1H), 5.94 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 5.43-5.36 (m, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 5.00 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.17-4.01 (m, 1H), 3.98 (m, 2 H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.62-3.51 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 3H), 3.09 (dd, 1H), 2.56 (d, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.24-2.10 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.24 (bs, 3H)

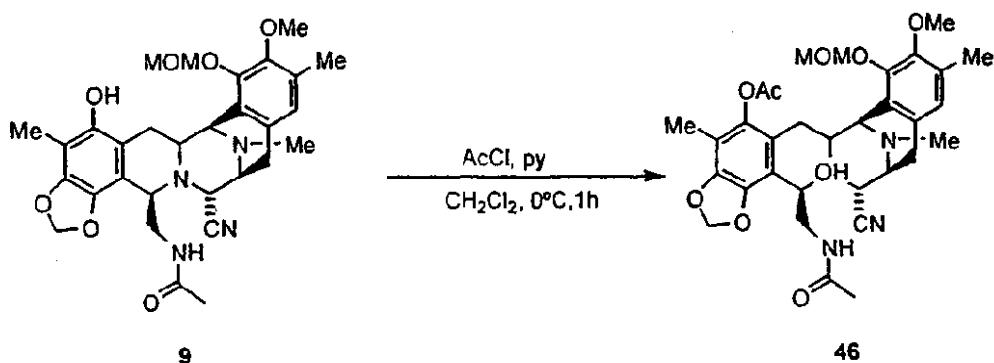
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.4, 148.8, 148.3, 139.1, 133.7, 130.9, 130.3, 125.2, 120.2, 117.7, 113.1, 112.6, 101.3, 99.3, 74.1, 59.7, 59.3, 57.8, 57.0, 56.1, 56.1, 55.2, 41.6, 41.0, 40.9, 29.7, 26.3, 22.5, 15.6, 9.3

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₃H₄₀N₄O₇: 604.7. Found (M+H)⁺: 605.3.

【 0 2 0 0 】

実施例 4 0

【 化 1 0 3 】



CH₂Cl₂(0.2ml)中の9(22mg, 0.039mmol)の溶液に対して、アセチルクロリド(2.79ml, 0.039mmol)とピリジン(3.2ml, 0.039mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで溶液をCH₂Cl₂(10ml)で希釈し、0.1N HCl(5ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去し、白色の固体として46(22mg, 93%)を得た。

【 数 4 0 】

Rf: 0.4 (hexane:ethyl acetate 1:5).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.74 (s, 1H), 5.97 (d, J= 0.9 Hz, 1H), 5.91 (d, J= 0.9 Hz, 1H), 5.12 (d, J= 5.7 Hz, 2 H), 5.04 (d, J= 5.7 Hz, 1H) 4.90 (t, J= 6 Hz, 1H), 4.17 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 4.05 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.50-3.44 (m, 2 H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.00 (dd, J₁= 7.8 Hz, J₂= 18.0 Hz, 1H), 2.79 (d, J= 12.9 Hz, 1H), 2.60 (d, J= 18.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.68 (dd, J₁= 11.7 Hz, J₂= 15.6 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₂H₃₈N₄O₈: 606.67. Found (M+H)⁺: 607.3.

【 0 2 0 1 】

実施例 4 1

【 化 1 0 4 】

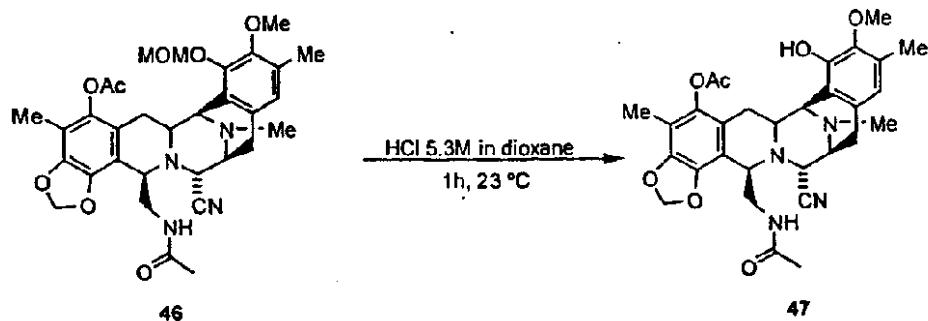
10

20

30

40

50



10

ジオキサン(0.1ml)中の46(8mg, 0.013mmol)の溶液に対して、5.3N HCl/ジオキサン(0.5ml)を加え、反応物を23℃で1時間攪拌した。次いで溶液をCH₂Cl₂(5ml)で希釈し、0.1N HCl(3ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去し、白色の固体として47(5mg, 70%)を得た。

【数41】

Rf: 0.4 (hexane:ethyl acetate 1:5).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃). δ 6.51 (s, 1H), 5.97 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.91 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 4.97 (bs, 1H), 4.11 (bs, 1H), 4.04-4.02 (m, 2 h), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, J= 2.1 Hz, 2 h), 3.56-3.30 (m, 2 h), 3.04 (dd, J₁= 7.5 Hz, J₂= 18 Hz, 1H), 2.80 (d, J= 14.4 Hz, 1H), 2.59 (d, J= 18.3 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.76 (dd, J₁= 12.0 Hz, J₂= 15.9 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

20

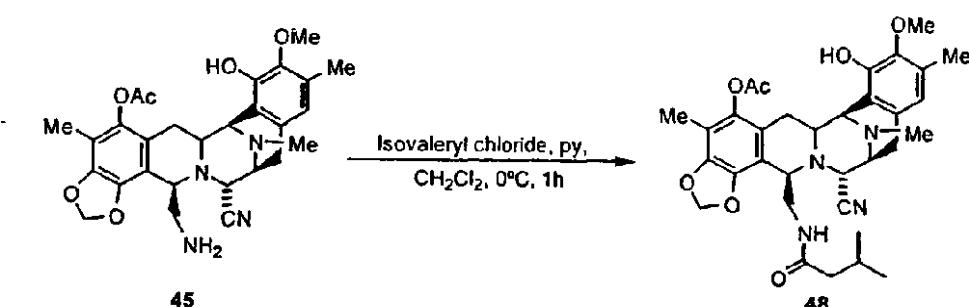
ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₀H₃₄N₄O₇: 562.61. Found (M+H)⁺: 563.3.

【0202】

実施例42

30

【化105】



40

CH₂Cl₂(0.3ml)中の45(10mg, 0.0192mmol)の溶液に対して、イソバレリルクロリド(2.34ml, 0.0192mmol)とピリジン(1.55ml, 0.0192mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで溶液をCH₂Cl₂(5ml)で希釈し、0.1N HCl(3ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン:酢酸エチル1:2)によって精製し、白色の固体として48(11mg, 95%)を得た。

【数42】

Rf: 0.12 (Hex: ethyl acetate 1:2).

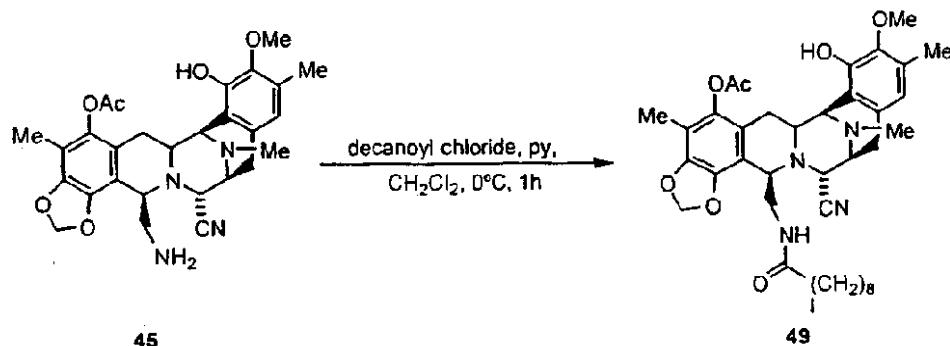
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.50 (s, 1H), 5.98 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.91 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.02 (t, J= 5.4 Hz, 1H), 4.10 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 4.06 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.86-3.28 (m, 3H), 3.04 (dd, J₁= 8.1 Hz, J₂= 18.3 Hz, 1H), 2.78 (d, J= 15.9 Hz, 1H), 2.55 (d, J= 18 Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.84-1.68 (m, 2 h), 1.36 (d, J= 7.2 Hz, 2 h), 0.69 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.62 (d, J= 6.6 Hz, 3H). 10

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₃H₄₀N₄O₇: 604.69. Found (M+H)⁺: 605.3.

【 0 2 0 3 】

実施例 4 3

【 化 1 0 6 】



CH₂Cl₂ (0.3ml) 中の 45 (10mg, 0.0192mmol) の溶液に対して、イソバレリルクロリド (3.98ml, 0.0192mmol) とピリジン (1.55ml, 0.0192mmol) を 0 で加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、次いで溶液を CH₂Cl₂ (5ml) で希釈し、0.1N HCl (3ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン : 酢酸エチル 1:2) によって精製し、白色の固体として 49 (12.4 mg, 96%) を得た。 20

【 数 4 3 】

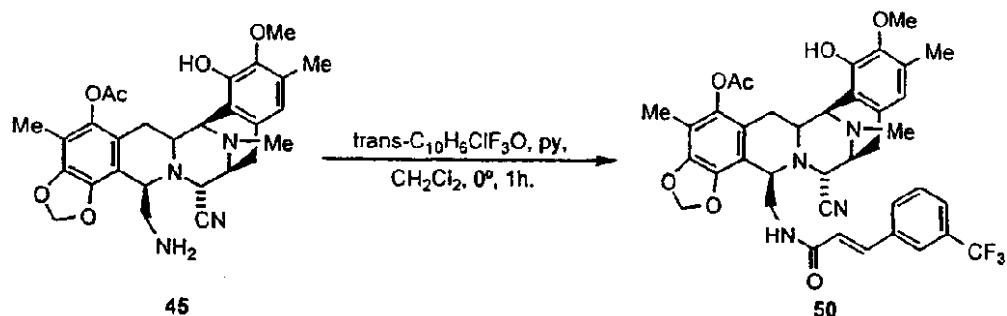
Rf: 0.7 (ethyl acetate:methanol 10:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.50 (s, 1H), 5.98 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.91 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.08 (t, J= 5.4 Hz, 1H), 4.10 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.40-3.27 (m, 3H), 3.03 (dd, J₁= 8.1 Hz, J₂= 18.6 Hz, 1H), 2.78 (d, J= 13.2 Hz, 1H), 2.57 (d, J= 18.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.79 (dd, J₁= 12.0 Hz, J₂= 16.5 Hz, 1H), 1.73-1.42 (m, 4H), 1.33-1.18 (m, 10H), 1.03 (m, 2 h), 0.87 (t, J= 6.6 Hz, 3H). 40

【 0 2 0 4 】

実施例 4 4

【 化 1 0 7 】



10

CH_2Cl_2 (0.3ml)中の45(14.5mg, 0.0278mmol)の溶液に対して、trans-3-トリフルオロメチルシンナモイルクロリド(4.76ml, 0.0278mmol)とピリジン(2.25ml, 0.0278mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (5ml)で希釈し、0.1N HCl(3ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッショナルカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘキサン：酢酸エチル1:1)によって精製し、白色の固体として50(18.7mg, 94%)を得た。

【数44】

Rf: 0.64 (ethyl acetate:methanol 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD). δ 7.74-7.55 (m, 4H), 7.23 (d, *J*= 16.0 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.12 (d, *J*= 16.0 Hz, 1H), 6.07 (d, *J*= 0.9 Hz, 1H), 5.96 (d, *J*= 0.9 Hz, 1H), 4.39 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 4.07-4.05 (m, 1 H), 3.81 (bs, 1H), 3.46-3.51 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.09 (br d, *J*= 12.0 Hz, 1H), 2.94-2.85 (m, 2 h), 2.74 (d, *J*=18.3 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.84-1.75 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.7, 165.3, 146.5, 144.7, 142.6, 140.6, 138.0, 135.9, 131.0, 130.9, 129.1, 128.6, 125.8, 125.7, 124.5, 124.4, 122.7, 121.2, 117.8, 116.5, 113.0, 112.0, 101.7, 60.4, 59.1, 56.5, 56.4, 55.6, 55.3, 41.8, 40.3, 26.6, 25.1, 20.3, 15.4, 9.3.

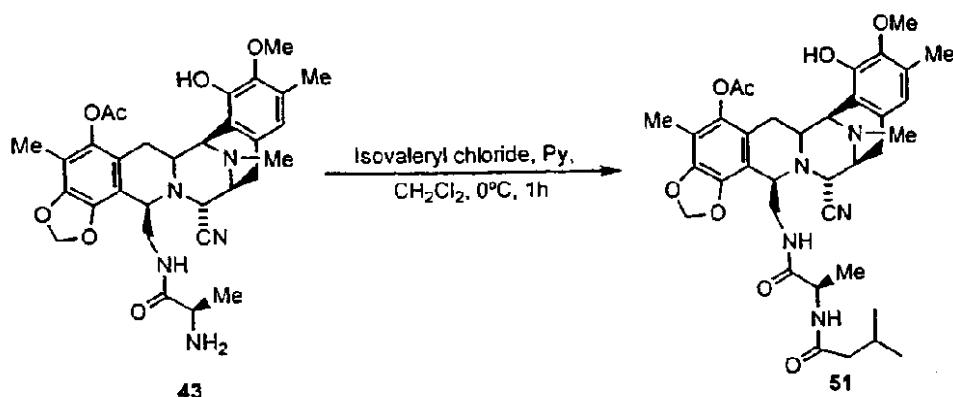
ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{38}H_{37}F_3N_4O_2$: 718.72. Found ($M \pm H$)⁺: 719.3.

30

[0 2 0 5]

寒施例 4.5

【化 108】



40

CH_2Cl_2 (0.4ml)中の43(33mg, 0.0557mmol)の溶液に対して、イソバレリルクロリド(6.79ml, 0.0557mmol)とピリジン(4.5ml, 0.0557mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (5ml)で希釈し、0.1N HCl(3ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム

50

ウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘキサン：酢酸エチル1:2)によって精製し、白色の固体として51(34mg, 91%)を得た。

【数45】

Rf: 0.09 (Hex: ethyl acetate 1:2).

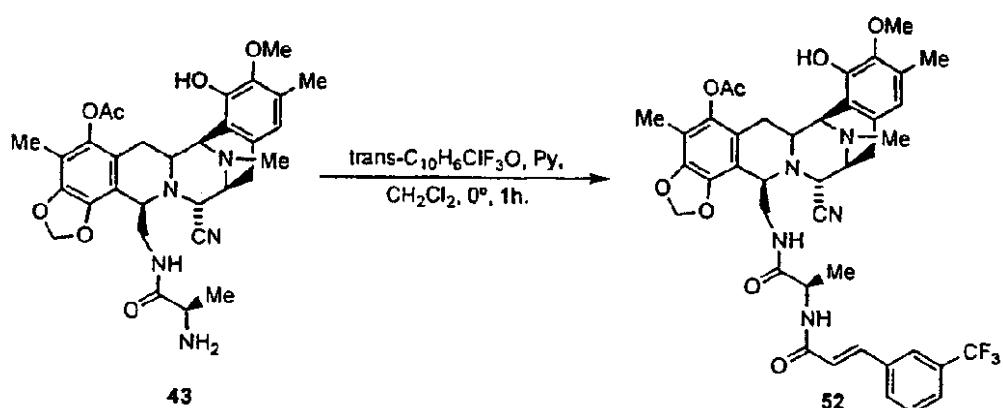
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.46 (s, 1H), 6.10 (bs, 1H), 5.99 (d, *J*= 0.9 Hz, 1H), 5.90 (d, *J*= 0.9 Hz, 1H), 5.30 (t, *J*= 6.0 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 3H), 3.81 (bs, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (bs, 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.00 (dd, *J*₁= 8.0 Hz, *J*₂= 18.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 3H), 0.87 (d, *J*= 6.6 Hz, 6H), 0.76 (d, *J*= 6.0 Hz, 3H).

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{36}H_{45}N_5O_8$: 675.77. Found ($M+H$)⁺: 676.3.

【 0 2 0 6 】

実施例 4 6

【化 1 0 9】



CH_2Cl_2 (0.4ml)中の43(33mg, 0.0557mmol)の溶液に対して、trans-3-トリフルオロメチルシンナモイルクロリド(9.52ml, 0.0557mmol)とピリジン(4.5ml, 0.0557mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (5ml)で希釈し、0.1N HCl(3ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘキサン：酢酸エチル1:2)によって精製し、白色の固体として52(40mg, 92%)を得た。

【数46】

Rf: 0.21 (hexane:ethyl acetate 1:2).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD). δ 7.74-7.47 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 6.40 (d, *J*= 15.6 Hz, 1H), 6.00 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.90 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.47 (t, *J*= 6 Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 3H), 3.93 (bs, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.59-3.58 (m, 1H), 3.38 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 3.29 (d, *J*= 12.0 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J*₁= 8.1 Hz, *J*₂= 18.3 Hz, 1H), 2.79-2.78 (m, 1H), 2.65 (d, *J*= 18.3 Hz, 1H) 2.29 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.84-1.80 (m, 1H), 0.85-0.84 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 168.8, 164.4, 146.9, 144.6, 143.0, 140.5, 140.5, 139.3, 135.7, 131.1, 131.0, 129.4, 129.1, 126.0, 124.1, 124.0, 122.4, 121.1, 120.7, 120.6, 117.7, 116.9, 112.8, 112.0, 101.6, 60.6, 59.3, 57.1, 56.3, 55.9, 55.2, 49.0, 41.7, 49.9, 26.5, 25.1, 20.2, 18.4, 15.7, 9.3.

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{41}H_{42}F_3N_5O_8$: 789.8. Found $(M+H)^+$: 790.3.

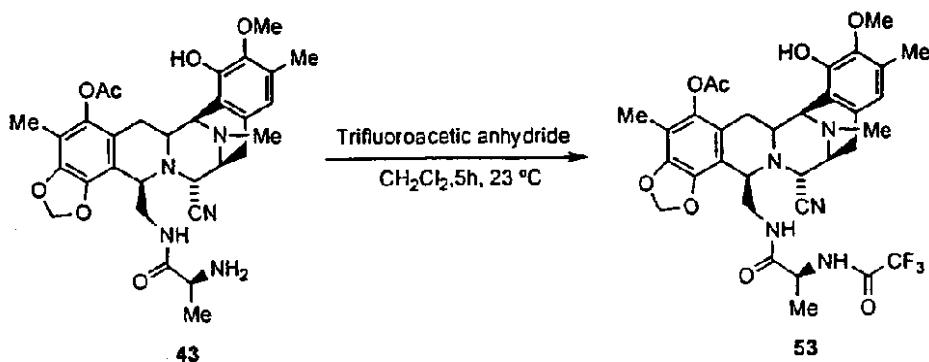
(0 2 0 7)

实施例 4 7

【化 1 1 0】

10

20



30

CH_2Cl_2 (0.2ml)中の43(10mg, 0.0169mmol)の溶液に対して、トリフルオロ酢酸無水物(2.38 μl , 0.0169mmol)を23 ^\circ C で加えた。反応混合物を5時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (5ml)で希釈し、0.1N HCl(3ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘキサン：酢酸エチル3:2)によって精製し、白色の固体として53(10.7mg, 93%)を得た。

【数47】

Rf: 0.57 (ethyl acetate:methanol 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.45 (s, 1H), 6.00 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.90 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.87 (bs, 1H), 5.32 (bs, 1H), 4.12(d, *J*= 2.1 Hz, 1H), 4.08 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 3.78-3.56 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.40 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 3.25 (d, *J*= 9.3 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J*₁= 8.4 Hz, *J*₂= 18.0 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J*₁= 2.1 Hz, *J*₂= 15.9 Hz, 1H), 2.68 (d, *J*= 18.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.75 (dd, *J*₁= 11.4 Hz, *J*₂= 15.9 Hz, 1H), 0.69 (d, *J*= 6.3 Hz, 3H).

10

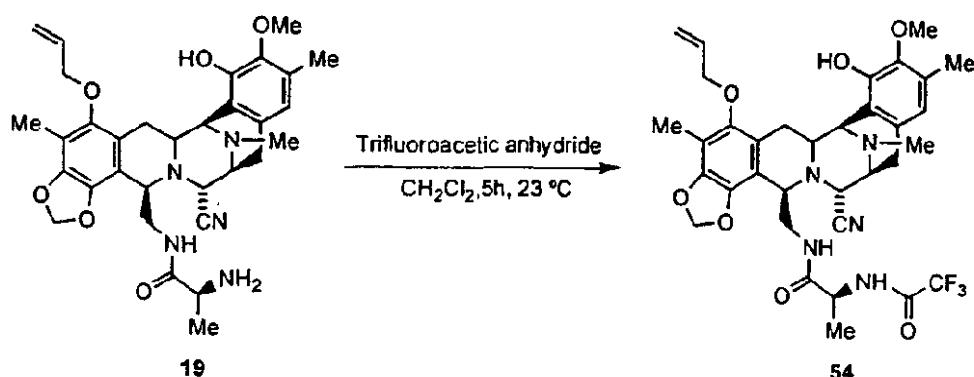
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 168.6, 156.0, 147.0, 144.6, 143.0, 140.6, 140.4, 131.0, 129.4, 120.9, 120.7, 117.6, 116.8, 112.4, 112.1, 101.6, 60.5, 59.0, 57.1, 56.3, 55.6, 55.2, 48.7, 41.6, 39.4, 26.5, 24.9, 20.2, 17.8, 15.4, 9.2.

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{33}H_{34}F_3N_5O_8$: 687.63. Found $(M+H)^+$: 688.66.

[0 2 0 8]

实施例 4-8

【化 1 1 1】



20

30

CH_2Cl_2 (0.2ml)中の19(11mg, 0.0169mmol)の溶液に対して、トリフルオロ酢酸無水物(2.38ml, 0.0169mmol)を23℃で加えた。反応混合物を5時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (5ml)で希釈し、0.1N HCl(3ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘキサン：酢酸エチル3:2)によって精製し、白色の固体として54(10.7mg, 93%)を得た。

【数48】

Rf: 0.6 (ethyl acetate:methanol 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, *J*= 6.3 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.95 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.84 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.32 (m, 2 h), 5.21 (m, 1H), 4.11 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (m, 2 h), 3.51 (m, 1H), 3.37 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 3.22 (m, 2 h), 3.03 (dd, 1H, *J₁*= 8.1 Hz, *J₂*= 18.3 Hz, 1H), 2.60 (d, *J*= 18.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.86 (dd, *J₁*= 12 Hz, *J₂*= 16.2 Hz, 1H), 0.82 (d, *J*= 7.2 Hz, 3H).

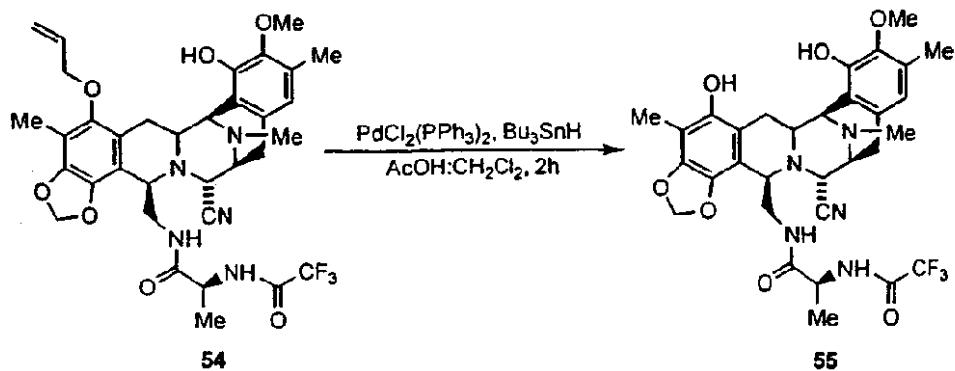
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 156.0, 148.4, 147.1, 144.3, 143.0, 138.7, 133.8, 130.5, 129.4, 120.6, 120.4, 117.6, 117.5, 117.0, 113.5, 112.5, 112.4, 101.1, 74.1, 66.8, 60.4, 59.3, 56.9, 56.6, 56.3, 55.4, 48.7, 41.6, 40.1, 26.2, 25.0, 17.6, 15.4, 9.1.

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{35}H_{39}F_3N_5O_7$: 685.69. Found $(M+H)^+$: 686.3.

【 0 2 0 9 】

実施例 4 9

【化 1 1 2】



CH_2Cl_2 (4ml)中の54(100mg, 0.415mmol)の溶液に対して、酢酸(40ml)、 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (8.4mg, 0.012mmol)及び Bu_3SnH (157ml, 0.56mmol)を23℃で加えた。この温度で2時間攪拌した後、反応物をフラッシュカラム(SiO_2 、ヘキサンからヘキサン：酢酸エチル2:1の勾配)のパッドに注ぎ、白色の固体として55(90mg, 96%)を得た。

【数49】

Rf: 0.6 (hexane:ethyl acetate 1:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, *J*= 7.2 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.90 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.82 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.37 (t, *J*= 6.0 Hz, 1H), 4.15 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H), 4.04 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66-3.53 (m, 2 h), 3.37-3.31 (m, 2 h), 3.19-3.15 (d, *J*= 11.7 Hz, 1H), 3.08-3.00 (m, 2 h), 2.56 (d, *J*=18.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.91 (dd, *J*₁= 12.0 Hz, *J*₂= 15.6 Hz, 1H), 0.84 (d, *J*= 6.9 Hz, 3H).

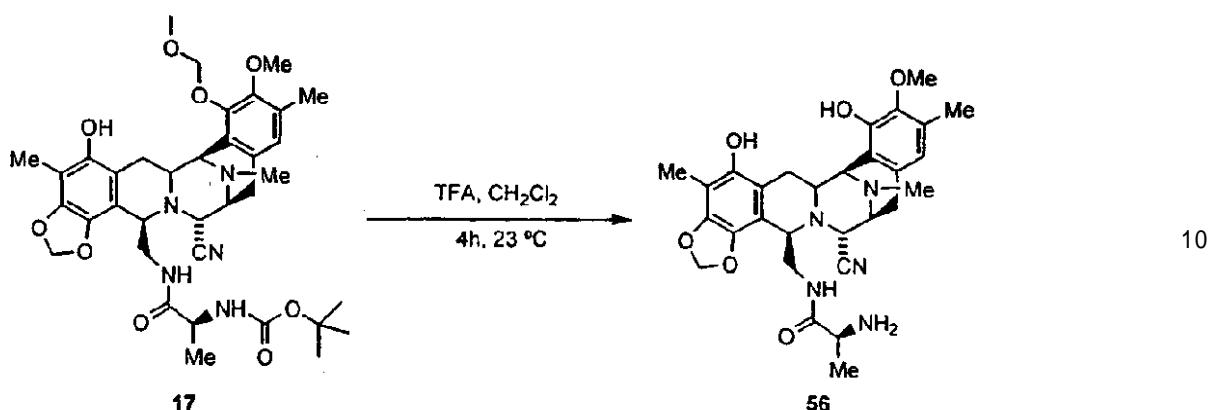
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 156.3, 147.3, 144.9, 144.4, 143.3, 136.7, 130.7, 129.3, 120.6, 117.6, 117.4, 114.4, 112.1, 107.7, 101.0, 85.8, 60.5, 59.3, 56.5, 56.4, 56.2, 55.2, 48.9, 41.6, 40.9, 25.7, 25.3, 18.0, 15.6, 8.7.

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{32}H_{35}F_3N_5O_7$: 645.63. Found $(M+H)^+$: 646.2.

【0210】

実施例 5 0

【化113】



CH_2Cl_2 (1.44ml) 中の 17(200mg, 0.288mmol) の溶液に対して、トリフルオロ酢酸(888ml, 11.53mmol)を加え、反応混合物を 23 $^{\circ}\text{C}$ で 4 時間攪拌した。反応を 0 $^{\circ}\text{C}$ で飽和水性二炭酸ナトリウム(60ml)で停止し、酢酸エチル(2 × 70ml)で抽出した。組み合わされた有機層を乾燥し(硫酸ナトリウム)、真空中で濃縮し、白色の固体として 56(147mg, 93%)を得、それをさらに精製することなく後の反応で使用した

【数50】

Rf: 0.19 (ethyl acetate:methanol 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 6.48 (s, 1H), 5.88, d, $J= 0.9$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J= 0.9$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J= 2.4$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J= 1.8$ Hz, 1H), 3.99-3.98 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52-2.96 (m, 7H), 2.68 (d, $J= 18.3$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.85 (dd, $J_1= 11.7$ Hz, $J_2= 15.6$ Hz, 1H), 0.91 (d, $J= 6.6$ Hz, 3H).

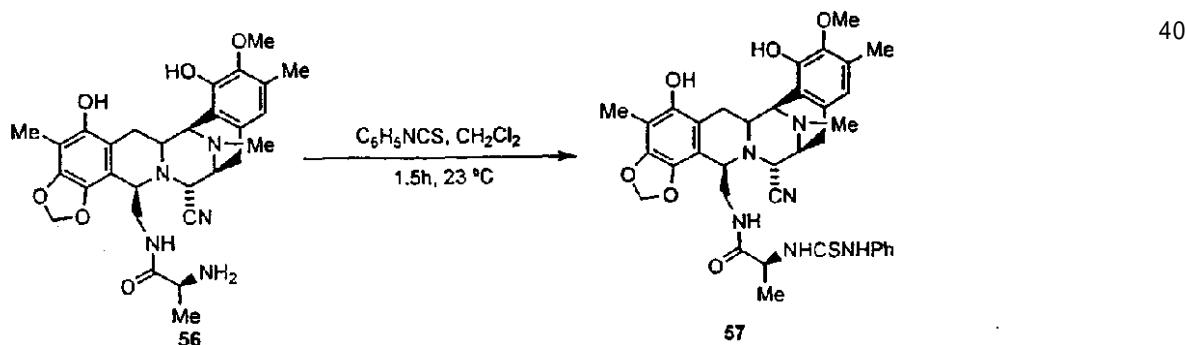
^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 173.2, 149.1, 145.6, 144.9, 138.0, 132.2, 130.6, 121.4, 119.6, 117.4, 114.3, 109.2, 102.5, 82.3, 60.4, 58.4, 58.3, 57.8, 56.6, 50.1, 42.3, 41.6, 27.8, 26.2, 19.5, 15.5, 9.8.

ESI-MS m/z: Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6$: 549.62. Found ($\text{M}+\text{H})^+$: 550.3.

【0211】

実施例 5 1

【化114】



CH_2Cl_2 (0.4ml) 中の 56(10mg, 0.018mmol) の溶液に対して、フェニルイソチオシアナート(1

50

3ml, 0.109mmol)を加え、反応物を23で1.5時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残余物をフラッショナルクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサンからヘキサン：酢酸エチル1:1の勾配)によって精製し、白色の固体として57(8mg, 65%)を得た。

【数51】

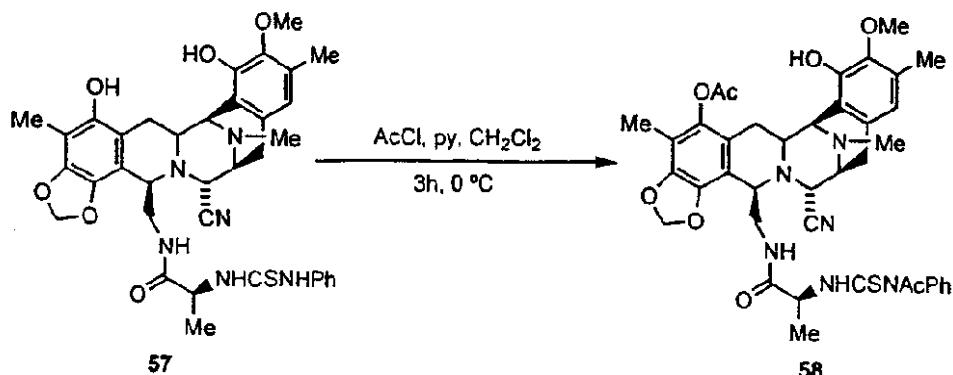
Rf: 0.57 (ethyl acetate:methanol 10:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (bs, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.02-7.00 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.71 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.17 (bs, 1H), 5.93 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.83 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.55 (bs, 1H), 5.20-5.17 (m, 1H), 4.16 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.05 (bs, 1H), 4.02 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.35 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.50 (d, J=18.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.15-2.09 (dd, J₁=11.4 Hz, J₂=15.9 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 0.88 (d, J=6.9 Hz, 3H).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 178.5, 171.7, 147.2, 145.0, 144.3, 143.3, 137.0, 135.7, 130.6, 130.4, 129.6, 127.5, 124.3, 120.6, 117.7, 117.2, 115.3, 112.1, 108.3, 100.9, 60.9, 59.5, 56.7, 56.5, 56.2, 55.2, 54.1, 41.7, 41.1, 26.3, 25.4, 18.5, 15.8, 9.0.
ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₆H₄₀N₆O₆S: 684.81. Found (M+H)⁺: 685.3.

【0212】

実施例52

【化115】



CH₂Cl₂(0.5ml)中の57(45mg, 0.065mmol)の溶液に対して、アセチルクロリド(4.67ml, 0.065mmol)とピリジン(5.3ml, 0.065mmol)を0で加えた。反応混合物を3時間攪拌し、次いで溶液をCH₂Cl₂(10ml)で希釈し、0.1N HCl(5ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッショナルクロマトグラフィー(RP-18, CH₃CN:H₂O 40:60)によって精製し、白色の固体として58(14mg, 28%)を得た。

【数52】

Rf: 0.34 (CH₃CN: H₂O 7:15).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃). δ 11.90 (d, *J*= 6.6 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2 H), 6.58 (s, 1H), 6.00 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.89 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.37 (t, *J*= 4.8 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.23 (bs, 1H), 4.07 (bs, 2 H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.46-3.41 (m, 2 H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.85 (dd, *J*₁= 11.4 Hz, *J*₂= 15.6 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 0.82 (d, *J*= 6.0 Hz, 3H).

10

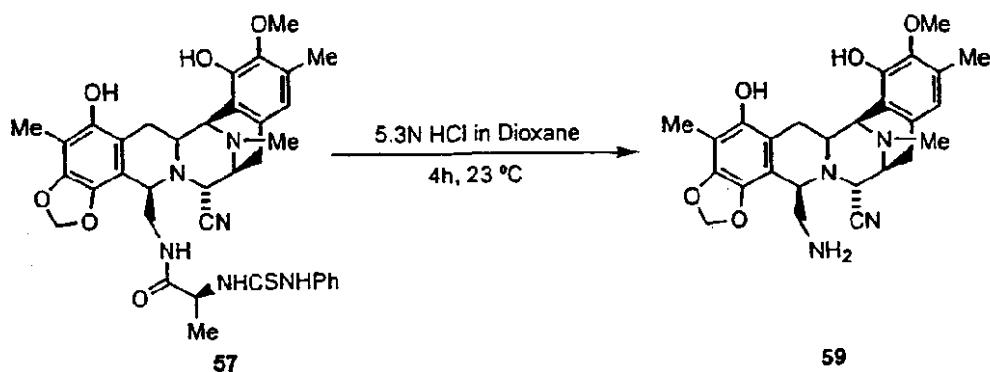
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 182.6, 174.3, 171.0, 146.6, 144.6, 142.7, 142.3, 140.7, 140.2, 131.3, 129.8, 129.3, 128.9, 128.8, 121.5, 120.4, 117.3, 116.6, 112.8, 112.0, 111.3, 101.5, 60.5, 59.0, 57.6, 56.2, 55.9, 55.3, 55.1, 41.6, 39.4, 27.8, 26.5, 24.8, 20.2, 17.1, 15.5, 9.3.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₄₀H₄₄N₆O₈S: 768.88. Found (M+H)⁺: 769.2.

〔 0 2 1 3 〕

实施例 5 3

【化 1 1 6】



20

30

ジオキサン(1ml)中の57(130mg, 0.189mmol)の溶液に対して、5.3N HCl/ジオキサン(1.87ml)を加え、反応物を23℃で4時間攪拌した。次いでCH₂Cl₂(15ml)とH₂O(10ml)をこの溶液に加え、有機層を捨てた。水性相を0℃で飽和水性二炭酸ナトリウム(60ml)(pH=8)で塩基化し、次いで酢酸エチル(2×50ml)で抽出した。組み合わされた有機抽出物を乾燥し(硫酸ナトリウム)、真空中で濃縮し、白色の固体として59(63mg, 70%)を得た。

【数53】

40

Rf: 0.15 (ethyl acetate:methanol 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃). δ 6.67 (s, 1H), 5.99 (d, *J*= 0.9 Hz, 1H), 5.91 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.10 (bs, 1H), 4.32 (d, *J*= 7.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J*₁= 3.6 Hz, *J*₂= 9.3 Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 2 h), 3.50 (dd, *J*₁= 2.4 Hz, *J*₂= 15.9 Hz, 1H), 3.42-3.37 (m, 2 h), 3.16 (dd, *J*₁=3.6 Hz, *J*₂= 12.9 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J*₁= 9.3 Hz, *J*₂= 12.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.91 (dd, *J*₁= 12.0 Hz, *J*₂= 15.9 Hz, 1H).

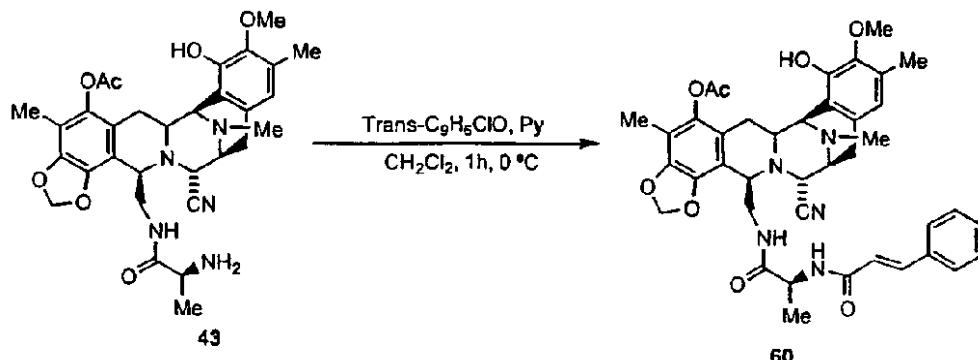
ESI-MS m/z : Calcd. for $C_{26}H_{32}N_4O_5$: 478.5. Found ($M+H$) $^+$: 479.3.

50

【0214】

実施例 5 4

【化117】



CH_2Cl_2 (0.3ml)中の43(20mg, 0.0338mmol)の溶液に対して、シンナモイルクロリド(5.63ml, 0.0338mmol)とピリジン(2.73ml, 0.0338mmol)を0 $^{\circ}\text{C}$ で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (10ml)で希釈し、0.1N HCl(5ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッショナルカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、EtOAc:MeOH 20:1)によって精製し、白色の固体として60(22mg, 90%)を得た。

【数54】

Rf: 0.56 (EtOAc:MeOH 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.51 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.36-7.35 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.36 (brd, $J= 15.9$ Hz, 2H), 6.01 (d, $J= 1.5$ Hz, 1H), 5.90 (brd, $J= 1.5$ Hz, 2H), 5.42 (t, $J= 6.0$ Hz 1H), 4.12-4.07 (m, 3H), 3.96-3.95 (m, 1H), 3.73 (bs, 3H), 3.58 (bs, 2H), 3.39 (d, $J= 8.7$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J= 11.7$ Hz, 1H), 3.0 (dd, $J_1= 7.5$ Hz, $J_2= 17.7$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J= 15.9$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J= 16.5$ Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.82 (dd, $J_1= 11.4$ Hz, $J_2= 15.6$ Hz, 1H), 0.83 (d, $J= 6.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ . 172.0, 165.0, 146.9, 144.6, 143.1, 141.0, 140.5, 134.8, 131.0, 129.7, 129.1, 128.8, 127.8, 125.5, 123.8, 123.0, 121.1, 120.5, 117.7, 116.9, 112.8, 112.0, 101.9, 60.6, 59.2, 57.1, 56.4, 55.9, 55.3, 48.8, 41.7, 40.0, 26.5, 25.1, 20.3, 18.5, 15.7, 9.3.

ESI-MS m/z: Calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_8$: 721.8. Found ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 722.3.

【0215】

実施例 5 5

【化118】

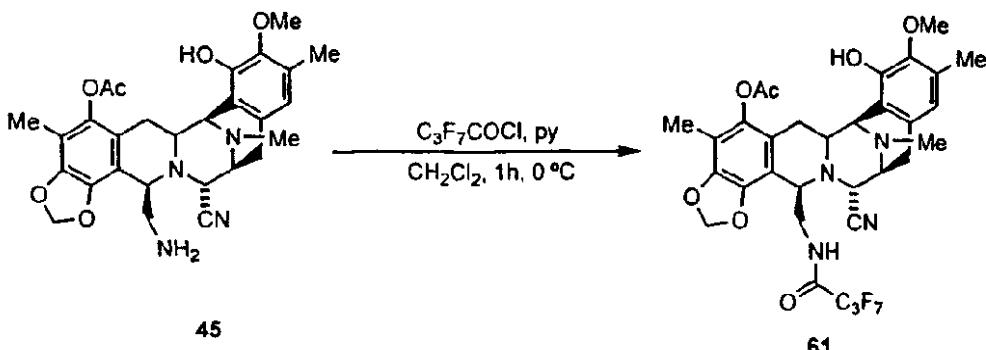
20

20

30

30

40



CH_2Cl_2 (0.3ml)中の45(19mg, 0.0364mmol)の溶液に対して、ヘプタフルオロブチリルクロリド(5.44ml, 0.0364mmol)とピリジン(2.95ml, 0.0364mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (10ml)で希釈し、0.1N HCl(5ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、EtOAc:MeOH 20:1)によって精製し、白色の固体として61(1.7mg, 45%)を得た。

【数55】

Rf: 0.76 (EtOAc:MeOH 5:1).

