

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5007235号
(P5007235)

(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1日 (2012. 6. 1)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 417/04 (2006. 01)

C O 7 D 417/04 C S P

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 1

A 6 1 K 31/427 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 6 A

A 6 1 K 31/454 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 8 A

請求項の数 15 (全 157 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-548392 (P2007-548392)
 (86) (22) 出願日 平成17年12月19日 (2005. 12. 19)
 (65) 公表番号 特表2008-524333 (P2008-524333A)
 (43) 公表日 平成20年7月10日 (2008. 7. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/046161
 (87) 国際公開番号 W02006/069063
 (87) 国際公開日 平成18年6月29日 (2006. 6. 29)
 審査請求日 平成20年12月18日 (2008. 12. 18)
 (31) 優先権主張番号 60/638, 202
 (32) 優先日 平成16年12月20日 (2004. 12. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509012625
 ジェネンテック, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
 ス サンフランシスコ ディーエヌエー
 ウェイ 1
 (74) 代理人 100109726
 弁理士 園田 吉隆
 (74) 代理人 100101199
 弁理士 小林 義教
 (72) 発明者 コーエン, フレデリック
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 941
 18, サン フランシスコ, アパート
 メント 143号, マカリストー スト
 リート 2001

最終頁に続く

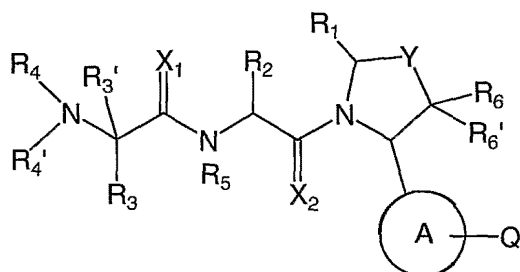
(54) 【発明の名称】 IAPのピロリジンインヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の式 I :

【化 1】



I

[上式中、

A は、1 ~ 4 のヘテロ原子 N、O 又は S が導入された 5 員の芳香族ヘテロ環であり；

Q は、アルキル、炭素環、又はヘテロ環であり；ここでアルキルの一又は複数の CH₂
 又は CH 基は、-O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-N(R₈)-、-C(O)-、-C(O)-NR₈-、
 -NR₈-C(O)-、-SO₂-NR₈-、-NR₈-SO₂-、-NR₈-C(O)-NR₈-、
 -NR₈-C(NH)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で置き換
 えられていてもよく；アルキル、炭素環及びヘテロ環は、ヒドロキシル、アルコキシ、ア

シル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミジノ、グアニジノ、置換されていてもよい炭素環及び置換されていてもよいヘテロ環から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

X_1 及び X_2 はそれぞれ独立して、O又はSであり；

Yは、 $(CR_7R_7)_n$ であり；ここでnは1であり；

R_7 はH、ハロゲン、アルキル、アリール、アラルキル、アミノ、アリールアミノ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ又はアラルキルオキシであり；

R_1 はHであるか、又は R_1 と R_2 は共同して5 - 8員環を形成し；

R_2 は、それぞれハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオン、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、スルホニル、アミノ又はニトロで置換されていてもよい、アルキル、炭素環、カルボシクリルアルキル、ヘテロ環又はヘテロシクリルアルキルであり；

R_3 は、ハロゲン又はヒドロキシルで置換されていてもよいアルキル又はHであり；又は R_3 と R_4 は共同して3 - 6員のヘテロ環を形成し；

R_3' はHであり；又は R_3 と R_3' は共同して3 - 6員の炭素環を形成し；

R_4' はHであって、 R_4 はH、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキルであり；

R_5 は、H又はアルキルであり；

R_6 と R_6' はそれぞれ独立して、H、アルキル、アリール又はアラルキルであり；

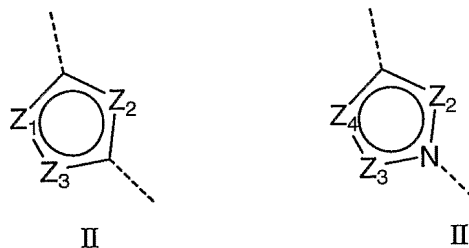
R_8 は、H、アルキル又はアシルである]

の化合物、及びその塩及び溶媒和物。

【請求項2】

環Aが、次の一般式II又はII'：

【化2】



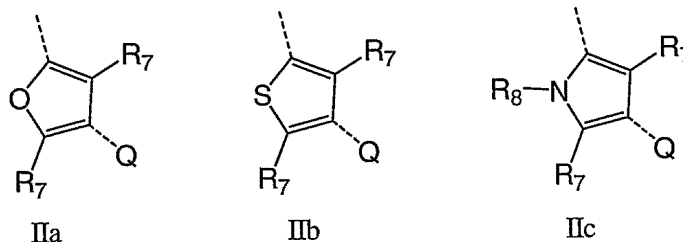
[上式中、 Z_1 は NR_8 、O又はSであり； Z_2 、 Z_3 及び Z_4 はそれぞれ独立して、N又は CR_7 であり；ここで R_7 はH、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル又はアラルキルである]

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

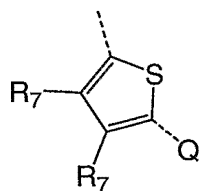
環A及びQが共に、次の式IIa-IIc：

【化3】

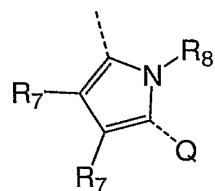




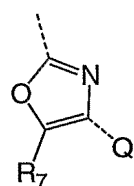
IIc



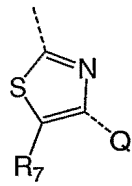
IIId



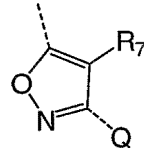
IIe



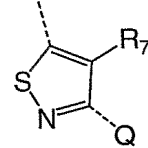
IIIf



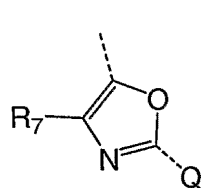
IIg



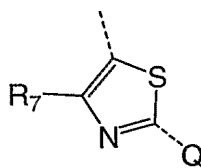
IIh



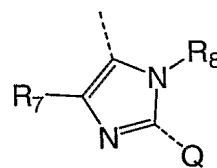
IIi



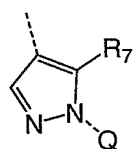
IIj



IIk



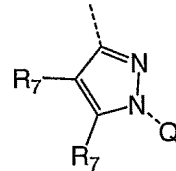
IIl



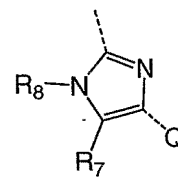
IIIm



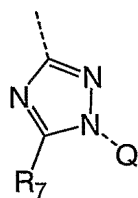
IIIn



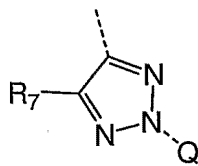
IIo



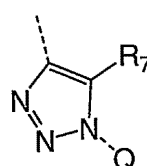
IIp



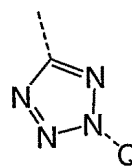
IIq



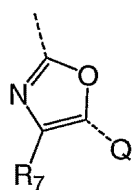
IIr



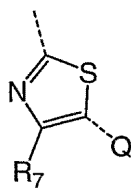
II s



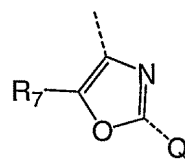
II t



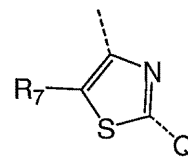
IIu



IIv



IIx



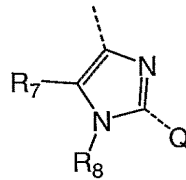
IIy

10

20

30

40



IIz

[上式中、 R_7 はH、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル又はアラルキルである]