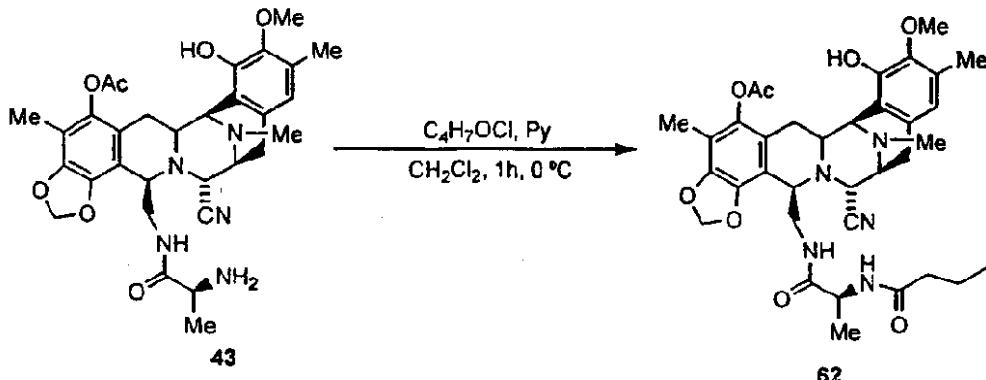
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.46 (s, 1H), 6.12 (bs, 1H), 5.98 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.93 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.72 (bs, 1H), 4.13-4.11 (m, 2H), 4.0 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.39 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 3.39-3.28 (m, 2H), 3.09 (dd, *J*₁= 8.1 Hz, *J*₂= 18.0 Hz, 1H), 2.80 (d, *J*= 16.2 Hz, 1H), 2.46 (d, *J*= 18.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.80 (dd, *J*₁= 12.0 Hz, *J*₂= 16.2 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{32}H_{31}F_7N_4O_7$: 716.6. Found ($M+H$)⁺: 717.2.

【 0 2 1 6 】

実施例 5 6

【化 1 1 9】



CH_2Cl_2 (0.3ml)中の43(24mg, 0.04mmol)の溶液に対して、ブチリルクロリド(4.15ml, 0.04mmol)とピリジン(3.28ml, 0.04mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (10ml)で希釈し、0.1N HCl(5ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、EtOAc:MeOH 20:1)によって精製し、白色の固体として62(24mg, 90%)を得た。

【数56】

Rf: 0.35 (EtOAc:MeOH 5:1).

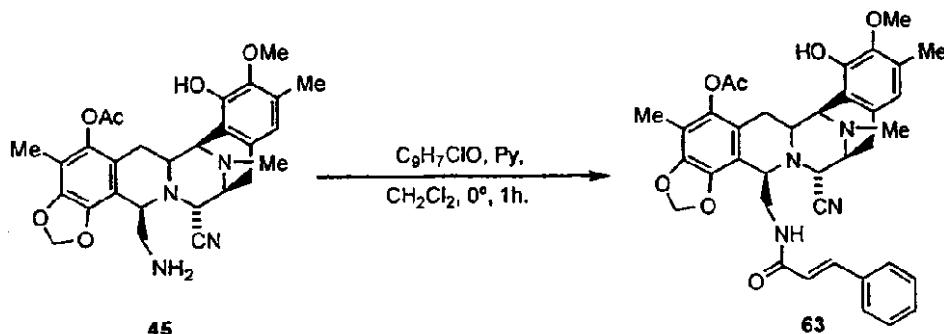
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.47 (s, 1H), 6.10 (d, *J*= 6.5 Hz, 1H), 6.0 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.91 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.86 (bs, 1H), 5.31 (d, *J*= 6.9 Hz, 1H), 4.11-4.06 (m, 3H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.38 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.0 (dd, *J₁*= 7.8 Hz, *J₂*= 17.4 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*= 15.3 Hz, 1H), 2.63 (d, *J*= 17.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 1.80 (dd, *J₁*= 12.0 Hz, *J₂*= 15.9 Hz, 1H), 1.58 (q, *J*= 7.2 Hz, 2H), 0.89 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 0.76 (d, *J*= 6.6 Hz, 3H). 10

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₅H₄₃N₅O₈: 661.64. Found (M+H)⁺: 662.3

【0217】

実施例57

【化120】



CH₂Cl₂(0.3ml)中の43(19mg, 0.0364mmol)の溶液に対して、シンナモイルクロリド(6.06ml, 0.0364mmol)とピリジン(2.95ml, 0.0364mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで溶液をCH₂Cl₂(10ml)で希釈し、0.1N HCl(5ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、EtOAc:MeOH20:1)によって精製し、白色の固体として63(20.1mg, 85%)を得た。 20

【数57】

Rf: 0.65 (EtOAc:MeOH 5:1).

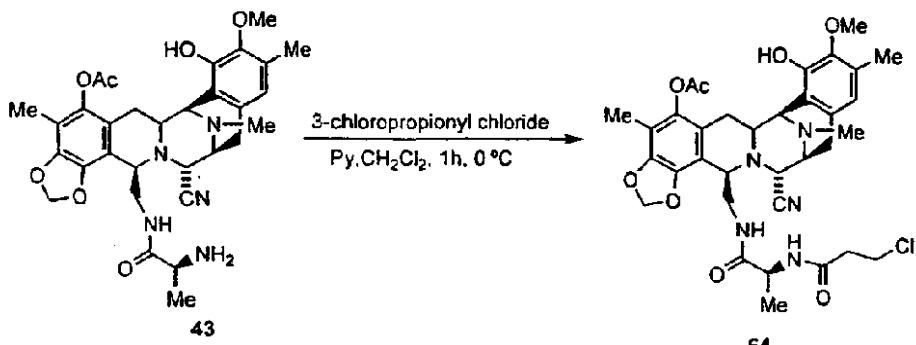
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.29 (m, 5H), 6.42 (s, 1H), 6.01 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.92 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.73 (bs, 1H), 5.24 (t, *J*= 6.8 Hz, 1H), 4.12-4.08 (m, 3H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.58 (bs, 3H), 3.36 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 3.29 (d, *J*= 12.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J₁*= 8.1 Hz, *J₂*= 18 Hz, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.84 (dd, *J₁*= 12.0 Hz, *J₂*= 15.9 Hz, 1H). 40

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₇H₃₈N₄O₇: 650.72. Found (M+H)⁺: 651.2.

【0218】

実施例58

【化121】



10

CH_2Cl_2 (0.3ml)中の43(20mg, 0.0338mmol)の溶液に対して、3-クロロプロピオニルクロリド(3.22ml, 0.0338mmol)とピリジン(2.73ml, 0.0338mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (10ml)で希釈し、0.1N HCl(5ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、EtOAc:MeOH 20:1)によって精製し、白色の固体として64(20.5mg, 89%)を得た。

【数58】

Rf: 0.32 (EtOAc:Hexane 5:1).

20

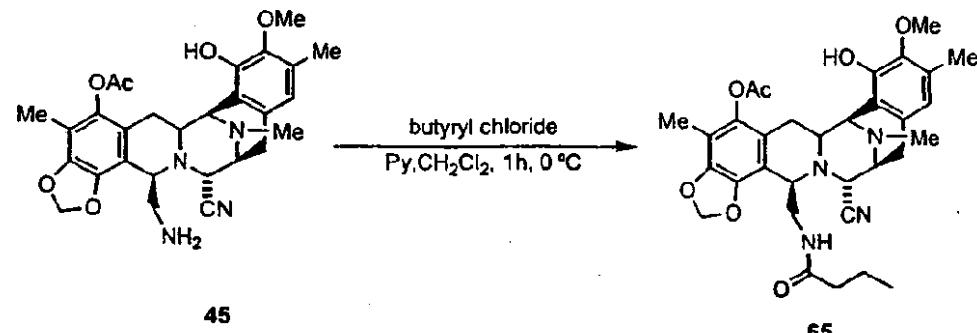
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.48 (s, 3H), 6.28 (m, 1H), 5.99 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.91 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.86 (bs, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.08-4.07 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.72-3.53 (m, 5H), 3.39 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 3.24 (d, *J*= 12.0 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J*₁= 8.1 Hz, *J*₂= 18.0 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*= 13.5 Hz, 1H), 2.50 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 1.79 (dd, *J*₁= 12.3 Hz, *J*₂= 14.8 Hz, 1H), 0.81 (d, *J*= 6.3 Hz, 3H).

【 0 2 1 9 】

実施例 5 9

【化 1 2 2】

30



40

CH_2Cl_2 (0.3ml)中の43(19mg, 0.0364mmol)の溶液に対して、ブチリルクロリド(3.78ml, 0.0364mmol)とピリジン(2.95ml, 0.0364mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (10ml)で希釈し、0.1N HCl(5ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 , EtOAc:MeOH:20:1)によって精製し、白色の固体として64(19mg, 87%)を得た。

【数59】

Rf: 0.60 (EtOAc:MeOH 5:1).

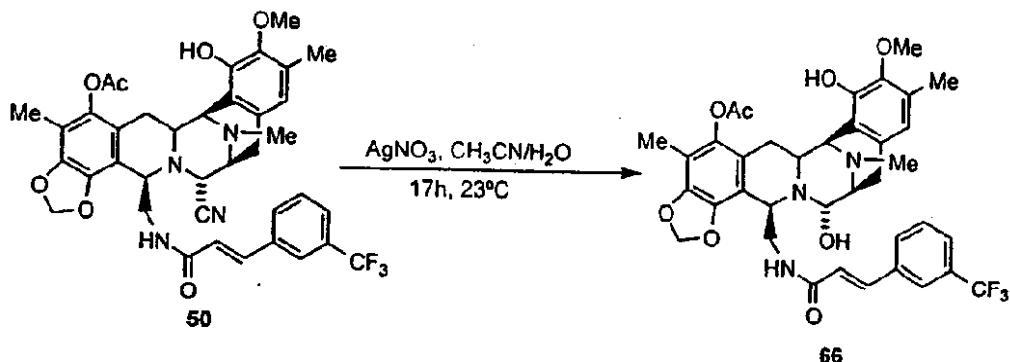
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (s, 1H), 5.98 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.91 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.01 (t, *J*= 6.4 Hz, 1H), 4.10–4.09 (m, 1H), 4.06 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H), 4.03–4.02 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67–3.60 (m, 1H), 3.42–3.35 (m, 2H), 3.29 (d, *J*= 12.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J*₁= 7.8 Hz, *J*₂= 17.7 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*= 14.1 Hz, 1H), 2.56 (d, *J*= 18.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.78 (dd, *J*₁= 12.0 Hz, *J*₂= 15.9 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.53–1.46 (m, 2H), 1.28–1.16 (m, 2H), 0.68 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H). 10

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₂H₃₈N₄O₇: 590.67. Found (M+H)⁺: 591.2.

【 0 2 2 0 】

実施例 6 0

【 化 1 2 3 】



CH₂CN/H₂O(1.5ml/0.5ml)中の50(31.7mg, 0.044mmol)の溶液に対して、AgNO₃(225mg, 1.32 mmol)を加え、反応物を23℃で17時間攪拌した。塩水(10ml)と水性飽和NaHCO₃(10ml)を0℃で加え、混合物を15分攪拌し、セライイトのパッドで濾過し、CH₂Cl₂(20ml)で洗浄した。溶液を捨てて有機層を乾燥し、真空下で濃縮した。残余物をフラッショナルクロマトグラフィー(SiO₂、EtOAc:MeOH5:1)によって精製し、白色の固体として66(16mg, 51%)を得た。

【 数 6 0 】

Rf: 0.26 (EtOAc:MeOH 5:1).

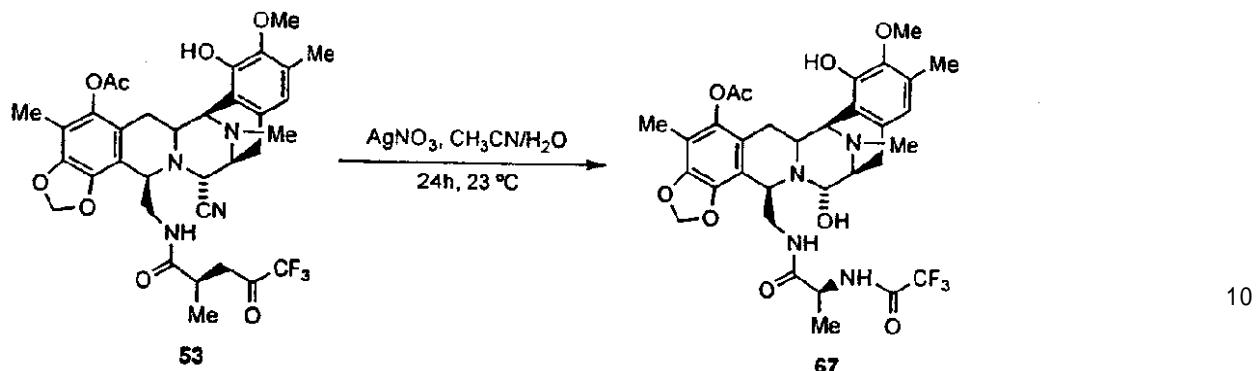
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66–7.42 (m, 4H), 7.20 (bs, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.97 (b, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.90 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.76 (bs, 1H), 5.28 (bs, 1H), 4.54 (bs, 1H), 4.43 (bs, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.68–3.57 (m, 4H), 3.47 (d, *J*= 3.3 Hz, 1H), 3.40 (d, *J*= 11.7 Hz, 1H), 3.17 (d, *J*= 6.9 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J*₁= 8.1 Hz, *J*₂= 17.7 Hz, 1H), 2.74 (d, *J*= 17.1 Hz, 1H), 2.48 (d, *J*= 18.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.76 (dd, *J*₁= 12.0 Hz, *J*₂= 16.2 Hz, 1H). 40

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₇H₃₈F₃N₃O₈: 709. Found (M⁺-17): 692.3.

【 0 2 2 1 】

実施例 6 1

【化124】



$\text{CH}_2\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5ml/0.5ml)中の53(57mg, 0.0828mmol)の溶液に対して、 AgNO_3 (650mg, 3.81mol)を加え、反応物を23で24時間攪拌した。塩水(10ml)と水性飽和 NaHCO_3 (10ml)を0で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、 CH_2Cl_2 (20ml)で洗浄した。溶液を捨てて有機層を乾燥し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、 $\text{EtOAc}:\text{MeOH}5:1$)によって精製し、白色の固体として67(28mg, 50%)を得た。

【数61】

Rf: 0.28 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 10:1).

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ

6.47 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.35 (bs, 1H), 4.51 (bs, 1H), 4.41 (bs, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 4.00 (d, $J= 2.7$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (bs, 1H), 3.46 (d, $J= 3.3$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J= 11.4$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J= 7.5$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J_1= 8.4$ Hz, $J_2= 18.3$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J= 15.6$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J= 17.7$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.68 (dd, $J_1= 12$ Hz, $J_2= 15.6$ Hz, 1H), 0.86 (d, $J= 6.3$ Hz, 3H).

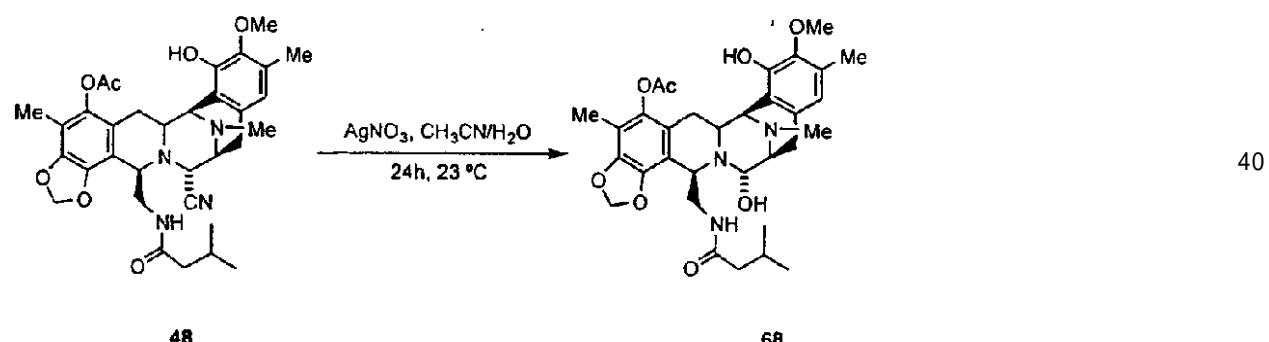
ESI-MS m/z: Calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_9$: 678.66. Found (M^+-17): 661.2.

30

【0222】

実施例 6 2

【化125】



$\text{CH}_2\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5ml/0.5ml)中の48(32mg, 0.0529mmol)の溶液に対して、 AgNO_3 (270mg, 1.58mol)を加え、反応物を23で24時間攪拌した。塩水(10ml)と水性飽和 NaHCO_3 (10ml)を0で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、 CH_2Cl_2 (20ml)で洗浄した。溶液を捨てて有機層を乾燥し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、 $\text{EtOAc}:\text{MeOH}5:1$)によって精製し、白色の固体として68(18mg, 56%)を得た。

50

【数62】

Rf: 0.40 (EtOAc:MeOH 5:1).

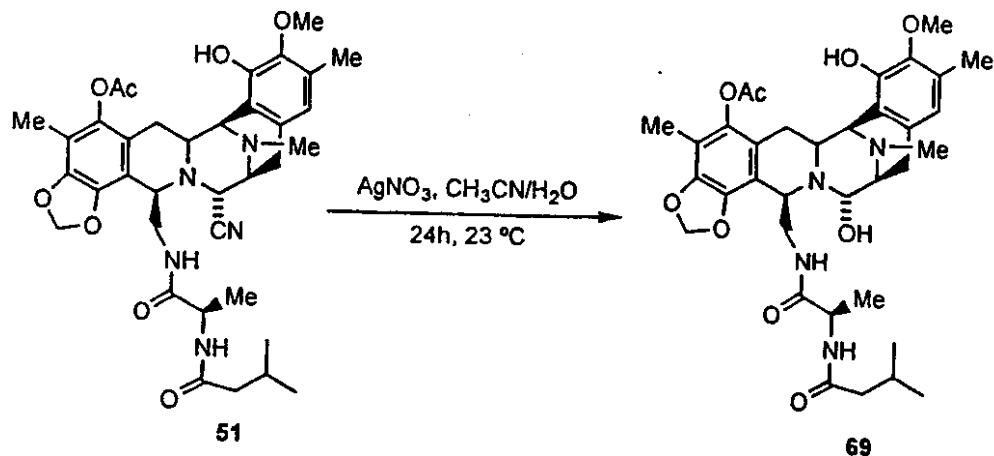
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (s, 1H), 5.95 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.88 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.23 (d, *J*= 6.9 Hz, 1H), 4.45 (d, *J*= 3.3 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.01 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.17-3.15 (m, 1H), 2.96 (dd, *J*₁= 7.8 Hz, *J*₂= 18.0 Hz, 1H), 2.70 (d, *J*= 15.3 Hz, 1H), 2.40 (d, *J*= 18.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 2H), 0.89-0.82 (m, 1H), 0.69 (d, *J*= 6.6 Hz, 3H), 0.58 (d, *J*= 6.6

Hz, 3H)

【 0 2 2 3 】

実施例 6 3

【化 1 2 6】



$\text{CH}_2\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5ml/0.5ml)中の51(27mg, 0.04mmol)の溶液に対して、 AgNO_3 (204mg, 1.19mmol)を加え、反応物を23℃で24時間攪拌した。塩水(10ml)と水性飽和 NaHCO_3 (10ml)を0℃で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、 CH_2Cl_2 (20ml)で洗浄した。溶液を捨てて有機層を乾燥し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、 $\text{EtOAc}:\text{MeOH}5:1$)によって精製し、白色の固体として69(10mg, 38%)を得た。

【数63】

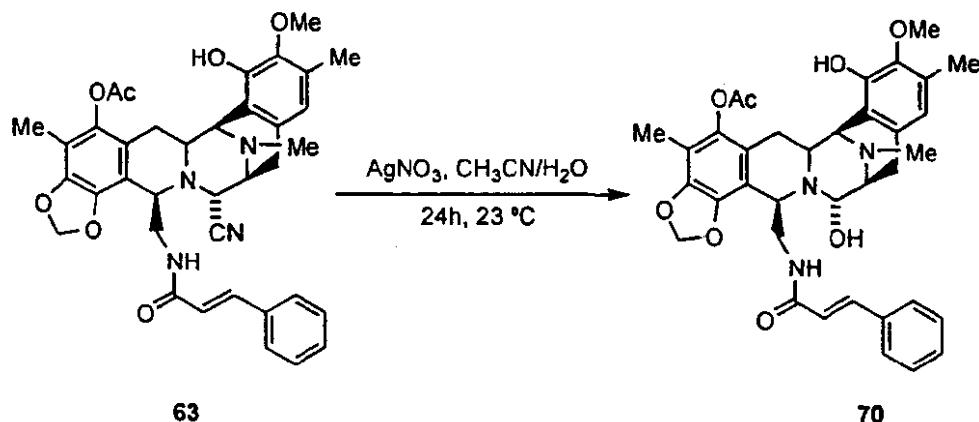
Rf: 0.38 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.48 s, 1H), 6.16 (bs, 1H), 5.98 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.89 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.33 (t, *J*= 6.0 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 4.00 (d, *J*= 2.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.41-3.32 (m, 3H), 3.18 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J*₁= 8.4 Hz, *J*₂= 18.3 Hz, 1H), 2.70 (d, *J*= 14.4 Hz, 1H), 4.45 (d, *J*= 18.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00-1.86 (m, 3H), 1.73 (m, 1H), 0.87 (d, *J*= 6.3 Hz, 6H).

【 0 2 2 4 】

実施例 6 4

【化 1 2 7】



$\text{CH}_2\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5ml/0.5ml)中の63(15mg, 0.023mmol)の溶液に対して、 AgNO_3 (118mg, 0.691mmol)を加え、反応物を23で24時間攪拌した。塩水(10ml)と水性飽和 NaHCO_3 (10ml)を0で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、 CH_2Cl_2 (20ml)で洗浄した。溶液を捨てて有機層を乾燥し、真空下で濃縮した。残余物をフラッショナルクロマトグラフィー(SiO_2 、 $\text{EtOAc}:\text{MeOH}5:1$)によって精製し、白色の固体として70(20.1mg, 85%)を得た。

20

【数64】

Rf: 0.43 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}5:1$).

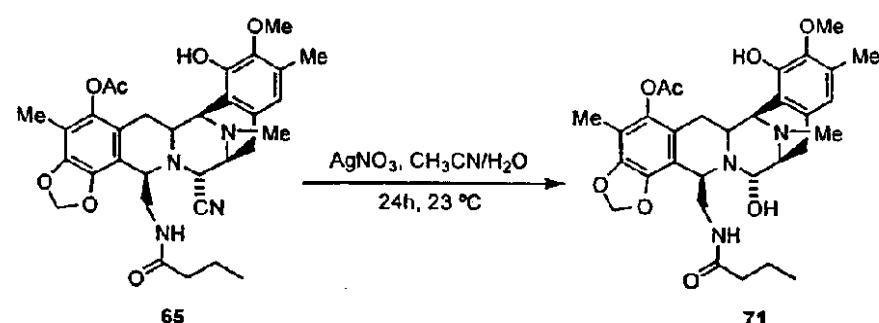
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.28 (m, 5H), 6.48 (s, 1H), 5.98 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.75 (bs, 1H), 5.38 (brd, 1H), 5.30 (bs, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.02 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 3.78-3.65 (m, 5H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.17 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=17.7$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.77 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=15.3$ Hz, 1H).

30

【0225】

実施例65

【化128】



$\text{CH}_2\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5ml/0.5ml)中の65(25mg, 0.042mmol)の溶液に対して、 AgNO_3 (215.56mg, 1.269mmol)を加え、反応物を23で24時間攪拌した。塩水(10ml)と水性飽和 NaHCO_3 (10ml)を0で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、 CH_2Cl_2 (20ml)で洗浄した。溶液を捨てて有機層を乾燥し、真空下で濃縮した。残余物をフラッショナルクロマトグラフィー(SiO_2 、 $\text{EtOAc}:\text{MeOH}5:2$)によって精製し、白色の固体として71(16mg, 65%)を得た。

50

【数65】

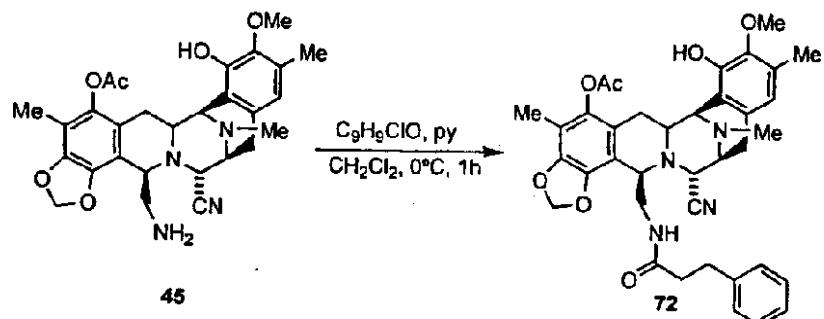
Rf: 0.05 (EtOAc:MeOH 5:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (s, 1H), 5.95 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.19 (bs, 1H), 4.45 (d, J=3.3 Hz, 1H), 4.37 (bs, 1H), 4.11 (brd, J=4.8 Hz, 1H), 4.01 (d, J=2.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.24 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.15 (d, J=9.3 Hz, 1H), 2.95 (dd, J₁=8.1 Hz, J₂=17.7 Hz, 1H), 2.70 (d, J=15.6 Hz, 1H), 2.40 (d, J=18.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.52-1.17 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.2 Hz, 3H). 10

【0226】

実施例66

【化129】



CH₂Cl₂ (0.3mL) 中の 45 (35mg, 0.0672mmol) の溶液に対して、ヒドロシンナモイルクロリド (11.58 μl, 0.0672mmol) とビリジン (5.43 μl, 0.0672mmol) を 0°で加えた。反応混合物を 1.5 時間攪拌し、次いで溶液を CH₂Cl₂ (10mL) で希釈し、0.1N HCl (5mL) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッショナルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、Hex : 酢酸エチル 2:1 から酢酸エチルの勾配) によって精製し、白色の固体として 72 (30mg, 68%) を得た。 30

【数66】

Rf: 0.51 (ethyl acetate:MeOH 10:1).

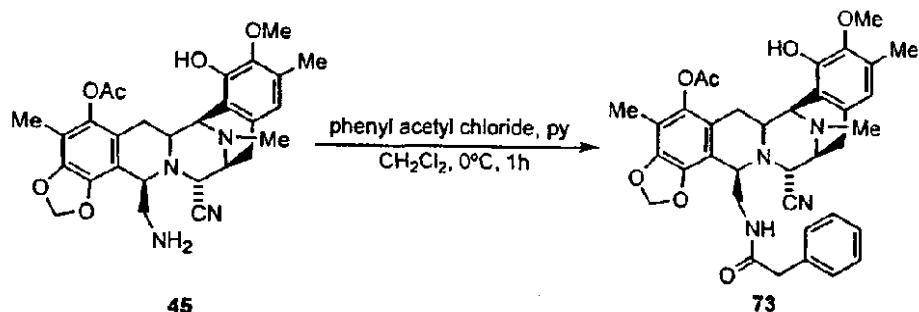
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.12 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 2H), 5.97 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.91 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.04 (brt, 1H), 4.08 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.02 (bs, 1H), 4.00 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 3.58 (dd, J₁= 4.5 Hz, J₂= 13.8 Hz, 1H), 3.47 (bs, 3H), 3.33 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 3.29 (dt, J₁= 2.7 Hz, J₂= 11.7 Hz, 1H), 3.00 (dd, J₁= 7.8 Hz, J₂= 18.3 Hz, 1H), 2.79 (d, J= 14.1 Hz, 1H), 2.58-2.50 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.94-1.76 (m, 4H). 40

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₇H₄₀N₄O₇: 652.7. Found (M+Na)⁺: 675.3.

【0227】

実施例67

【化130】



10

CH_2Cl_2 (0.3mL)中の45(45mg, 0.0576mmol)の溶液に対して、フェニルアセチルクロリド(7.61 μl , 0.0576mmol)とピリジン(4.6 μl , 0.0576mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex : 酢酸エチル3:1からHex : 酢酸エチル1:1の勾配)によって精製し、白色の固体として73(25.8mg, 70%)を得た。

【数67】

Rf: 0.5 (Hex:ethyl acetate:MeOH 5:10:2).

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.17 (m, 3H), 6.85 (bs, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.89 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 5.83 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.12 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H), 4.09 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H), 3.98 (bs, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.35 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 3.25 (dt, *J*₁= 2.7 Hz, *J*₂= 12.0 Hz, 1H), 3.03 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.75 (d, *J*= 16.8 Hz, 1H), 2.63 (d, *J*= 18.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.80 (dd, *J*₁= 12.0 Hz, *J*₂= 16.2 Hz, 1H)

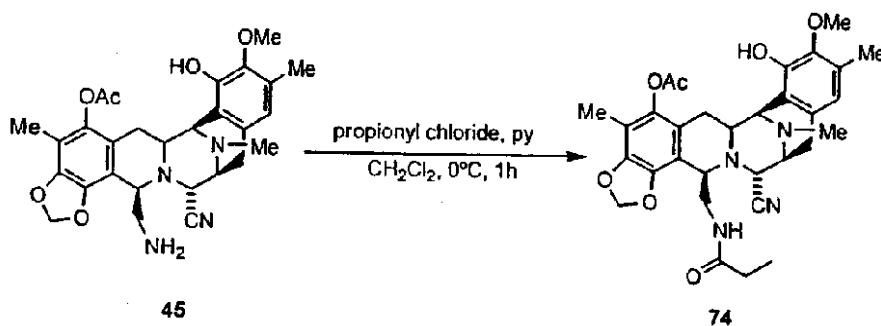
ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₆H₃₈N₄O₂: 638.7 Found (M+1)⁺: 639.2

30

[0 2 2 8]

塞施例 6-8

【化 1 3 1】



40

CH_2Cl_2 (0.3mL)中の45(30mg, 0.0576mmol)の溶液に対して、プロピオニルクロリド(5 μ l, 0.0576mmol)とピリジン(4.6 μ l, 0.0576mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 , Hex : 酢酸エチル5:1からHex : 酢酸エチル1:1から酢酸エチルの勾配)によって精製

し、白色の固体として74(23mg, 70%)を得た。

【数68】

Rf: 0.59 (Hex:ethyl acetate:MeOH 5:10:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (s, 1H), 5.97 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.91 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.09 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 4.04 (bs, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (dd, *J*₁= 6.6 Hz, *J*₂= 13.2 Hz, 1H), 3.43 (bs, 1H), 3.37 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 3.29 (d, *J*= 12.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J*₁= 8.1 Hz, *J*₂= 18.3 Hz, 1H), 2.80 (d, *J*= 14.4 Hz, 1H), 2.55 (d, *J*= 18.0 Hz, 1H).

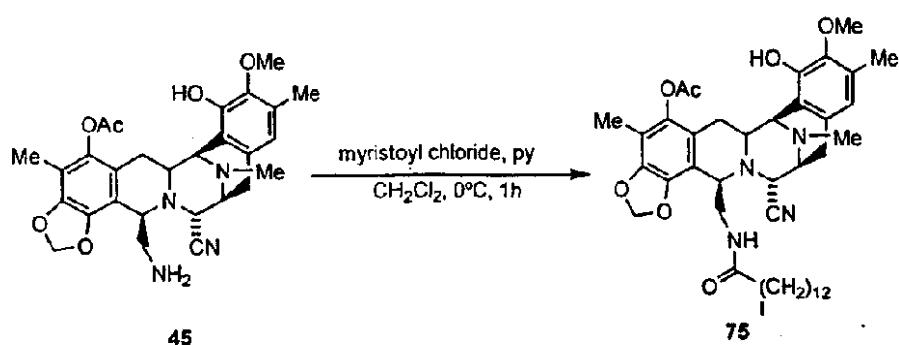
2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.78 (dd, J_1 = 12.0 Hz, J_2 = 15.6 Hz, 1H), 1.64-1.50 (m, 2H), 0.70 (t, J = 7.8 Hz, 3H).

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{31}H_{36}N_4O_7$: 576.6. Found $(M+1)^+$: 577.2.

(0 2 2 9)

実施例 6 9

【化 1 3 2】



CH_2Cl_2 (0.25mL)中の45(15mg, 0.0288mmol)の溶液に対して、ミリストイルクロリド(7.83 μl , 0.0288mmol)とピリジン(2.3 μl , 0.0288mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex : 酢酸エチル6:1からHex : 酢酸エチル1:1の勾配)によって精製し、白色の固体として75(15mg, 71%)を得た。

【数69】

Rf: 0.65 (Hex:ethy acetate:MeOH 10:10:1).

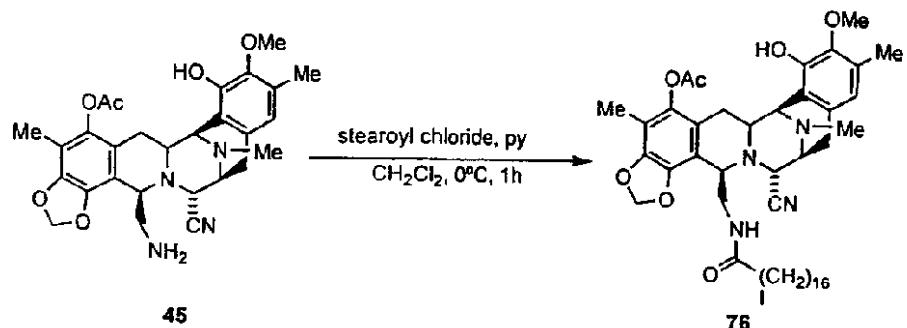
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (s, 1H), 5.97 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.91 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.99 (t, 1H), 4.09 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 4.05 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 4.02 (bs, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.39 (bs, 1H), 3.35 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 3.29 (d, *J*= 12.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J*₁= 8.1 Hz, *J*₂= 18.3 Hz, 1H), 2.78 (d, *J*= 15.6 Hz, 1H), 2.55 (d, *J*= 18.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.78 (dd, *J*₁= 12.3 Hz, *J*₂= 15.0 Hz, 1H), 1.25-1.24 (m, 12H), 0.87 (d, *J*= 6.0 Hz, 3H).

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{42}H_{58}N_4O_7$: 730.9. Found $(M+1)^+$: 731.4.

(0 2 3 0)

实施例 7 0

【化 1 3 3】



CH_2Cl_2 (0.25mL)中の45(15mg, 0.0288mmol)の溶液に対して、ステアロイルクロリド(9.7 μ l, 0.0288mmol)とピリジン(2.3 μ l, 0.0288mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex : 酢酸エチル3:1からHex : 酢酸エチル1:1の勾配)によって精製し、白色の固体として76(16mg, 70%)を得た。

【数70】

Rf: 0.46 (Hex:ethyl acetate:MeOH 10:10:1).

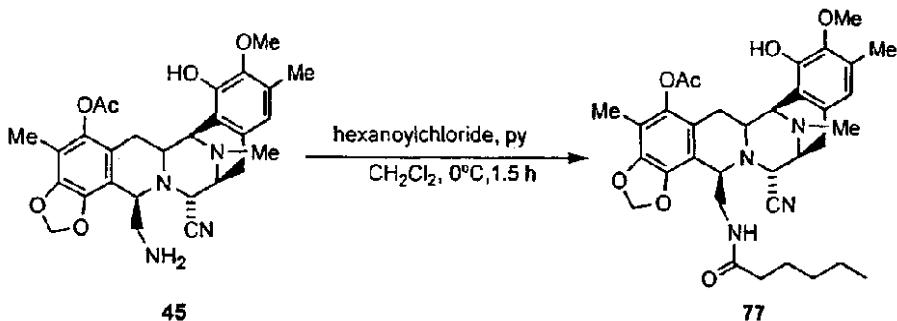
¹H NMR NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (s, 1H), 5.98 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.91 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.99 (t, *J*= 5.7 Hz, 1H), 4.09 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 4.05 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.38 (bs, 1H), 3.36 (d, *J*= 7.2 Hz, 1H), 3.28 (d, *J*= 12.0 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J*₁= 7.8 Hz, *J*₂= 18.3 Hz, 1H), 2.78 (d, *J*= 15.9 Hz, 1H), 2.57 (d, *J*= 18.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.77 (dd, *J*₁= 11.7 Hz, *J*₂= 15.6 Hz, 1H), 1.25-1.24 (m, 16H), 0.87 (d, *J*= 6.3 Hz, 3H)

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{46}H_{66}N_4O_7$: 786.4. Found ($M \pm 22$)⁺: 809.5.

[0 2 3 1]

実施例 7-1

【化 1 3 4】



CH_2Cl_2 (0.3mL)中の45(31mg, 0.0595mmol)の溶液に対して、ヘキサノイルクロリド(8.32 μ l, 0.0595mmol)とピリジン(4.8 μ l, 0.0595mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1.5時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex : 酢酸エチル3:2から酢酸エチルの勾配)によって精製し、白色の固体として77(26mg, 70%)を得た。

【数 7 1】

Rf: 0.65 (ethyl acetate MeOH 10:1).

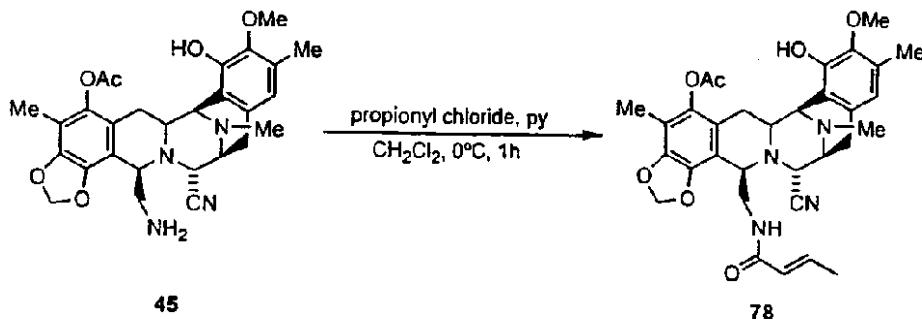
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (s, 1H), 5.98 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.91 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.00 (t, J= 5.4 Hz, 1H), 4.09 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 4.05 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.02 (dd, J₁= 8.1 Hz, J₂= 18.3 Hz, 1H), 2.78 (d, J= 14.4 Hz, 1H), 2.56 (d, J= 18.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.78 (dd, J₁= 12.0 Hz, J₂= 15.9 Hz, 1H), 1.53-1.40 (m, 2H), 1.29-1.12 (m, 4H), 1.07-0.97 (m, 2H), 0.81 (t, J= 7.5 Hz, 3H). 10

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₄H₄₂N₄O₇: 618.7. Found (M+1)⁺: 619.3.

【 0 2 3 2 】

実施例 7 2

【 化 1 3 5 】



CH₂Cl₂ (0.3mL) 中の45 (20mg, 0.0384mmol) の溶液に対して、trans-クロトニルクロリド (3.68 μl, 0.0384mmol) とピリジン (3.1 μl, 0.0384mmol) を0℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで溶液をCH₂Cl₂ (10mL) で希釈し、0.1N HCl (5mL) で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、Hex : 酢酸エチル4:1から酢酸エチルの勾配) によって精製し、白色の固体として78 (16mg, 71%)を得た。 20 30

【 数 7 2 】

Rf: 0.55 (ethyl acetate:MeOH 5:1).

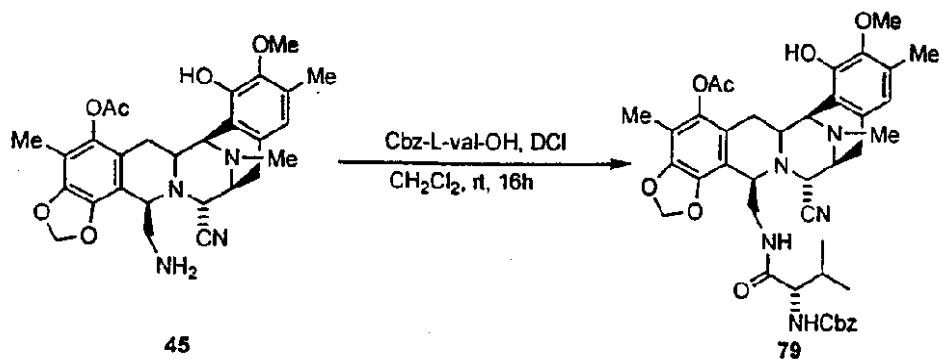
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.50-6.40 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.97 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.91 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.08 (bst, 1H), 4.10 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (bs, 1H), 3.42-3.29 (m, 3H), 3.04 (dd, J₁= 8.1 Hz, J₂= 18.3 Hz, 1H), 2.78 (d, J= 15.3 Hz, 1H), 2.53 (d, J= 18.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.79 (dd, J₁= 12.0 Hz, J₂= 15.6 Hz, 1H), 1.70 (dd, J₁= 1.2 Hz, J₂= 6.6 Hz, 3H). 40

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₂H₃₆N₄O₇: 588.6. Found (M+1)⁺: 589.3.

【 0 2 3 3 】

実施例 7 3

【 化 1 3 6 】



10

CH_2Cl_2 (0.5mL)中の45(50mg, 0.096mmol)の溶液に対して、Cbz-L-Val-OH(24.12mg, 0.096mmol)とカルボニルジイミダゾール(18.7mg, 0.115mmol)を0℃で加えた。反応混合物を16時間室温で攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (15mL)で希釈し、0.1N HCl(10mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex:EtOAc4:1)によって精製し、白色の固体として79(25mg, 34%)を得た。

【数73】

R_f: 0.7 (EtOAc:MeOH 5:1).

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.28 (m, 5H), 6.45 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.90 (bs, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.53 (bs, 1H), 5.09 (bs, 1H), 5.05 (d, *J*= 3.3 Hz, 2H), 4.16 (bs, 1H), 4.09 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 4.02 (bs, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 3H), 3.00 (dd, *J₁*= 8.1 Hz, *J₂*= 18.3 Hz, 1H), 2.77 (d, *J*= 15.6 Hz, 1H), 2.55 (d, *J*= 18.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.70-1.66 (m, 1H), 0.65 (d, *J*= 6.6 Hz, 3H).

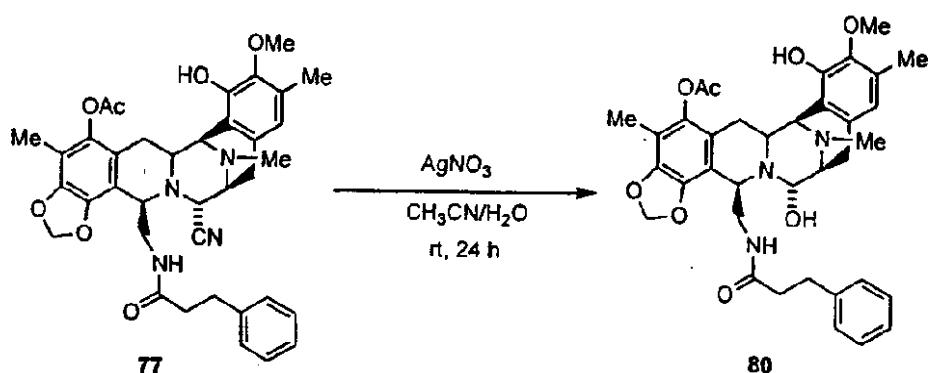
ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{41}H_{47}N_5O_9$: 753.8. Found $(M+1)^+$: 754.2.

20

[0 2 3 4]

案施例 7-4

【化 1 3 7】



40

$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5mL/0.5mL)中の72(18mg, 0.0275mmol)の溶液に対して、 AgNO_3 (140.5mg, 0.827mmol)を加え、反応混合物を23℃で24時間攪拌した。次いで塩水(10mL)と水性飽和 NaHCO_3 (10mL)を0℃で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、 CH_2Cl_2 (20mL)で洗浄した。溶液を抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残余物をフラッショナルカラムクロマトグラフィー(SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 10:1)によって精製し、自

50

色の固体として80(13mg, 74%)を得た。

【数74】

Rf: 0.37 (EtOAc:MeOH 5:1).

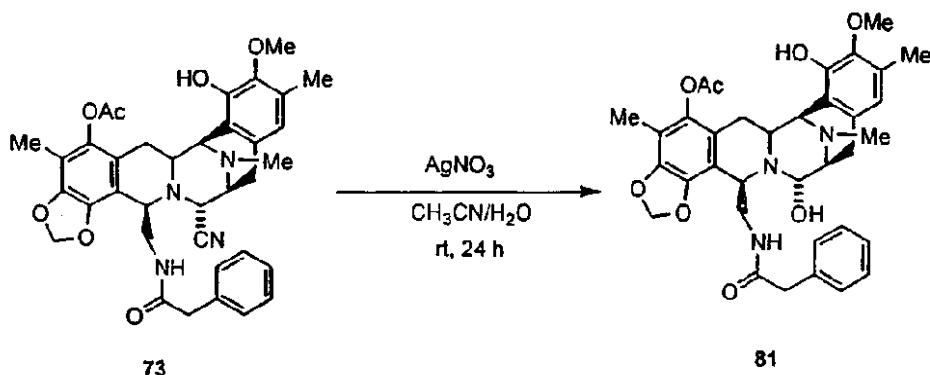
¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.11 (m, 3H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.95 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.88 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.71 (bs, 1H), 5.19 (bs, 1H), 4.45 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 4.37 (bs, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.15 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.70 (d, J= 15.9 Hz, 1H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.77-1.68 (m, 1H). 10

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₆H₄₁N₃O₈: 643.3. Found (M- 17)⁺: 626.2.

【0235】

実施例75

【化138】



CH₃CN/H₂O(1.5mL/1mL)中の73(23mg, 0.036mmol)の溶液に対して、AgNO₃(183mg, 1.08mmol)を加え、反応混合物を23で24時間攪拌した。次いで塩水(10mL)と水性飽和NaHCO₃(10mL)を0で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、CH₂Cl₂(20mL)で洗浄した。溶液を抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、EtOAc:MeOH5:1からMeOHの勾配)によって精製し、白色の固体として81(9.3mg, 41%)を得た。 30

【数75】

Rf: 0.3 (EtOAc:MeOH 5:1).

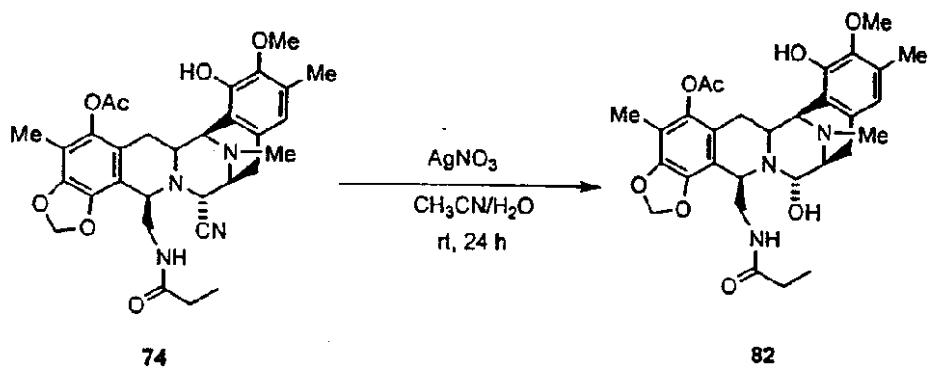
¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.13 (m, 3H), 6.85 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.90 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.84 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.43 (bs, 1H), 4.39 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.00 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64-3.29 (m, 2H), 3.16 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 2.98-2.88 (m, 3H), 2.67 (d, J= 14.8 Hz, 1H), 2.45 (d, J= 18.3 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.68 (dd, J₁= 12.8 Hz, J₂= 14.7 Hz, 1H). 40

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₅H₃₉N₃O₈: 629.7. Found (M⁺- OH): 612.3.

【0236】

実施例76

【化139】



$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5mL/1mL)中の74(20mg, 0.0346mmol)の溶液に対して、 AgNO_3 (176.6mg, 1.04mmol)を加え、反応混合物を23℃で24時間攪拌した。次いで塩水(10mL)と水性飽和 NaHCO_3 (10mL)を0℃で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、 CH_2Cl_2 (20mL)で洗浄した。溶液を抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、 $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 1:1)によって精製し、白色の固体として82(12.9mg, 66%)を得た。

【数76】

Rf: 0.3 (EtOAc:MeOH 5:1).

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (s, 1H), 5.95 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.89 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.46 (d, *J*= 3.0 Hz, 1H), 4.38 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 4.00 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.38 (dt, *J*₁= 2.7 Hz, *J*₂= 13.2 Hz, 1H), 3.25 (d, *J*= 13.8 Hz, 1H), 3.16 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J*₁= 7.2 Hz, *J*₂= 17.7 Hz, 1H), 2.71 (d, *J*= 15.6 Hz, 1H), 2.40 (d, *J*= 18.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.71 (dd, *J*₁= 11.7 Hz, *J*₂= 15.3 Hz, 1H), 1.60-1.48 (m, 2H). 0.67 (*t*, *J*= 7.5 Hz, 3H)

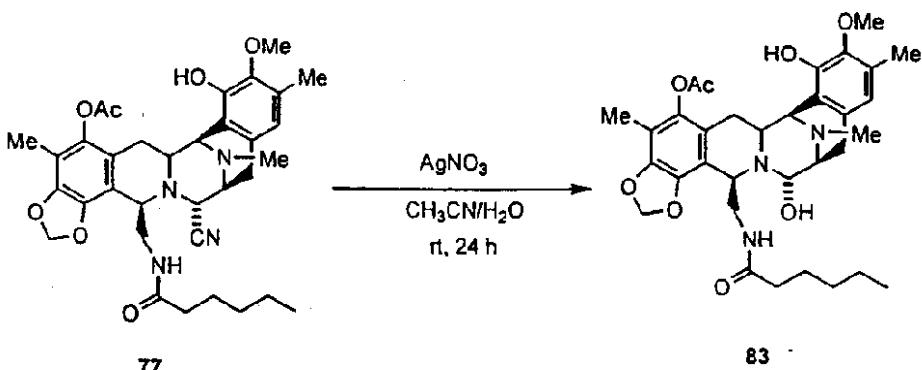
ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{20}H_{12}N_2O_8$: 567.6. Found ($M - 17$)⁺: 550.2

22

【0237】

寒施例 7.7

【化 1 4 0】



$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5mL/1mL)中の77(14mg, 0.0226mmol)の溶液に対して、 AgNO_3 (115.3mg, 0.68mmol)を加え、反応混合物を23℃で24時間攪拌した。次いで塩水(10mL)と水性飽和 NaHCO_3 (10mL)を0℃で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、 CH_2Cl_2 (15mL)で洗浄した。溶液を抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、EtOAc:MeOH5:1)によって精製し、白色の固体として83(9mg, 65%)を得た。

50

【数 7 7】

Rf: 0.25 (EtOAc:MeOH 5:1).

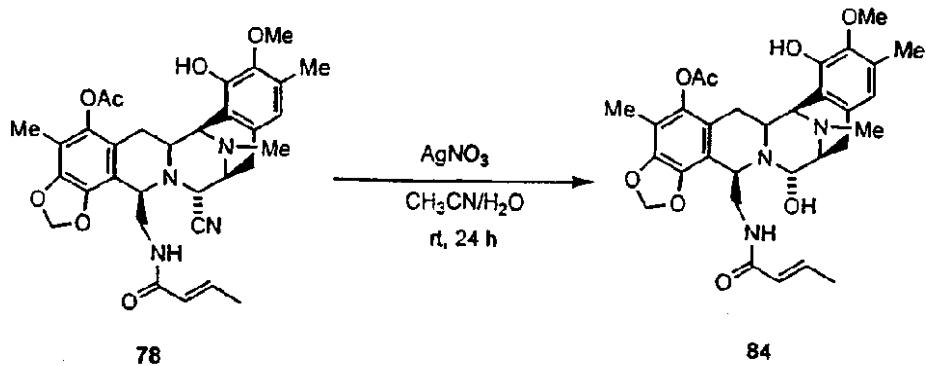
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (s, 1H), 5.96 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.89 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.73 (bs, 1H), 4.44 (d, *J*= 3.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.01 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.39 (dt, *J*₁= 3.0 Hz, *J*₂= 9.3 Hz, 1H), 3.22 (d, *J*= 14.5 Hz, 1H), 3.16 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J*₁= 8.1 Hz, *J*₂= 17.4 Hz, 1H), 2.70 (d, *J*= 14.5 Hz, 1H), 2.41 (d, *J*= 18.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.71 (dd, *J*₁= 12.0 Hz, *J*₂= 15.6 Hz, 1H), 1.48-1.46 (m, 2H), 1.24-1.10 (m, 4H), 1.00-0.95 (m, 2H), 0.80 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H).

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₃H₄₃N₃O₈: 609.7. Found (M-17)⁺: 592.3.

【 0 2 3 8 】

実施例 7 8

【化 1 4 1】



$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5mL/1mL)中の78(15mg, 0.025mmol)の溶液に対して、 AgNO_3 (130mg, 0.764mmol)を加え、反応混合物を23℃で24時間攪拌した。次いで塩水(10mL)と水性飽和 NaHCO_3 (10mL)を0℃で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、 CH_2Cl_2 (15mL)で洗浄した。溶液を抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、 EtOAc から $\text{EtOAc}:\text{MeOH}1:1$ の勾配)によって精製し、白色の固体として84(10mg, 71%)を得た。

【数78】

Rf: 0.19 (EtOAc:MeOH 5:1).

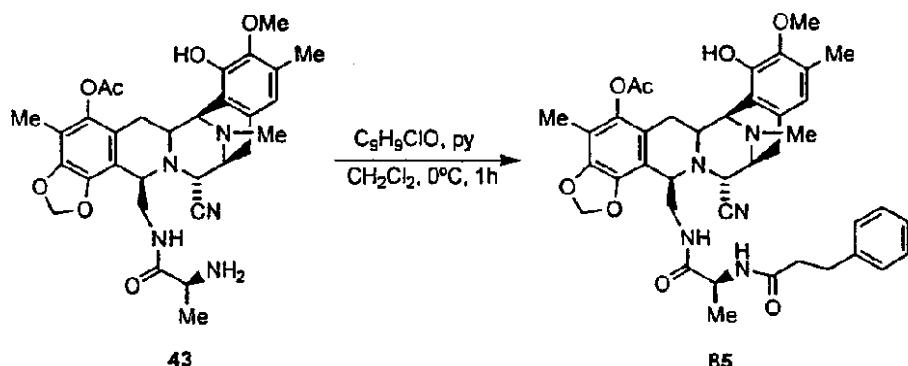
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (s, 1H), 6.47-6.37 (m, 1H), 5.94 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.88 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.77 (bs, 1H), 5.26 (d, *J*= 5.7 Hz, 1H), 4.93 (d, *J*= 14.7 Hz, 1H), 4.48 (d, *J*= 11.1 Hz, 1H), 4.38 (d, *J*= 2.7 Hz, 1H), 4.02 ((d, *J*= 2.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.42 (dt, *J₁*= 2.7 Hz, *J₂*= 12.0 Hz, 1H), 3.28 (d, *J*= 13.2 Hz, 1H), 3.15 (d, *J*= 6.6 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J₁*= 8.7 Hz, *J₂*= 18.0 Hz, 1H), 2.70 (d, *J*= 15.0 Hz, 1H), 2.38 (d, *J*= 18.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.72 (dd, *J₁*= 12.3 Hz, *J₂*= 17.4 Hz, 1H), 1.98 (dd, *J₁*= 1.5 Hz, *J₂*= 6.9 Hz, 3H).

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{31}H_{37}N_3O_8$: 579.6. Found ($M-17$)⁺: 562.3.

【0239】

実施例 7 9

【化142】



CH_2Cl_2 (0.3mL) 中の 43(25mg, 0.422mmol) の溶液に対して、ヒドロシンナモイルクロリド (6.27 μl , 0.422mmol) とピリジン (3.41 μl , 0.422mmol) を 0 $^\circ\text{C}$ で加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL) で希釈し、0.1N HCl (5mL) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、Hex:EtOAc 4:1 から EtOAc の勾配) によって精製し、白色の固体として 85 (30 mg, 68%) を得た。

【数79】

Rf: 0.54 (EtOAcMeOH 10:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.14 (m, 5H), 6.45 (s, 1H), 6.07 (brd, 1H), 5.99 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.31 (brt, 1H), 4.09-4.06 (m, 3H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.38 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.00 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=18.0$ Hz, 1H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.79 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.79 (dd, $J_1=12.3$ Hz, $J_2=16.2$ Hz, 1H), 0.72 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

ESI-MS m/z: Calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_8$: 723.8. Found $(\text{M}+23)^+$: 746.3.

【0240】

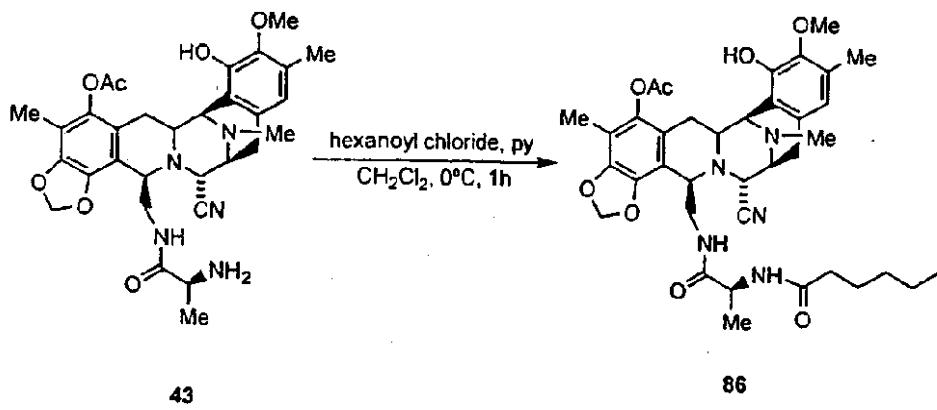
実施例 8 0

【化143】

20

20

30



10

43

86

CH_2Cl_2 (0.25mL)中の43(20mg, 0.0338mmol)の溶液に対して、ヘキサノイルクロリド(4.72 μl , 0.0338mmol)とピリジン(2.73 μl , 0.0338mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex:EtOAc1:1からEtOAcの勾配)によって精製し、白色の固体として86(10mg, 43%)を得た。

【数80】

20

R_f: 0.74 (EtOAc:MeOH 10:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.47 (s, 1H), 6.12 (brd, 1H), 6.00 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.91 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 3H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.39 (d, *J*= 6.9 Hz, 1H), 3.24 (d, *J*= 12.0 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J*₁= 9.0 Hz, *J*₂= 18.3 Hz, 1H), 2.77 (d, *J*= 115.3 Hz, 1H), 2.63 (d, *J*= 18.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.80 (dd, *J*₁= 11.7 Hz, *J*₂= 15.6 Hz, 1H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 6H), 0.87 (t, *J*= 6.9 Hz, 3H), 0.75 (d, *J*= 6.6 Hz, 3H).

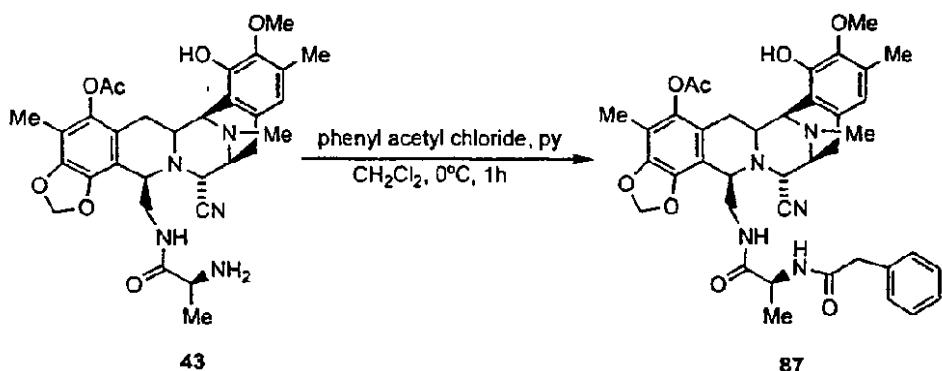
30

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{37}H_{47}N_5O_8$: 689.8. Found ($M+1$)⁺: 690.3.

[0 2 4 1]

実施例 8-1

【化 1 4 4】



40

CH_2Cl_2 (0.4mL)中の43(33mg, 0.0557mmol)の溶液に対して、フェニルアセチルクロリド(7.36 μ l, 0.0557mmol)とピリジン(4.5 μ l, 0.0557mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1時

間攪拌し、次いで溶液をCH₂Cl₂(10mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、Hex:EtOAc2:1)によって精製し、白色の固体として87(13mg, 32%)を得た。

【数81】

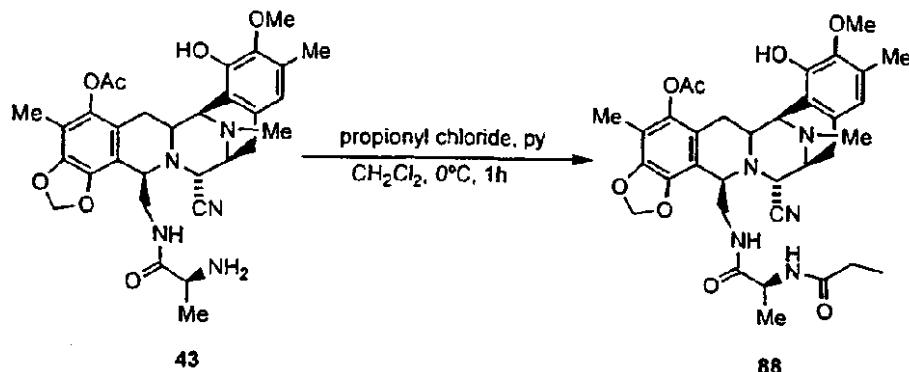
Rf: 0.63 (Hex:EtOAc:MeOH 5:10:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.20 (m, 5H), 6.26 (s, 1H), 6.14 (d, *J*= 6.6 Hz, 1H), 5.98 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.27 (t, *J*= 6.2 Hz, 1H), 4.11 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H), 4.07 (d, *J*= 3.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.54-3.53 (m, 2H), 3.44 (bs, 2H), 3.36 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 3.22 (dt, *J*₁= 2.7 Hz, *J*₂= 12.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J*₁= 7.2 Hz, *J*₂= 18.3 Hz, 1H), 2.77 (d, *J*= 14.4 Hz, 1H), 2.59 (d, *J*= 18.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.78 (dd, *J*₁= 10.8 Hz, *J*₂= 15.6 Hz, 1H), 0.65 (d, *J*= 6.3 Hz, 1H). ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₉H₄₃N₅O₈: 709.8. Found (M+1)⁺: 710.3.

【0242】

実施例82

【化145】



CH₂Cl₂(0.3mL)中の43(30mg, 0.05mmol)の溶液に対して、プロピオニルクロリド(4.40 μl, 0.05mmol)とピリジン(4.04 μl, 0.05mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで溶液をCH₂Cl₂(15mL)で希釈し、0.1N HCl(10mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、Hex:EtOAc1:1からEtOAcの勾配)によって精製し、白色の固体として88(18mg, 56%)を得た。

【数82】

10

20

30

Rf: 0.49 (Hex:EtOAc:MeOH 1:10:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.46 (s, 1H), 6.16 (brd, 1H), 5.99 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.90 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.34 brt, 1H), 4.12-4.06 (m, 3H), 3.84 (bs, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.63 (dd, *J₁*= 6.3 Hz, *J₂*= 12.9 Hz, 1H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.39 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 3.23 (d, *J*= 11.7 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J₁*= 8.4 Hz, *J₂*= 18.3 Hz, 1H), 2.78 (d, *J*= 15.6 Hz, 1H), 2.63 (d, *J*= 18.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.06 (t, *J*= 7.5Hz, 3H), 0.74 (d, *J*= 6.9 Hz, 3H).

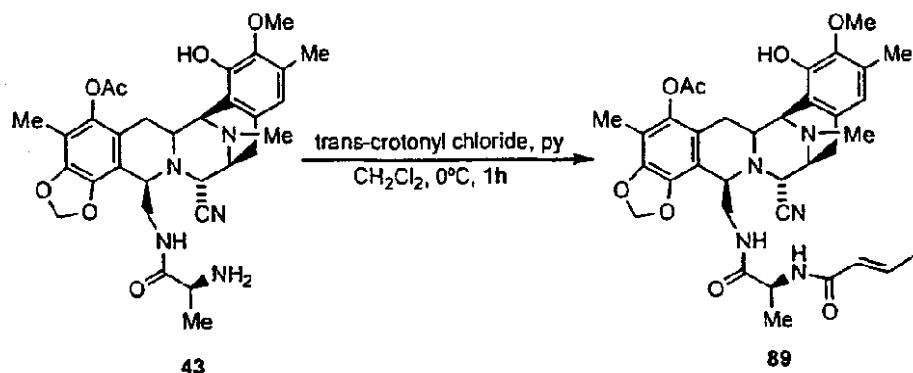
ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{34}H_{41}N_5O_8$: 647.7. Found ($M+1$)⁺: 648.2.

10

[0 2 4 3]

実施例 8 3

【化 1 4 6】



20

CH_2Cl_2 (0.3mL)中の43(20mg, 0.0338mmol)の溶液に対して、プロピオニルクロリド(3.238 μl , 0.0338mmol)とピリジン(2.73 μl , 0.0338mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex:EtOAc3:1からEtOAcの勾配)によって精製し、白色の固体として89(11.5mg, 52%)を得た。

30

〔数83〕

Rf: 0.57 (EtOAc:MeOH 10:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.82-6.70 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.00 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.89 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.77 (dd, *J*₁= 1.5 Hz, *J*₂= 15.3 Hz, 1H), 5.37 (bst, 1H), 4.13-4.06 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.38 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 3.23 (d, *J*= 11.4 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J*₁= 8.4 Hz, *J*₂= 18.3 Hz, 1H), 2.78 (d, *J*= 15.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J*= 18.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.85-1.82 (m, 4H), 0.77 (d, *J*= 6.3 Hz, 3H).

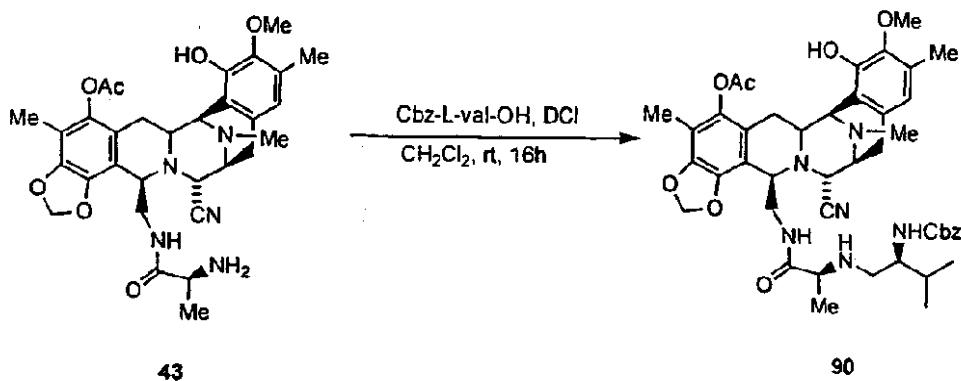
40

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₅H₄₁N₅O₈: 659.7. Found (M+1)⁺: 660.3.

【 0 2 4 4 】

実施例 8 4

【化 1 4 7】



CH_2Cl_2 (0.3mL)中の43(15mg, 0.0253mmol)の溶液に対して、Cbz-L-Val-OH(6.39mg, 0.0253mmol)とカルボニルジイミダゾール(4.86mg, 0.03mmol)を0℃で加えた。反応混合物を16時間室温で攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (15mL)で希釈し、0.1N HCl(10mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex:EtOAc1:1からEtOAcの勾配)によって精製し、白色の固体として90(6.7mg, 32%)を得た。

【数84】

R_f: 0.79 (EtOAc:MeOH 5:1).

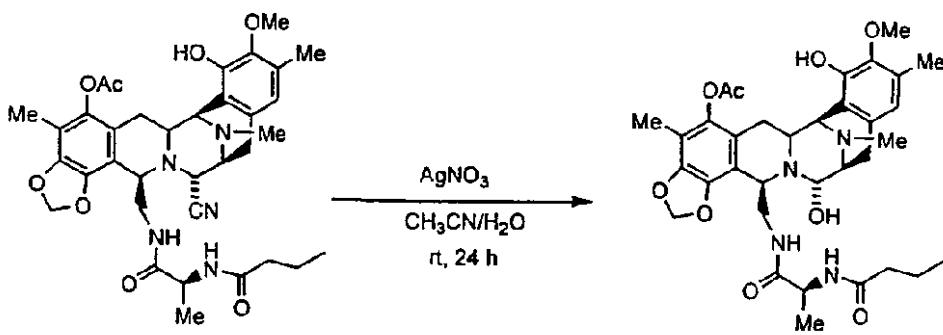
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (bs, 5H), 6.46 (s, 1H), 6.28 (d, *J*= 6.0 Hz, 1H), 5.98 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.89 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.44 (bs, 1H), 5.30 (bs, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.09-4.06 (m, 3H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 5H), 3.38 (d, *J*= 11.7 Hz, 1H), 3.01-9.6 (dd, *J*₁= 7.8 Hz, *J*₂= 18.3 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*= 14.1 Hz, 1H), 2.63 (d, *J*= 18.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.97-1.81 (m, 2H), 0.83 (d, *J*= 6.6 Hz, 3H), 0.80 (d, *J*= 6.6 Hz, 3H), 0.75 (d, *J*= 6.9 Hz, 3H).

ESI-MS m/z: Calcd. for C₄₄H₅₂N₆O₁₀: 824.9. Found (M+1)⁺: 825.4.

[0 2 4 5]

寒施例 8 5

【化 1 4 8】



$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5mL/1mL)中の62(20mg, 0.030mmol)の溶液に対して、 AgNO_3 (154mg, 0.90mmol)を加え、反応混合物を23℃で24時間攪拌した。次いで塩水(10mL)と水性飽和 NaHCO_3 (10mL)を0℃で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、 CH_2Cl_2 (15mL)で洗浄した。溶液を抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残余物を

フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、 EtOAc から $\text{EtOAc}:\text{MeOH}3:1$)によって精製し、白色の固体として91(13mg, 66%)を得た。

【数85】

Rf: 0.18 (EtOAc:MeOH 10:1).

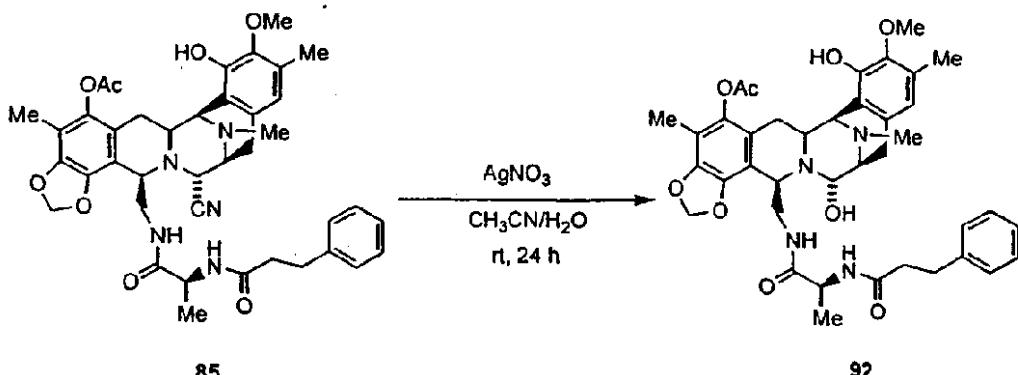
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (s, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.98 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.89 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.32 (bs, 1H), 4.41 (bs, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.94 (dd, *J₁*= 9.0 Hz, *J₂*= 15.0 Hz, 1H), 2.74 (d, *J*= 15.9 Hz, 1H), 2.46 (d, *J*= 17.1 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.64-1.62 (m, 1H), 1.54-1.52 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 6H).

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{34}H_{44}N_4O_9$: 652.7. Found $(M-17)^+$: 635.3.

【 0 2 4 6 】

実施例 8 6

【化 1 4 9】



$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5mL/1mL)中の85(10mg, 0.0138mmol)の溶液に対して、 AgNO_3 (70.4mg, 0.414mmol)を加え、反応混合物を23℃で24時間攪拌した。次いで塩水(10mL)と水性飽和 NaHCO_3 (10mL)を0℃で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、 CH_2Cl_2 (15mL)で洗浄した。溶液を抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、 EtOAc から $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 4:1)によって精製し、白色の固体として92(7mg, 71%)を得た。

【数 8 6】

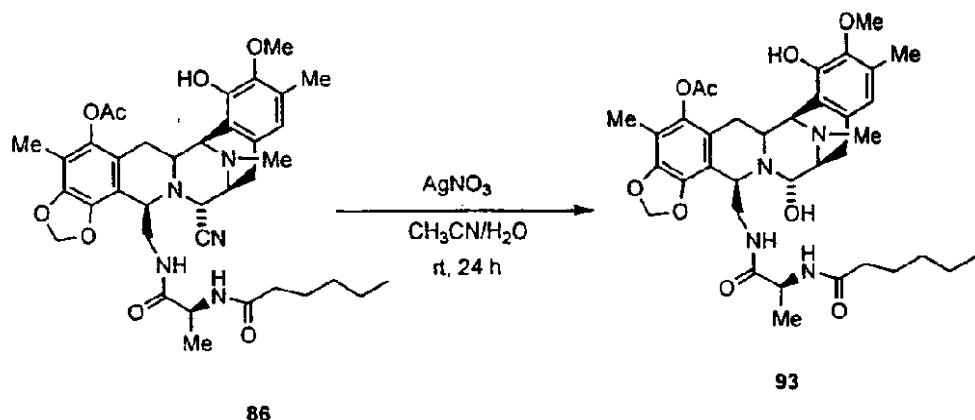
Rf: 0.20 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.13 (m, 5H), 6.47 (s, 1H), 6.13 (brd, 1H), 5.97 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.88 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.34 (brt, 1H), 4.50 (bs, 1H), 4.40 (bs, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 3H), 3.34 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.17 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 2.98-2.83 (m, 3H), 2.72 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 2.44 (d, *J*=19.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 1.97 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 0.82 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{39}H_{46}N_4O_6$: 714.8. Found ($M-17$)⁺: 697.3.

(0 2 4 7)

实施例 8 7
【化 1 5 0】



$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5mL/1mL)中の86(6mg, 0.0087mmol)の溶液に対して、 AgNO_3 (44mg, 0.26mmol)を加え、反応混合物を23℃で24時間攪拌した。次いで塩水(10mL)と水性飽和 NaHCO_3 (10mL)を0℃で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、 CH_2Cl_2 (15mL)で洗浄した。溶液を抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、 EtOAc から $\text{EtOAc}:\text{MeOH}5:1$)によって精製し、白色の固体として93(5mg, 85%)を得た。

【数 8 7】

Rf: 0.018 (EtOAc:MeOH 5:1).

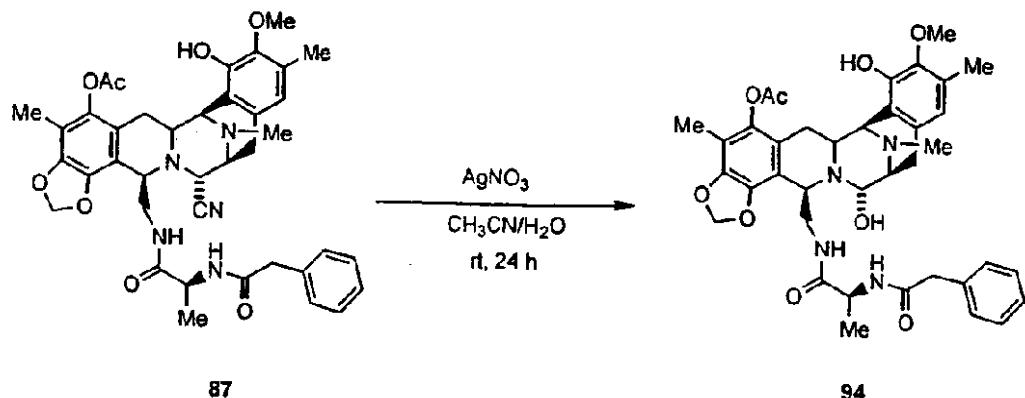
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.48 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.98 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.89 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.33 (bs, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.18 (d, *J*= 6.9 Hz, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.71 (d, *J*= 15.0 Hz, 1H), 2.45 (d, *J*= 17.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.68-1.50 (m, 3H), 1.29-1.19 (m, 6H), 0.88-0.84 (m, 6H).

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{36}H_{48}N_2O_9$: 680.7. Found ($M-17$)⁺: 663.3.

【 0 2 4 8 】

実施例 8 8

【化 1 5 1】



$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5mL/1mL)中の87(12mg, 0.0169mmol)の溶液に対して、 AgNO_3 (86mg, 0.507mmol)を加え、反応混合物を23℃で24時間攪拌した。次いで塩水(10mL)と水性飽和 NaHCO_3 (10mL)

L)を0℃で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、CH₂Cl₂(15mL)で洗浄した。溶液を抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、EtOAcからEtOAc:MeOH5:1)によって精製し、白色の固体として94(8.8mg, 74%)を得た。

【数88】

Rf: 0.28 (EtOAc:MeOH 5:1).

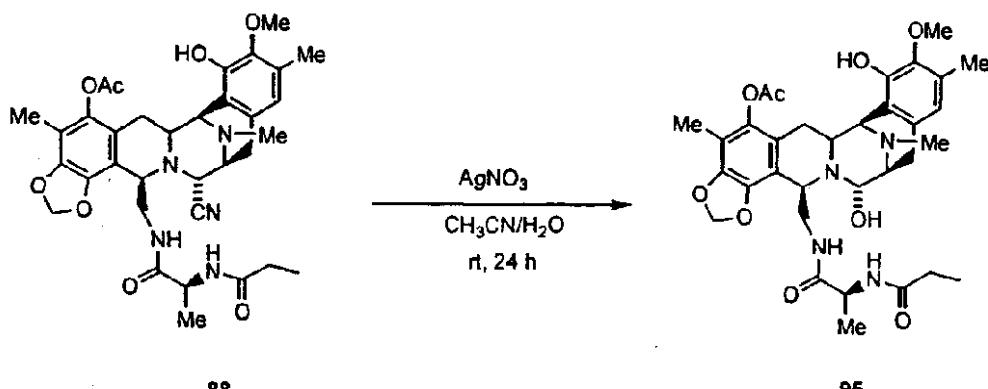
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.18 (m, 5H), 6.37 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.96 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.88 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.30 (t, 1H), 4.50 (bs, 1H), 4.39 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 3.99 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69-3.60 (m, 3H), 3.37-3.30 (m, 3H), 3.17 (d, *J*= 18.1 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J*₁= 7.5 Hz, *J*₂= 18.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.71 (dd, *J*₁= 11.7 Hz, *J*₂= 15.0 Hz, 1H), 0.77 (d, *J*= 6.6 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₈H₄₄N₄O₉: 700.7. Found (M-17)⁺: 683.2

(0 2 4 9)

実施例 8 9

【化 1 5 2】



$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5mL/1mL)中の88(14mg, 0.0216mmol)の溶液に対して、 AgNO_3 (110mg, 0.648mmol)を加え、反応混合物を23℃で24時間攪拌した。次いで塩水(10mL)と水性飽和 NaHCO_3 (10mL)を0℃で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、 CH_2Cl_2 (15mL)で洗浄した。溶液を抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、EtOAcからEtOAc:MeOH5:1)によって精製し、白色の固体として95(9.7mg, 70%)を得た。

【数 8 9】

Rf: 0.16 (EtOAc:MeOH 5:1).

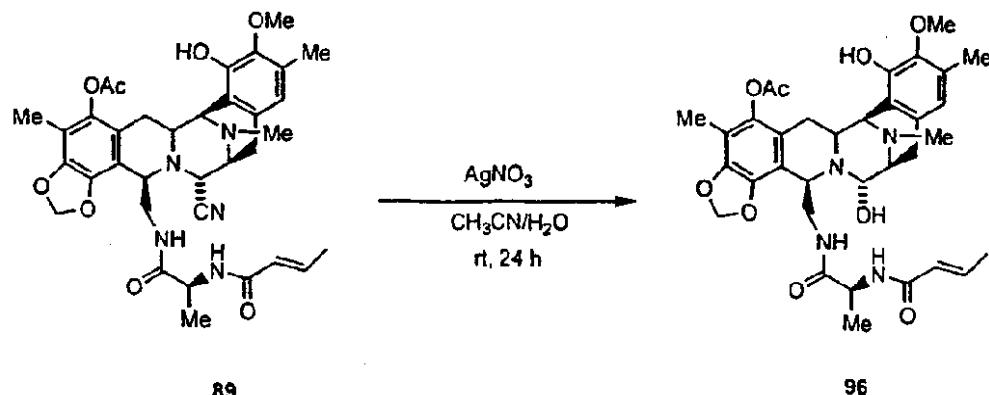
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.48 (s, 1H), 6.10 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.97 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.36 (bs, 1H), 4.51 (bs, 1H), 4.40 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.00 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76-3.62 (m, 3H), 3.33 (d, J= 11.7 Hz, 1H), 3.18 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 2.94 (dd, J₁= 8.4 Hz, J₂= 16.5 Hz, 1H), 2.72 (d, J= 15.0 Hz, 1H), 2.45 (d, J= 18.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.73 (dd, J₁= 12.0 Hz, J₂= 15.0 Hz, 1H), 1.05 (t, J= 7.8 Hz, 3H), 0.83 (d, J= 6.9 Hz, 3H). ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₃H₄₂N₄O₉: 638.7. Found (M-17)⁺: 621.2.

10

【0250】

実施例 90

【化153】



20

CH₃CN/H₂O(1.5mL/1mL)中の89(10mg, 0.015mmol)の溶液に対して、AgNO₃(77.2mg, 0.454mmol)を加え、反応混合物を23℃で24時間攪拌した。次いで塩水(10mL)と水性飽和NaHCO₃(10mL)を0℃で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、CH₂Cl₂(15mL)で洗浄した。溶液を抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、EtOAcからEtOAc:MeOH1:1)によって精製し、白色の固体として96(9mg, 92%)を得た。

30

【数90】

Rf: 0.016 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.76-6.69 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.18 (brd, 1H), 5.97 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.88 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.71 (dd, J₁= 1.5 Hz, J₂= 16.2 Hz, 3H), 5.32 (bs, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.34 (d, J= 11.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 2.95 (dd, J₁= 7.5 Hz, J₂= 17.4 Hz, 1H), 2.70 (d, J= 16.2 Hz, 1H), 2.48 (d, J= 17.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.97 (s, 3H), 1.82-1.74 (m, 4H), 0.88 (t, J= 5.2 Hz, 3H). ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₄H₄₂N₄O₉: 650.7. Found (M-17)⁺: 633.3.