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項4】

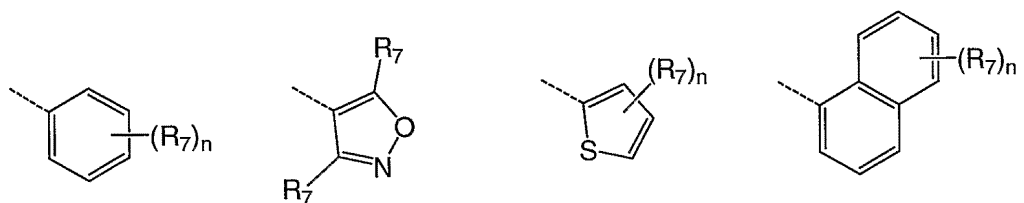
Qが、ハロゲン、アミノ、オキソ、アルキル、炭素環又はヘテロ環で置換されていてもよい炭素環又はヘテロ環であり：ここでアルキルの一又は複数の CH_2 又は CH 基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR_8-$ 、 $-NR_8-SO_2-$ 、 $-NR_8-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-$ 、 $-C(O)-O-$ 又は $-O-C(O)-$ で置き換えられていてもよく；該アルキル、炭素環及びヘテロ環は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルキルチオ、アシルオキシ、アシルオキシアルコキシ、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アルキルスルフィニル、又はアルキルスルフィニルアルキルで置換されてい

20

【請求項5】

Qが次の式IIIa-IIIg及びIIIj-III s：

【化4】

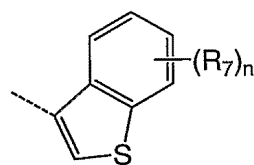


IIIa

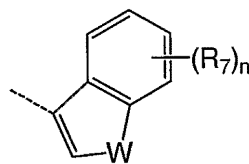
IIIb

IIIc

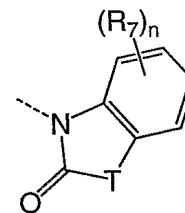
III d



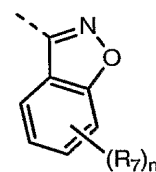
IIIe



III f



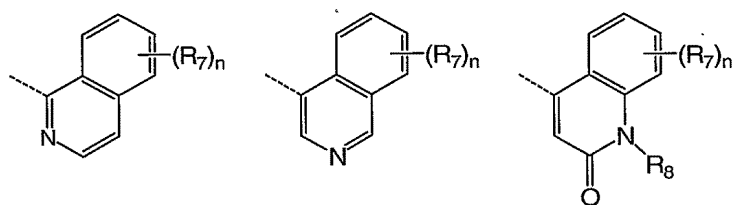
III g



III j

30

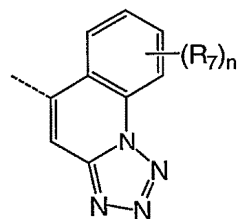
40



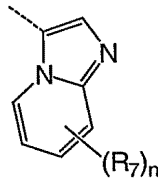
IIIk

IIIl

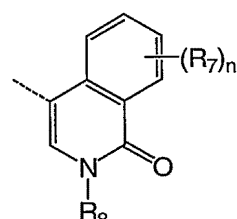
IIIm



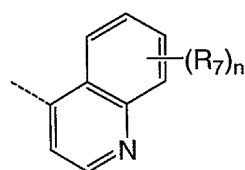
III n



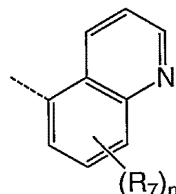
III o



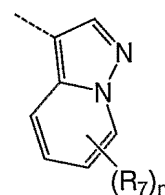
III p



III q



III r



III s

[上式中、 n は1 - 4であり、 T はO、S、 NR_8 又は CR_7R_7 であり； W はO、 NR_8 又は CR_7R_7 である]

からなる群から選択される炭素環又はヘテロ環である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R_1 がHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R_2 がアルキル、シクロアルキル又はヘテロ環である、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

R_2 が、 t -ブチル、イソプロピル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラン-4-イル、 N -メチルスルホニルピペリジン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-4-イル(S は酸化形態 SO 又は SO_2 に存在)、シクロヘキサン-4-オン、4-ヒドロキシシクロヘキサン、4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキサン、1-メチル-テトラヒドロピラン-4-イル、2-ヒドロキシプロプ-2-イル、ブト-2-イル、フェニル及び1-ヒドロキシエト-1-イルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

R_3 がメチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

R_4 がH又はメチルであり、 R_4' がHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

R_5 がH又はメチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

R_6 及び R_6' が独立して、H又はメチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

X_1 及び X_2 が独立してOである、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

R_1 がHであり； R_2 が、イソプロピル、 t -ブチル、シクロヘキシル又はピランであ

10

20

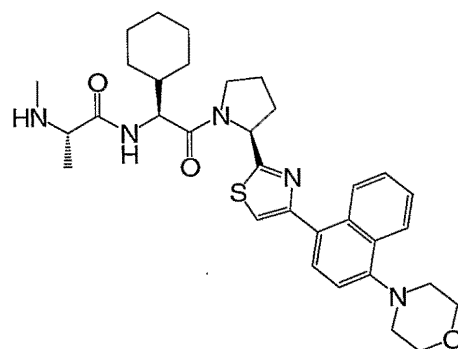
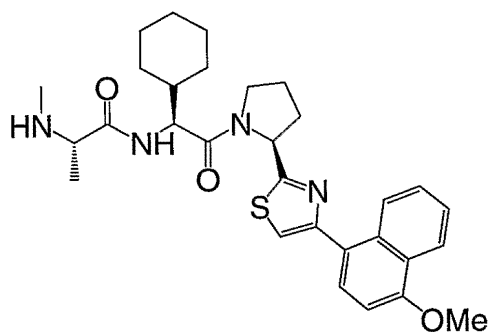
30

40

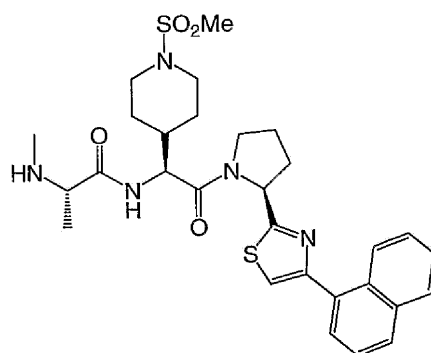
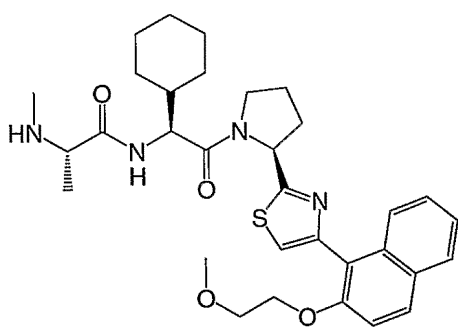
50

り； R_3 がメチルであり； R_4 がH又はメチルであり、 R_4' がHであり； R_5 がH又はメチルであり； X_1 及び X_2 が双方ともOである、請求項2に記載の化合物。

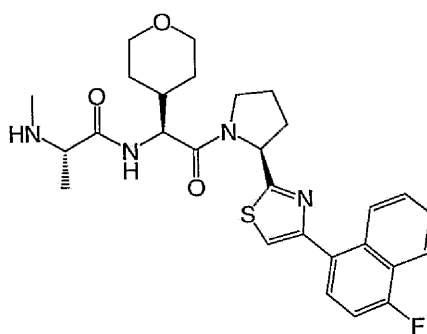
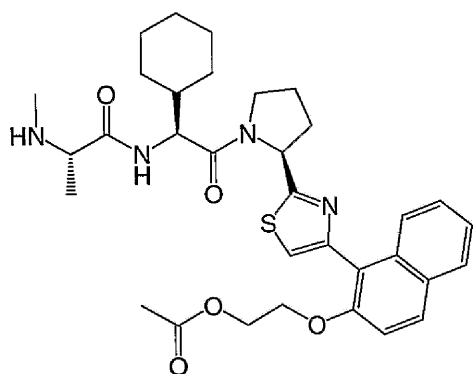
【請求項15】