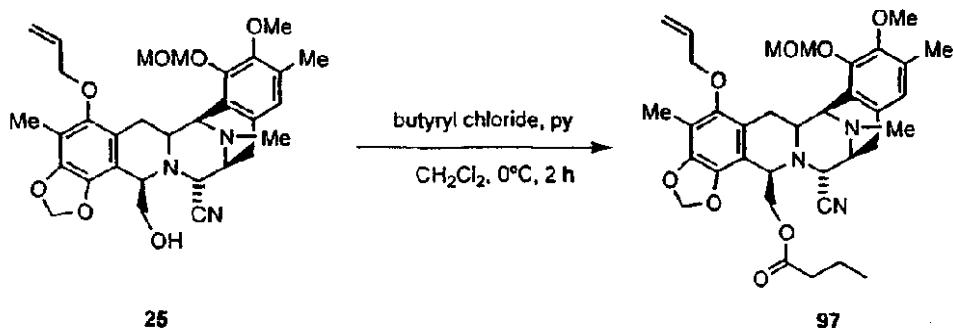
40

【0251】

実施例 91

【化154】

50



10

CH₂Cl₂(0.5mL)中の25(100mg, 0.177mmol)の溶液に対して、ブチリルクロリド(24μl, 0.23mmol)とピリジン(17μl, 0.212mmol)を0℃で加えた。反応混合物を2時間室温で攪拌し、次いで溶液をCH₂Cl₂(30mL)で希釈し、0.1N HCl(20mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、Hex:EtOAc3:1)によって精製し、無色の油として97(99mg, 88%)を得た。

【数91】

Rf: 0.64 (Hex:EtOAc 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.66 (s, 1H), 6.16-6.05 (m, 1H), 5.93 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.87 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.40 (dd, J₁= 1.2 Hz, J₂= 17.1 Hz, 1H), 5.26 (dd, J₁= 1.2 Hz, J₂= 10.2 Hz, 1H), 5.13-5.08 (m, 2H), 4.44 (dd, J₁= 3.6 Hz, J₂= 11.1 Hz, 1H), 4.21-4.07 (m, 5H), 3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.35 (d, J= 10.5 Hz, 1H), 3.26-3.21 (m, 2H), 3.98 (dd, J₁= 8.7 Hz, J₂= 18.0 Hz, 1H), 2.54 (d, J= 18.0 Hz), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.92-1.65 (m, 3H), 1.42-1.34 (m, 2H), 0.80 (t, J= 7.5 Hz, 3H).

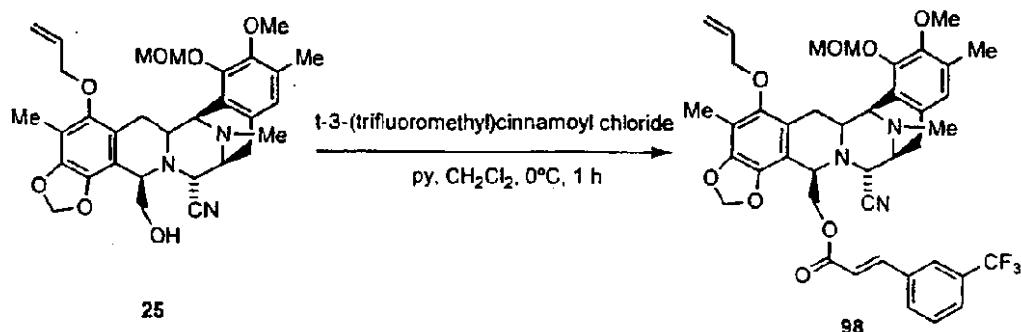
ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₅H₄₃N₃O₉: 633.7. Found (M+1)⁺: 634.3.

【0252】

20

実施例92

【化155】



30

CH₂Cl₂(0.4mL)中の25(100mg, 0.177mmol)の溶液に対して、trans-3-(トリフルオロメチル)シンナモイルクロリド(35μl, 0.23mmol)とピリジン(17μl, 0.212mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1時間室温で攪拌し、次いで溶液をCH₂Cl₂(30mL)で希釈し、0.1N HCl(20mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、Hex:EtOAc6:1からHex:EtOAc1:1の勾配)によって精製し、白色の固体として98(122mg, 90%)を得た。Rf: 0.478(Hex:EtOAc1:1)

【数92】

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.48 (m, 4H), 7.37 (d, *J*= 15.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.16-6.07 (m, 1H), 6.12 (d, *J*= 15.6 Hz, 1H), 5.94 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.89 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J*₁= 1.8 Hz, *J*₂= 17.1 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J*₁= 1.8 Hz, *J*₂= 12.0 Hz, 1H), 5.04 (q, *J*= 6.0 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J*₁= 3.3 Hz, *J*₂= 11.1 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 5H), 3.90 (dd, *J*₁= 4.2 Hz, *J*₂= 11.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.35-3.34 (m, 1H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.22 (bs, 1H), 2.98 (dd, *J*₁= 7.8 Hz, *J*₂= 18.0 Hz, 1H), 2.61 (d, *J*= 17.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.80 (dd, *J*₁= 11.7 Hz, *J*₂= 15.6 Hz, 1H).

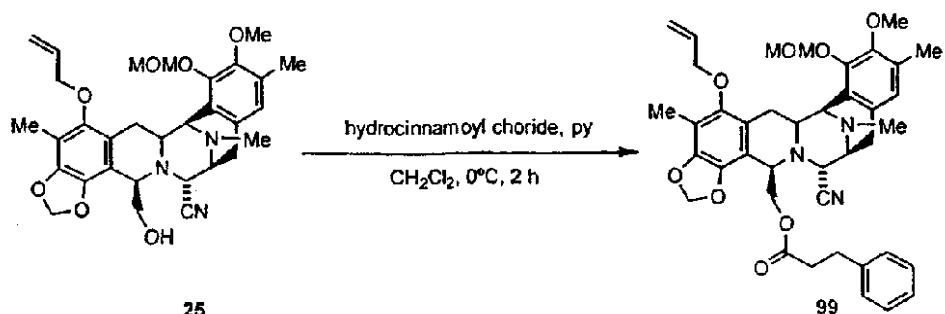
ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{41}H_{42}F_3N_3O_8$: 761.7. Found ($M+1$)⁺: 762.3.

10

[0 2 5 3]

实施例 9 3

【化 1 5 6】



20

CH_2Cl_2 (0.4mL)中の25(68mg, 0.12mmol)の溶液に対して、ヒドロシンナモイルクロリド(20 μl , 1.12mmol)とピリジン(10 μl , 1.01mmol)を0℃で加えた。反応混合物を2時間室温で攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (30mL)で希釈し、0.1N HCl(20mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex:EtOAc5:1からHex:EtOAc2:1の勾配)によって精製し、白色の固体として99(41mg, 49%)を得た。Rf:0.47(Hex:EtOAc1:1)

30

【数93】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.18 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.16-6.07 (m, 1H), 5.93 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.87 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J*₁= 1.7 Hz, *J*₂= 17.4 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J*₁= 1.7 Hz, *J*₂= 10.2 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J*₁= 6.0 Hz, *J*₂= 8.7 Hz, 2H), 4.43 (dd, *J*₁= 3.3 Hz, *J*₂= 11.1 Hz, 1H), 4.20-4.14 (m, 3H), 4.06 (t, *J*= 3.7 Hz, 1H), 4.02 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J*₁= 4.5 Hz, *J*₂= 11.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.32 (brd, *J*= 8.7 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J*₁= 1.9 Hz, *J*₂= 8.1 Hz, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 3.01 (brd, *J*= 8.1 Hz, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 3.26 (dd, *J*₁= 1.9 Hz, *J*₂= 8.1 Hz, 1H), 2.95 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 2.71-2.64 (m, 3H), 2.53 (d, *J*= 17.7 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.83 (dd, *J*₁= 12.3 Hz, *J*₂= 15.9 Hz, 1H).

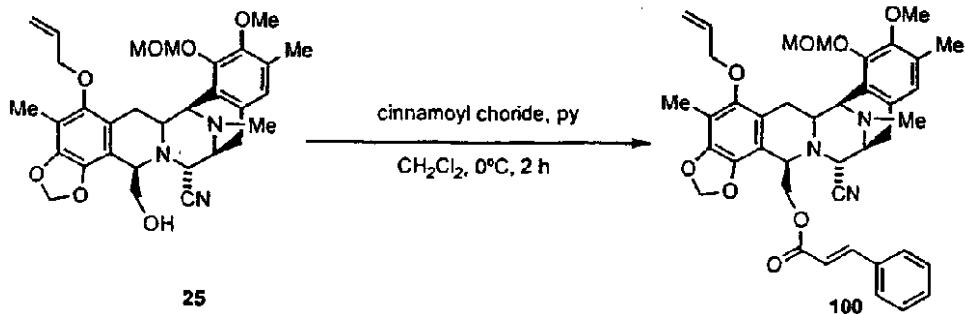
40

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{40}H_{45}F_3N_3O_8$: 695.3. Found $(M+1)^+$: 696.3.

【 0 2 5 4 】

実施例 9 4

【化 1 5 7】



10

CH_2Cl_2 (0.4mL)中の25(100mg, 0.177mmol)の溶液に対して、シンナモイルクロリド(35mg, 0.21mmol)とピリジン(17 μ L, 0.21mmol)を0 $^\circ\text{C}$ で加えた。反応混合物を2時間室温で攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (30mL)で希釈し、0.1N HCl(20mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex:EtOAc6:1)によって精製し、白色の固体として100(94mg, 76%)を得た。Rf:0.49(Hex:EtOAc1:1)

【数94】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.33 (m, 6H), 6.62 (s, 1H), 6.16-6.05 (m, 1H), 6.10 (d, J= 15.9 Hz, 1H), 5.94 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.88 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.43 (dd, J₁= 3.0 Hz, J₂= 17.1 Hz, 1H), 5.27 (dd, J₁= 3.0 Hz, J₂= 12.0 Hz, 1H), 5.04 (q, J= 6.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, J₁= 3.9 Hz, J₂= 11.1 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 5H), 3.87 (dd, J₁= 4.5 Hz, J₂= 11.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.98 (dd, J₁= 8.1 Hz, J₂= 17.7 Hz, 1H), 2.63 (d, J= 17.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.82 (dd, J₁= 11.7 Hz, J₂= 15.3 Hz, 1H).

30

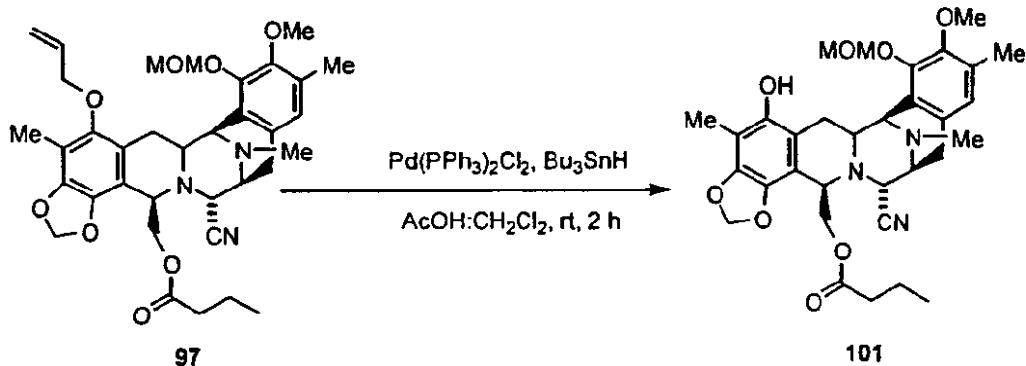
ESI-MS m/z: Calcd. for C₄₀H₄₃N₃O₈: 693.3. Found (M+1)⁺: 694.3.

30

〔 0 2 5 5 〕

実施例 9 5

【化 1 5 8】



40

CH_2Cl_2 (0.7mL) 中の 97 (40mg, 0.063mmol) の溶液に対して、酢酸 (17.8 μL)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3.64mg, 0.0052mmol) 及び Bu_3SnH (67.9 μL , 0.252mmol) を 23 度で加えた。反応混合物を 2 時間室温で攪拌し、次いで溶液をフラッシュカラム (SiO_2 、Hex:EtOAc 5:1 から Hex:EtOAc 3:1 の勾配) のパッドに注ぎ、白色の固体として 101 (30mg, 80%) を得た。Rf: 0.4 (Hex:EtOAc 1:1)

)

【数95】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.65 (s, 1H), 5.90 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.82 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.33 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 5.13 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 4.54 (dd, J₁= 3.6 Hz, J₂= 11.4 Hz, 1H), 4.18 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 4.13 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.07 (t, J= 3.3 Hz, 1H), 3.75 (dd, J₁= 3.9 Hz, J₂= 11.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.35 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 3.24 (dd, J₁= 2.7 Hz, J₂= 8.7 Hz, 1H), 3.10 (dd, J₁= 2.4 Hz, J₂= 15.0 Hz, 1H), 3.01 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 2.95 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 2.58 (d, J= 18.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.89-1.66 (m, 3H), 1.36-1.25 (m, 2H), 0.77 (t, J= 7.5 Hz, 3H).

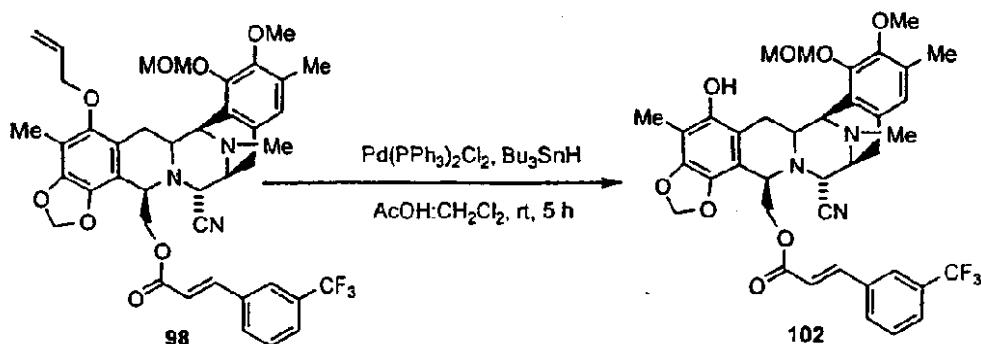
ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₂H₃₉N₃O₈: 593.6. Found (M+1)⁺: 594.8

10

【0256】

実施例96

【化159】



20

CH₂Cl₂ (0.7mL) 中の 98 (37mg, 0.0485mmol) の溶液に対して、酢酸 (20 μL)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4 mg, 0.0057mmol) 及びBu₃SnH (53 μL, 0.194mmol) を23℃で加えた。反応混合物を5時間室温で攪拌し、次いで溶液をフラッショナルカラム(SiO₂、Hex:EtOAc6:1からHex:EtOAc2:1の勾配)のパッドに注ぎ、白色の固体として102(25mg, 71%)を得た。Rf:0.38(Hex:EtOAc1:1)

30

【数96】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63-7.60 (M, 2H), 7.50-7.49 (M, 2H), 7.24 (d, J= 15.9 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.98 (d, J= 15.9 Hz, 1H), 5.92 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.84 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.20 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 4.87 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 4.71 (dd, J₁= 2.7 Hz, J₂= 10.8 Hz, 1H), 4.16-4.15 (m, 3H), 3.93 (dd, J₁= 3.3 Hz, J₂= 11.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.36 (brd, J= 10.2 Hz, 1H), 3.26 (brd, J= 11.7 Hz, 1H), 3.10 (brd, J= 15.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, J₁= 7.8 Hz, J₂= 17.7 Hz, 1H), 2.62 (d, J= 17.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.79 (dd, J₁= 12.0 Hz, J₂= 15.8 Hz, 1H).

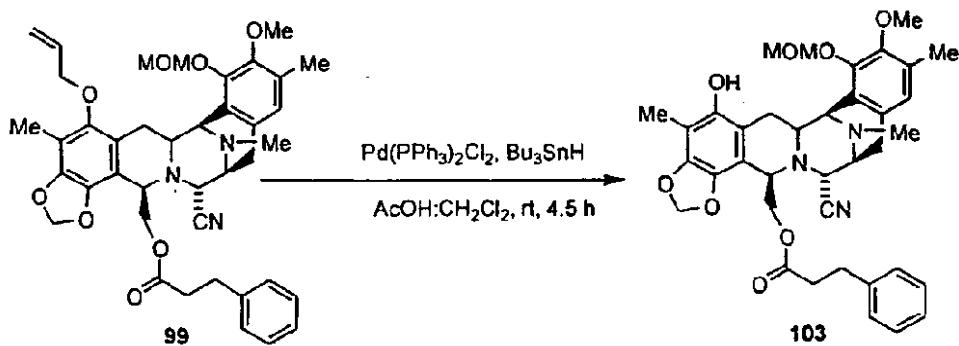
40

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₈H₃₈F₃N₃O₈: 721.7. Found (M+1)⁺: 722.2.

【0257】

実施例97

【化160】



CH_2Cl_2 (1mL) 中の 99(41mg, 0.059mmol) の溶液に対して、酢酸(25 μL)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5mg, 0.0071mmol) 及び Bu_3SnH (63 μL , 0.235mmol) を 23 度加えた。反応混合物を 4.5 時間室温で攪拌し、次いで溶液をフラッシュカラム(SiO_2 、Hex:EtOAc6:1からHex:EtOAc1:1の勾配)のパッドに注ぎ、白色の固体として 103(34.2mg, 89%)を得た。Rf:0.49(Hex:EtOAc1:1)

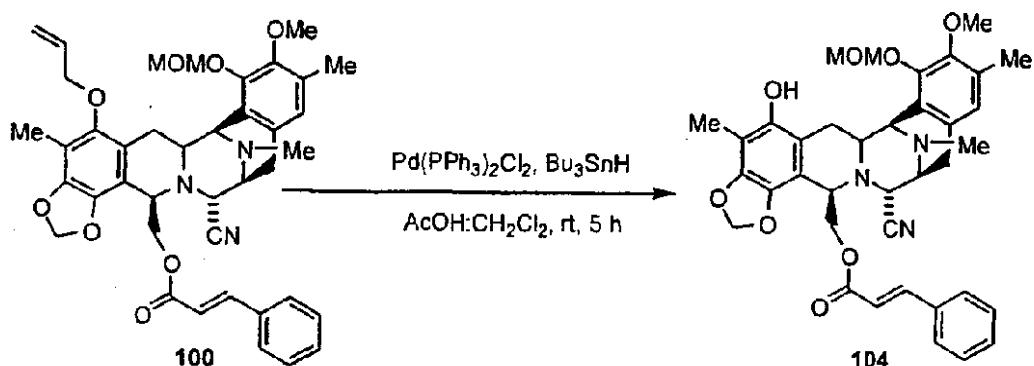
【数97】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.15 (m, 3H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.89 (bs, 1H), 5.82 (bs, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.31 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=11.1$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.75 (dd, $J_1=3.9$ Hz, $J_2=11.1$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.66-2.60 (m, 3H), 2.57 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (bs, 3H), 1.83-1.74 (m, 1H). ESI-MS m/z: Calcd. for $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_8$: 655.7. Found ($M+1$)⁺: 656.3.

【0258】

実施例 98

【化161】



CH_2Cl_2 (1mL) 中の 100(40mg, 0.0576mmol) の溶液に対して、酢酸(25 μL)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4.8mg, 0.007mmol) 及び Bu_3SnH (62 μL , 0.23mmol) を 23 度加えた。反応混合物を 5 時間室温で攪拌し、次いで溶液をフラッシュカラム(SiO_2 、Hex:EtOAc4:1からHex:EtOAc1:1の勾配)のパッドに注ぎ、白色の固体として 104(30mg, 82%)を得た。Rf:0.41(Hex:EtOAc1:1)

【数98】

20

30

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 5H), 7.30 (d, J= 16.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.99 (d, J= 16.2 Hz, 1H), 5.91 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.84 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.20 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 4.94 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 4.63 (dd, J₁= 3.3 Hz, J₂= 11.4 Hz, 1H), 4.18-4.15 (m, 3H), 3.91 (dd, J₁= 3.9 Hz, J₂= 11.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.35 (brd, J= 15.0 Hz, 1H), 3.26 (brd, J= 11.4 Hz, 1H), 3.10 (brd, J= 15.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, J₁= 8.4 Hz, J₂= 18.0 Hz, 1H), 2.63 (d, J= 18.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.80 (dd, J₁= 12.0 Hz, J₂= 14.4 Hz, 1H).

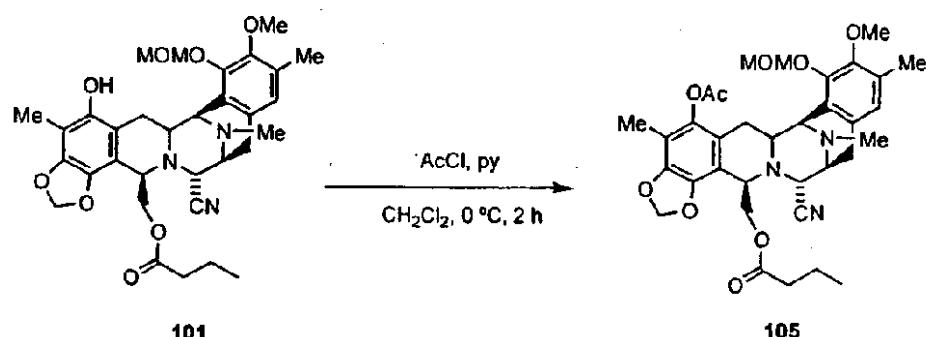
ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₇H₃₉N₃O₈: 653.7. Found (M+ 23)⁺: 676.2.

10

【0259】

実施例 99

【化162】



CH₂Cl₂(0.4mL) 中の 101(24mg, 0.041mmol) の溶液に対して、アセチルクロリド(3 μl, 0.041mmol)とピリジン(3.3 μl, 0.041mmol)を0℃で加えた。反応混合物を2時間攪拌し、次いで溶液をCH₂Cl₂(15mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッショナルカラムクロマトグラフィー(SiO₂、Hex:EtOAc5:1からHex:EtOAc1:1の勾配)によって精製し、白色の固体として105(23mg, 88%)を得た。Rf:0.40(Hex:EtOAc1:1)

【数99】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.66 (s, 1H), 5.97 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.91 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 4.54 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 4.07 (t, J= 3.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J₁= 3.9 Hz, J₂= 11.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.35 (d, J= 10.2 Hz, 1H), 3.22 (dt, J₁= 2.7 Hz, J₂= 11.7 Hz, 1H), 2.98 (dd, J₁= 8.1 Hz, J₂= 18.0 Hz, 1H), 2.80 (d, J= 13.5 Hz, 1H), 2.58 (d, J= 18.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 2H), 0.78 (t, J= 7.5 Hz, 3H).

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₄H₄₁N₃O₉: 635.7. Found (M+1)⁺: 636.8.

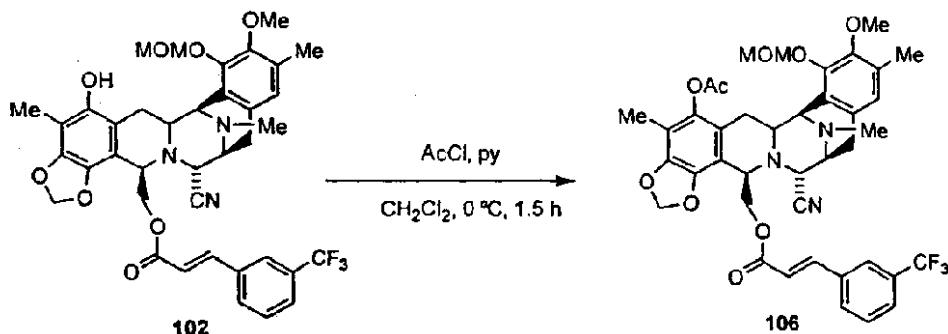
30

【0260】

実施例 100

【化163】

40



10

CH_2Cl_2 (0.2mL) 中の 102 (16mg, 0.022mmol) の溶液に対して、アセチルクロリド (1.9 μl , 0.0266mmol) とピリジン (2.15 μl , 0.0266mmol) を 0 $^\circ\text{C}$ で加えた。反応混合物を 1.5 時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL) で希釈し、0.1N HCl (7mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、Hex:EtOAc4:1からEtOAcの勾配) によって精製し、白色の固体として 106 (12mg, 71%)を得た。Rf:0.60(Hex:EtOAc1:1)

【数 1 0 0】

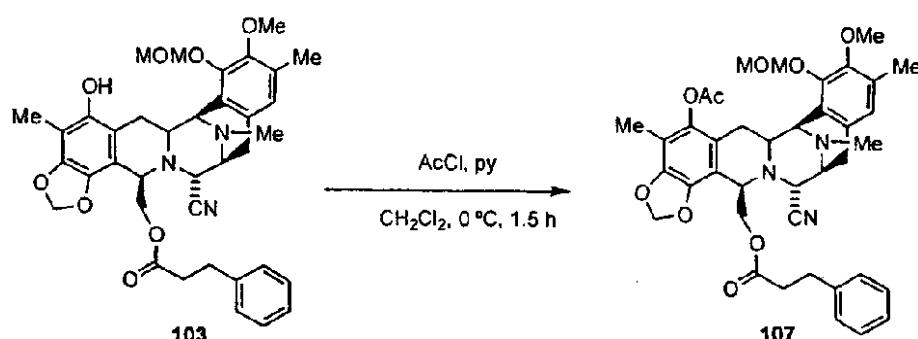
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (bs, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.14 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.06 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.96 (bs, 1H), 4.92 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.15-4.11 (m, 3H), 3.88 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=11.1$ Hz, 1H), 3.08 (bs, 3H), 2.93 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=18.3$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.69 (dd, $J_1=11.7$ Hz, $J_2=15.9$ Hz, 1H).).

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{40}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_9$: 763.7. Found ($\text{M}+1$)⁺: 764.2.

【0 2 6 1】

実施例 1 0 1

【化 1 6 4】



30

CH_2Cl_2 (0.2mL) 中の 103 (34mg, 0.052mmol) の溶液に対して、アセチルクロリド (4.4 μl , 0.062mmol) とピリジン (5 μl , 0.062mmol) を 0 $^\circ\text{C}$ で加えた。反応混合物を 1.5 時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL) で希釈し、0.1N HCl (7mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、Hex:EtOAc4:1からEtOAcの勾配) によって精製し、白色の固体として 107 (25.5mg, 70%)を得た。Rf:0.48(Hex:EtOAc1:1)

【数 1 0 1】

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.14 (m, 3H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.96 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.91 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J= 5.4 Hz, 1H), 4.14 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 4.07 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 4.04 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 3.78 (dd, J₁= 3.3 Hz, J₂= 10.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.33 (brd, J= 8.1 Hz, 1H), 3.23 (dt, J₁= 2.7 Hz, J₂= 11.7 Hz, 1H), 2.97

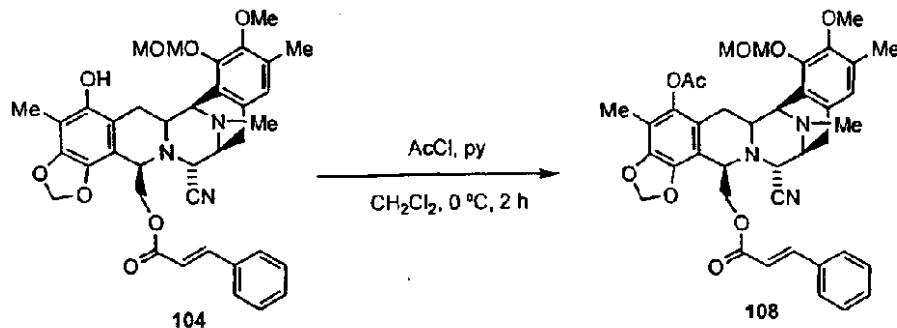
(dd, J₁= 8.1 Hz, J₂= 18.0 Hz, 1H), 2.81 (d, J= 14.1 Hz, 1H), 2.63-2.52 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.26-2.02 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.74 (dd, J₁= 12.0 Hz, J₂= 15.6 Hz, 1H). 10

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₉H₄₃N₃O₉: 697.7. Found (M+1)⁺: 698.3.

【 0 2 6 2 】

実施例 1 0 2

【 化 1 6 5 】



CH₂Cl₂ (0.3mL) 中の 104 (29mg, 0.0443mmol) の溶液に対して、アセチルクロリド (3.77 μl, 0.053mmol) とピリジン (4.3 μl, 0.053mmol) を 0 で加えた。反応混合物を2時間攪拌し、次いで溶液をCH₂Cl₂ (15mL) で希釈し、0.1N HCl (10mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッショナルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、Hex:EtOAc4:1からEtOAcの勾配) によって精製し、白色の固体として 108 (21.6mg, 70%) を得た。Rf: 0.58 (Hex:EtOAc1:1) 30

【 数 1 0 2 】

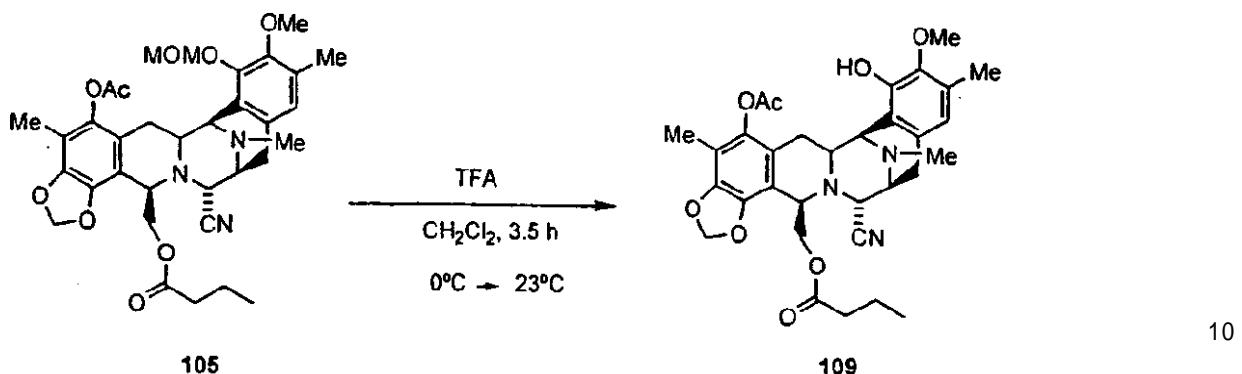
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.44 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 3H), 7.29 (d, J= 15.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.99 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.93 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.05 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 4.94 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 4.81 (d, J= 11.5 Hz, 1H), 4.16-4.11 (m, 3H), 3.34 (brd, J= 5.4 Hz, 1H), 3.24 (bs, 3H), 3.22-3.20 (m, 2H), 2.94 (dd, J₁= 8.1 Hz, J₂= 18.0 Hz, 1H), 2.80 (d, J= 14.1 Hz, 1H), 2.64 (d, J= 18.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.71 (dd, J₁= 11.7 Hz, J₂= 15.6 Hz, 1H). 40

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₉H₄₁N₃O₉: 695.7. Found (M+1)⁺: 696.2.

【 0 2 6 3 】

実施例 1 0 3

【 化 1 6 6 】



CH_2Cl_2 (0.2mL)中の105(16mg, 0.025mmol)の溶液に対して、トリフルオロ酢酸(77 μl , 1mmol)を0℃で加え、反応混合物を23℃で3.5時間攪拌した。反応を飽和水性二炭酸ナトリウム(15mL)で0℃で停止し、酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。組み合わされた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッショカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex:EtOAc1:1)によって精製し、白色の固体として109(12mg, 81%)を得た。Rf:0.32(Hex:EtOAc1:1)

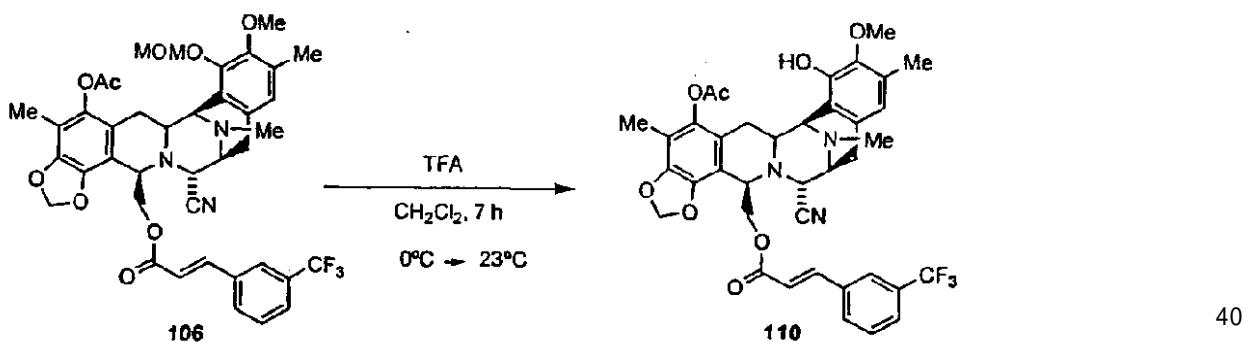
【数103】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.43 (s, 1H), 5.97 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.91 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.51 (dd, *J₁*= 3.3 Hz, *J₂*= 11.1 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 3H), 3.78-3.77 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.33 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 3.22 (dt, *J₁*= 2.7 Hz, *J₂*= 12.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J₁*= 8.4 Hz, *J₂*= 17.7 Hz, 1H), 2.80 (d, *J*= 15.6 Hz, 1H), 2.55 (d, *J*= 18.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.87-1.66 (m, 3H), 1.37-1.27 (m, 2H), 0.77 (*t*, *J*= 7.5 Hz, 3H). ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₂H₃₁N₃O₈: 591.6. Found (M+1)⁺: 592.8.

[0 2 6 4]

実施例 104

【化 1 6 7】



CH_2Cl_2 (0.3mL)中の106(90mg, 0.1178mmol)の溶液に対して、トリフルオロ酢酸(750 μ l, 4.71mmol)を0℃で加え、反応混合物を23℃で7時間攪拌した。反応を飽和水性二炭酸ナトリウム(20mL)で0℃で停止し、酢酸エチル(2 \times 15mL)で抽出した。組み合わされた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex:EtOAc1:1)によって精製し、白色の固体として110(71mg, 84%)を得た。Rf:0.6(Hex:EtOAc1:1)

【数104】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (bs, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.12 (d, J= 16.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.00 (d, J= 16.2 Hz, 1H), 5.98 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.92 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 5.60 (bs, 1H), 4.88 (d, J= 10.2 Hz, 1H), 4.14 (bs, 1H), 4.10 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.03 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 3.89 (dd, J₁= 2.7 Hz, J₂= 11.4 Hz, 1H), 3.32 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 3.26-3.21 (m, 4H), 2.91 (dd, J₁= 8.1 Hz, J₂= 18.0 Hz, 1H), 2.82 (d, J= 13.8 Hz, 1H), 2.58 (d, J= 18.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.84 (dd, J₁= 12.0 Hz, J₂= 15.6 Hz, 1H).

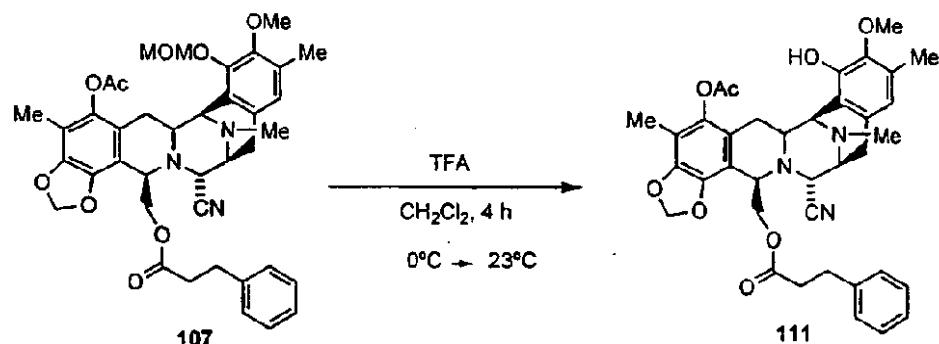
10

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₈H₃₆F₃N₃O₈: 719.7. Found (M+1)⁺: 720.3.

【 0 2 6 5 】

実施例 1 0 5

【 化 1 6 8 】



20

CH₂Cl₂ (0.2mL) 中の 107 (20mg, 0.286mmol) の溶液に対して、トリフルオロ酢酸 (88 μl, 1.144mmol) を 0 度加え、反応混合物を 23 度で 4 時間攪拌した。反応を飽和水性二炭酸ナトリウム (15mL) で 0 度停止し、酢酸エチル (2 × 10mL) で抽出した。組み合わされた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、Hex:EtOAc1:1) によって精製し、白色の固体として 111 (18mg, 96%) を得た。Rf: 0.39 (Hex:EtOAc1:1)

30

【 数 1 0 5 】

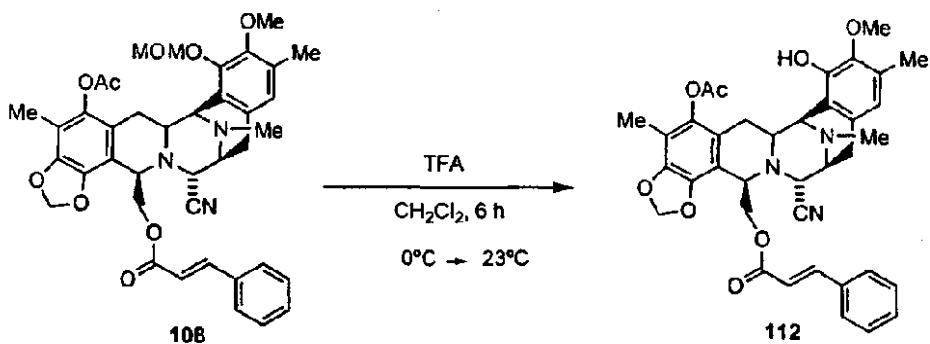
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.16 (m, 3H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.96 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.90 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.52 (dd, J₁= 3.3 Hz, J₂= 11.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 4.05 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 4.03 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 3.76 (dd, J₁= 3.6 Hz, J₂= 11.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.31 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 3.23 (d, J= 12.0 Hz, 1H), 2.95 (dd, J₁= 8.1 Hz, J₂= 18.0 Hz, 1H), 2.80 (d, J= 15.3 Hz, 1H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.53 (d, J= 18.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.21-2.09 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.85 (dd, J₁= 11.7 Hz, J₂= 115.3 Hz, 1H). ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₇H₃₉N₃O₈: 653.7. Found (M+1)⁺: 654.3.

40

【 0 2 6 6 】

実施例 1 0 6

【 化 1 6 9 】



CH_2Cl_2 (0.4mL) 中の 108(14mg, 0.02mmol) の溶液に対して、トリフルオロ酢酸 (61.5 μl , 0.8mmol) を 0 度加え、反応混合物を 23 度で 6 時間攪拌した。反応を飽和水性二炭酸ナトリウム (15mL) で 0 度で停止し、酢酸エチル ($2 \times 10\text{mL}$) で抽出した。組み合わされた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、Hex:EtOAc2:1) によって精製し、白色の固体として 112(12mg, 92%)を得た。 R_f :0.36(Hex:EtOAc1:1)

【数 1 0 6】

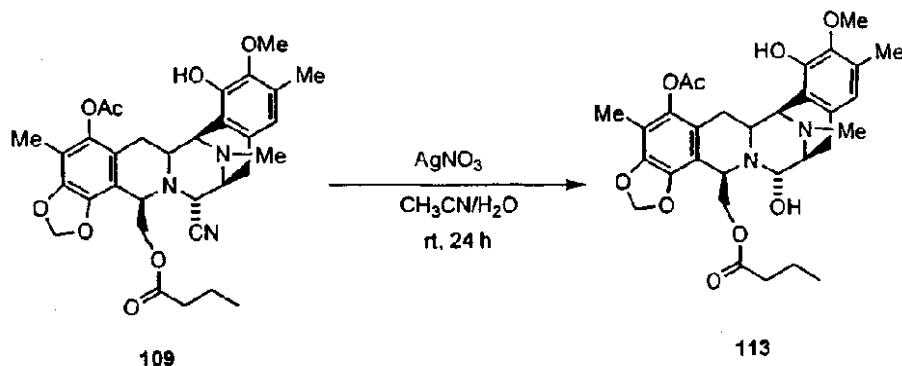
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.45 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 6.05 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.71 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.17-4.13 (m, 2H), 4.08 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=11.4$ Hz, 1H), 3.33 (m, 5H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.93 (dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=17.4$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.81 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=15.6$ Hz, 1H).

ESI-MS m/z: Calcd. for $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_8$: 651. Found ($M+1$) $^+$: 652.2.

【0 2 6 7】

実施例 1 0 7

【化 1 7 0】



$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5mL/1mL) 中の 109(10mg, 0.017mmol) の溶液に対して、 AgNO_3 (86mg, 0.5mmol) を加え、反応混合物を 23 度で 24 時間攪拌した。次いで塩水 (10mL) と水性飽和 NaHCO_3 (10mL) を 0 度で加え、混合物を 15 分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、 CH_2Cl_2 (15mL) で洗浄した。溶液を抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、EtOAc から EtOAc:MeOH3:1) によって精製し、白色の固体として 113(7mg, 71%)を得た。

【数 1 0 7】

20

30

40

Rf: 0.41 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.45 (s, 1H), 5.95 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.88 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.65 (bs, 1H), 4.50-4.48 (m, 2H), 4.44 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H), 3.96 (d, *J*= 3.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.30 (d, *J*= 12.3 Hz, 1H), 3.13 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J₁*= 5.7 Hz, *J₂*= 18.3 Hz, 1H), 2.73 (d, *J*= 14.7 Hz, 1H), 2.48 (d, *J*= 17.7 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.86-1.55 (m, 3H), 1.42-1.23 (m, 2H), 0.75 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H).