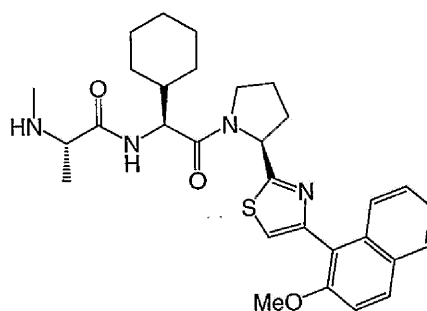
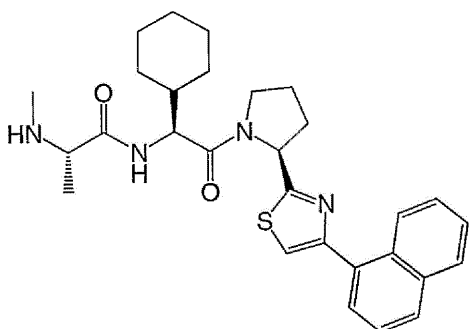
10



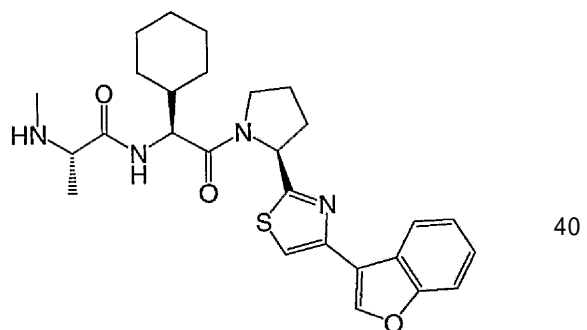
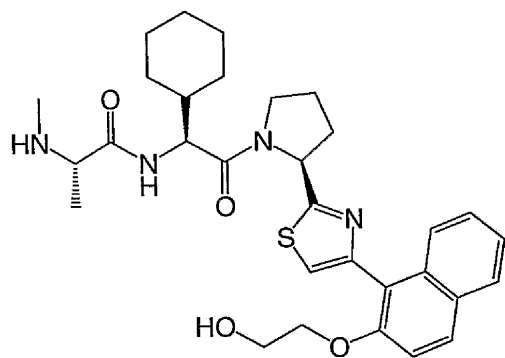
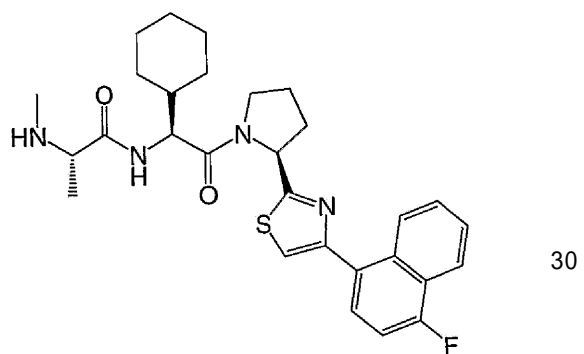
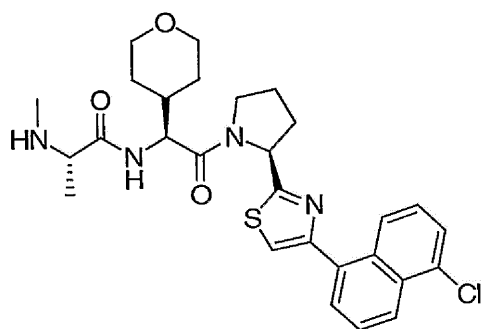
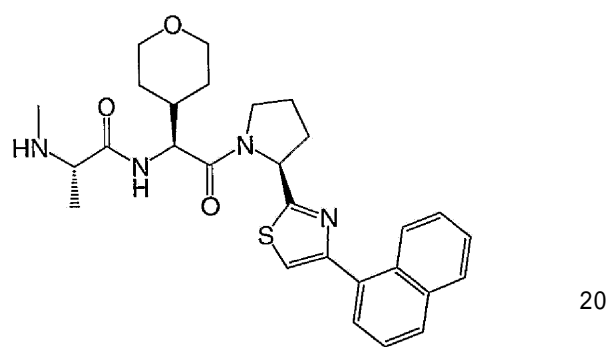
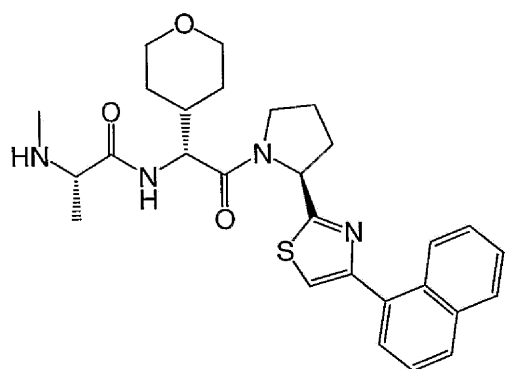
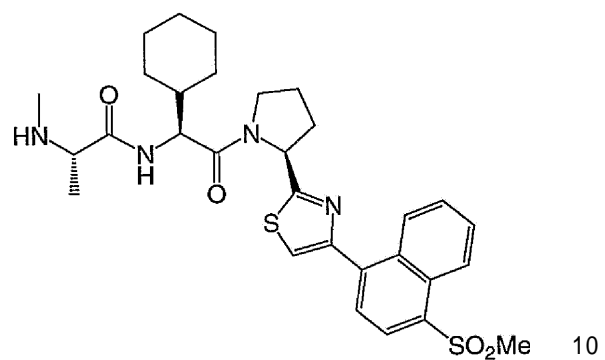
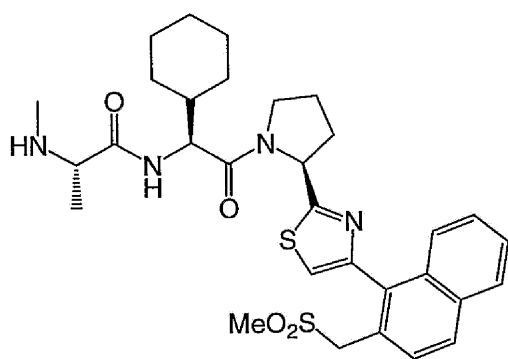
20

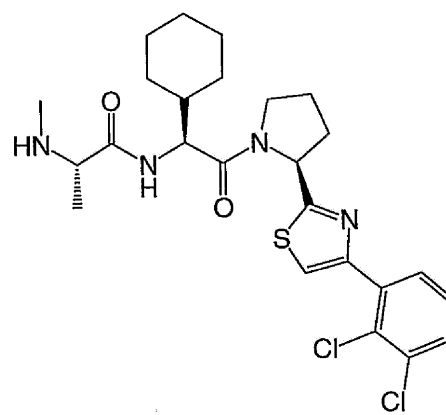
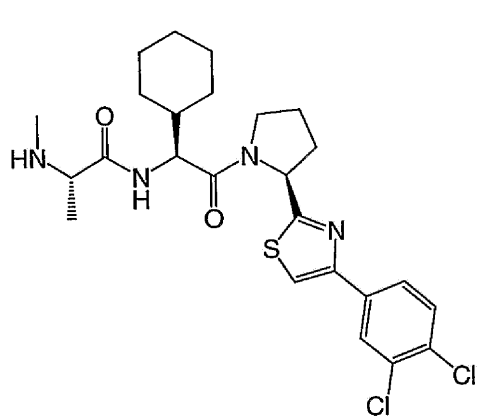


30

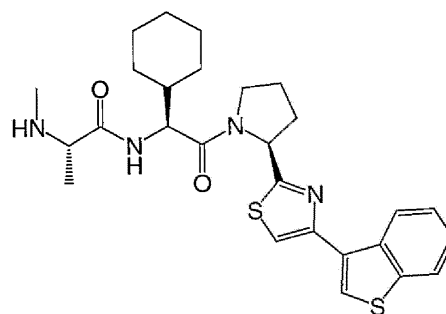
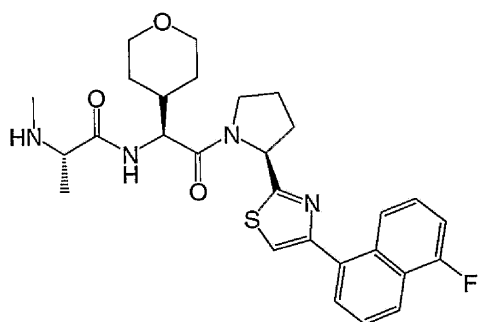