10

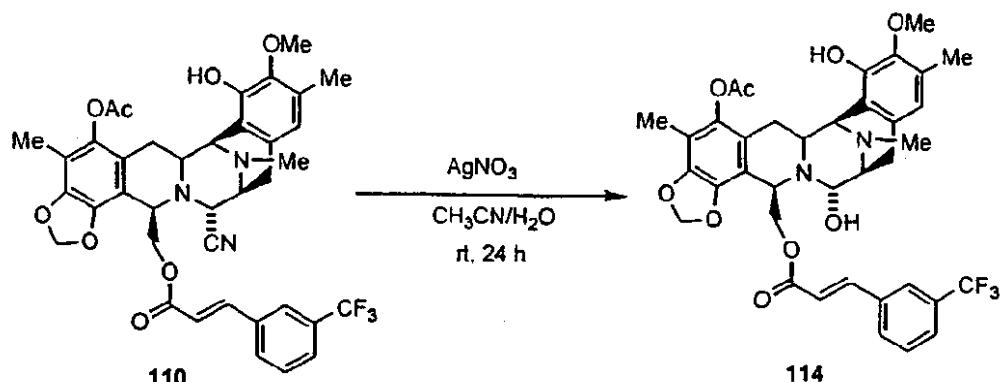
3H).

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₁H₃₈N₂O₉: 582.6. Found (M-17)⁺: 565.3.

【 0 2 6 8 】

実施例 1 0 8

【 化 1 7 1 】



CH₃CN/H₂O(1.5mL/1mL) 中の 110(42.8mg, 0.059mmol) の溶液に対して、AgNO₃(303mg, 1.78mmol)を加え、反応混合物を23℃で24時間攪拌した。次いで塩水(10mL)と水性飽和NaHCO₃(10mL)を0℃で加え、混合物を15分攪拌し、セライイトのパッドで濾過し、CH₂Cl₂(20mL)で洗浄した。溶液を抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、EtOAcからEtOAc:MeOH5:1)によって精製し、白色の固体として114(30mg, 71%)を得た。

【 数 1 0 8 】

Rf: 0.30 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (bs, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.12 (d, *J*= 16.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.02 (d, *J*= 16.2 Hz, 1H), 5.97 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.90 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 5.50 (bs, 1H), 4.87 (bs, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.45 (bs, 1H), 3.92 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 3.31 (dt, *J₁*= 3.6 Hz, *J₂*= 12.9 Hz, 1H), 3.21 (bs, 3H), 3.13 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J₁*= 8.1 Hz, *J₂*= 18.0 Hz, 1H), 2.75 (d, *J*= 14.7 Hz, 1H), 2.49 (d, *J*= 18.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.78 (dd, *J₁*= 12.0 Hz, *J₂*= 15.6 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₇H₃₇F₃N₂O₉: 710.6. Found (M-17)⁺: 693.2.

【 0 2 6 9 】

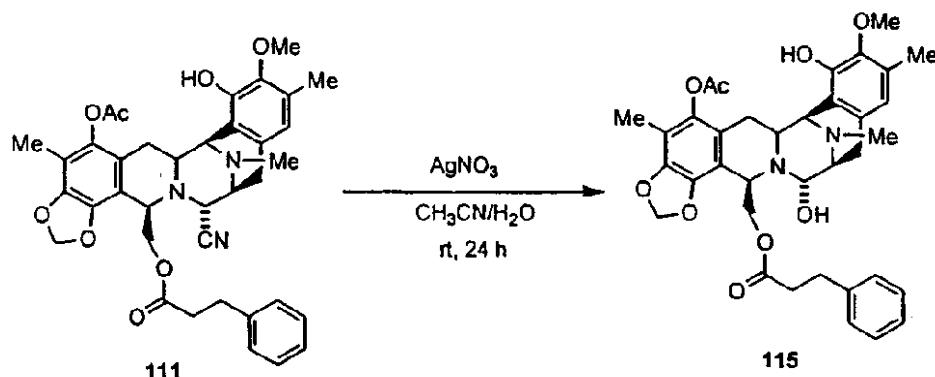
実施例 1 0 9

30

40

50

【化172】



$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5mL/1mL)中の111(12mg, 0.018mmol)の溶液に対して、 AgNO_3 (93.5mg, 0.55mmol)を加え、反応混合物を23℃で24時間攪拌した。次いで塩水(10mL)と水性飽和 NaHCO_3 (10mL)を0℃で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、 CH_2Cl_2 (15mL)で洗浄した。溶液を抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、 EtOAc から $\text{EtOAc}:\text{MeOH}1:1$)によって精製し、白色の固体として115(10mg, 86%)を得た。

【数109】

Rf: 0.43 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH} 5:1$).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.14 (m, 3H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.93 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.63 (brd, 1H), 4.55-4.49 (m, 2H), 4.43 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.56 (bs, 3H), 3.32 (dt, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=12.6$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=18.3$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.47 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.78 (dd, $J_1=11.7$ Hz, $J_2=15.0$ Hz, 1H).

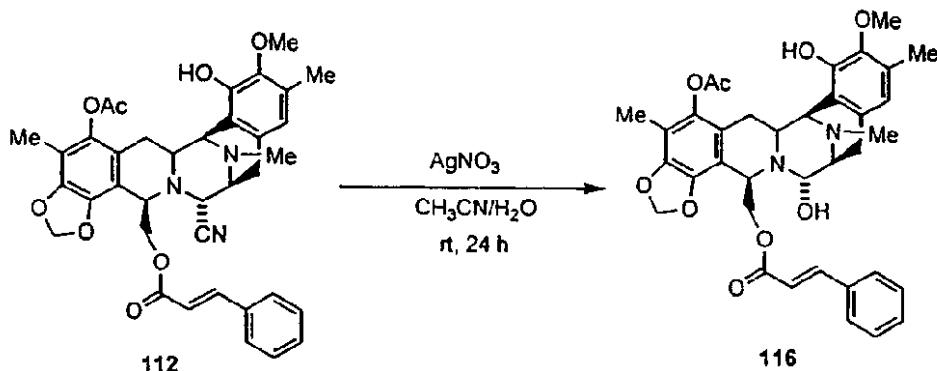
ESI-MS m/z: Calcd. for $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_9$: 644.7. Found ($\text{M}-17$)⁺: 627.2.

20

【0270】

実施例 110

【化173】



$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5mL/1mL)中の112(12mg, 0.018mmol)の溶液に対して、 AgNO_3 (93mg, 0.55mmol)を加え、反応混合物を23℃で24時間攪拌した。次いで塩水(10mL)と水性飽和 NaHCO_3 (10mL)を0℃で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、 CH_2Cl_2 (15mL)で洗浄した。溶液を抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残余物を

50

フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、 EtOAc から $\text{EtOAc}:\text{MeOH}1:1$)によって精製し、白色の固体として116(8mg, 70%)を得た。

【数 1 1 0】

Rf: 0.41 (EtOAc:MeOH 5:1).

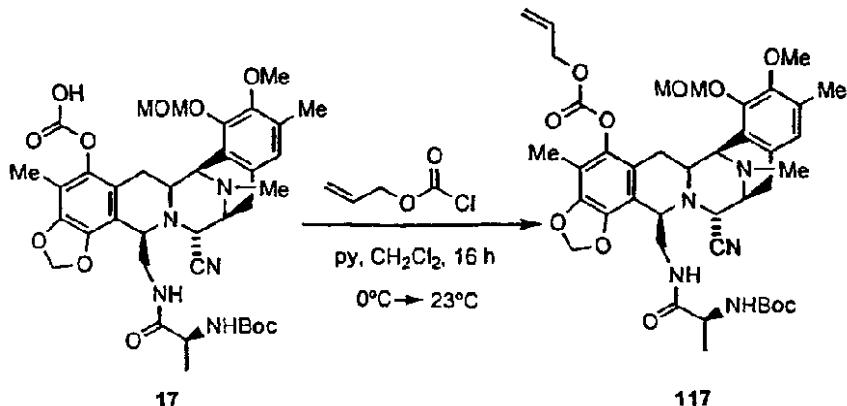
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.43 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 4H), 6.39 (s, 1H), 6.03 (d, J= 15.9 Hz, 1H), 5.96 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.90 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.94 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 3.85 (dd, J₁= 3.3 Hz, J₂= 11.1 Hz, 1H), 3.66 (bs, 3H), 3.34-3.31 (m, 2H), 3.13 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 2.93-2.73 (m, 2H), 2.53 (d, J= 18.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.94-1.82 (m, 1H).

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₆H₃₈N₂O₉: 642.7. Found (M-17)⁺: 625.2.

【 0 2 7 1 】

实施例 1 1 1

【化 1 7 4】



CH_2Cl_2 (45.3mL)中の17(6.28mg, 9.06mmol)の溶液に対して、アリルクロロホルミアート(3.85mL, 36.24mmol)とピリジン(2.93mL, 36.24mmol)を0℃で加えた。反応混合物を23℃で16時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (150mL)で希釈し、0.1N HCl(2×100mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して117(5.96g, 84%)を得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【数 1 1 1】

Rf: 0.56 (CH₂Cl₂:EtOAc 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.72 (s, 1H), 6.05-5.94 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.44 (dd, *J*1 = 1.2 Hz, *J*2 = 17.1 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J*1 = 1.2 Hz, *J*2 = 10.5 Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.10 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.65 (dt, *J*1 = 1.2 Hz, *J*2 = 6 Hz, 1H), 4.18 (brd, *J* = 9 Hz, 2H), 4.04 (bs, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.00 (dd, *J*1 = 8.7 Hz, *J*2 = 18.3 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J*1 = 2.4 Hz, *J*2 = 16.2 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.83 (dd, *J*1 = 11.4 Hz, *J*2 = 15.9 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). 10

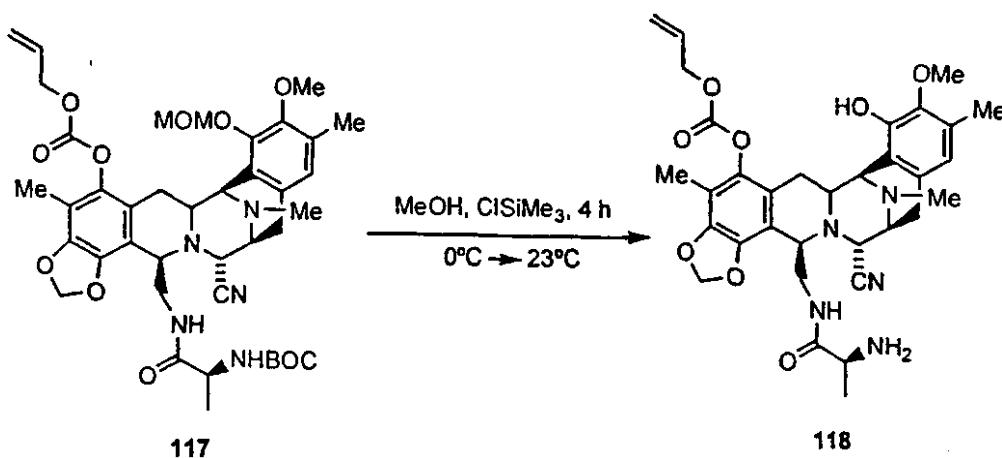
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 152.8, 148.6, 148.3, 144.6, 140.7, 140.6, 131.5, 131.2, 131.1, 130.4, 125.3, 125.0, 123.3, 120.9, 119.1, 118.8, 117.6, 112.9, 112.0, 101.6, 99.2, 71.8, 69.0, 68.4, 59.7, 59.2, 57.6, 57.3, 56.7, 55.8, 55.2, 41.4, 39.9, 28.2, 26.0, 25.0, 18.6, 15.6, 9.0.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₄₀H₅₁N₅O₁₁: 777.8. Found (M+1)⁺: 778.3 20

【0 2 7 2】

実施例 1 1 2

【化 1 7 5】



MeOH(37.4mL)中の117(3.96g, 5.09mmol)の溶液に対して、トリメチルクロロシラン(6.5mL, 50.9mmol)を0℃で加えた。反応混合物を23℃で4時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。残余物をEtOAc(70mL)で希釈し、NaHCO₃(2×45mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で除去して118(2.77g, 86%)を得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。 30

【数 1 1 2】

Rf: 0.61 (Hex:EtOAc 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (s, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.10-6.03 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.47 (dd, *J*1 = 1.2 Hz, *J*2 = 17.1 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J*1 = 1.2 Hz, *J*2 = 10.5 Hz, 1H), 4.81-4.64 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.70-3.44 (m, 2H), 3.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.28 (dt, *J*1 = 2.7 Hz, *J*2 = 9 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J*1 = 7.8 Hz, *J*2 = 18 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J*1 = 2.7 Hz, *J*2 = 16.2 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J*1 = 6.9 Hz, *J*2 = 14.1 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.88 (dd, *J*1 = 13.2 Hz, *J*2 = 15.6 Hz, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175.8, 152.9, 146.6, 144.6, 142.5, 140.8, 140.6, 131.5, 131.3, 128.5, 121.1, 120.8, 118.9, 117.8, 117.0, 113.2, 111.9, 101.7, 68.9, 60.6, 59.1, 56.6, 56.4, 55.7, 55.2, 50.5, 41.7, 39.4, 26.1, 25.0, 21.0, 15.6, 9.2

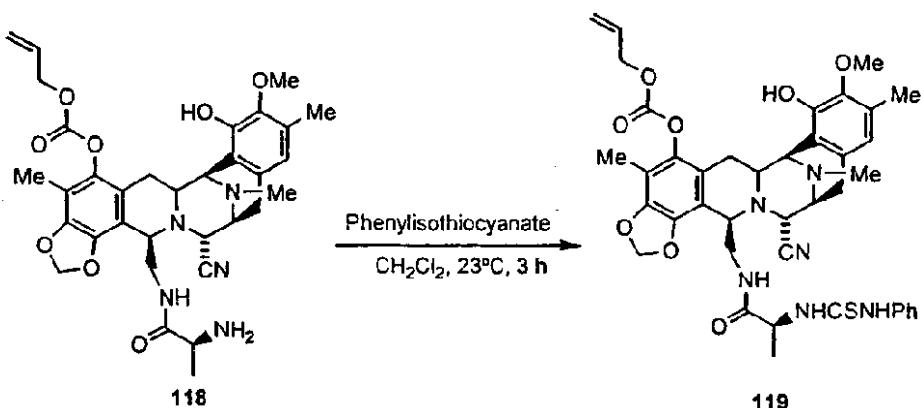
ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{33}H_{39}N_5O_8$: 633.6. Found ($M+1$)⁺: 634.2.

(0 2 7 3)

塞施例 1 1 3

【化 176】

20



CH_2Cl_2 (28mL)中の118(3.52g, 5.56mmol)の溶液に対して、フェニルイソチオシアナート(3.99mL, 33.36mmol)を23℃で加えた。反応混合物を3時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色の固体として119(3.5g, 82%)を得た。

【数113】

Rf: 0.52 (CH_2Cl_2 :EtOAc 1:5).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (bs, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.34-7.21 (m, 2H), 6.96 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.06-5.97 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.96 (bs, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.47 (dd, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 17.1 Hz, 1H), 5.37 (dd, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 10.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.75-4.70 (m, 2H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.07-4.06 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.21 (dt, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 6.6 Hz, 1H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.63 (d, J = 18 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.90 (dd, J₁ = 11.7 Hz, J₂ = 15.9 Hz, 1H), 0.71 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

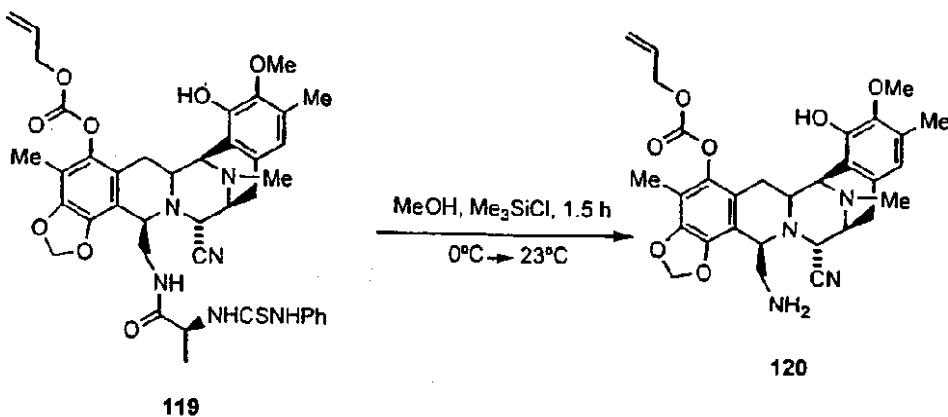
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178.6, 171.9, 152.8, 146.7, 144.5, 142.6, 140.8, 140.5, 136.3, 131.3, 131.0, 129.9, 129.8, 128.9, 126.7, 125.2, 124.3, 121.1, 120.6, 118.9, 117.7, 116.5, 112.8, 112.1, 101.6, 68.9, 60.5, 58.9, 57.3, 56.1, 55.9, 55.1, 53.3, 41.5, 39.2, 25.9, 24.6, 20.9, 15.4, 9.1.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₄₀H₄₄N₃O₈S: 768.8. Found (M+1)⁺: 769.3.

[0 2 7 4]

寒施例 114

【化 177】



MeOH(22mL)中の119(3.38g, 4.4mmol)の溶液に対して、トリメチルクロロシラン(2.3mL, 2.2mmol)を0℃で加えた。反応混合物を23℃で1.5時間攪拌し、次いで溶媒得を減圧下で除去した。残余物をEtOAc(100mL)で希釈し、0.1N HCl(2×75mL)で洗浄した。水相をNaHCO₃(2×75mL)の飽和水性溶液で塩基化し、CH₂Cl₂(2×100mL)で抽出した。組み合わされた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して白色の固体として120(2.47g, 100%)を得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【数114】

Rf: 0.26 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.45 (s, 1H), 6.05-5.98 (m, 1H), 5.97 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J*1 = 1.2 Hz, *J*2 = 17.1 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J*1 = 1.2 Hz, *J*2 = 10.2 Hz, 1H), 4.75-4.71 (m, 2H), 4.12-4.10 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.92 (bs, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.36-3.26 (m, 2H), 3.06 (dd, *J*1 = 8.4 Hz, *J*2 = 18 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J*1 = 2.7 Hz, *J*2 = 15.9 Hz, 1H), 2.75-2.73 (m, 2H), 2.48 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.85 (dd, *J*1 = 11.7 Hz, *J*2 = 15.6 Hz, 1H). 10

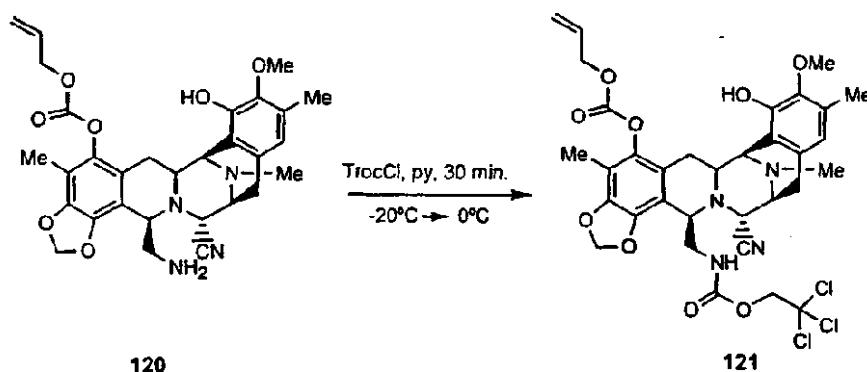
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.0, 146.6, 144.5, 142.8, 140.7, 131.5, 130.5, 128.9, 121.3, 120.9, 119.1, 117.9, 116.7, 113.8, 111.6, 101.5, 69.0, 60.6, 59.8, 58.7, 56.5, 56.0, 55.3, 44.2, 41.8, 31.6, 26.1, 25.7, 15.7, 9.2.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₀H₃₄N₄O₇: 562.6. Found (M+1)⁺: 563.2.

【0275】

実施例 1 1 5

【化178】



CH₂Cl₂ (44mL) 中の 120 (2.57g, 4.4mmol) の溶液に対して、TrocCl (0.91mL, 6.6mmol) とピリジン (0.53mL, 6.6mmol) を -20°C で加えた。反応混合物を 0°C で 30 分間攪拌し、次いで溶液を CH₂Cl₂ (50mL) で希釈し、0.1N HCl (2 × 25mL) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して 121 (3.24g, 100%)を得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【数115】

10

20

30

Rf: 0.62 (EtOAc:MeOH 5:1).

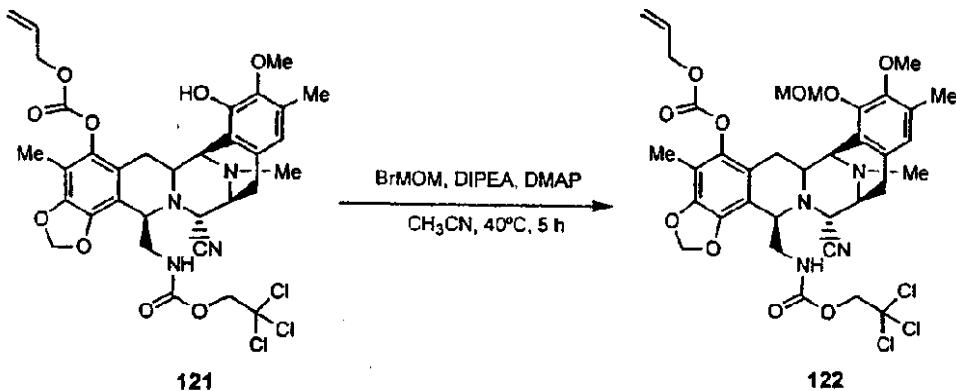
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (s, 1H), 6.07-6.01 (m, 1H), 5.99 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.46 (dd, *J*1 = 1.2 Hz, *J*2 = 17.1 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J*1 = 1.2 Hz, *J*2 = 10.5 Hz, 1H), 4.74 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.63-4.62 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.14-4.11 (m, 2H), 4.02-4.01 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.36-3.26 (m, 3H), 3.04 (dd, *J*1 = 8.1 Hz, *J*2 = 17.7 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J*1 = 2.4 Hz, *J*2 = 15.6 Hz, 1H), 2.60 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.84 (dd, *J*1 = 12 Hz, *J*2 = 15.9 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{33}H_{35}Cl_3N_4O_9$: 738.0. Found $(M+1)^+$: 737.2.

【 0 2 7 6 】

实施例 1 1 6

【化 1 7 9】



CH_3CN (4mL)中の121(0.45g, 0.60mmol)の溶液に対して、ジイソプロピルエチルアミン(2.17mL, 12.46mmol)、プロモメチルメチルエーテル(0.76mL, 9.34mmol)及びジメチルアミノピリジン(8mg, 0.062mmol)を0℃で加えた。反応混合物を40℃で5時間加熱した。次いで溶液を CH_2Cl_2 (50mL)で希釈し、0.1N HCl(2×25mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して122(0.453g, 95%)を得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【数116】

Rf: 0.31 (RP-18 CH₃CN-H₂O 8:2).

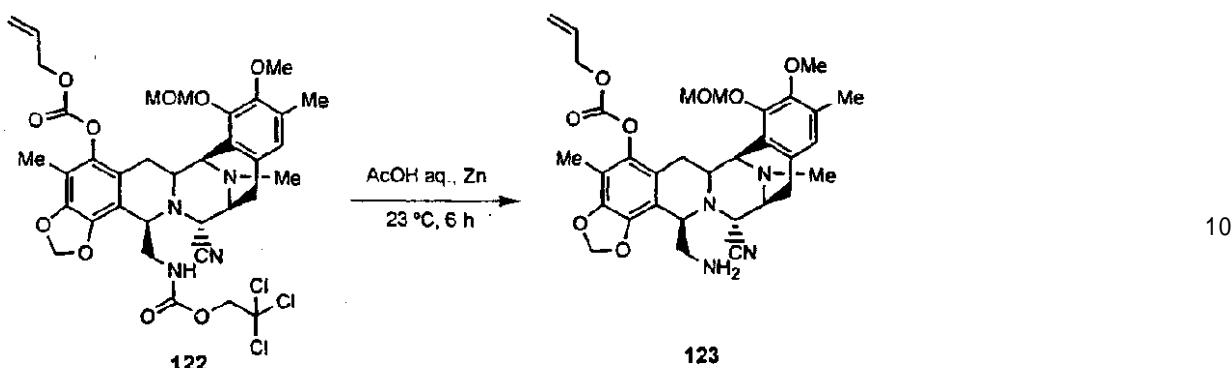
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.70 (s, 1H), 6.05-5.99 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.43 (dd, *J*1 = 1.2 Hz, *J*2 = 17.1 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J*1 = 1.2 Hz, *J*2 = 10.5 Hz, 1H), 5.10-5.04 (m, 2H), 4.72-4.68 (m, 2H), 4.60 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.38-3.22 (m, 4H), 3.04 (dd, *J*1 = 7.8 Hz, *J*2 = 18.3 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J*1 = 2.4 Hz, *J*2 = 15.9 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.76 (dd, *J*1 = 11.7 Hz, *J*2 = 15.6 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{33}H_{39}Cl_3N_4O_{10}$: 782.0. Found $(M+1)^+$: 783.2.

【0277】

実施例 117

【化180】



90%水性酢酸(6mL)中の122(0.45g, 0.579mmol)の溶液に対して、粉体亜鉛(0.283g, 4.34mmol)を加え、溶液を23℃で6時間攪拌した。次いで混合物をセライトのパッドで濾過し、それをCH₂Cl₂(25mL)で洗浄した。有機相を二炭酸ナトリウムの水性飽和溶液(pH=9)(2×15mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して123(0.351g, 100%)を得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【数117】

20

Rf: 0.38 (SiO₂, EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.68 (s, 1H), 6.06-5.99 (m, 1H), 5.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 1.25 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J*1 = 1.5 Hz, *J*2 = 17.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J*1 = 1.5 Hz, *J*2 = 10.2 Hz, 1H), 5.08 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H), 5.74-4.70 (m, 2H), 4.02 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.37-3.35 (m, 1H), 3.29 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J*1 = 7.5 Hz, *J*2 = 18 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J*1 = 2.7 Hz, *J*2 = 15.9 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J*1 = 2.4 Hz, *J*2 = 5.1 Hz, 2H), 2.48 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.80 (dd, *J*1 = 12 Hz, *J*2 = 15.9 Hz, 2H).

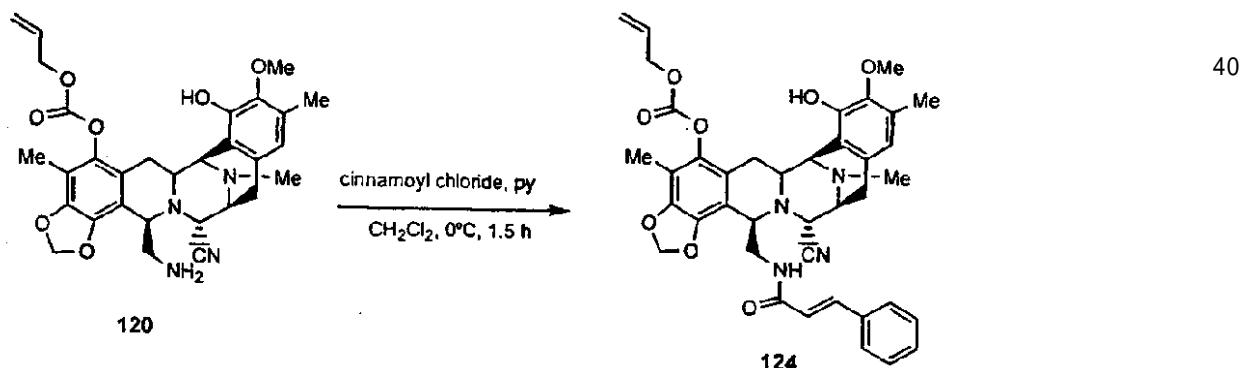
ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₂H₃₈N₄O₈: 606.6. Found (M+1)⁺: 607.3.

30

【0278】

実施例 118

【化181】



CH₃Cl₂(0.7mL)中の120(100mg, 0.177mmol)の溶液に対して、シンナモイルクロリド(29.5m

50

g, 0.177mmol)とピリジン(14.37 μL, 0.177mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1.5時間攪拌し、次いで溶液をCH₂Cl₂(15mL)で希釈し、0.1N HCl(10mL)で洗浄した。有機相をNa₂S₀₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッショナルクロマトグラフィー(SiO₂、Hex:EtOAc2:1からHex:EtOAc1:3の勾配)によって精製し、白色の固体として124(86mg, 70%)を得た。

【数118】

Rf: 0.77 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.26 (m, 5H), 7.25 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.44 (dd, J₁ = 1.2 Hz, J₂ = 17.1 Hz, 1H), 5.35 (dd, J₁ = 1.2 Hz, J₂ = 10.5 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.73-4.69 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 3H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.38-3.31 (m, 3H), 3.02 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.92 (dd, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 15.6 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.89 (dd, J₁ = 12.3 Hz, J₂ = 16.2 Hz, 1H).

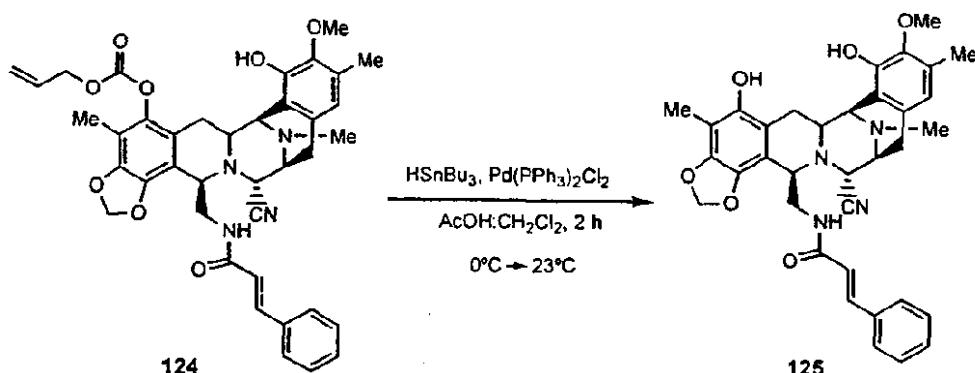
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.5, 152.7, 146.6, 144.4, 142.6, 140.7, 140.5, 140.1, 134.7, 131.2, 130.6, 129.3, 128.7, 128.4, 127.6, 120.8, 120.5, 120.3, 118.9, 117.6, 116.5, 113.2, 111.8, 101.6, 68.8, 60.4, 59.0, 56.2, 56.1, 55.7, 55.0, 41.5, 40.6, 25.9, 25.1, 15.5, 9.0.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₉H₄₀N₄O₈: 692.7. Found (M+1)⁺: 693.2.

【0279】

実施例119

【化182】



CH₂Cl₂(28mL)中の124(495mg, 0.713mmol)の溶液に対して、酢酸(163 μL)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(50mg, 0.0713mmol)及びBu₃SnH(384 μL, 1.42mmol)を0℃で加えた。反応混合物を23℃で2時間室温で攪拌し、次いで溶液をフラッショナルクロマトグラム(SiO₂、Hex:EtOAc1:1からHex:EtOAcの勾配)のパッドに注ぎ、白色の固体として125(435mg, 100%)を得た。Rf: 0.22(Hex:EtOAc1:2)

【数119】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.33 (m, 5H), 7.28 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.55 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.24 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.46-3.32 (m, 3H), 3.14-3.00 (m, 2H), 2.54 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.89 (dd, *J*₁ = 12 Hz, *J*₂ = 15.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 146.9, 145.1, 144.2, 143.0, 140.8, 136.5, 134.5, 130.6, 129.4, 128.9, 127.9, 127.7, 120.8, 119.8, 117.8, 114.1, 112.9, 107.1, 100.8, 60.5, 59.2, 56.4, 56.0, 55.1, 41.4, 30.7, 25.5, 25.3, 15.5, 8.9.

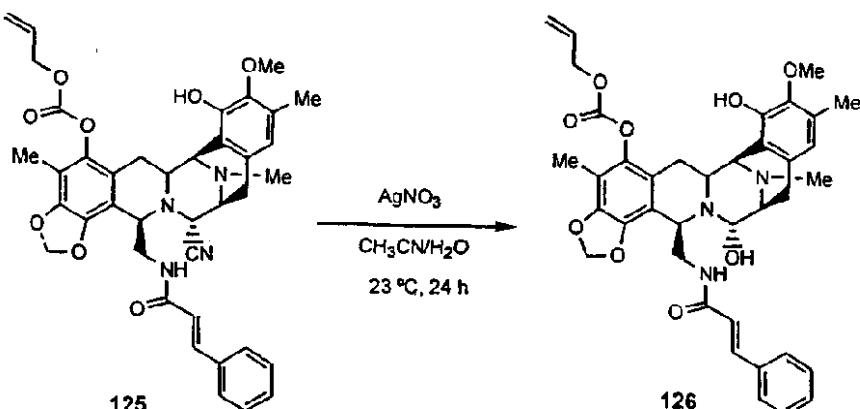
ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₅H₃₆N₄O₆: 608.6. Found (M+1)⁺: 609.2.

10

【 0 2 8 0 】

実施例 1 2 0

【 化 1 8 3 】



20

CH₃CN/H₂O(1.5mL/1mL)中の125(86mg, 0.124mmol)の溶液に対して、AgNO₃(632mg, 3.72mmol)を加え、反応混合物を23℃で24時間攪拌した。次いで塩水(10mL)と水性飽和NaHCO₃(10mL)を0℃で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、CH₂Cl₂(20mL)で洗浄した。溶液を抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、EtOAcからEtOAc:MeOH2:1)によって精製し、白色の固体として126(70mg, 83%)を得た。

30

【 数 1 2 0 】

Rf: 0.07 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.28 (m, 5H), 7.25 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.00-5.94 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.42-5.36 (m, 2H), 5.31 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 10.8 Hz, 1H), 4.71-4.65 (m, 2H), 4.51 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 4.42 (bs, 1H), 4.07 (bs, 1H), 3.79 (dd, *J*₁ = 6.9 Hz, *J*₂ = 12.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J*₁ = 7.5 Hz, *J*₂ = 17.4 Hz, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.43 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.81 (dd, *J*₁ = 11.7 Hz, *J*₂ = 15.3 Hz, 1H). 10

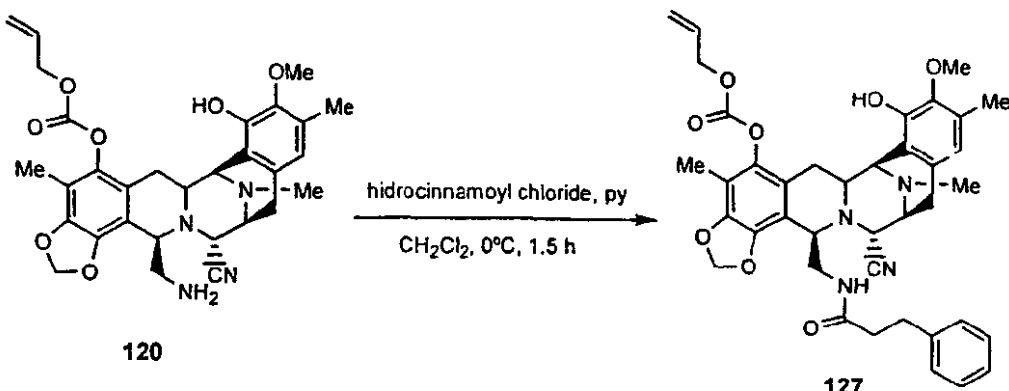
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.5, 152.9, 146.7, 144.5, 144.4, 142.7, 141.0, 140.0, 134.6, 131.4, 130.7, 129.2, 128.8, 128.5, 127.8, 127.7, 124.6, 121.2, 120.9, 118.9, 116.5, 114.9, 114.7, 111.3, 101.6, 93.3, 92.3, 83.2, 68.9, 60.6, 57.8, 56.8, 56.6, 56.3, 52.5, 52.2, 41.6, 26.1, 24.6, 15.6, 9.1.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₈H₄₁N₃O₉: 683.7. Found (M-17)⁺: 666.3 20

【 0 2 8 1 】

実施例 1 2 1

【 化 1 8 4 】



CH₂Cl₂ (4mL) 中の 120 (1.61g, 2.85mmol) の溶液に対して、ヒドロシンナモイルクロリド (42 3 μL, 2.85mmol) とピリジン (230 μL, 2.85mmol) を 0° で加えた。反応混合物を 1.5 時間攪拌し、次いで溶液を CH₂Cl₂ (50mL) で希釈し、0.1N HCl (30mL) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッショナルクロマトグラフィー (SiO₂、Hex:EtOAc 2:1 から EtOAc の勾配) によって精製し、白色の固体として 127 (1.64g, 83%) を得た。 40

【 数 1 2 1 】

Rf: 0.63 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.14 (m, 3H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.07-5.99 (m, 1H), 5.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.75 (bs, 1H), 5.45 (dd, *J₁* = 1.5 Hz, *J₂* = 17.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J₁* = 1.5 Hz, *J₂* = 10.2 Hz, 1H), 5.03 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.74-5.66 (m, 2H), 4.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.97 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J₁* = 8.4 Hz, *J₂* = 13.5 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.37-3.28 (m, 3H), 3.04-2.87 (m, 3H), 2.67-2.46 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.83-1.79 (m, 1H). 10

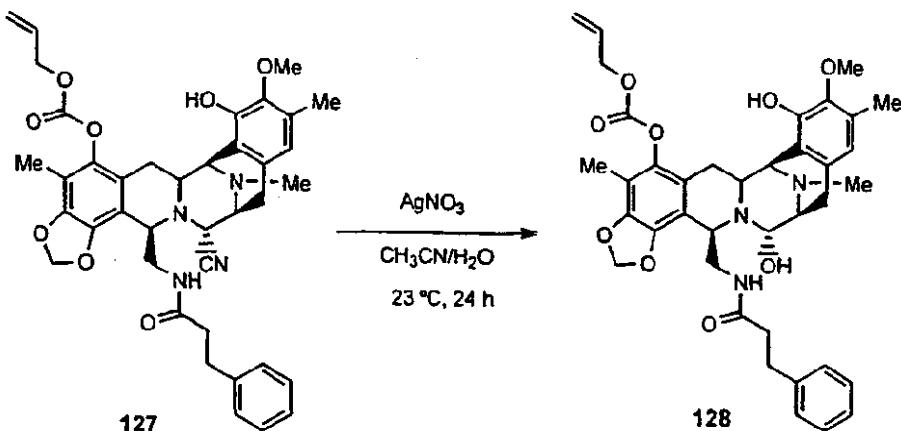
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 152.8, 146.7, 144.5, 144.4, 142.7, 140.9, 140.8, 140.6, 131.4, 130.7, 128.9, 128.4, 128.2, 128.1, 126.0, 120.8, 120.4, 118.9, 117.6, 116.6, 113.0, 111.9, 101.6, 68.9, 60.3, 59.0, 56.3, 56.2, 55.6, 55.1, 41.6, 40.3, 37.7, 31.0, 25.9, 25.2, 15.5, 9.1.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₉H₄₂N₄O₈: 694.3. Found (M+1)⁺: 695.3.

【0 2 8 2】

実施例 1 2 2

【化 1 8 5】



CH₃CN/H₂O(1.5mL/1mL)中の127(50mg, 0.072mmol)の溶液に対して、AgNO₃(444mg, 2.16mmol)を加え、反応混合物を23℃で24時間攪拌した。次いで塩水(10mL)と水性飽和NaHCO₃(10mL)を0℃で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、CH₂Cl₂(15mL)で洗浄した。溶液を抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、EtOAcからEtOAc:MeOH3:1)によって精製し、白色の固体として128(30mg, 61%)を得た。 40

【数 1 2 2】

Rf: 0.65 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.11 (m, 3H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.08-5.98 (m, 1H), 5.96 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.66 (bs, 1H), 5.44 (dd, *J₁* = 1.5 Hz, *J₂* = 17.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J₁* = 1.5 Hz, *J₂* = 10.5 Hz, 1H), 4.78-4.65 (m, 2H), 4.44 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 4.36 (bs, 1H), 3.99 (td, *J₁* = 2.1 Hz, *J₂* = 9.9 Hz, 1H), 3.78-3.67 (m, 1H), 3.56 (dt, *J₁* = 1.5 Hz, *J₂* = 11.1 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.30-3.12 (m, 2H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.83 (dd, *J₁* = 2.7 Hz, *J₂* = 15.9 Hz, 1H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.36 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.86-1.66 (m, 3H). 10

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 146.7, 141.2, 141.1, 131.5, 130.5, 128.9, 128.3, 128.2, 128.2, 125.9, 124.7, 121.1, 121.0, 118.8, 111.3, 101.6, 94.0, 83.2, 68.8, 60.3, 57.9, 56.6, 56.3, 52.3, 52.0, 41.7, 41.6, 41.1, 37.9, 31.1, 31.0, 26.1, 24.6, 15.5, 9.2..

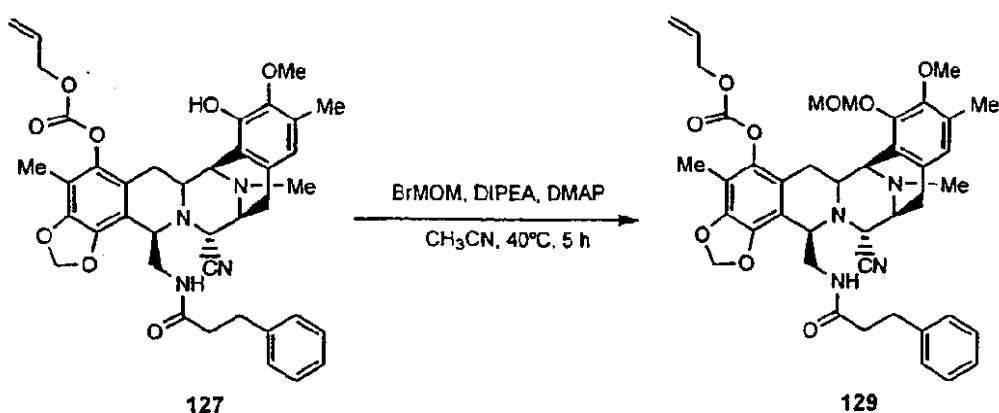
ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₈H₄₃N₃O₉: 685.7. Found (M-17)⁺: 668.3.

20

【0 2 8 3】

実施例 1 2 3

【化 1 8 6】



30

CH₃CN(12mL) 中の127(1.64g, 2.36mmol)の溶液に対して、ジイソプロピルエチルアミン(8.22mL, 47.2mmol)、ブロモメチルメチルエーテル(2.86mL, 35.4mmol)及びジメチルアミノピリジン(29mg, 0.2362mmol)を0℃で加えた。反応混合物を40℃で5時間加熱した。次いで溶液をCH₂Cl₂(80mL)で希釈し、0.1N HCl(3×25mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して129(1.46g, 84%)を得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【数 1 2 3】

40

Rf: 0.24 (RP-18 CH₃CN-H₂O 8:2).

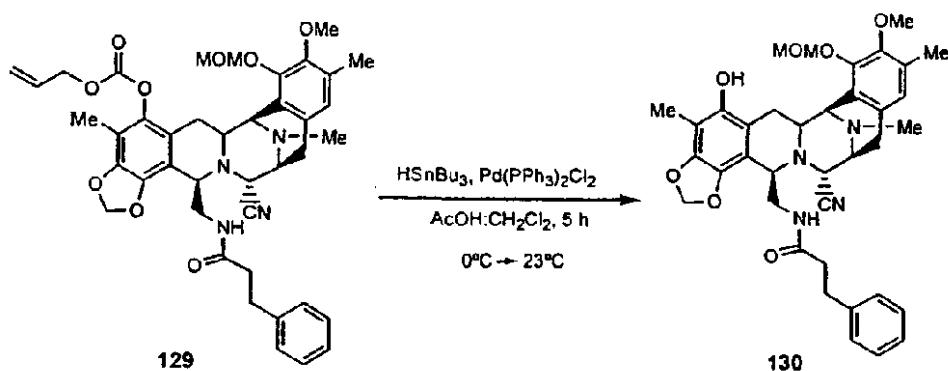
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.11 (m, 3H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.08-5.98 (m, 1H), 5.96 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 17.1 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 10.5 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4.97 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.75-4.68 (m, 2H), 4.16 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.98-3.97 (m, 1H), 3.68-3.67 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.32-3.26 (m, 3H), 3.05-2.86 (m, 3H), 2.59-2.48 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.91-1.67 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 152.7, 148.5, 148.3, 144.5, 140.9, 140.8, 140.4, 131.1, 130.9, 130.4, 130.1, 128.4, 128.2, 126.0, 124.6, 123.7, 120.3, 119.0, 112.9, 111.8, 101.6, 99.1, 68.9, 59.4, 59.1, 57.5, 56.7, 56.3, 55.4, 55.1, 41.5, 40.2, 37.7, 30.9, 25.8, 25.2, 15.5.

9.0

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{41}H_{46}N_4O_9$: 738.8. Found ($M + 23$)⁺: 761.2.

【0284】
実施例124
【化187】



CH_2Cl_2 (40mL)中の129(1.46g, 1.97mmol)の溶液に対して、酢酸(450 μL)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (138mg, 0.197mmol)及び Bu_3SnH (1.06mL, 3.95mmol)を0℃で加えた。反応混合物を23℃で5時間室温で攪拌し、次いで溶液をフラッシュカラム(SiO_2 、Hex:EtOAc1:1からEtOAcの勾配)のパッドに注ぎ、白色の固体として130(1.1g, 85%)を得た。 R_f :0.22(Hex:EtOAc1:2)

【数124】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.12 (m, 3H), 6.98-6.95 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.79 (bs, 1H), 5.26 (d, J = 6 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 6 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.99 (bs, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.27 (brd, J = 11.7 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 15 Hz, 1H), 2.99 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.64-2.52 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.71 (dd, J₁ = 12.9 Hz, J₂ = 13.5 Hz, 1H).

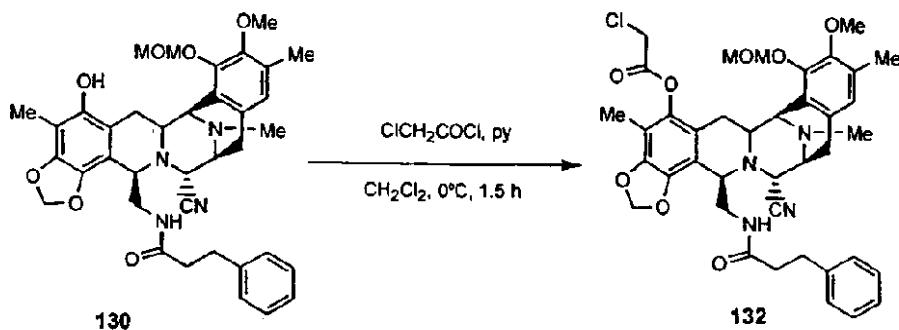
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 149.0, 147.6, 140.6, 132.1, 131.9, 130.9, 130.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 126.0, 124.9, 124.6, 123.1, 117.6, 100.8, 99.6, 59.6, 58.9, 57.6, 56.6, 56.5, 55.6, 55.1, 41.5, 37.8, 31.5, 31.1, 25.9, 25.1, 22.6, 15.5, 8.8.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₇H₄₂N₄O₇: 654.7. Found (M⁺ Na): 655.1

【 0 2 8 5 】

実施例 1 2 5

【 化 1 8 8 】



CH₃Cl₂ (1mL) 中の 130 (130mg, 0.198mmol) の溶液に対して、トリフルオロアセチルアンヒドリド (41.9 μL, 0.297mmol) とピリジン (24 μL, 0.297mmol) を 0 °C で加えた。反応混合物を 2.5 時間攪拌し、次いで溶液を CH₂Cl₂ (10mL) で希釈し、0.1N HCl (7mL) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、Hex:EtOAc4:1からHex:EtOAc1:4の勾配) によって精製し、白色の固体として 131 (93mg, 62%)を得た。

【 数 1 2 5 】

Rf: 0.30 (Hex:EtOAc 1:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.16 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.61 (bs, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.66-3.54 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (dd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 2.79 (dd, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 15.9 Hz, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 2H).

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₉H₄₁F₃N₄O₈: 750.7. Found (M⁺ Na)⁺: 751.2.

【 0 2 8 6 】

実施例 1 2 6

10

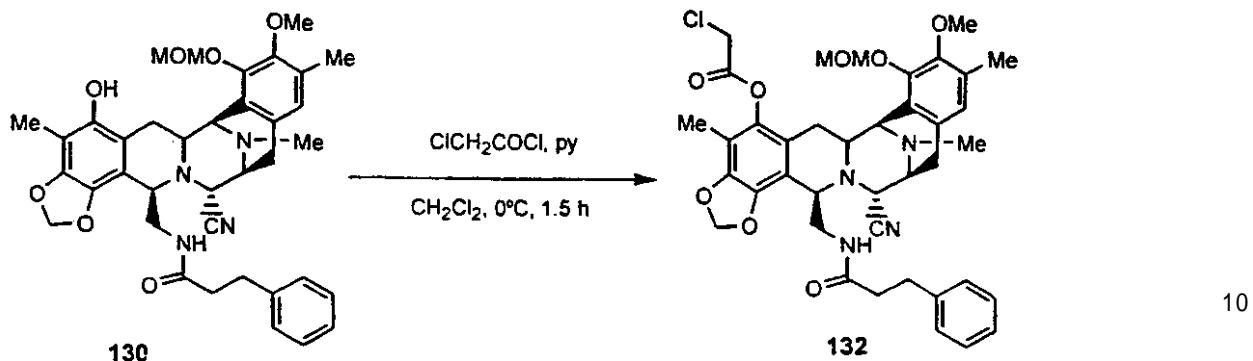
20

30

40

50

【化189】



CH_3Cl_2 (2mL) 中の 130 (130mg, 0.198mmol) の溶液に対して、トリフルオロアセチルアノヒドリド (23.65 μL , 0.297mmol) とピリジン (24 μL , 0.297mmol) を 0 $^\circ\text{C}$ で加えた。反応混合物を 2.5 時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL) で希釈し、0.1N HCl (7mL) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、Hex:EtOAc 2:1 から Hex:EtOAc 1:1 の勾配) によって精製し、白色の固体として 132 (130mg, 90%)を得た。

【数126】

Rf: 0.31 (Hex:EtOAc 1:2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.15 (m, 3H), 7.07-7.05 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.16 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.64 (dd, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 12.3$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 2H), 2.29 (dt, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 12$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 16.2$ Hz, 1H), 2.58-2.52 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 2H).

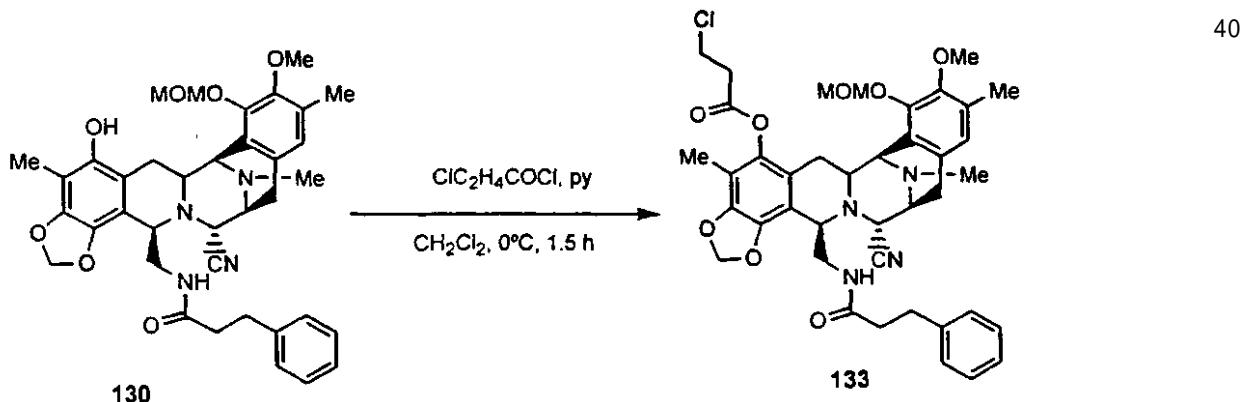
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 164.9, 148.3, 144.6, 140.9, 140.8, 139.8, 132.1, 131.9, 131.1, 130.0, 128.2, 126.0, 125.0, 124.6, 123.5, 120.1, 117.5, 113.0, 111.5, 101.7, 99.1, 64.9, 59.7, 58.9, 57.7, 56.6, 56.4, 55.2, 55.1, 41.5, 40.2, 39.9, 37.7, 30.9, 26.3, 25.1, 15.4, 9.1.

ESI-MS m/z: Calcd. for $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{ClIN}_4\text{O}_8$: 730.2. Found ($M+1$) $^+$: 731.1.

【0287】

実施例 127

【化190】



50

CH_3Cl_2 (2mL) 中の 130 (130mg, 0.198mmol) の溶液に対して、クロロプロピルクロリド (28.35 μL , 0.297mmol) とピリジン (24 μL , 0.297mmol) を 0 $^\circ\text{C}$ で加えた。反応混合物を 2.5 時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL) で希釈し、0.1N HCl (7mL) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、Hex:EtOAc1:1) によって精製し、白色の固体として 133 (94mg, 64%) を得た。

【数 1 2 7】

Rf: 0.43 (Hex:EtOAc 1:2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.12 (m, 3H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.08 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.16 (bs, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.59 (dd, $J_1 = 6.3$ Hz, $J_2 = 12.3$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.03-3.26 (m, 1H), 3.17-2.97 (m, 3H), 2.83-2.73 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 2H).

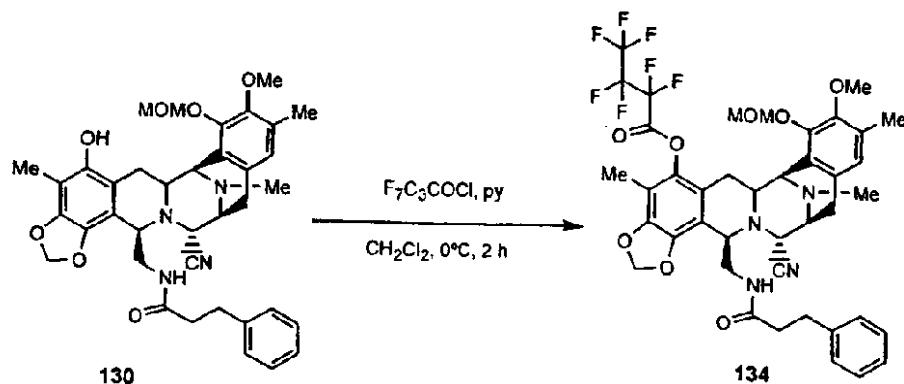
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 167.8, 148.3, 144.7, 140.8, 132.1, 132.0, 131.1, 130.2, 128.2, 126.1, 125.2, 124.6, 123.7, 122.2, 120.2, 117.6, 114.7, 112.9, 111.8, 101.7, 99.3, 74.9, 65.0, 59.6, 59.0, 57.7, 56.7, 56.4, 55.4, 55.1, 41.5, 38.5, 37.8, 37.2, 31.0, 26.4, 25.2, 15.5, 9.3.

ESI-MS m/z: Calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{ClN}_4\text{O}_8$: 744.2. Found (M+1) $^+$: 745.0.

【0 2 8 8】

実施例 1 2 8

【化 1 9 1】



CH_3Cl_2 (2mL) 中の 130 (160mg, 0.244mmol) の溶液に対して、ヘプタフルオロブチリルクロリド (54.5 μL , 0.3667mmol) とピリジン (40 μL , 0.49mmol) を 0 $^\circ\text{C}$ で加えた。反応混合物を 2 時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (15mL) で希釈し、0.1N HCl (10mL) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、Hex:EtOAc2:1からHex:EtOAc1:4の勾配) によって精製し、白色の固体として 134 (120mg, 63%) を得た。

【数 1 2 8】

Rf: 0.40 (Hex:EtOAc 1:2).

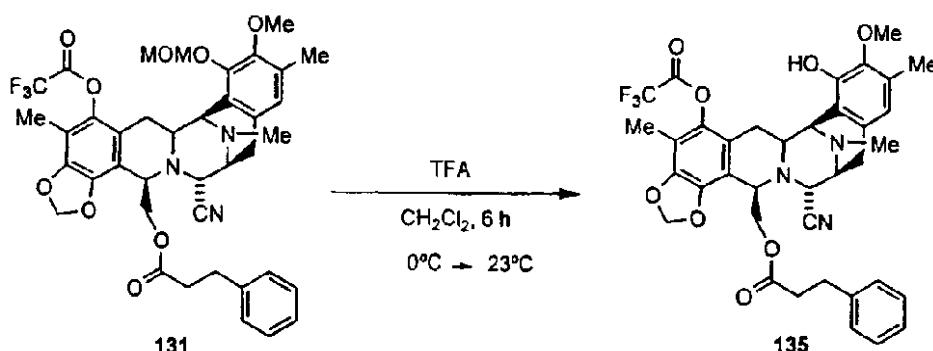
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.16 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.25 (bs, 1H), 4.06 (bs, 1H), 3.88 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.64 (dd, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 12.9 Hz, 1H), 3.55-3.53 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.17 (dd, J₁ = 8.1 Hz, J₂ = 18.9 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.77 (dd, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 16.2 Hz, 1H), 2.60-2.57 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 2H). 10

ESI-MS m/z: Calcd. for C₄₁H₄₁F₇N₄O₈: 850.7. Found (M+1)⁺: 851.3.

【 0 2 8 9 】

実施例 1 2 9

【 化 1 9 2 】



CH₃Cl₂ (1mL) 中の 131 (93mg, 0.123mmol) の溶液に対して、トリフルオロ酢酸 (381 μL, 4.95 mmol) を 0 で加え、反応混合物を 23 で 6 時間攪拌した。反応を飽和水性二炭酸ナトリウム (15mL) で 0 で停止し、酢酸エチル (2 × 10mL) で抽出した。組み合わされた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、白色の固体として 135 (65mg, 75%) を得、それをさらに精製することなく次の反応で使用した。Rf: 0.26 (Hex:EtOAc 1:1) 30

【 数 1 2 9 】

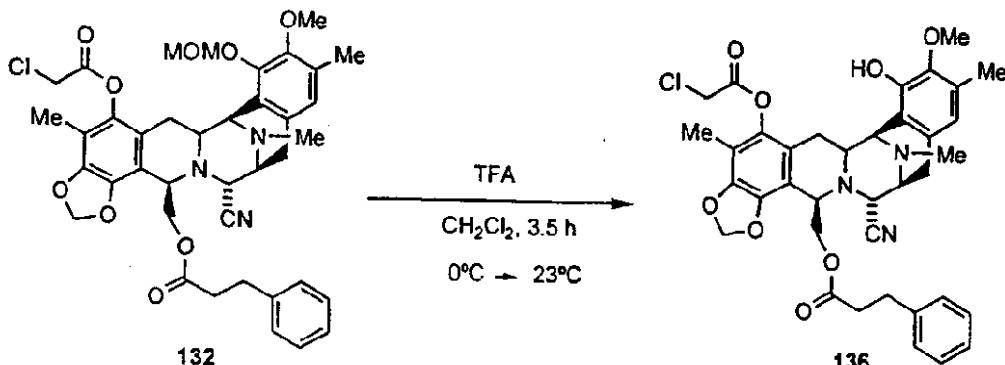
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.24 - 7.15 (m, 3H), 7.04 - 7.01 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.03 (bs, 1H), 3.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 12 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.34 - 3.28 (m, 3H), 3.05 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.75 (dd, J₁ = 3.3 Hz, J₂ = 16.5 Hz, 1H), 2.60 - 2.47 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.91 - 1.65 (m, 3H). 40

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₇H₃₇F₃N₄O₇: 706.2. Found (M+1)⁺: 707.2.

【 0 2 9 0 】

実施例 1 3 0

【 化 1 9 3 】



CH_3Cl_2 (1mL) 中の 132 (130mg, 0.177mmol) の溶液に対して、トリフルオロ酢酸 (545 μL , 7.0 8mmol) を 0 度加え、反応混合物を 23 度で 3.5 時間攪拌した。反応を飽和水性二炭酸ナトリウム (15mL) で 0 度で停止し、酢酸エチル ($2 \times 10\text{mL}$) で抽出した。組み合わされた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、白色の固体として 136 (11 8mg, 97%)を得、それをさらに精製することなく次の反応で使用した。Rf: 0.27 (Hex:EtOAc 1:1)

【数 1 3 0】

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 - 7.13 (m, 3H), 7.06 - 7.03 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.98 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.04 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.37 (bs, 2H), 4.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.03 (bs, 2H), 3.68 - 3.61 (dd, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 12.3$ Hz 1H), 3.40 (s 3H), 3.37 - 3.28 (m, 3H), 3.02 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 18.6$ Hz 1H), 2.75 (dd, $J_1 = 2.7$ Hz, $J_2 = 15.9$ Hz 1H), 2.58 - 2.50 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.94 - 1.67 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 165.0, 146.8, 144.6, 142.9, 141.0, 140.9, 139.8, 132.0, 130.3, 129.4, 128.5, 128.3, 126.0, 120.8, 120.1, 117.4, 116.1, 113.0, 111.5, 101.7, 60.5, 58.7, 56.3, 56.2, 55.2, 55.0, 41.5, 40.4, 39.5, 37.7, 31.0, 29.6, 26.4, 25.3, 15.5, 9.2.

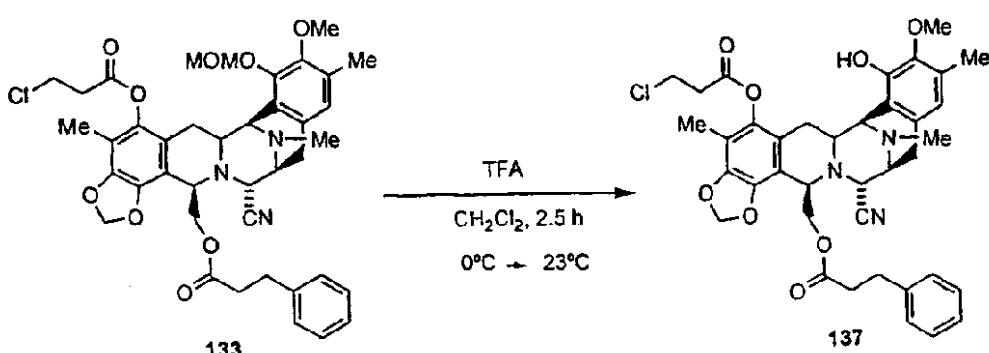
ESI-MS m/z: Calcd. for $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}_7$: 686.2. Found ($M+1$)⁺: 687.2.

30

【0 2 9 1】

実施例 1 3 1

【化 1 9 4】



CH_3Cl_2 (1mL) 中の 133 (94mg, 0.126mmol) の溶液に対して、トリフルオロ酢酸 (385 μL , 5.0mmol) を 0 度加え、反応混合物を 23 度で 2.5 時間攪拌した。反応を飽和水性二炭酸ナトリウム (15mL) で 0 度で停止し、酢酸エチル ($2 \times 10\text{mL}$) で抽出した。組み合わされた有機相を

50

硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、白色の固体として137(118mg, 97%)を得、それをさらに精製することなく次の反応で使用した。Rf:0.24(Hex:EtOAc1:1)

【数131】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.14 (m, 3H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.20 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.20 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.63 (ddd, JJ = 1.5 Hz, J2 = 6.9 Hz, J3 = 12 Hz, 1H), 3.44 (bs, 3H), 3.37-3.26 (m, 3H), 3.11-3.06 (m, 2H), 3.01 (dd, J1 = 8.4 Hz, J2 = 18.3 Hz, 1H), 2.80 (brd, J = 13.8 Hz, 1H), 2.58-2.47 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.93-1.68 (m, 3H).

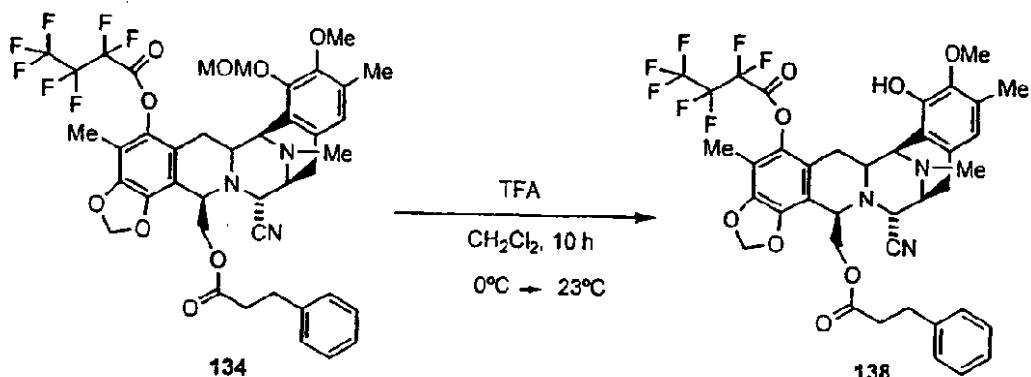
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 168.0, 146.7, 144.6, 142.8, 142.1, 141.0, 140.8, 140.1, 130.7, 129.0, 128.2, 126.0, 122.2, 120.9, 116.7, 114.7, 113.1, 111.7, 102.3, 101.7, 72.0, 60.4, 59.1, 56.4, 56.3, 55.7, 55.2, 41.7, 40.3, 38.8, 37.8, 37.1, 31.0, 26.4, 25.2, 15.5, 9.4.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₈H₄₁ClN₄O₇: 700.2. Found (M+23)⁺: 723.1.

【0292】

実施例132

【化195】



CH₃Cl₂(1mL)中の134(46mg, 0.054mmol)の溶液に対して、トリフルオロ酢酸(166 μL, 2.16 mmol)を0℃で加え、反応混合物を23℃で10時間攪拌した。反応を飽和水性二炭酸ナトリウム(15mL)で0℃で停止し、酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。組み合わされた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、白色の固体として138(35mg, 80%)を得、それをさらに精製することなく次の反応で使用した。Rf:0.26(Hex:EtOAc1:1)

【数132】

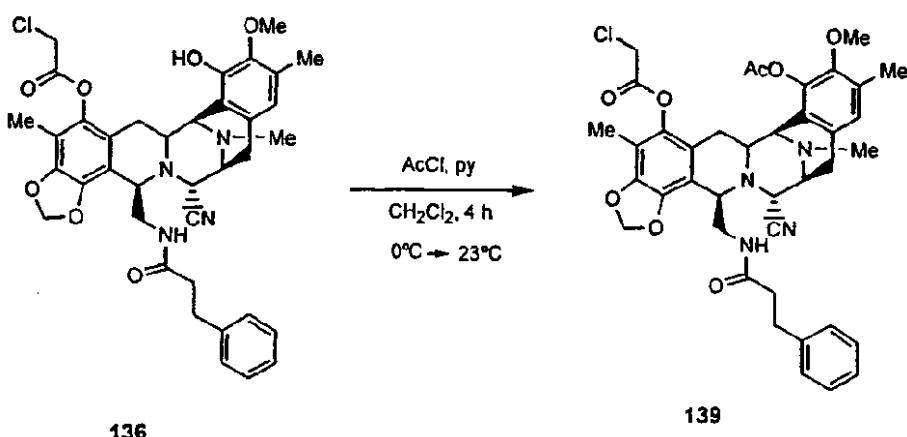
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23 - 7.12 (m, 3H), 7.04 - 7.01 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.03 (bs, 1H), 3.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.75 (dd, J₁ = 9.6 Hz, J₂ = 14.1 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.29 - 3.24 (m, 3H), 3.04 (dd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 18.0 Hz, 1H), 2.74 (dd, J₁ = 3.0 Hz, J₂ = 16.8 Hz, 1H), 2.57 - 2.45 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.92 - 1.64 (m, 3H). ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₉H₃₇F₇N₄O₇: 806.7. Found (M+1)⁺: 807.3.

10

(0 2 9 3)

寒施例 1 3 3

【化 1 9 6】



20

CH_3Cl_2 (0.3mL)中の136(45mg, 0.065mmol)の溶液に対して、アセチルクロリド(4.65 μL , 0.065mmol)とピリジン(5.2 μL , 0.065mmol)を0℃で加えた。反応混合物を4時間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (15mL)で希釈し、0.1N HCl(7mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、Hex:EtOAc:1からEtOAcの勾配)によって精製し、白色の固体として139(27mg, 57%)を得た。

30

〔数133〕

Rf: 0.36 (Hex:EtOAc 1:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 - 7.14 (m, 3H), 7.07 - 7.04 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.38 (m, 2H), 4.02 (bs, 2H), 3.67 (d, J = 3 Hz, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.26 (dt, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 8.7 Hz 1H), 3.02 (dd, J₁ = 8.1 Hz, J₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.64 - 2.38 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.95 - 1.69 (m, 3H).

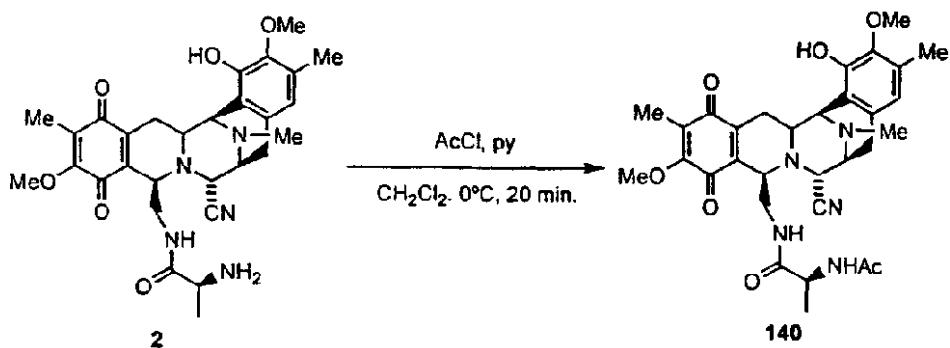
40

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{39}H_{41}ClN_4O_8$: 729.2. Found ($M+23$)⁺: 752.3.

【 0 2 9 4 】

实施例 1 3 4

【化 1 9 7】



CH_3Cl_2 (0.2mL) 中の 2(15mg, 0.0273mmol) の溶液に対して、アセチルクロリド (1.94 μL , 0.0273mmol) とピリジン (2.20 μL , 0.0273mmol) を 0 $^\circ\text{C}$ で加えた。反応混合物を20分間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (15mL) で希釈し、0.1N HCl (5mL) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッショナルカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、EtOAc から EtOAc:MeOH 5:1 の勾配) によって精製し、明黄色の固体として 140 (9mg, 56%) を得た。Rf: 0.56 (EtOAc:MeOH 5:1)

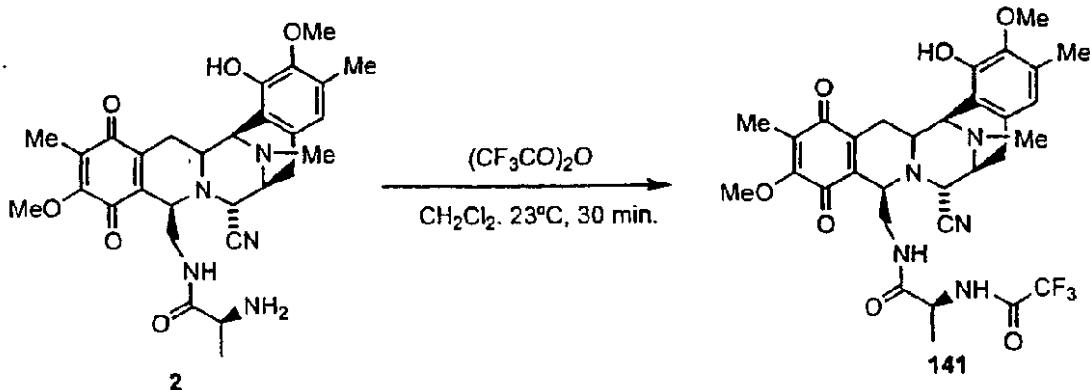
【数 1 3 4】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.52 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.73 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.86 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78-3.77 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.24 (dt, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=11.4$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=18.6$ Hz, 1H), 2.92 (dt, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=14.1$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.75 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=6.9$ Hz, 1H), 0.99 (d, $J=7.5$ Hz, 3H).
ESI-MS m/z: Calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_7$: 591.6. Found ($M+1$) $^+$: 592.3.

【0 2 9 5】

実施例 1 3 5

【化 1 9 8】



CH_3Cl_2 (0.2mL) 中の 2(15mg, 0.0273mmol) の溶液に対して、トリフルオロアセチルアンヒドリド (3.85 μL , 0.0273mmol) を 23 $^\circ\text{C}$ で加えた。反応混合物を30分間攪拌し、次いで溶液を CH_2Cl_2 (15mL) で希釈し、0.1N HCl (5mL) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッショナルカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、EtOAc から EtOAc:MeOH 4:1 の勾配) によって精製し、明黄色の固体として 141 (12.1mg, 69%) を得た。Rf: 0.73 (EtOAc:MeOH 5:1)

【数 1 3 5】

50

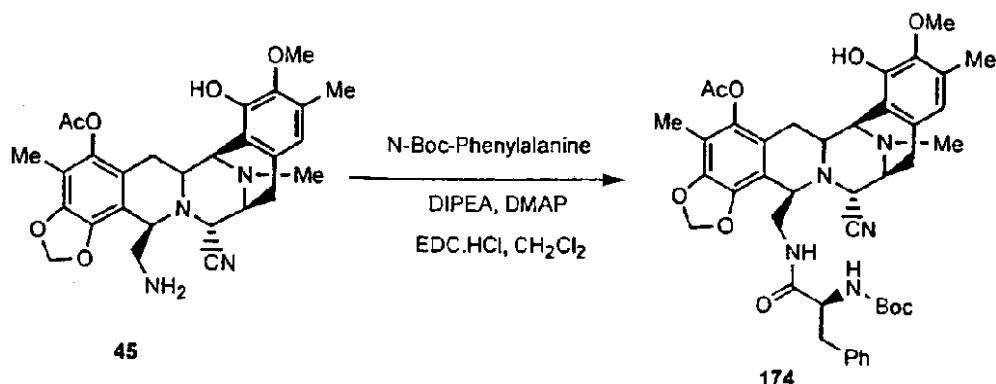
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (d, *J*= 6.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.11 (d, *J*= 6.6 Hz, 1H), 4.47 (bs, 1H), 4.23 (bs, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (bs, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.23 (dd, *J₁*= 7.2 Hz, *J₂*= 18.6 Hz, 1H), 3.13-3.08 (m, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.74 (dd, *J₁*= 10.8 Hz, *J₂*= 16.8 Hz, 1H), 1.07 (d, *J*= 6.9 Hz, 3H).
ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₁H₃₄F₃N₅O₇: 645.6. Found (M+1)⁺: 646.3.

【0296】

10

実施例 136

【化199】



20

CH₃Cl₂ (0.87mL) 中の 45 (30mg, 0.058mmol) の溶液に対して、DIPEA (15.0mL, 0.086mmol)、EDC・HCl (27.6mg, 0.145mmol)、N-Boc-フェニルアラニン (22.9mg, 0.086mmol) 及び DMAP (0.7mg, 0.006mmol) を室温で加え、反応混合物を 4 時間攪拌した。次いで溶液を CH₂Cl₂ (10mL) で希釈し、0.1N HCl (5mL) と 10% NaHCO₃ (5mL) の溶液で連続して洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッショカラムクロマトグラフィー (SiO₂、Hex:EtOAc1:2) によって精製し、白色の固体として 174 (17mg, 38%) を得た。

【数136】

30

Rf = 0.35 Hex:AcOEt 1:2.

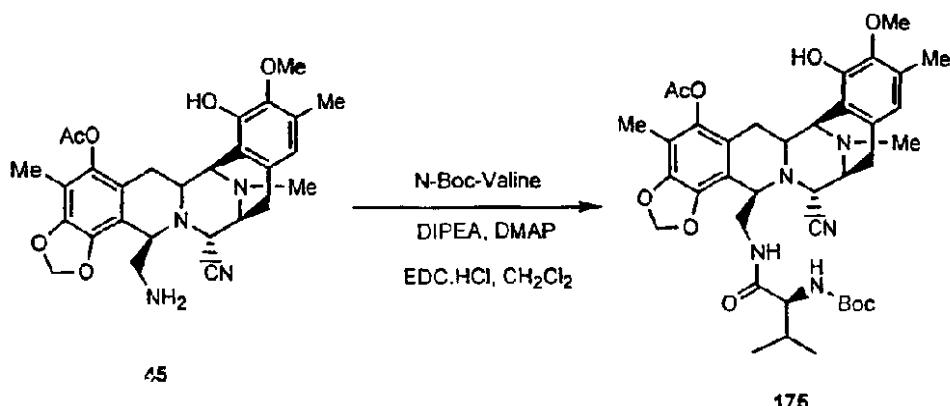
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.24-7.15 (m, 3H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.63 (bs, 1H), 4.80 (bs, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.85 (bs, 2H), 3.75 (bs, 1H), 3.58 (bs, 1H), 3.53 (bs, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 3H) 2.90 (dd, *J₁*= 8.7 Hz, *J₂*= 17.7 Hz, 1H), 2.73 (d, *J*= 14.4 Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.76 (dd, *J₁*= 12.3 Hz, *J₂*= 15.6 Hz, 1H), 1.19 (bs, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 171.2, 168.8, 146.6, 144.6, 142.8, 140.6, 137.0, 130.7, 129.5, 129.0, 128.4, 126.8, 121.1, 121.0, 117.8, 116.7, 113.3, 111.8, 101.5, 60.5, 59.7, 57.0, 56.4, 55.3, 41.9, 41.6, 38.7, 31.6, 29.7, 28.2, 26.5, 25.2, 22.6, 20.3, 15.7, 14.1, 9.3.
ESI-MS m/z: Calcd. for C₄₂H₄₉N₅O₉: 767.87. Found (M+1)⁺: 768.3.

40

【0297】

実施例 137

【化200】



10

CH_3Cl_2 (0.87mL)中の45(30mg, 0.058mmol)の溶液に対して、DIPEA(15.0mL, 0.086mmol)、EDC・HCl(27.6mg, 0.145mmol)、N-Boc-バリン(18.8mg, 0.086mmol)及びDMAP(0.7mg, 0.006mmol)を室温で加え、反応混合物を4時間攪拌した。次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)と10% NaHCO_3 (5mL)の溶液で連続して洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex:EtOAc:1:2)によって精製し、白色の固体として175(18mg, 43%)を得た。

【数137】

R_f = 0.25 Hex:EtOAc 1:1.

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.42 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.73 (bs, 1H), 5.50 (bs, 1H), 4.82 (bs, 1H), 4.15 (bs, 1H), 4.03 (bs, 1H), 3.96 (bs, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.41-3.15 (m, 3H), 2.96 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.53 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.81 (dd, *J*₁ = 14.1 Hz, *J*₂ = 14.7 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H), 0.83-0.76 (m, 2H), 0.61 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.54 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

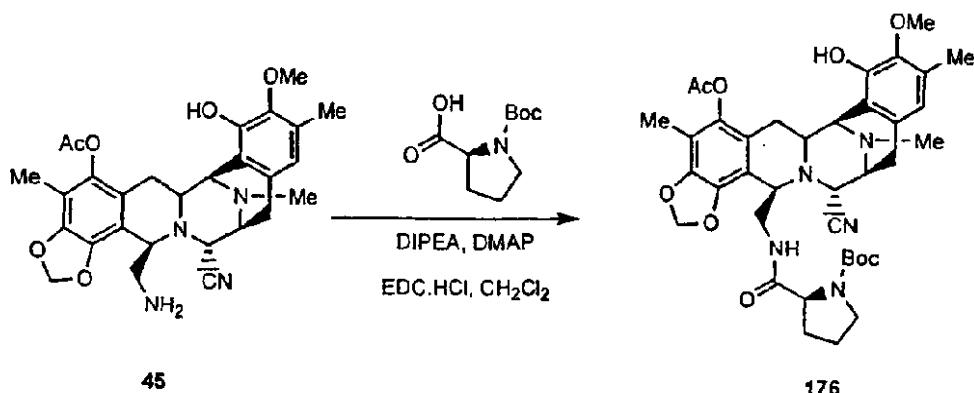
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 168.7, 155.4, 146.8, 144.5, 142.9, 140.7, 130.7, 128.8, 121.0, 120.6, 117.7, 116.8, 113.3, 111.9, 101.4, 60.6, 60.0, 59.3, 57.2, 56.3, 55.2, 41.7, 29.7, 29.3, 28.2, 26.2, 25.2, 22.6, 20.3, 18.9, 17.7, 15.7, 14.1, 9.3.

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{38}H_{49}N_5O_9$: 719.82. Found $(M+1)^+$: 720.3.

[0 2 9 8]

寒施例 1 3 8

【化 2 0 1】



40

CH_3Cl_2 (1.09mL)中の45(38mg, 0.073mmol)の溶液に対して、DIPEA(19.0mL, 0.109mmol)、EDC・HCl(34.9mg, 0.182mmol)、N-Boc-プロリン(23.5mg, 0.109mmol)及びDMAP(0.8mg, 0.0

50

07mmol)を23℃で加え、反応混合物を4.5時間攪拌した。次いで溶液をCH₂Cl₂(10mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)と10% NaHCO₃(5mL)の溶液で連続して洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、Hex:EtOAc:1)によって精製し、白色の固体として176(33mg, 63%)を得た。

【数138】

Rf = 0.14 Hex:EtOAc 1:2.

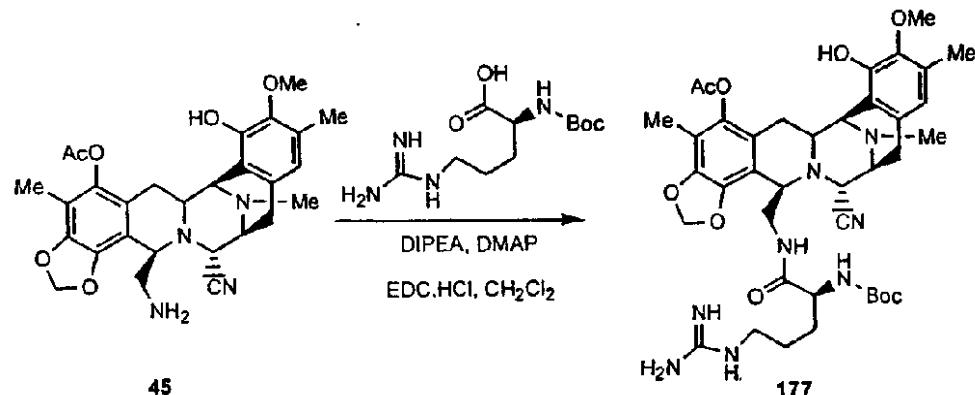
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (s, 1H), 6.02 (bs, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.19 (bs, 1H), 4.09 (bs, 1H), 3.98 (bs, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.38 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.22 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.15-2.99 (m, 2H), 2.80 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.78-1.62 (m, 1H), 1.50-0.83 (m, 7H), 1.21 (s, 9H).