40

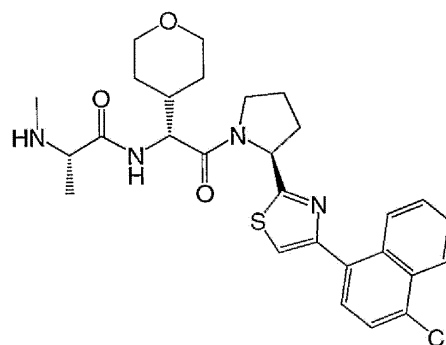
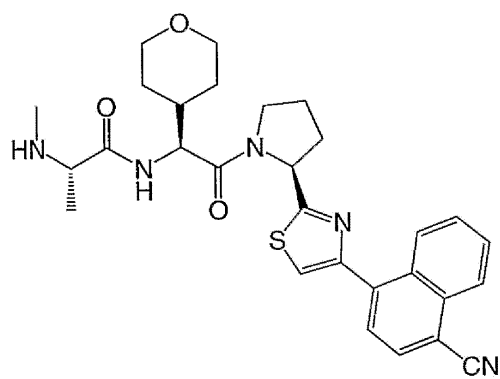




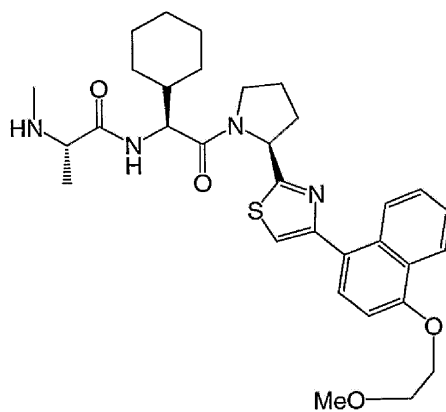
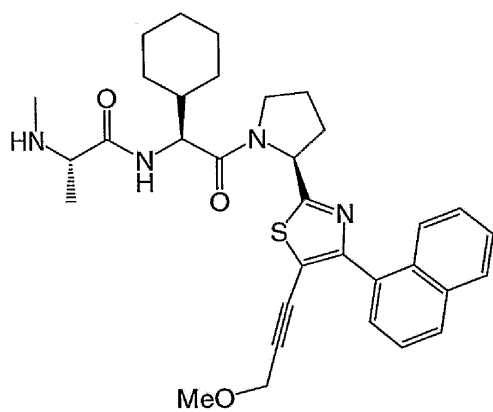
10



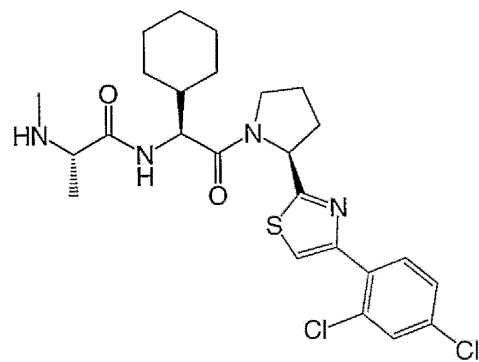
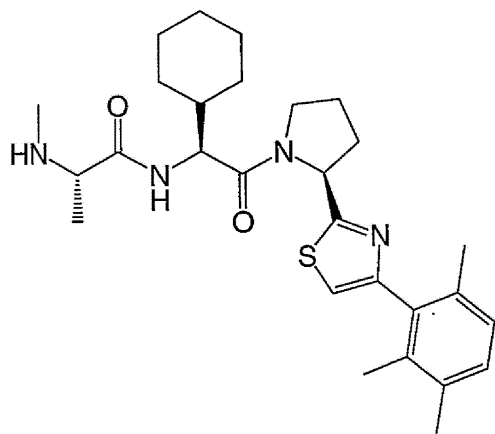
20



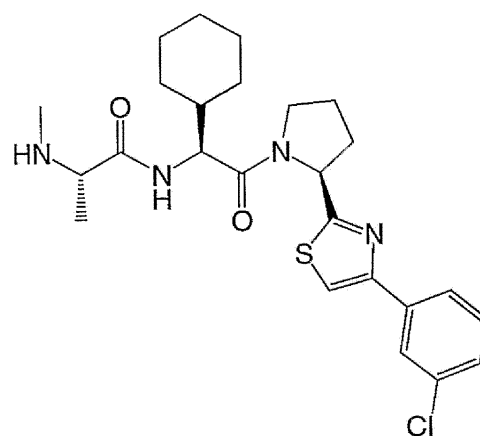
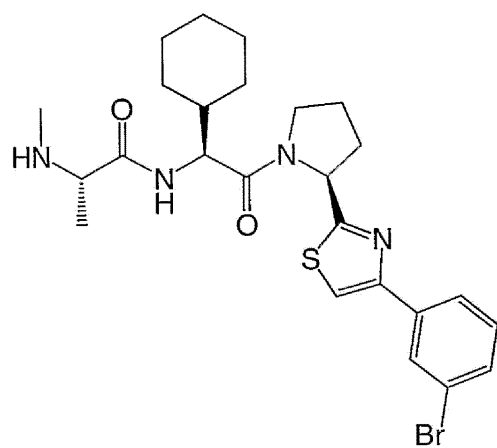
30



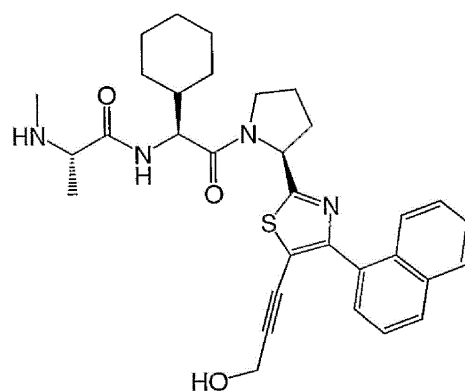
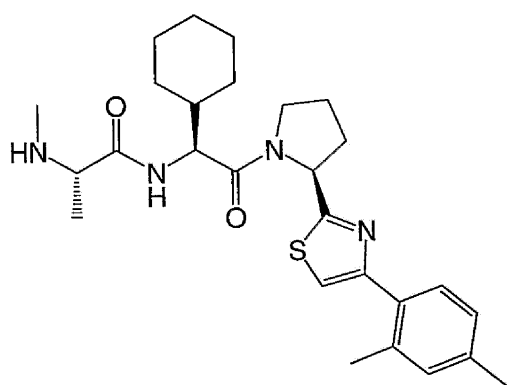
40



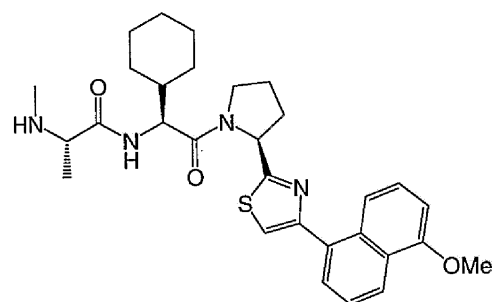
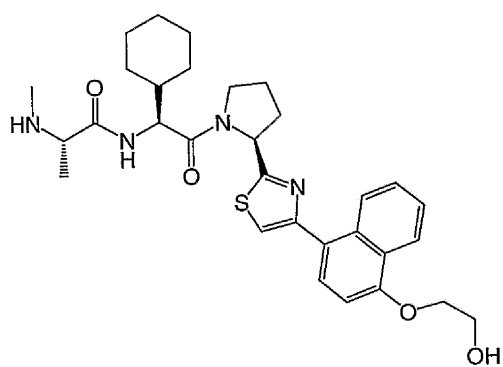
10