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{38}H_{47}N_5O_9$: 717.81. Found $(M+1)^+$: 718.3.

[0 2 9 9]

実施例 1 3 9

【化 2 0 2】



CH_3Cl_2 (0.96mL)中の45(50mg, 0.144mmol)の溶液に対して、DIPEA(41.8mL, 0.240mmol)、EDC・HCl(46.0mg, 0.240mmol)、N-Boc-アルギニン塩酸水和物(47.2mg, 0.144mmol)及びDMP(1.1mg, 0.01mmol)を23℃で加え、反応混合物を4時間攪拌した。次いで溶媒を真空中で除去し、残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex:EtOAc1:2)によって精製し、白色の固体として177(58mg, 78%)を得た。

【数 1 3 9】

R_f = 0.40 MeOH:EtOAc 1:5.

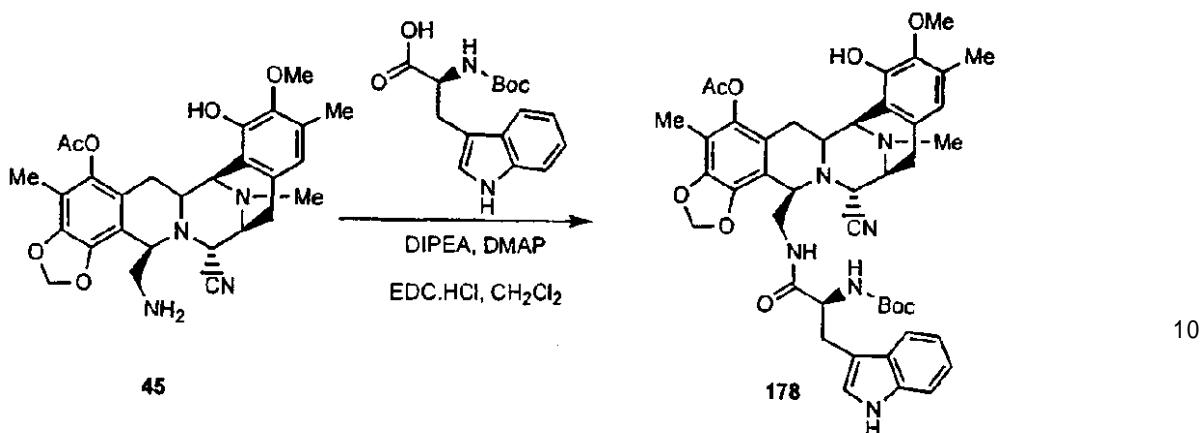
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (bs, 1H), 6.95 (bs, 3H), 6.54 (bs, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.00 (bs, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.11 (bs, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (bs, 1H), 3.48 (bs, 1H), 3.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.00-2.94 (m, 3H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.73 (brt, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (bs, 3H), 0.95-0.85 (m, 2H).

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₉H₅₂N₈O₉: 776.88. Found (M+1)⁺: 777.3.

[0 3 0 0]

実施例 1 4 0

【化 2 0 3】



CH_3Cl_2 (1.44mL)中の45(50mg, 0.096mmol)の溶液に対して、DIPEA(25.8mL, 0.144mmol)、EDC・HCl(46.0mg, 0.240mmol)、N-Boc-トリプトファン(43.8mg, 0.144mmol)及びDMAP(1.2mg, 0.009mmol)を23℃で加え、反応混合物を4時間攪拌した。次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)と10% NaHCO_3 (5mL)の溶液で連続して洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex:EtOAc:1:2)によって精製し、白色の固体として178(57mg, 74%)を得た。

【数140】

20

R_f = 0.12 Hex:EtOAc 1:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (bs, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.13-7.12 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.36 (bs, 1H), 5.28 (bs, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.41 (bs, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.50 (bs, 2H), 3.30-3.17 (m, 4H), 2.89-2.82 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.26-1.25 (m, 2H).

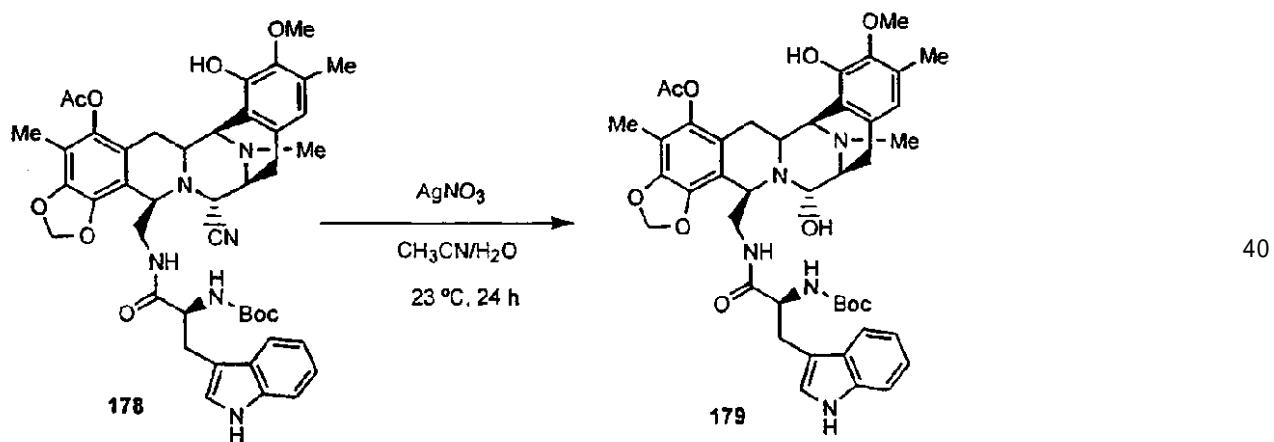
ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{44}H_{50}N_6O_9$: 806.90. Found $(M+1)^+$: 807.3.

30

[0 3 0 1]

寒施例 1 4 1

【化 2 0 4】



$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (3mL/2mL)中の178(43mg, 0.053mmol)の溶液に対して、 AgNO_3 (271mg, 1.60mmol)を加え、反応混合物を23℃で17時間攪拌した。次いで塩水(10mL)と水性飽和 NaHCO_3 (10mL)を0℃で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、 CH_2Cl_2 (20mL)で洗浄した。溶液を捨て、有機相を乾燥し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}5:1$)によって精製し、白色の固体として179(24mg, 56%)

50

を得た。

【数141】

R_f = 0.38 EtOAc:MeOH 5:1.

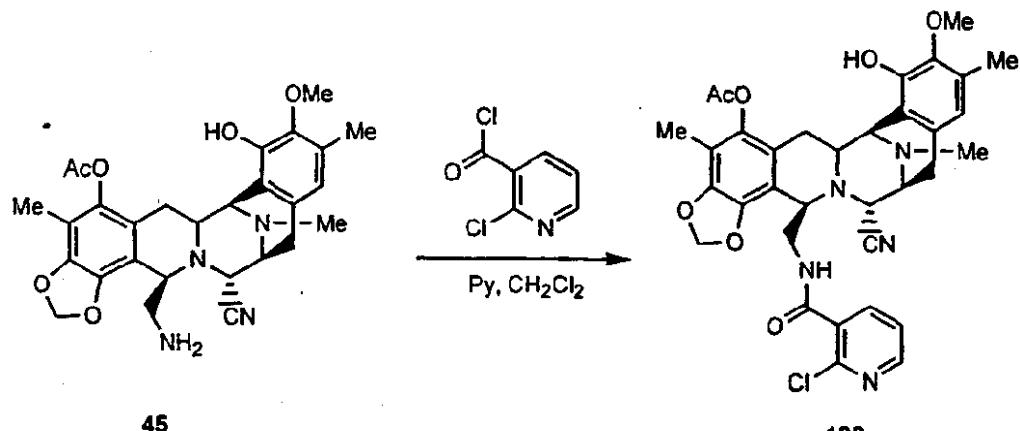
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 7.66 (bs, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.75 (bs, 1H), 5.55 (bs, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.25 (bs, 1H), 4.36 (bs, 1H), 4.16 (bs, 1H), 4.05 (bs, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.35-3.02 (m, 6H), 2.83-2.73 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.77 (dd, *J*₁ = 12 Hz, *J*₂ = 15.3 Hz 1H).

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{43}H_{51}N_5O_{10}$: 797.89. Found ($M-17$)⁺: 780.

【 0 3 0 2 】

実施例 1 4 2

【化 2 0 5 】



CH_3Cl_2 (0.7mL)中の45(50mg, 0.0960mmol)の溶液に対して、2-クロロニコチノイルクロリド(17.7mg, 0.101mmol)とピリジン(8.1mL, 0.101mmol)を0℃で加えた。反応混合物を1.5時間攪拌し、次いで溶液を CH_3Cl_2 (5mL)で希釈し、0.1N HCl(3mL)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 , Hex:EtOAc1:1)によって精製し、白色の固体として180(45mg, 71%)を得た。

【数142】

R_f = 0.18 Hex:EtOAc 1:2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32-8.29 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.92-5.91 (m, 2H), 5.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.91-3.73 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.31 (dt, *J*₁ = 2.4 Hz, *J*₂ = 11.7 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.91 (s, 3H) 1.97-1.83 (m, 1H).

10

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.6, 164.8, 150.3, 147.2, 146.5, 144.6, 142.5, 140.6, 139.0, 130.9, 130.5, 128.8, 122.3, 120.8, 120.3, 117.6, 116.3, 112.7, 112.1, 101.6, 60.6, 58.8, 56.5, 56.3, 55.6, 55.1, 41.6, 39.8, 31.5, 26.2, 24.9, 20.3, 15.5, 9.3.

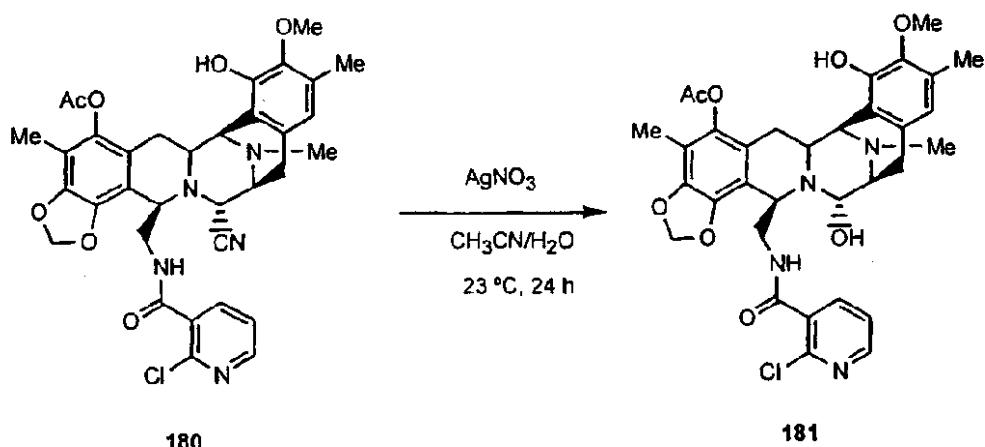
ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₄H₃₄ClN₅O₇: 659.2. Found (M+1)⁺: 660.1.

【0303】

実施例 1 4 3

【化206】

20



30

CH₃CN/H₂O(3mL/2mL)中の180(39mg, 0.059mmol)の溶液に対して、AgNO₃(301mg, 1.77mmol)を加え、反応混合物を23℃で17時間攪拌した。次いで水性飽和NaCl(10mL)と水性飽和NaHCO₃(10mL)溶液を0℃で加え、混合物を15分攪拌し、セライトのパッドで濾過し、CH₂Cl₂(20mL)で洗浄した。溶液を捨て、有機相を乾燥し、真空下で濃縮した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、EtOAc:MeOH5:1)によって精製し、白色の固体として181(28mg, 73%)を得た。

40

【数143】

R_f = 0.24, EtOAc:MeOH 5:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.33-8.31 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.63 (bs, 1H), 4.60 (bs, 1H), 4.47 (bs, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.48 (s, 3H) 3.43-3.38 (m, 1H), 3.17 (brd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J₁* = 8.7 Hz, *J₂* = 18.3 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.77 (dd, *J₁* = 12 Hz, *J₂* = 15 Hz, 1H). 10

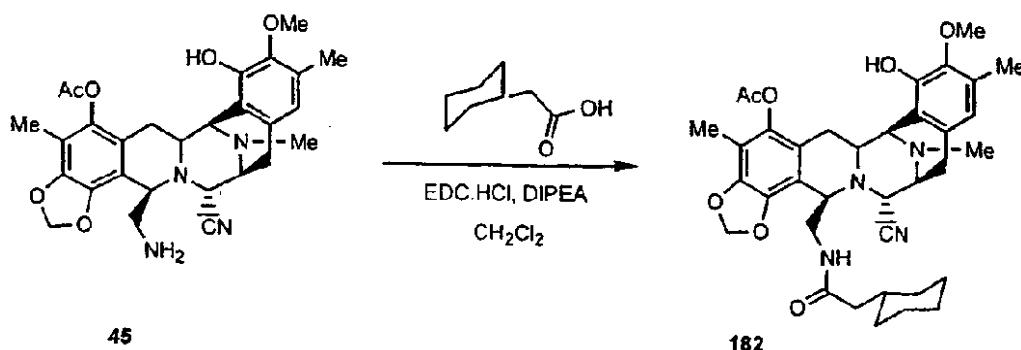
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.1, 165.0, 150.0, 147.2, 146.5, 144.4, 142.5, 140.9, 138.7, 131.5, 130.2, 128.9, 122.3, 121.1, 120.7, 116.1, 114.4, 111.4, 101.5, 82.6, 60.6, 57.8, 56.2, 52.1, 41.6, 31.5, 26.4, 24.5, 22.6, 20.3, 15.6, 14.1, 9.3.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₃H₃₅ClN₄O₈: 650.2 Found (M-17)⁺: 633.3.

【0304】

実施例 144

【化207】



CH₂Cl₂ (0.87mL) 中の 45 (30mg, 0.058mmol) の溶液に対して、DIPEA (15.0mL, 0.086mmol)、EDC·HCl (27.6mg, 0.145mmol)、シクロヘキシリ酢酸 (12.2mg, 0.086mmol) 及び DMAP (0.7mg, 0.006mmol) を 0℃ で加え、反応混合物を 5 時間攪拌した。次いで溶液を CH₂Cl₂ (10mL) で希釈し、0.1N HCl (5mL) と 10% NaHCO₃ (5mL) の溶液で連続して洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、Hex:EtOAc 1:2) によって精製し、白色の固体として 182 (10mg, 27%) を得た。

【数144】

R_f = 0.11 Hex:EtOAc 1:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.02-4.91 (m, 1H), 4.11 (bs, 1H), 4.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 3H), 3.05 (dd, *J₁* = 7.8 Hz, *J₂* = 18.0 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.79 (dd, *J₁* = 11.7 Hz, *J₂* = 15.6 Hz, 1H), 1.59-0.61 (m, 13H).

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₆H₄₄N₄O₇: 644.76. Found (M+1)⁺: 645.3.

【0305】

10

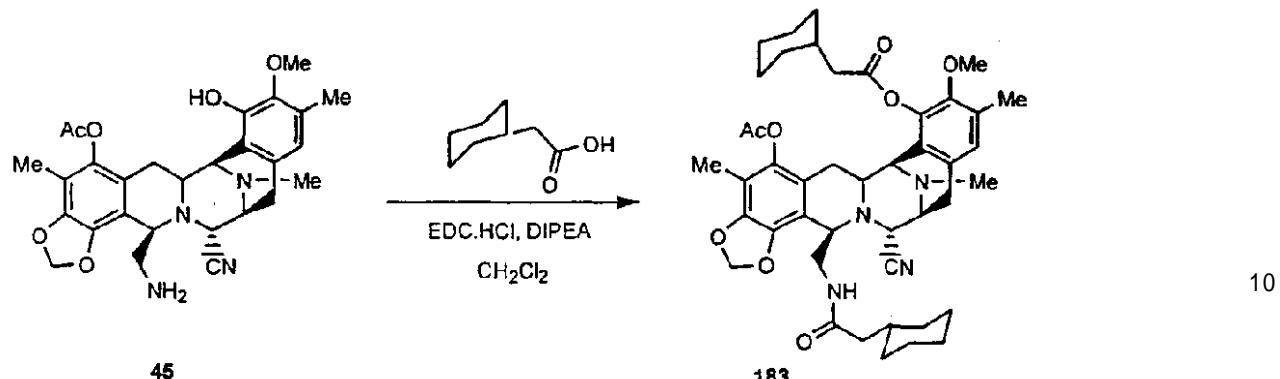
20

30

40

50

実施例 145
【化208】



CH_3Cl_2 (0.87mL) 中の 45 (30mg, 0.058mmol) の溶液に対して、DIPEA (15.0mL, 0.086mmol)、EDC·HCl (27.6mg, 0.145mmol)、シクロヘキシリ酢酸 (12.2mg, 0.086mmol) 及び DMAP (0.7mg, 0.006mmol) を 0 度加え、反応混合物を 5 時間攪拌した。次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL) で希釈し、0.1N HCl (5mL) と 10% NaHCO_3 (5mL) の溶液で連続して洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、Hex:EtOAc 1:2) によって精製し、白色の固体として 183 (17mg, 38%) を得た。

【数145】

20

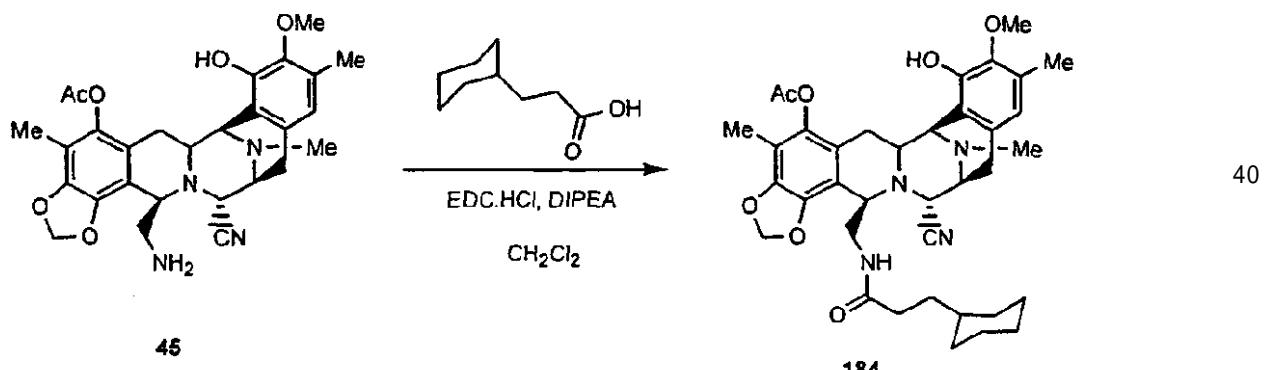
 $R_f = 0.13$ Hex:EtOAc 1:1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.87 (s, 1H), 5.99 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.95 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.08 (bs, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 3.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.27 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 18.0$ Hz, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.50-2.47 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.60-0.62 (m, 26H).

ESI-MS m/z: Calcd. for $\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_8$: 768.94. Found ($M+1$)⁺: 769.3.

30

【0306】
実施例 146
【化209】



CH_3Cl_2 (0.87mL) 中の 45 (30mg, 0.058mmol) の溶液に対して、DIPEA (15.0mL, 0.086mmol)、EDC·HCl (27.6mg, 0.145mmol)、シクロプロピオニ酸 (13.5mg, 0.086mmol) 及び DMAP (0.7mg, 0.006mmol) を 0 度加え、反応混合物を 23 度で 6 時間攪拌した。次いで溶液を CH_2Cl_2 (10 mL) で希釈し、0.1N HCl (5mL) と 10% NaHCO_3 (5mL) の溶液で連続して洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフ

50

ラフィー (SiO_2 、Hex:EtOAc1:2) によって精製し、白色の固体として 184 (15mg, 39%) を得た。

【数146】

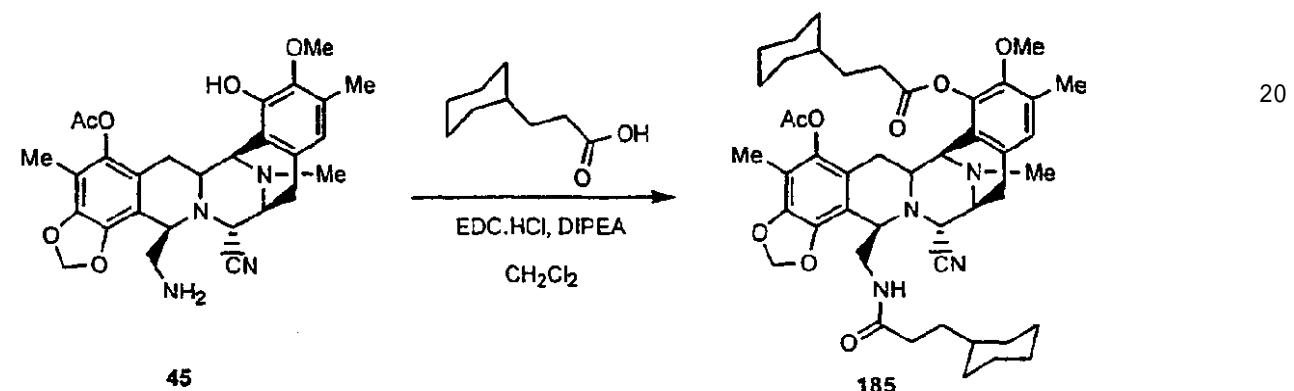
Rf = 0.15 Hex:EtOAc 1:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.01 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.09 (bs, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.02 (bs, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.42-3.41 (m, 1H), 3.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.05 (dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 18 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 18 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.77 (dd, J₁ = 12.0 Hz, J₂ = 15.9 Hz, 1H), 1.62-0.71 (m, 15H). ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₇H₄₆N₄O₇: 658.78. Found (M+1)⁺: 659.3.

【 0 3 0 7 】

实施例 1 4 7

【化 210】



CH_3Cl_2 (0.87mL)中の45(30mg, 0.058mmol)の溶液に対して、DIPEA(15.0mL, 0.086mmol)、EDC・HCl(27.6mg, 0.145mmol)、シクロプロピオン酸(13.5mg, 0.086mmol)及びDMAP(0.7mg, 0.006mmol)を0℃で加え、反応混合物を23℃で6時間攪拌した。次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)と10% NaHCO_3 (5mL)の溶液で連続して洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex:EtOAc1:2)によって精製し、白色の固体として185(21mg, 46%)を得た。

【数147】

Rf = 0.17 Hex:EtOAc 1:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.97 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.51 (bs, 1H), 3.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.02 (dd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 18 Hz, 1H), 2.69-2.59 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.76-0.72 (m, 30H).

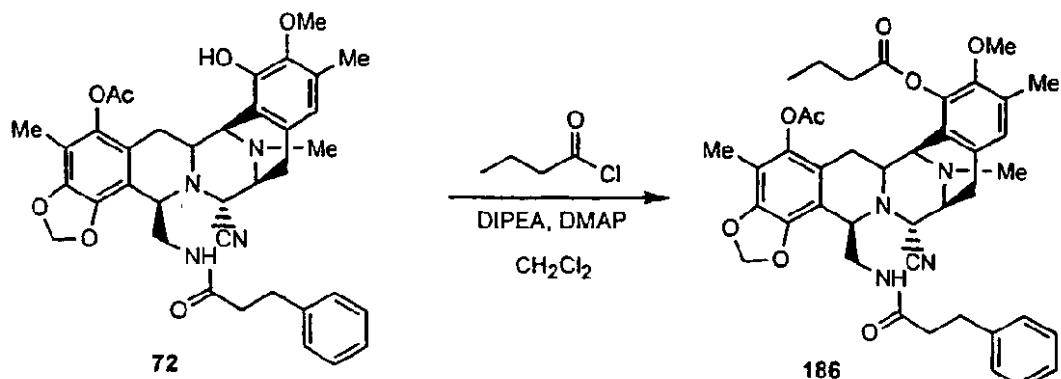
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 171.5, 168.2, 147.9, 144.7, 142.5, 140.7, 140.3, 130.9, 130.6, 127.7, 123.3, 120.0, 117.5, 113.1, 111.9, 101.6, 60.5, 59.0, 57.3, 56.7, 55.2, 55.0, 41.6, 39.9, 37.2, 33.5, 33.0, 32.9, 32.9, 32.8, 32.5, 32.4, 31.9, 31.7, 29.7, 29.3, 26.6, 26.5, 26.2, 24.9, 20.3, 15.8, 14.1, 9.4.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₄₆H₆₀N₄O₈: 796.4. Found (M+1)⁺: 797.5.

【 0 3 0 8 】

実施例 1 4 8

【 化 2 1 1 】



CH₃Cl₂ (0.81mL) 中の 72 (111mg, 0.162mmol) の溶液に対して、DIPEA (56.3mL, 0.324mmol)、ブチリルクロリド (33.6mL, 0.324mmol) 及び DMAP (1.96mg, 0.016mmol) を 0℃ で加え、反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。次いで溶液を CH₂Cl₂ (10mL) で希釈し、0.1N HCl (5mL) と 1% NaHCO₃ (5mL) の溶液で連続して洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッショナルクロマトグラフィー (RP-18, CH₃CN:H₂O 1:1) によって精製し、白色の固体として 186 (65.4mg, 54%) を得た。

【 数 1 4 8 】

10

20

30

Rf = 0.21 Hex:EtOAc 1:2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.15 (m, 3H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.03 (m, 3H), 3.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.24 (dt, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 11.7 Hz, 1H), 3.02 (dd, J₁ = 8.1 Hz, J₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.65-2.54 (m, 7H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.87-1.75 (m, 3H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

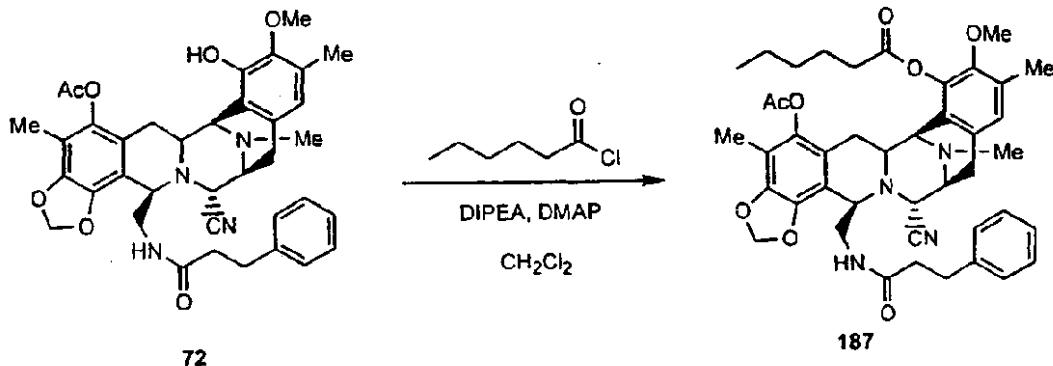
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 170.8, 168.2, 147.8, 144.7, 142.5, 140.8, 140.6, 140.3, 131.1, 130.5, 128.3, 128.2, 127.6, 126.0, 123.2, 117.5, 112.9, 111.8, 101.6, 60.2, 59.0, 57.3, 56.6, 55.1, 54.9, 41.5, 39.9, 37.8, 36.0, 31.0, 26.5, 24.8, 22.6, 20.2, 18.5, 15.6, 13.7, 9.3.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₄₁H₄₆N₄O₈: 722.83. Found (M+1)⁺: 723.2.

【 0 3 0 9 】

実施例 1 4 9

【 化 2 1 2 】



CH₃Cl₂ (0.61mL) 中の 72 (80mg, 0.122mmol) の溶液に対して、DIPEA (64.0mL, 0.367mmol)、
ヘキサノイルクロリド (49.5mL, 0.367mmol) 及び DMAP (1.50mg, 0.012mmol) を 0 °C で加え、
反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。次いで溶液を CH₂Cl₂ (10mL) で希釈し、0.1N HCl (5mL)
と 10% NaHCO₃ (5mL) の溶液で連続して洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒
を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (RP-18、CH₃CN:H₂O 6:4)
によって精製し、白色の固体として 187 (86.1mg, 94%) を得た。

【 数 1 4 9 】

Rf = 0.25 Hex:EtOAc 1:2

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.06 (m, 3H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.96 (d, *J* = 3 Hz, 2H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.43 (bs, 2H), 3.36 (bs, 3H), 3.29 (brd, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J₁* = 4.8 Hz, *J₂* = 12 Hz, 1H), 2.58-2.46 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.86-1.66 (m, 7H), 1.41-1.38 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 3H).

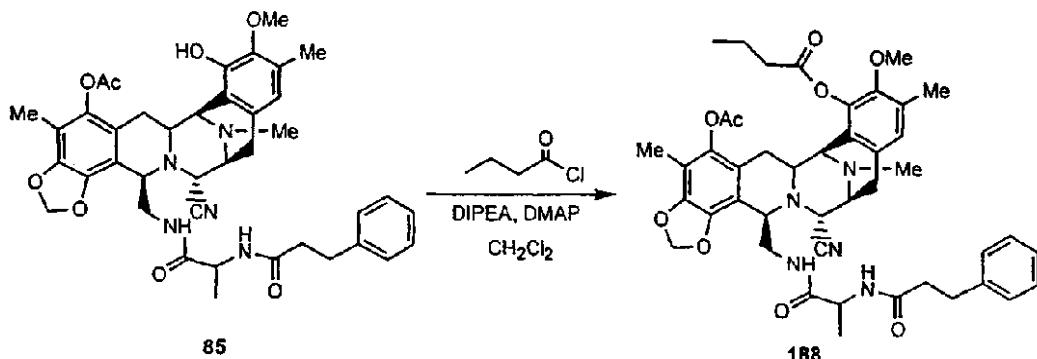
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 171.0, 168.2, 147.8, 144.7, 142.5, 140.8, 140.6, 140.3, 131.1, 130.5, 128.3, 128.2, 127.6, 126.0, 117.5, 112.9, 111.8, 101.6, 60.2, 59.0, 57.3, 56.6, 55.1, 55.0, 41.5, 39.9, 37.8, 34.1, 31.3, 31.1, 29.6, 24.8, 24.7, 22.3, 20.2, 15.6, 13.8.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₄₃H₅₀N₄O₈: 750.88. Found (M+1)⁺: 751.3.

【0310】

実施例 150

【化213】



CH₃Cl₂ (0.55mL) 中の 85(80mg, 0.110mmol) の溶液に対して、DIPEA(57.7mL, 0.331mmol)、
ブチリルクロリド(34.4mL, 0.331mmol) 及び DMAP(1.30mg, 0.011mmol) を 0℃ で加え、反応
混合物を 23℃ で 5 時間攪拌した。次いで溶液を CH₂Cl₂ (10mL) で希釈し、0.1N HCl (5mL) と 1% NaHCO₃ (5mL) の溶液で連続して洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (RP-18, CH₃CN:H₂O 1:1) によって精製し、白色の固体として 188(70.1mg, 80%)を得た。

【数150】

Rf = 0.54 MeOH:EtOAc 1:5.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.14 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.35 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.05 (bs, 1H), 3.89 (brt, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64-3.63 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 2H), 3.40 (brd, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.20 (dt, *J*₁ = 2.7 Hz, *J*₂ = 12 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18 Hz, 1H), 2.87 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.71 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90-1.77 (m, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.69 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

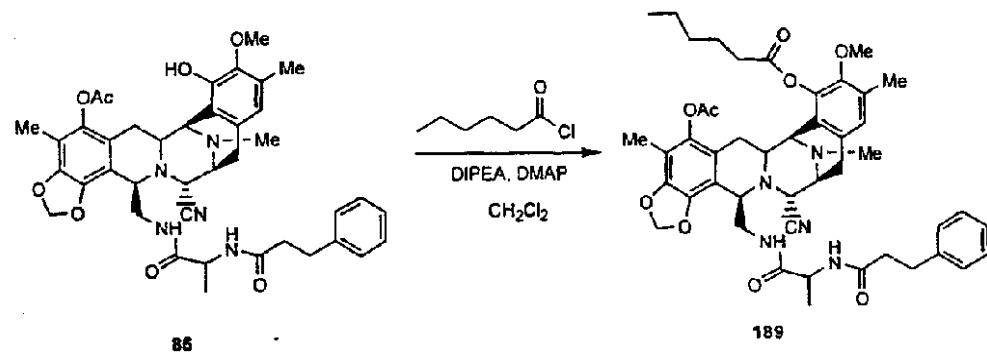
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 171.3, 170.8, 168.5, 147.7, 144.7, 142.5, 140.6, 140.5, 140.3, 131.0, 130.7, 128.4, 128.2, 127.7, 126.1, 123.1, 120.3, 117.5, 112.7, 111.8, 101.6, 60.3, 59.1, 57.3, 57.2, 55.4, 54.9, 48.2, 41.5, 39.5, 38.0, 36.0, 31.4, 26.8, 26.6, 24.6, 20.1, 18.5, 18.1, 15.7, 13.7, 9.2.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₄₄H₅₁N₅O₉: 793.9. Found (M+1)⁺: 794.3.

(0 3 1 1)

寒施例 1.5.1

【化 2 1 4】



CH_3Cl_2 (0.55mL)中の85(80mg, 0.110mmol)の溶液に対して、DIPEA(57.7mL, 0.331mmol)、ヘキサノイルクロリド(46.3mL, 0.331mmol)及びDMAP(1.30mg, 0.011mmol)を0℃で加え、反応混合物を23℃で5時間攪拌した。次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)と10% NaHCO_3 (5mL)の溶液で連続して洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(RP-18、 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$:1)によって精製し、白色の固体として189(80mg, 88%)を得た。

【数151】

Rf = 0.23 Hex:EtOAc 1:3.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.08 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.24 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.06 (bs, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.83 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 18 Hz, 1H), 2.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.65 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.76-1.60 (m, 3H), 1.35-1.29 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 0.85-0.78 (m, 3H), 0.62 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H).

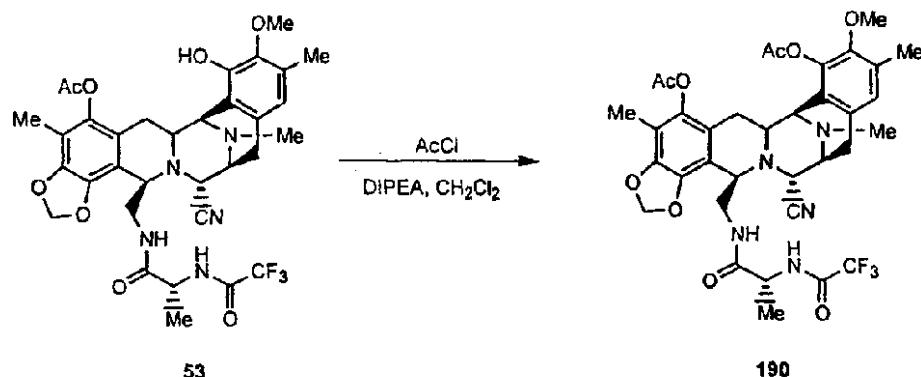
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 171.3, 171.1, 168.4, 147.8, 144.8, 142.6, 140.7, 140.5, 131.2, 130.6, 128.4, 128.3, 127.7, 126.2, 123.1, 120.3, 117.5, 112.6, 112.0, 101.7, 60.4, 59.1, 57.4, 57.2, 55.4, 54.9, 48.3, 41.5, 39.6, 38.1, 34.1, 33.6, 31.5, 31.3, 26.7, 24.7, 22.3, 20.2, 18.2, 15.7, 13.9, 9.3.

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{46}H_{55}N_5O_9$: 821.96. Found $(M+1)^+$: 822.3.

【 0 3 1 2 】

実施例 1 5 2

【化 2 1 5】



CH_3Cl_2 (0.72mL)中の53(100mg, 0.145mmol)の溶液に対して、DIPEA(50.6mL, 0.291mmol)及びアセチルクロリド(20.7mL, 0.291mmol)を0℃で加え、反応混合物を23℃で4時間攪拌した。次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)と10% NaHCO_3 (5mL)の溶液で連続して洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex:EtOAc:2)によって精製し、白色の固体として190(27mg, 25%)を得た。

【数152】

R_f = 0.24 Hex:EtOAc 1:1.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 6.82 (s, 1H), 6.02 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.30 (bs, 1H), 4.14 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.90-3.73 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (bs, 1H), 3.49 (bs, 1H), 3.42 (brd, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.01 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.64 (brd, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.77 (dd, *J*₁ = 11.7 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H), 0.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

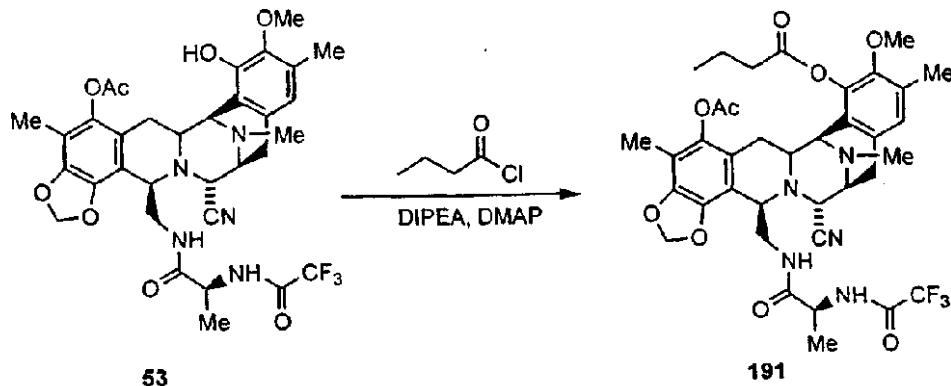
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 168.6, 168.1, 167.6, 147.9, 144.9, 142.8, 140.5, 131.5, 131.0, 127.7, 123.2, 120.3, 117.5, 112.3, 112.2, 101.7, 60.4, 59.0, 57.4, 57.2, 55.2, 54.9, 48.6, 41.5, 39.1, 36.6, 29.7, 26.7, 24.6, 20.7, 20.2, 17.6, 15.5, 9.2.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₅H₃₈F₃N₅O₉: 729.70. Found (M+1)⁺: 730.3.

【 0 3 1 3 】

実施例 1 5 3

【 化 2 1 6 】



CH₂Cl₂ (1.09mL) 中の 53 (150mg, 0.218mmol) の溶液に対して、DIPEA (151.9mL, 0.87mmol)、ブチリルクロリド (90.6mL, 0.87mmol) 及び DMAP (2.70mg, 0.02mmol) を 0℃ で加え、反応混合物を 23℃ で 4 時間攪拌した。次いで溶液を CH₂Cl₂ (10mL) で希釈し、0.1N HCl (5mL) と 10% NaHCO₃ (5mL) の溶液で連続して洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッショナルカラムクロマトグラフィー (RP-18, CH₃CN:H₂O 4:1) によって精製し、白色の固体として 191 (20.2mg, 12%)を得た。

【 数 1 5 3 】

Rf = 0.3 Hex:EtOAc 1:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.81 (s, 1H), 6.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.10 (bs, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 1), 3.68 (s, 3H), 3.64 (d, J = 3 Hz, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.42 (brd, J = 7.2 Hz, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.02 (dd, J₁ = 8.1 Hz, J₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.64 (brd, J = 16.2 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.87-1.73 (m, 3H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.68 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.8, 172.1, 170.4, 157.8, 150.0, 146.9, 144.8, 142.6, 142.5, 133.3, 132.8, 129.6, 125.3, 122.3, 119.5, 118.4, 115.7, 114.3, 114.2, 103.8, 62.4, 61.0, 59.4, 59.2, 57.2, 57.0, 50.6, 43.6, 41.2, 38.1, 31.7, 28.7, 26.6, 22.2, 20.6, 19.7, 17.5, 15.7, 11.2.

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₇H₄₂F₃N₅O₉: 757.75. Found: 758.5 (M+1)⁺, 780.5 (M+23)⁺.

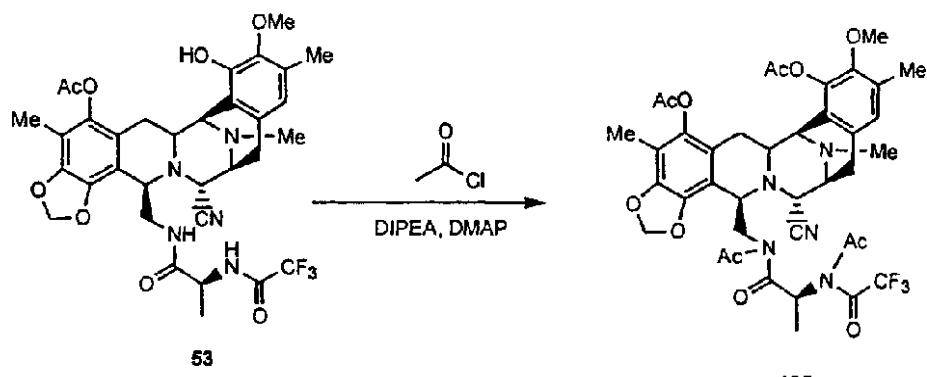
10

【 0 3 1 4 】

実施例 1 5 4

【 化 2 1 7 】

20



30

CH₂Cl₂ (1.09mL) 中の 53 (150mg, 0.218mmol) の溶液に対して、DIPEA (151.9mL, 0.87mmol)、アセチルクロリド (62.0mL, 0.87mmol) 及び DMAP (2.70mg, 0.02mmol) を 0℃ で加え、反応混合物を 23℃ で 5 時間攪拌した。次いで溶液を CH₂Cl₂ (10mL) で希釈し、0.1N HCl (5mL) と 10% NaHCO₃ (5mL) の溶液で連続して洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (RP-18, CH₃CN:H₂O 1:1) によって精製し、白色の固体として 192 (111mg, 62%) を得た。

【 数 1 5 4 】

Rf = 0.25 Hex:EtOAc 1:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.80 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.70 (dd, *J*₁ = 2.4 Hz, *J*₂ = 9.9 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J*₁ = 7.2 Hz, *J*₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 2.53 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.47-2.20 (m, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.72 (t, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.1, 168.6, 168.4, 167.5, 147.7, 144.8, 142.2, 140.4, 131.1, 130.5, 126.9, 123.3, 120.4, 117.5, 112.4, 111.8, 101.1, 60.7, 60.6, 57.6, 57.2, 56.6, 55.3, 52.7, 48.3, 41.5, 31.6, 29.7, 26.4, 25.5, 23.0, 22.6, 20.7, 20.5, 20.2, 17.8, 15.9, 14.1, 9.5.