20

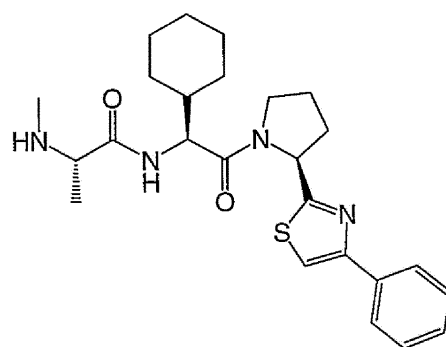
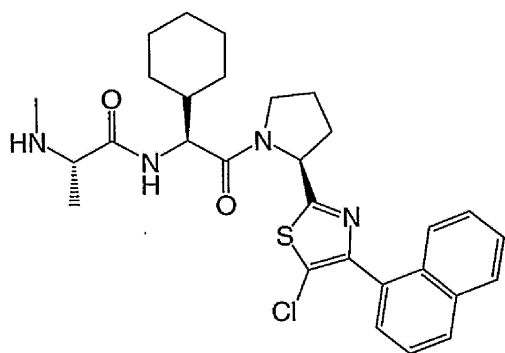


30

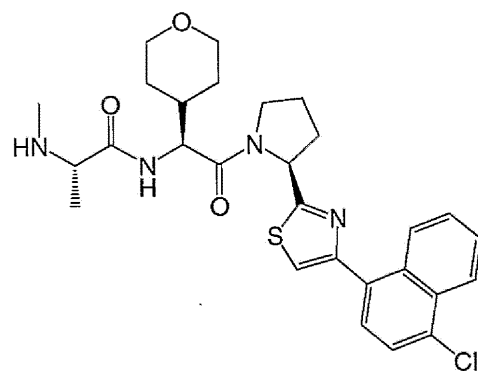
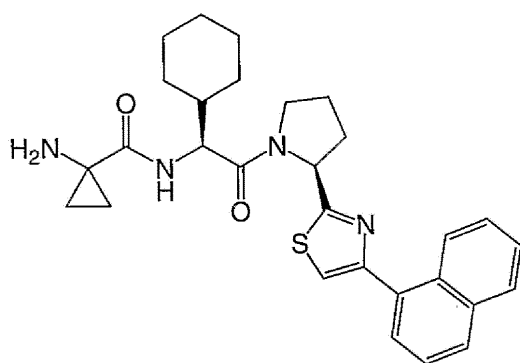


40

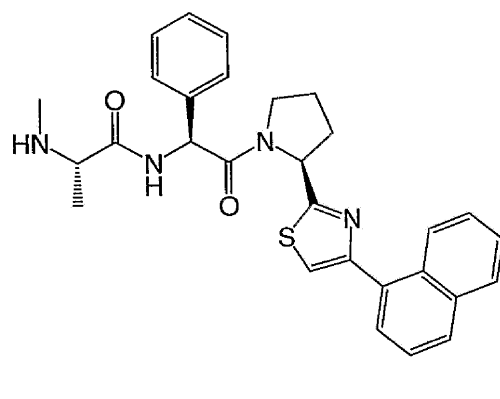
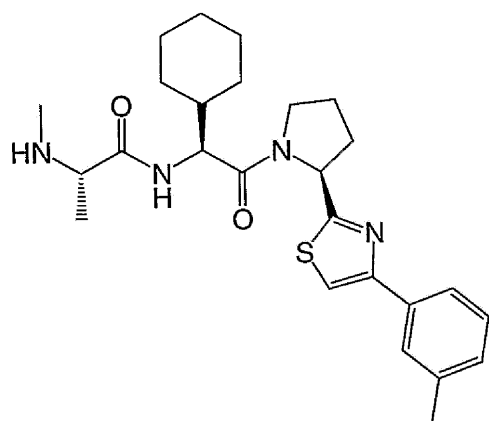
50



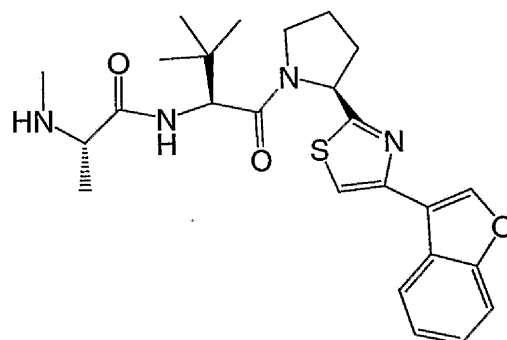
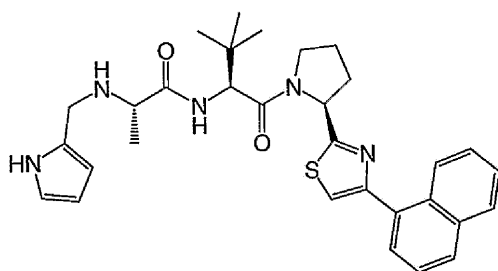
10



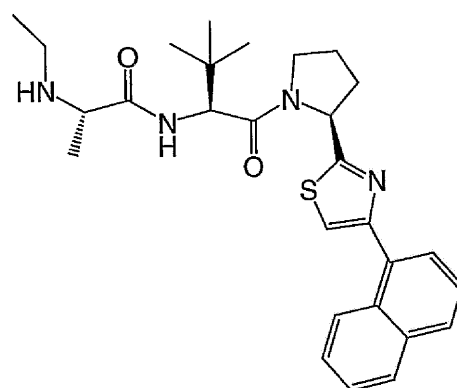
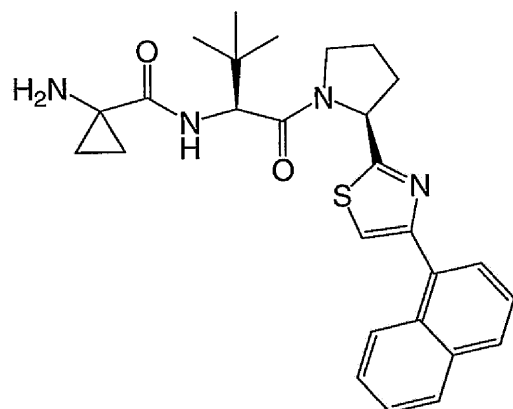
20



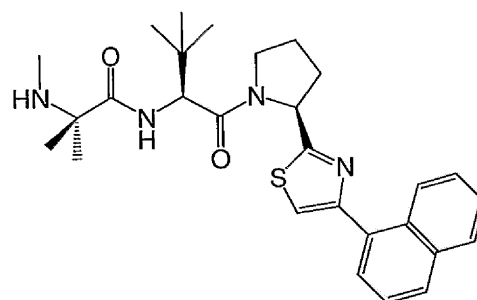
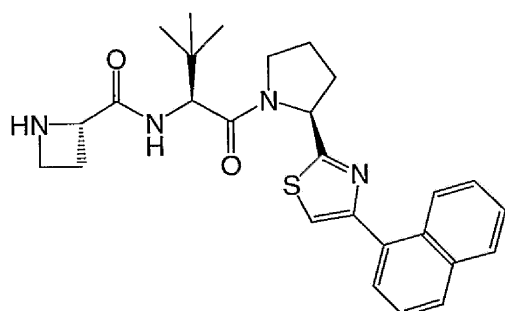
30



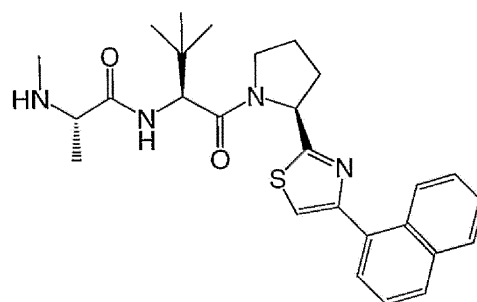
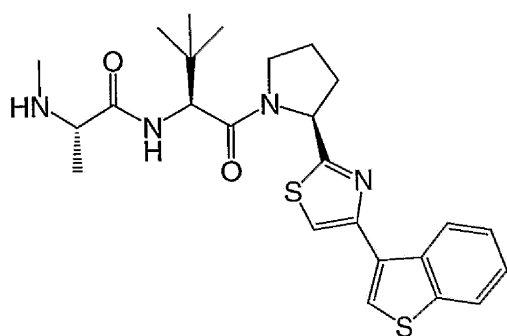
40