10

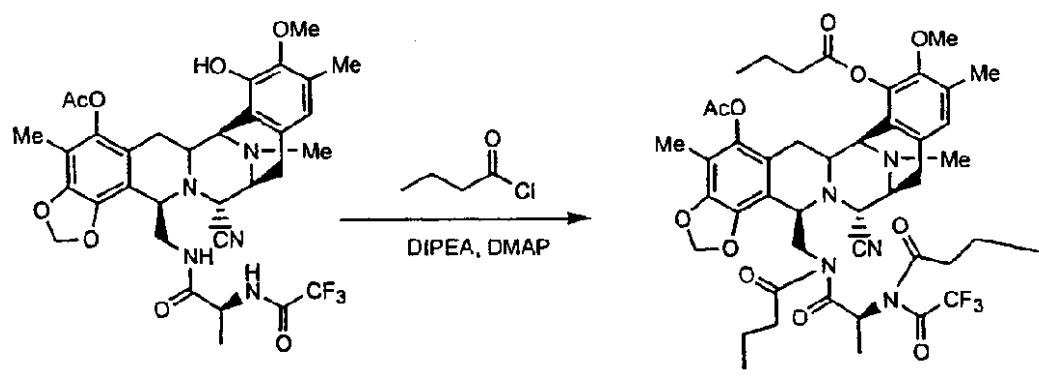
ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₉H₄₂F₃N₅O₁₁: 813.7. Found (M+1)⁺: 814.3.

【0 3 1 5】

20

実施例 1 5 5

【化 2 1 8】



30

53

193

CH₃Cl₂ (1.09mL) 中の 53 (150mg, 0.218mmol) の溶液に対して、DIPEA (151.9mL, 0.87mmol)、ブチリルクロリド (90.6mL, 0.87mmol) 及び DMAP (2.70mg, 0.02mmol) を 0℃ で加え、反応混合物を 23℃ で 4 時間攪拌した。次いで溶液を CH₂Cl₂ (10mL) で希釈し、0.1N HCl (5mL) と 10% NaHCO₃ (5mL) の溶液で連続して洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (RP-18, CH₃CN:H₂O 4:1) によって精製し、白色の固体として 193 (58mg, 30%) を得た。

40

【数 1 5 5】

R_f = 0.38 Hex:EtOAc 1:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.85 (s, 1H), 5.99 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.47-5.42 (m, 2H), 4.09-4.08 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.28-3.18 (m, 2H), 3.07 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 2.61-2.39 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.95-1.79 (m, 6H), 1.72-1.59 (m, 6H) 1.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.99-0.94 (m, 6H), 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 170.7, 169.1, 168.4, 148.1, 145.0, 142.7, 140.9, 140.6, 131.2, 130.5, 128.4, 123.4, 119.9, 117.6, 113.0, 112.1, 101.9, 60.7, 59.5, 57.6, 56.5, 55.7, 55.2, 41.8, 41.4, 36.3, 35.8, 29.9, 27.0, 25.3, 20.5, 20.0, 18.8, 18.3, 15.8, 14.0, 13.8, 13.4,

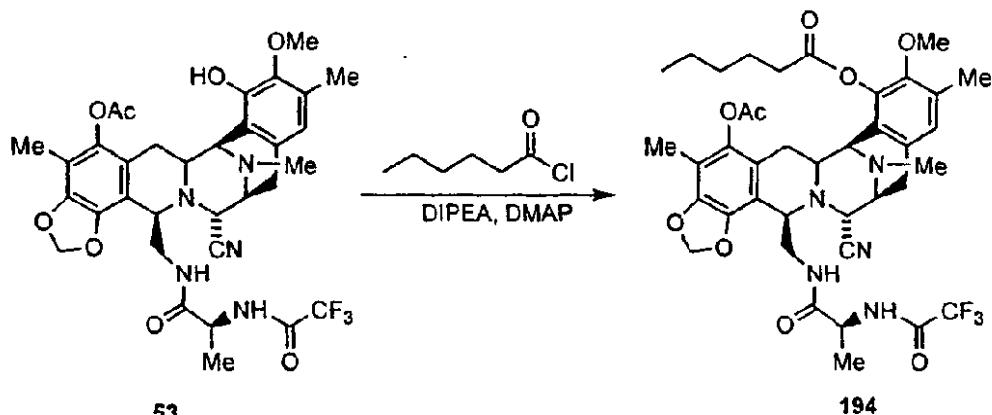
12.7.9.6.

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{45}H_{54}F_3N_5O_{11}$: 897.93. Found ($M+1$)⁺: 898.3.

[0 3 1 6]

实施例 1 5 6

【化 2 1 9】



CH_3Cl_2 (1.09mL)中の53(150mg, 0.218mmol)の溶液に対して、DIPEA(151.9mL, 0.87mmol)、
ヘキサノイルクロリド(121.9mL, 0.87mmol)及びDMAP(2.70mg, 0.02mmol)を0℃で加え、
反応混合物を23℃で4時間攪拌した。次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)
と10% NaHCO_3 (5mL)の溶液で連続して洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒
を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(RP-18, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$
:1)によって精製し、白色の固体として194(37.5mg, 22%)を得た。

【数156】

R_f = 0.32 Hex:EtOAc 1:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.80 (s, 1H), 6.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.22 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.41 (brd, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 3.00 (dd, *J*₁ = 8.7 Hz, *J*₂ = 18.6 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.67-2.56 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.82-1.74 (m, 4H), 1.43-1.38 (m, 3H), 0.97-0.88 (m, 3H), 0.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 170.3, 168.6, 148.2, 145.1, 143.0, 140.8, 140.7, 131.7,

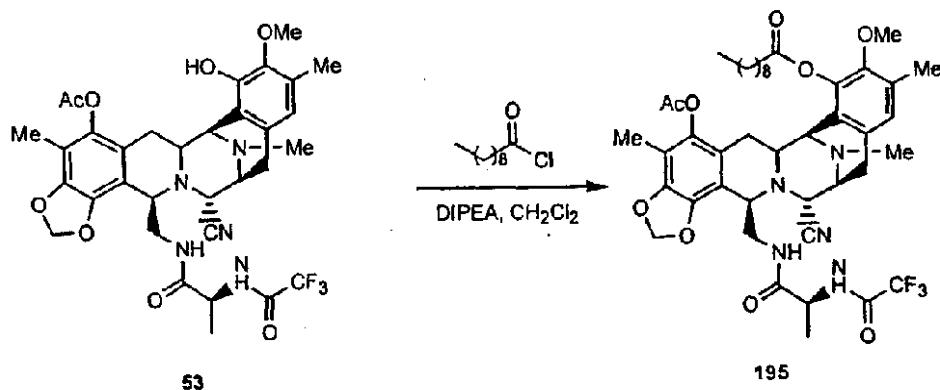
131.1, 127.8, 123.5, 120.6, 117.7, 112.5, 102.0, 60.7, 59.2, 57.6, 57.4, 55.4, 55.2, 48.9, 41.8, 34.4, 31.8, 31.6, 29.9, 26.9, 25.0, 24.8, 22.9, 22.5, 20.4, 17.9, 15.8, 14.3, 14.1, 9.5.

ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{39}H_{46}F_3N_5O_9$: 785.81. Found: 786 ($M+1$)⁺, 805.5 ($M+23$)⁺.

[0 3 1 7]

寒施例 157

【化 2 2 0】



CH_3Cl_2 (1.09mL)中の53(150mg, 0.218mmol)の溶液に対して、DIPEA(75.9mL, 0.436mmol)及びデカノイルクロリド(92.7mL, 0.436mmol)を0℃で加え、反応混合物を23℃で4時間攪拌した。次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)と10% NaHCO_3 (5mL)の溶液で連続して洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(RP-18, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 1:1)によって精製し、白色の固体として195(75mg, 41%)を得た。

【数157】

R_f = 0.32 Hex:EtOAc 1:1.

¹H NMR (300 Hz, CDCl₃) δ 6.82 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.26 (bs, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.89-3.75 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (bs, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.22 (brd, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J₁* = 7.8 Hz, *J₂* = 17.4 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.69-2.56 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.83-1.74 (m, 3H), 1.83-1.74 (m, 12H), 0.90-8.88 (m, 3H), 0.68 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 Hz, CDCl₃) δ 171.0, 170.1, 168.4, 148.0, 144.8, 142.8, 140.5, 131.5, 130.8, 127.5, 123.3, 120.3, 117.5, 112.3, 112.2, 101.7, 60.4, 59.0, 57.4, 57.2, 55.1, 55.0, 48.6, 41.5,

10

39.1, 34.2, 31.8, 29.4, 29.2, 26.7, 25.0, 24.6, 22.6, 20.2, 17.6, 15.5, 14.0, 9.2.

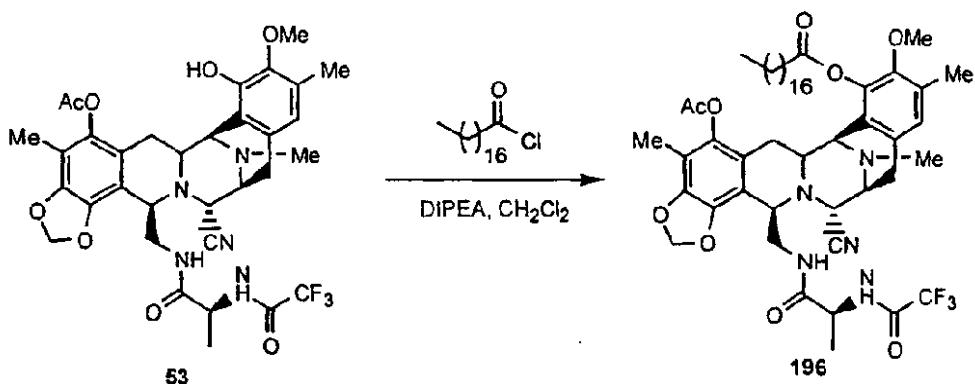
ESI-MS m/z: Calcd. for C₄₃H₅₄F₃N₅O₉: 841.91. Found (M+1)⁺: 842.3.

[0 3 1 8]

寒施例 158

【化 2 2 1】

20



CH_3Cl_2 (1.09mL)中の53(150mg, 0.218mmol)の溶液に対して、DIPEA(75.9mL, 0.436mmol)及びステアロイルクロリド(147.3mL, 0.436mmol)を0℃で加え、反応混合物を23℃で4時間攪拌した。次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)と10% NaHCO_3 (5mL)の溶液で連続して洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(RP-18、 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 1:1)によって精製し、白色の固体として196(86mg, 41%)を得た。

【数158】

40

Rf = 0.42 Hex:EtOAc 1:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.81 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.21 (bs, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.88-3.74 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (d, J = 3 Hz, 1H), 3.49 (brd, J = 14.7 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.22 (brd, J = 11.4 Hz, 1H), 3.02 (dd, J₁ = 8.7 Hz, J₂ = 18.6 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 18 Hz, 1H), 2.68-2.56 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.82-1.73 (m, 3H), 1.42-1.19 (m, 28H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.67 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

10

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 170.2, 168.5, 147.9, 144.8, 142.8, 140.4, 131.4, 130.9, 127.5, 123.3, 120.4, 117.5, 112.4, 112.1, 101.7, 60.4, 58.9, 57.4, 57.2, 55.2, 55.0, 48.6, 41.5, 39.0, 34.2, 31.9, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 26.7, 25.1, 24.6, 22.7, 20.2, 17.6, 15.5, 14.1,

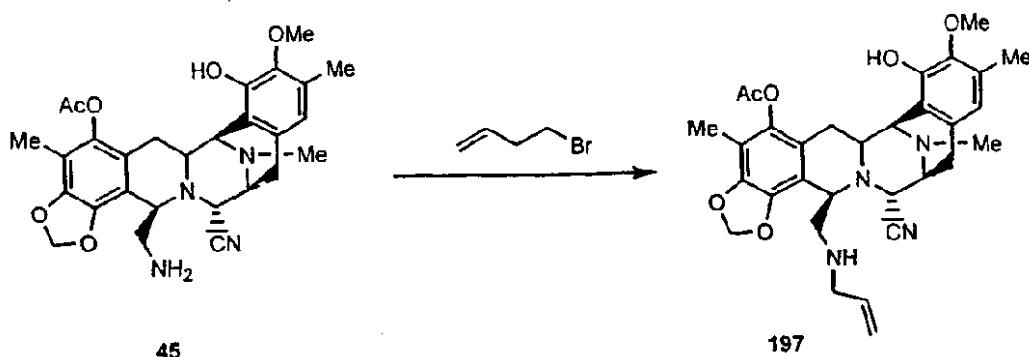
9.2. ESI-MS m/z: Calcd. for C₅₁H₇₀F₃N₅O₉: 953.5. Found (M+1)⁺: 954.4.

【0319】

20

実施例 159

【化222】



30

CH₃Cl₂ (0.095mL) 中の 45 (10mg, 0.019mmol) の溶液に対して、トリエチルアミン (2.94mL, 0.021mmol) 及びアリルプロミド (2.0mL, 0.023mmol) を 23℃ で加えた。反応混合物を 6 時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、MeOH:EtOAc 1:5) によって精製し、白色の固体として 197 (3.8mg, 35%)を得た。

【数159】

Rf = 0.19 EtOAc:MeOH 5:1.

40

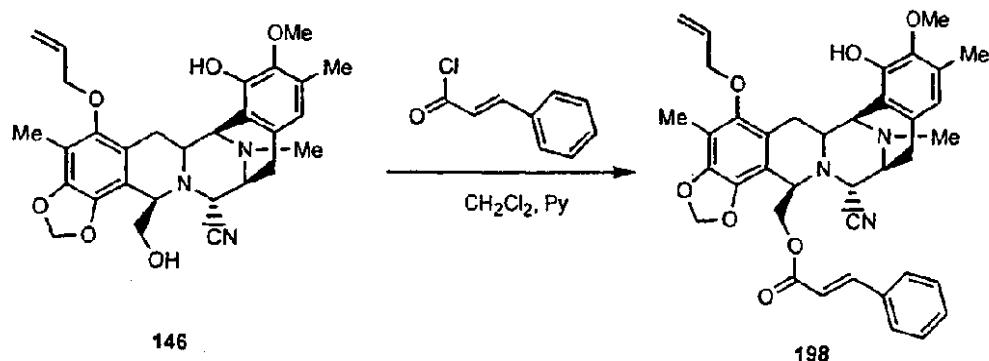
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.43 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.62-5.59 (m, 1H), 4.94-4.84 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.98 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.32-3.26 (m, 2H), 3.07 (dd, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 17.4 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.88-1.79 (dd, J₁ = 12.9 Hz, J₂ = 15.9 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: Calcd. for C₃₁H₃₆N₄O₆: 560.64. Found (M+1)⁺: 561.3.

【0320】

50

実施例 160
【化223】



CH_3Cl_2 (0.96mL)中の146(50mg, 0.096mmol)の溶液に対して、ピリジン(11.7mL, 0.144mmol)及びシンナモイルクロリド(24.0mg, 0.144mmol)を23で加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。次いで溶液を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)と10% NaHCO_3 (5mL)の溶液で連続して洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残余物をフラッショナルクロマトグラフィー(SiO_2 、Hex:EtOAc1:2)によって精製し、白色の固体として198(54mg, 86%)を得た。

【数160】

$R_f = 0.45$ Hex:EtOAc 1:1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.37 (m, 6H), 6.38 (s, 1H), 6.19-6.03 (m, 1H), 6.08 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.38 (dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 17.1$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 10.5$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J_1 = 3.6$ Hz, $J_2 = 10.8$ Hz, 1H), 4.23-4.11 (m, 5H), 3.89 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 11.1$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.34 (brd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.97 (dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 17.7$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.91 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 15.6$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 148.8, 146.7, 144.7, 144.5, 142.7, 139.5, 134.4, 134.1, 131.1, 130.6, 129.1, 128.7, 128.2, 121.9, 121.2, 118.5, 117.8, 116.8, 112.9, 112.7, 101.5, 74.7, 65.2, 60.7, 60.6, 57.4, 56.8, 56.6, 55.7, 41.9, 31.8, 26.7, 25.5, 22.9, 15.9, 14.4, 9.7.

ESI-MS m/z: Calcd. for $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_7$: 649.7. Found ($M+1$)⁺: 650.3.

【0321】
実施例 161
【化224】

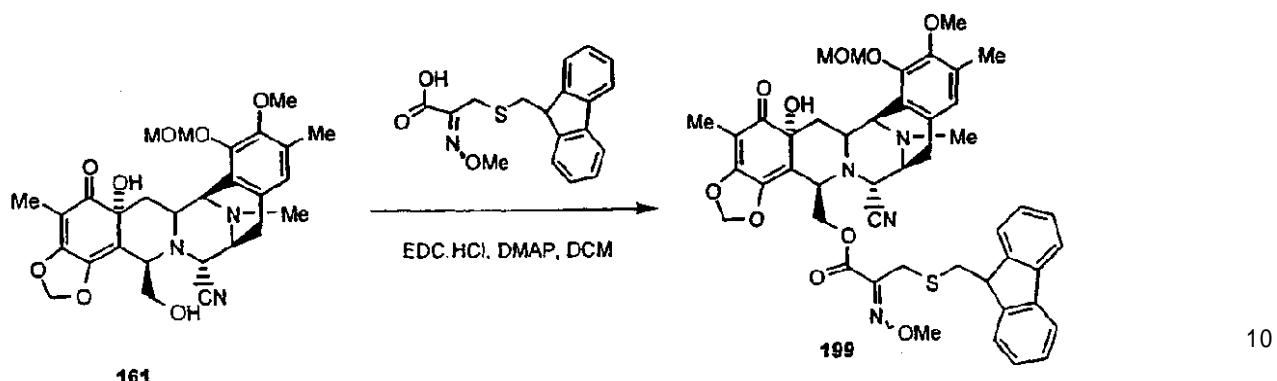
20

20

30

30

40



無水CH₂C₁₂(7.3mL)中の161(78.5mg, 0.146mmol)及びシステイン誘導体(81.1mg, 0.247mmol)の溶液に対して、DMAP(50mg, 0.41mmol)及びEDC.HCl(78.1mg, 0.41mmol)を23℃で加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下で23℃で1.5時間攪拌した。混合物をCH₂C₁₂(20mL)で希釈し、二炭酸ナトリウムの水性飽和溶液(25mL)で抽出した。水相をさらなるCH₂C₁₂(20mL)で抽出し、組み合わされた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。反応の粗物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(2cmのカラム直径、10cmの高さ)によって、溶出液として1:4から3:1の勾配の態様で酢酸エチル/ヘキサンで精製した。パーカル状の黄色の固体として化合物199(113mg, 88%)を得た。

【数161】

20

Rf = 0.36 Hex:EtOAc 1:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.10 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 4.9 Hz, J = 11.8 Hz, 1H), 4.20-4.05 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.00 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.90 (dd, J = 8.9 Hz, J = 17.4 Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.50 (dd, J = 4.8 Hz, J = 14.9 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.75 (m, 2H).

ESI-MS m/z: Calcd. for C₄₆H₄₈N₄O₁₀S: 848.3. Found: 849.3 (M+1)⁺, 871.3 (M+23)⁺. HPLC: Conditions: Column: Symmetry C18, Mobile phase: CH₃CN/H₂O in gradient from 50 to 100% in 25 minutes. Q = 1 mL/min, t = 40 °C. Retention time: 16.04 minutes. HPLC purity in area: 89.29%.

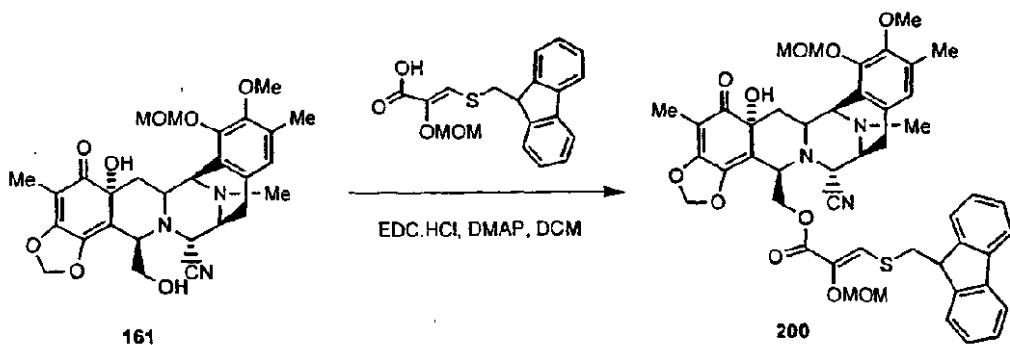
30

【0322】

実施例162

40

【化225】



10

無水CH₂Cl₂(6.8mL)中の161(80mg, 0.148mmol)及びシステイン誘導体(76mg, 0.223mmol)の溶液に対して、DMAP(45mg, 0.37mmol)及びEDC.HCl(71mg, 0.37mmol)を23℃で加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下で23℃で2.5時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂(20mL)で希釈し、二炭酸ナトリウムの水性飽和溶液(25mL)で抽出した。水相をさらなるCH₂Cl₂(20mL)で抽出し、組み合わされた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。反応の粗物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(2cmのカラム直径、10cmの高さ)によって、溶出駅として1:4から3:1の勾配の態様で酢酸エチル/ヘキサンで精製した。パール状の黄色の固体として化合物200(83mg, 65%)を得た。

【数162】

20

Rf = 0.5 Hex:EtOAc 1:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.71 (m, 3H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.32- 7.23 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.13 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 3.9 Hz, J = 11.9 Hz, 1H), 4.15- 4.03 (m, 4H), 3.96 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.34-3.29 (m, 2H), 3.24 (dd, J = 5.5 Hz, J = 13.5 Hz, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.44-2.35 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.98 (dd, J = 8.06, J = 15.1 Hz, 2H), 1.75 (s, 3H).

30

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 196.98, 161.13, 158.21, 149.01, 148.78, 145.05, 144.91, 141.01, 140.69, 140.07, 137.53, 132.76, 131.15, 129.41, 127.70, 127.67, 127.21, 126.83, 125.28, 125.05, 124.94, 122.51, 119.84, 119.73, 116.61, 110.26, 104.57, 101.40, 99.23.

96.70, 70.25, 63.15, 60.40, 58.89, 57.52, 56.98, 56.72, 56.15, 55.06, 47.22, 41.37, 38.26,
35.22, 29.57, 25.34, 15.62, 7.26.

40

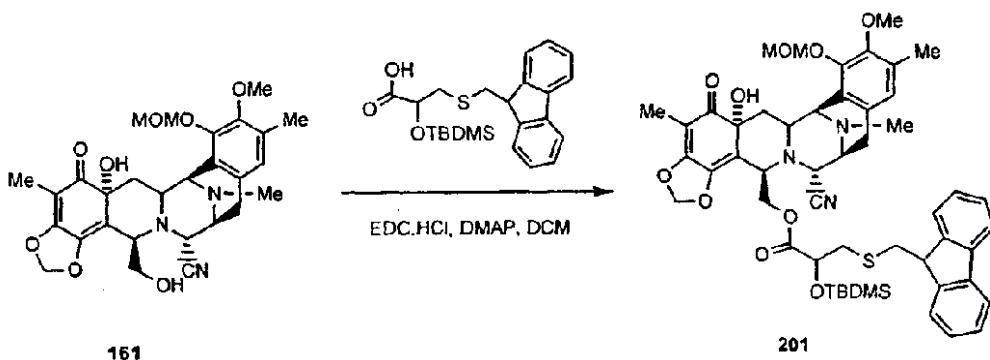
ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{47}H_{49}N_3O_{11}S$: 863.97. Found: 865.0 ($M+1$)⁺, 887.1 ($M+23$)⁺.

HPLC: Conditions: Column: Symmetry C18, Mobile phase: CH₃CN/H₂O in gradient from 50 to 100% in 25 minutes. $\varnothing = 1 \text{ mL/min}$, $t = 40^\circ\text{C}$. Retention time: 15.36 minutes. HPLC purity in area: 91.56%.

【 0 3 2 3 】

実施例 1 6 3

【化 2 2 6】



無水CH₂Cl₂(35mL)中の161(418mg, 0.77mmol)及びシステイン誘導体(321mg, 0.77mmol)の溶液に対して、DMAP(235mg, 1.92mmol)及びEDC.HCl(369mg, 1.92mmol)を23℃で加え、反応混合物をアルゴン雰囲気下で2時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂(20mL)で希釈し、二炭酸ナトリウムの水性飽和溶液(25mL)で抽出した。水相をさらなるCH₂Cl₂(20mL)で抽出し、組み合わされた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。反応の粗物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(3cmのカラム直径、11cmの高さ)によって、溶出駅として1:3から3:1の勾配の態様で酢酸エチル/ヘキサンで精製した。パール状の黄色の固体として化合物201(372mg, 52%)を得た。

【数163】

10

Rf = 0.41 Hex:EtOAc 1:1.

¹H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.76-7.64 (m, 4H), 7.41-7.30 (m, 4H), 6.54 (s, 1H major isomer), 6.51 (s, 1H, minor isomer), 5.69 (s, 1H, minor isomer), 5.67 (s, 1H, major isomer),

5.60 (s, 1H minor isomer), 5.57 (s, 1H major isomer), 5.08 (s, 2H), 4.26 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H minor isomer), 4.23 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H major isomer), 4.07-4.03 (m, 3H), 3.98-3.88 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (dt, $J_1 = 5.6$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H, major isomer), 3.49 (s, 3H, minor isomer), 3.40 (dt, $J_1 = 5.6$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz, 1H), 3.18 (m, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.48-2.28 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 3H, major isomer), 2.14 (s, 3H, minor isomer), 2.03 (s, 3H), 1.91 (dt, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 14.4$ Hz, 1H), 1.76 (s, 3H, minor isomer), 1.76 (s, 3H major isomer), 0.85 (s, 9H minor isomer), 0.85 (s, 9H major isomer), 0.04 and 0.01 (s, 6H both isomers).

30

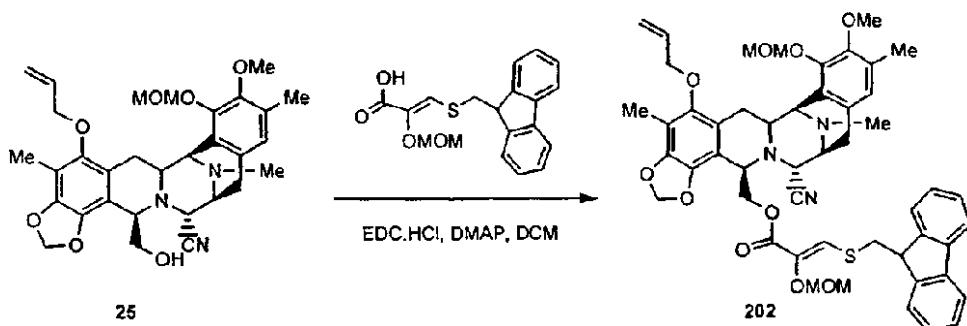
ESI-MS m/z: Calcd. for $C_{51}H_{61}N_3O_{10}SSi$: 935.4. Found: 936.4 ($M+1$)⁺, 958.3 ($M+23$)⁺.

【 0 3 2 4 】

40

実施例 1 6 4

【化 2 2 7】



10

無水CH₂Cl₂(0.2mL)中の25(2mg, 0.0035mmol)及び過剰量のシステイン誘導体の溶液に対して、過剰量のDMAP及びEDC·HClを23℃で加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下で23℃で14時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂(10mL)で希釈し、二炭酸ナトリウムの水性飽和溶液(10mL)で抽出した。水相をさらなるCH₂Cl₂(10mL)で抽出した。組み合わされた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。反応の粗物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、Hex:EtOAc4:1)によって精製し、パール状の黄色の固体として化合物202を得た。

【数164】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (poor resolution) δ 7.78, 7.62 (m, 4H), 7.41-7.26 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.92 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.40-5.22 (m, 2H),

20

5.11 (s, 3H), 5.02 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.29-4.02 (m, 6H), 3.97 (m, 1H), 3.72 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.51 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.49-3.20 (m, 4H), 2.54-2.28 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

【 0 3 2 5 】

発酵方法

30

実施例 A

1%グルコース；0.25%ウシ抽出物；0.5%バクトペプトン；0.25% NaCl；0.8% CaCO₃含む接種培地YMP3に、0.1%微生物の凍結増殖ストック、*Pseudomonas fluorescens*のA2-2株を接種し、27℃でロータリーシェイカー(250rpm)でインキュベートした。30時間のインキュベーションの後、2%デキストロース；4%マンニトール；2%乾燥パン酵母(Vitalevor(登録商標)Biolux, Belgium)；1% (NH₄)₂SO₄；0.04% K₂HPO₄；0.8% KCl；0.001% FeCl₃；0.1% L-Tyr；0.8% CO₂Ca；0.05% PPG-2000；0.2% 抗起泡性シリコーン(ASSAF-100, RHODIA UK)からなる生産培地と共に、シード培養物を攪拌容器発酵槽に加えた。滅菌を122℃で30分実施した。接種された容量は2%(v/v)であった。温度は0から16時間まで27℃、16時間から最終工程(41時間)まで24℃であった。pHを希釀硫酸で28時間から最終工程まで6.0に調節した。加圧は0.5バールであった。1%マンニトールまたはソルビトールを16時間から最終工程で加え(2日間の稼働時間)、2%を3日間の発酵工程で加えた。41または64時間後に、発酵プロスを抽出して、サフラシンBを回収し、浄化プロスにKCN処理して、サフラシンB-シアノを回収しなければならない。

40

[0 3 2 6]

実施例 B

粗抽出物からのサフラシンBシアノの取得

pH6の発酵プロセスからの浄化物または濾過物から固体を除去した。浄化プロセスを希釈水酸化ナトリウムでpH9.5に調節し、2:1(v/v)の酢酸エチル、メチレンクロリドまたは酢酸ブチルで二度抽出した。抽出を20分間攪拌容器中で実施し、混合物を温度を8から10℃に維

50

持した。二つの相を液体 - 液体遠心分離によって分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、または凍結し、次いで濾過して氷を除去した。この有機相（酢酸エチル層）を油性粗抽出物が得られるまで蒸発させた。

【0327】

実施例C

浄化プロスからのサフラシンBシアノの取得

pH6の発酵プロスからの浄化物または濾過物から固体を除去した。浄化プロスを濃縮酢酸でpH3.9に調節した。0.5g/lのKCNを浄化プロスに加え、攪拌しながら1時間20でインキュベートした。次いで温度を15に下げ、pHを希釈水酸化ナトリウムで9.5に調節し、2:1.5(v/v)の酢酸エチルで抽出した。抽出を攪拌容器中で20分間実施し、混合物を温度を8から10に維持した。二つの相を液体 - 液体遠心分離によって分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この有機相（酢酸エチル層）を油性粗抽出物が得られるまで蒸発させた。この抽出物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、酢酸エチル：メタノールの20:1から10:1から5:1の勾配)によって精製し、明黄色の固体として定量的な化合物2を得た。

【数165】

Rf: 0.55 (ethyl acetate:methanol5:1); t_R = 19.9 min [HPLC, Delta Pack C4, 5μm, 300 A, 150x3 mm, λ=215 nm, flow = 0.7 ml/min, temp = 50°C, grad.: CH₃CN-aq. NaOAc (10mM) 20 85% - 70% (20')];

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.54 (dd, J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (bs, 1H), 3.65 (ddd, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 8.7 Hz, J₃ = 9.9 Hz, 1H), 3.35 (br. D, J = 8.4 Hz, 1H), 3.15-2.96 (m, 4H), 2.92 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (s, 3H) 1.83 (s, 3H), 1.64 (ddd, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 11.1 Hz, J₃ = 14.1 Hz, 1H), 0.79 (d, J = 7.2 Hz, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 186.0 (q), 175.9 (q), 156.2 (q), 146.8 (q), 142.8 (q), 140.7 (q), 136.6 (q), 130.5 (q), 128.8 (q), 127.0 (q), 120.5 (s), 117.4 (q), 116.5 (q), 60.8 (t), 60.4 (s),

58.7 (t), 56.2 (s), 55.7 (s), 54.8 (s), 54.8 (s), 54.4 (s), 50.0 (s), 41.6 (t), 39.8 (d), 25.2 (d), 24.4 (d), 21.2 (t), 15.5 (t), 8.4 (t).

ESI-MS m/z: Calcd for C₂₉H₃₅N₅O₆: 549.6. Found (M+Na)⁺: 572.3.

【0328】

実施例D

デキストロース(2%)、マンニトール(4%)、無水ブリューワー酵母(2%)、硫酸アンモニウム(1%)、第二リン酸カリウム(0.04%)、塩化カリウム(0.8%)、塩化鉄(III)6水和物(0.001%)、L-チロシン(0.1%)、炭酸カルシウム(0.8%)、ポリ(ポリエチレングリコール)2000(0.05%)、及び抗起泡性ASSAF(0.2%)からなる培地を、75lの全容量を有するジャー発酵槽に注ぎ、滅菌後、A2-2株(FERM BP-14)のシード培養物(2%)で接種し、攪拌しながら好気的培養を実施し、64時間27から24とした(1分間に75lの通気、350から500rpmの攪拌)。pHを27時間から最終工程まで希釈硫酸の自動供給によって制御した。16時間から最終工程まで2%マンニトールを加えた。かくして得られた培養培地(45l)を、遠心分離によって細胞を除去した後、希釈水酸化ナトリウムでpH9.5に調節し、25リットルの酢酸エチルで二回抽出した。混合を8で20分間攪拌容器中で実施した。二つの相を液体 - 液体遠心分離によ

10

20

30

40

50

って分離した。有機相を-20℃で凍結し、氷を除去するため濾過し、氷を蒸発し、40gの油性暗抽出物が得られるまで蒸発させた。シアニド基の導入と精製の後、3.0gのサフラシンBシアノが得られた。

【0329】

実施例 E

デキストロース(2%)、マンニトール(4%)、無水ブリューワー酵母(2%)、硫酸アンモニウム(1%)、第二リン酸カリウム(0.02%)、塩化カリウム(0.2%)、塩化鉄(III)6水和物(0.001%)、L-チロシン(0.1%)、炭酸カルシウム(0.8%)、ポリ(ポリエチレングリコール)2000(0.05%)、及び抗起泡性ASSAF(0.2%)からなる培地を、75lの全容量を有するジャー発酵槽に注ぎ、滅菌後、A2-2株(FERM BP-14)のシード培養物(2%)で接種し、攪拌しながら好気的培養を実施し、41時間27から24とした(1分間で75lの通気、350から500rpmの攪拌)。pHを28時間から最終工程まで希釈硫酸の自動供給によって制御した。16時間から最終工程まで1%マンニトールを加えた。かくして得られた培養培地(45l)を、遠心分離によって細胞を除去した後、200mlの濃縮酢酸でpH3.9に調節した。25グラムのカリウムシアニド97%を加え、20℃で1時間攪拌した後、pHを1500mlの10%水酸化ナトリウム溶液で9.5に調節した。次いで、35リットルの酢酸エチルで抽出した。混合を8℃で20分間攪拌容器中で実施した。二つの相を液体-液体遠心分離によって分離した。有機相を無水硫酸ナトリウムによって乾燥し、蒸発させて、60gの油性暗抽出物を得た。

クロマトグラフィーの後、4.9グラムのサフラシンBシアノが得られた。

【0330】

【参考文献】

European Patent 309,477.

US Patent 5,721,362.

Sakai, R., Jares-Erijman, E.A., Manzanares, I., Elipe, M.V.S., and Rinehart, K.L. *J. Am. Chem. Soc.* (1996) 118, 9017-9023

Martinez, E.J., Owa, T., Schreiber, S.L. and Corey, E.J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999, 96, 3496-3501.

Japanese Kokai JP-A2 59/225189.

Japanese Kokai JP-A2 60/084288.

Arai, T.; Kubo, A. In *The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology*, Brossi, A. Ed.; Academic: New York, 1983, Vol 21; pp 56-110.

Remers, W. A.: In *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; Vol. 2; Wiley; New York, 1988, pp 93-118.

Gulavita N. K.; Scheuer, P. J.; Desilva, E. D. Abst. Indo-United States Symp. on Bioactive Compounds from Marine Organisms, Goa, India, Feb. 23-27, 1989, p 28.

Arai, T; Takahashi, K; Kubo, A. *J. Antibiot.* 1977, 30, 1015-1018.

Arai, T.; Takahashi, K.; Nakahara, S.; Kubo, A. *Experientia* 1980, 36, 1025-1028.

Mikami, Y.; Takahashi, K; Yazawa, K.; Hour-Young, C.; Arai, T.; Saito, N.; Kubo, A. *J.*

10

20

30

40

- Antibiot.* 1988, 41, 734-740.
- Arai, T.; Takahashi, K.; Ishiguro, K.; Yazawa, K. *J. Antibiot.* 1980, 33, 951-960.
- Yazawa, K.; Takahashi, K.; Mikami, Y.; Arai, T.; Saito, N.; Kubo, A. *J. Antibiot.* 1986, 39, 1639-1650.
- Arai, T.; Yazawa, K.; Takahashi, K.; Maeda, A.; Mikami, Y. *Antimicrob. Agent Chemother.* 1985, 28, 5-11.
- Takahashi, K.; Yazawa, K.; Kishi, K.; Mikami, Y.; Arai, T.; Kubo, A. *J. Antibiot.* 1982, 35, 196-201. 10
- Yazawa, K.; Asaoka, T.; Takahashi, K.; Mikami, Y.; Arai, T. *J. Antibiot.* 1982, 35, 915-917.
- Frincke, J. M.; Faulkner, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 265-269.
- He, H.-Y.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5822-5824.
- Kubo, A.; Saito, N.; Kitahara, Y.; Takahashi, K.; Tazawa, K.; Arai, T. *Chem Pharm. Bull.* 1987, 35, 440-442.
- Trowitzsch-Kienast, W.; Irschik, H.; Reichenback, H.; Wray, V.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* 1988, 475-481.
- Ikeda, Y.; Idemoto, H.; Hirayama, F.; Yamamoto, K.; Iwao, K.; Asano, T.; Munakata, T. *J. Antibiot.* 1983, 36, 1279-1283. 20
- Asaoka, T.; Yazawa, K.; Mikami, Y.; Arai, T.; Takahashi, K. *J. Antibiot.* 1982, 35, 1708-1710.
- Low, J. W.; Hanstock, C. C.; Joshua, A. V.; Arai, T.; Takahashi, K. *J. Antibiot.* 1983, 36, 1184-1194.
- Munakata et al. United States Patent 4,400,752, 1984.
- Y. Ikeda et al. *The Journal of Antibiotics.* VOL XXXVI, N°10, 1284, 1983.
- R. Cooper, S. Unger. *The Journal of Antibiotics.* VOL XXXVIII, N°1, 1985. 30
- Corey et al. United States Patent 5,721,362. 1998.
- Corey et al. *J. Am. Chem. Soc.* vol 118 pp 9202-92034, 1996.
- Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 96, pp 3496-3501, 1999.

フロントページの続き

(74)代理人 100094400
弁理士 鈴木 三義

(74)代理人 100107836
弁理士 西 和哉

(74)代理人 100108453
弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364
弁理士 実広 信哉

(72)発明者 カルメン・クエヴァス
スペイン・E - 28760・マドリード・トレス・カントス・ポリゴノ・インデュストリアル・デ
・トレス・カントス・カージェ・デ・ラ・カレラ・3・ファルマ・マール・ソシエダード・アノニ
マ

(72)発明者 イグナシオ・マンサナーレス
スペイン・E - 28760・マドリード・トレス・カントス・ポリゴノ・インデュストリアル・デ
・トレス・カントス・カージェ・デ・ラ・カレラ・3・ファルマ・マール・ソシエダード・アノニ
マ

(72)発明者 マルタ・ペレス
スペイン・E - 28760・マドリード・トレス・カントス・ポリゴノ・インデュストリアル・デ
・トレス・カントス・カージェ・デ・ラ・カレラ・3・ファルマ・マール・ソシエダード・アノニ
マ

(72)発明者 マリア・ヘスス・マルティン
スペイン・E - 28760・マドリード・トレス・カントス・ポリゴノ・インデュストリアル・デ
・トレス・カントス・カージェ・デ・ラ・カレラ・3・ファルマ・マール・ソシエダード・アノニ
マ

(72)発明者 アルメルト・ロドリゲス
スペイン・E - 28760・マドリード・トレス・カントス・ポリゴノ・インデュストリアル・デ
・トレス・カントス・カージェ・デ・ラ・カレラ・3・ファルマ・マール・ソシエダード・アノニ
マ

(72)発明者 シモン・ムント
スペイン・E - 28760・マドリード・トレス・カントス・ポリゴノ・インデュストリアル・デ
・トレス・カントス・カージェ・デ・ラ・カレラ・3・ファルマ・マール・ソシエダード・アノニ
マ

審査官 大野 晃

(56)参考文献 国際公開第00/018233(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 493/22

A61K 31/4748

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)