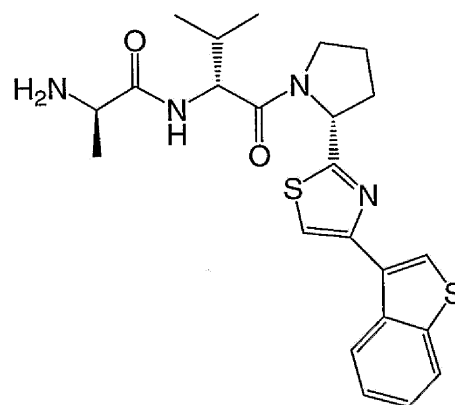
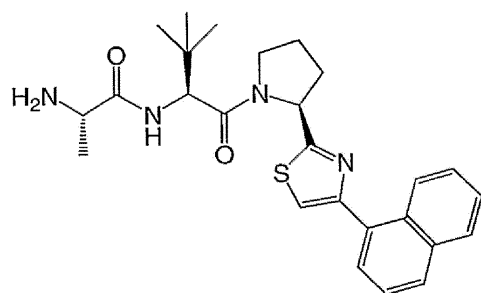
10



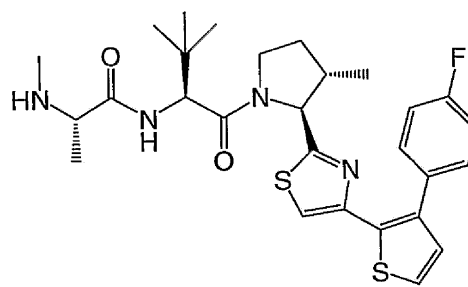
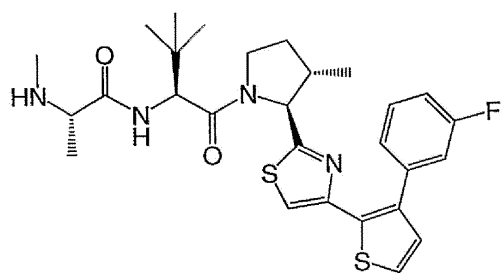
20



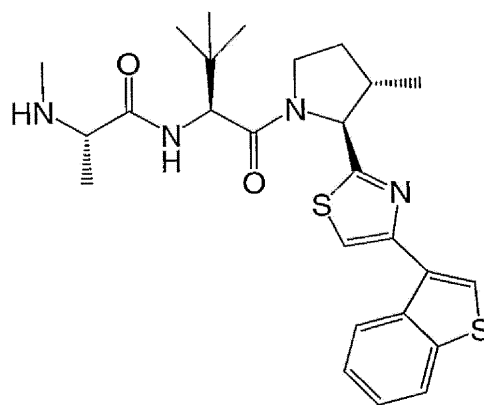
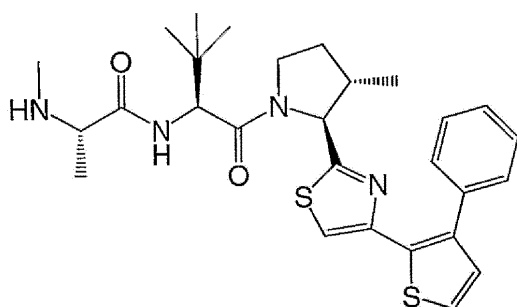
30



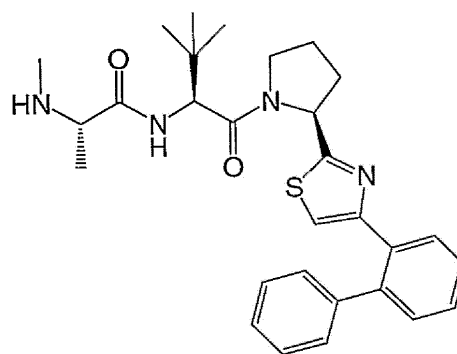
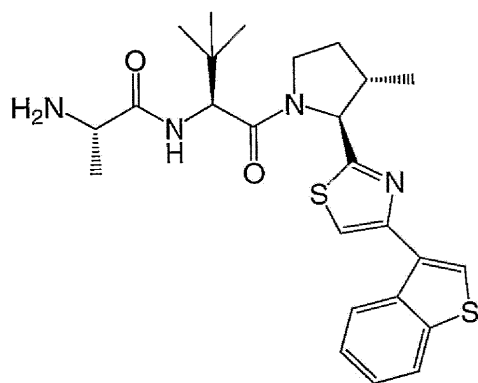
40



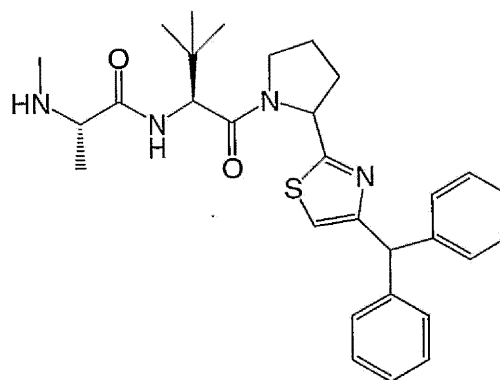
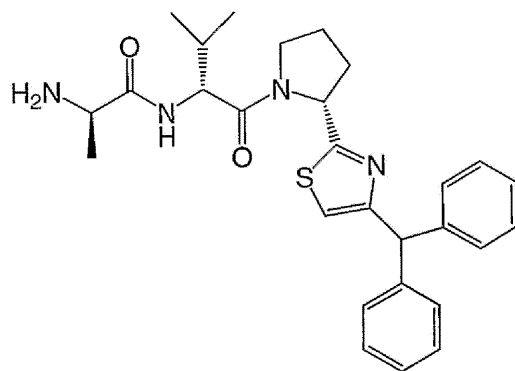
10



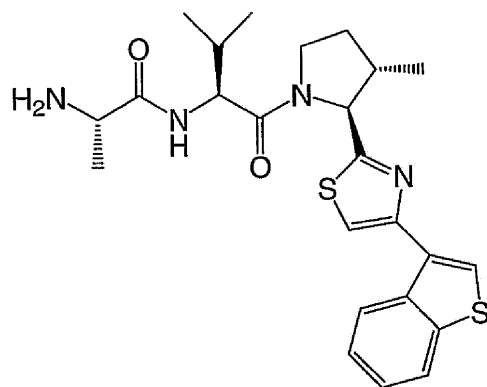
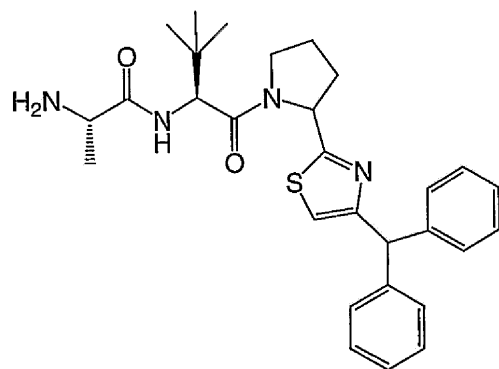
20



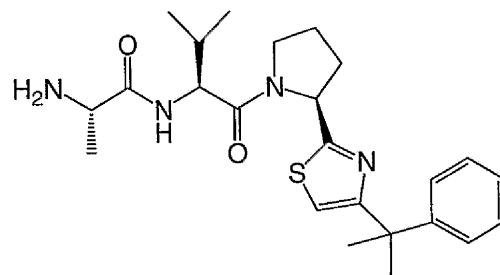
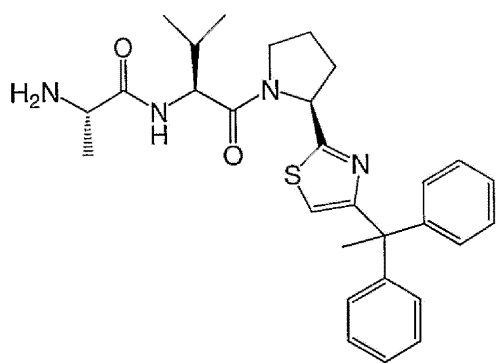
30



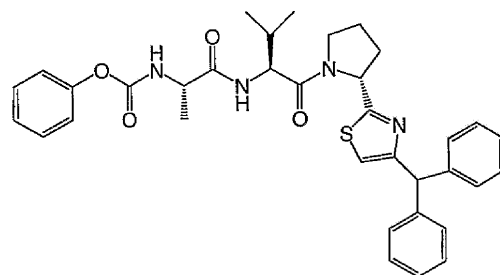
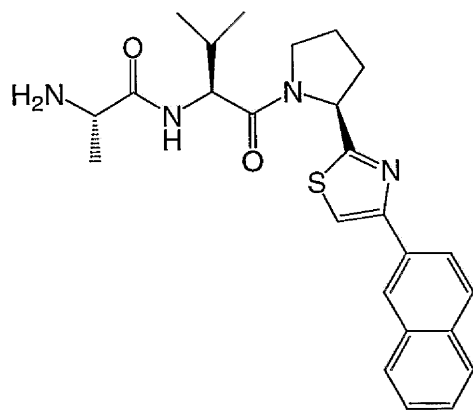
40



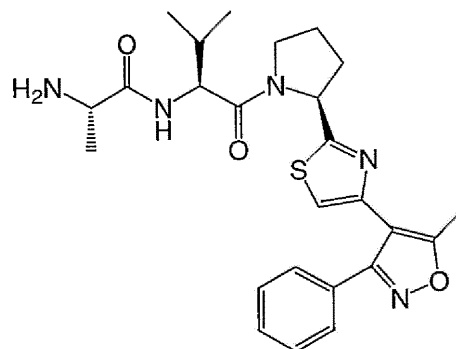
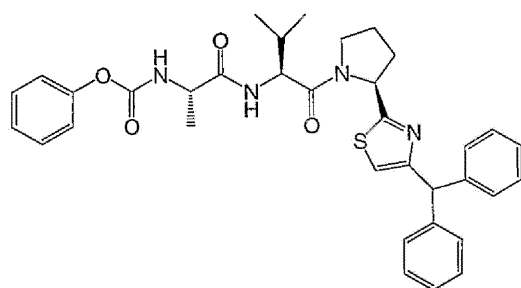
10



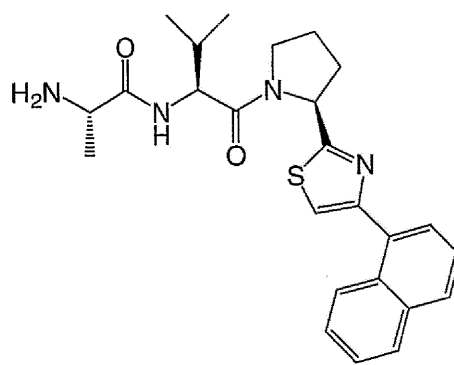
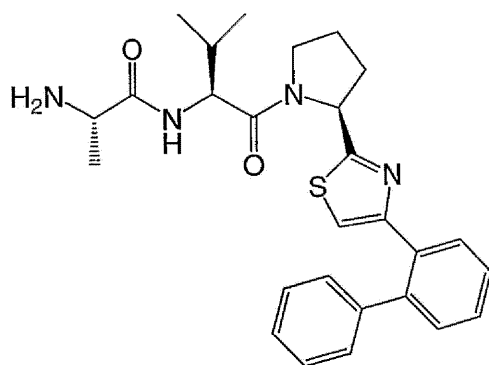
20



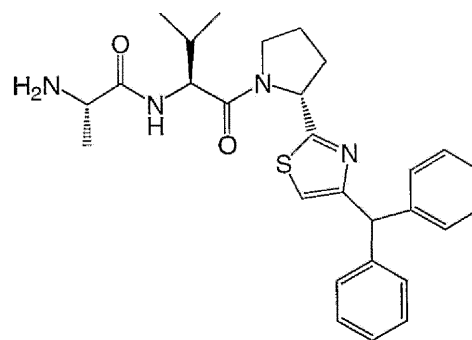
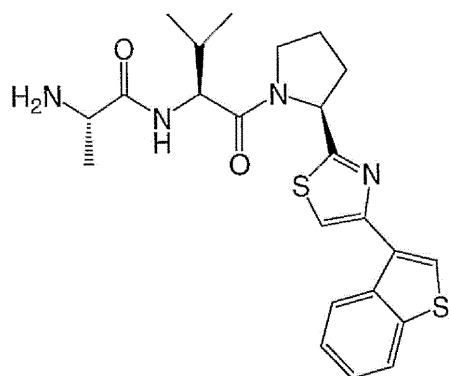
30



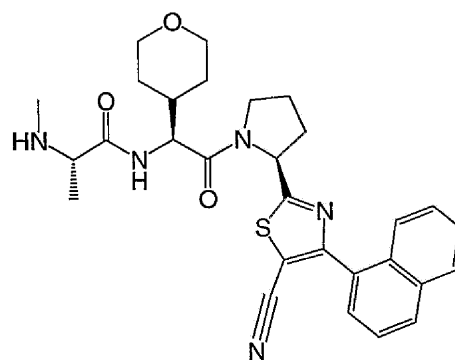
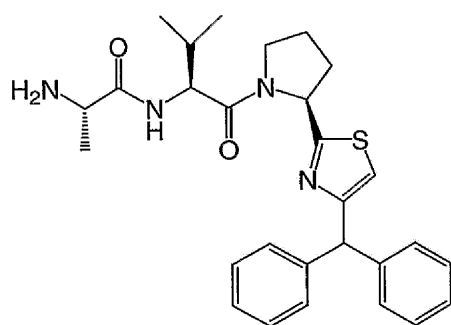
40



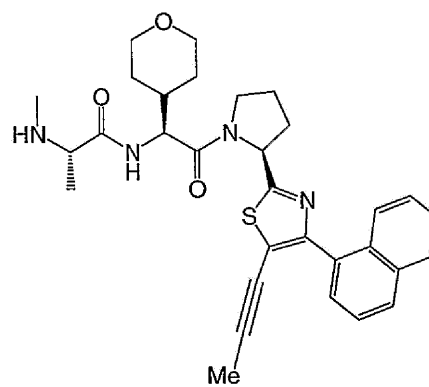
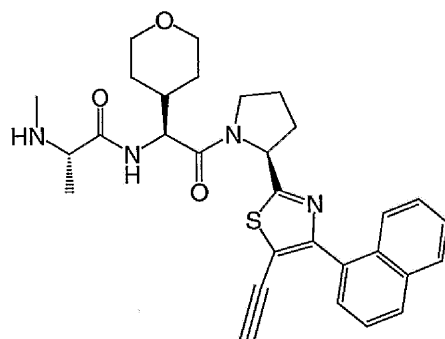
10



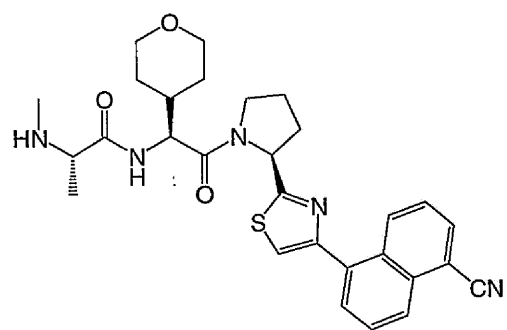
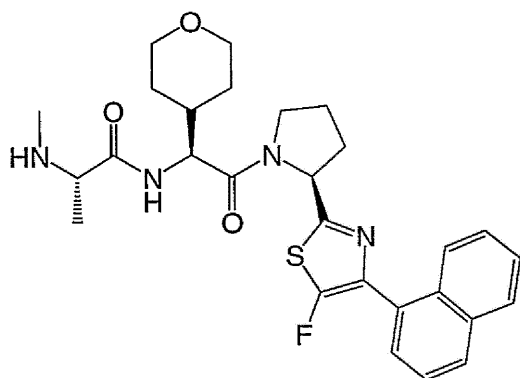
20



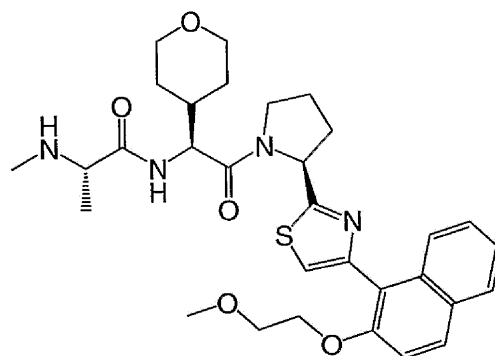
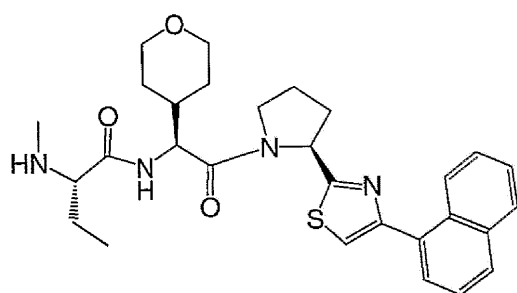
30



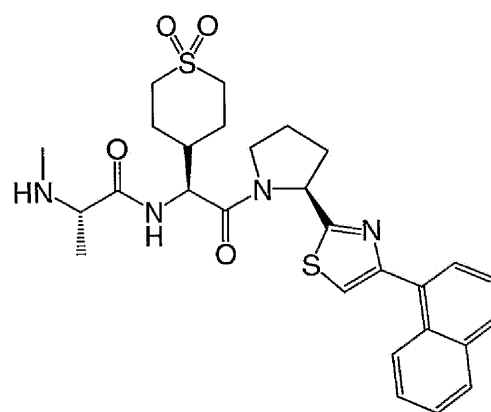
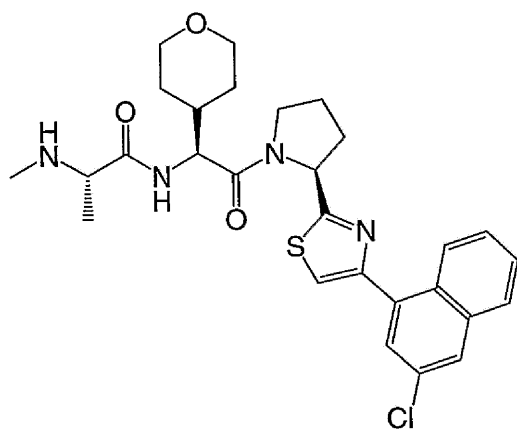
40



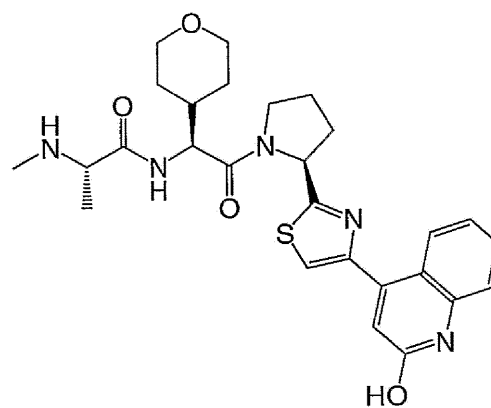
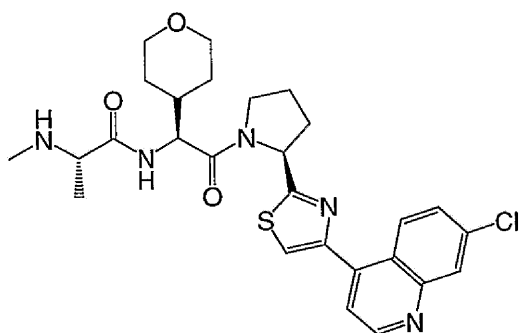
10



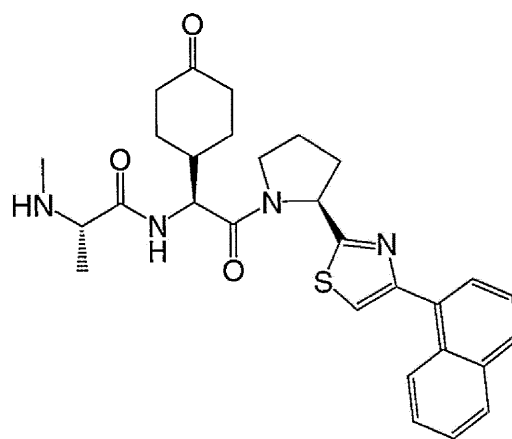
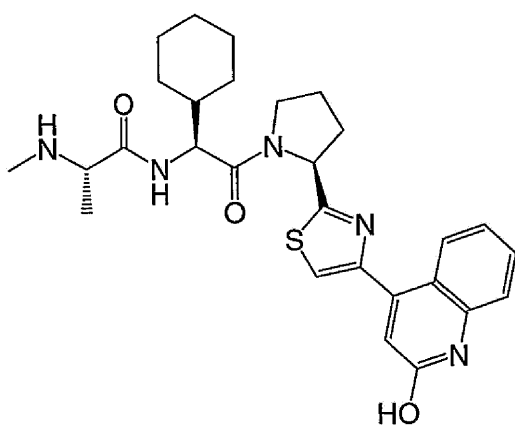
20



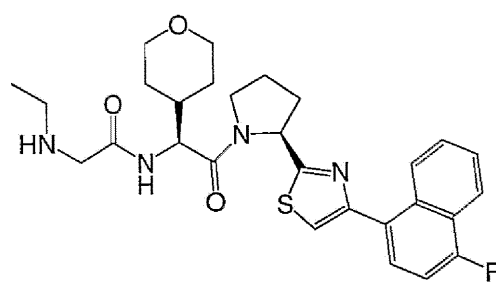
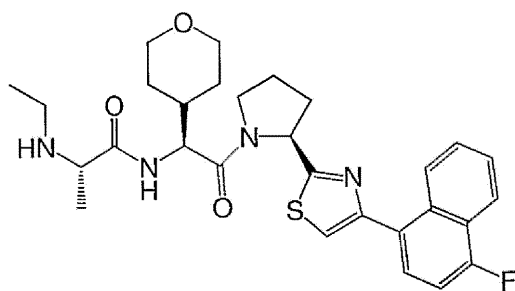
30



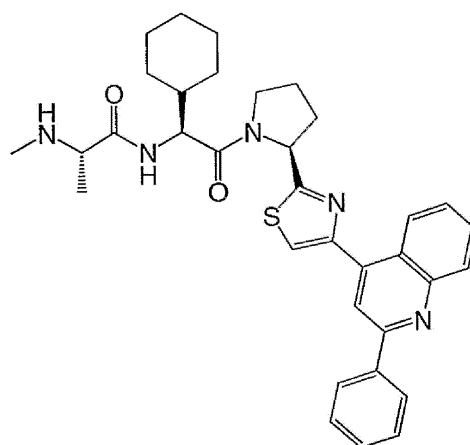
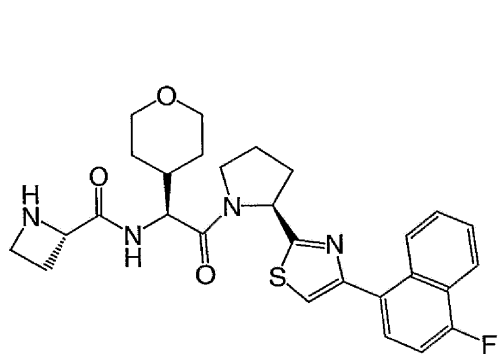
40



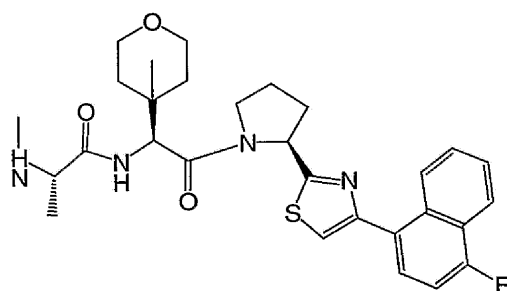
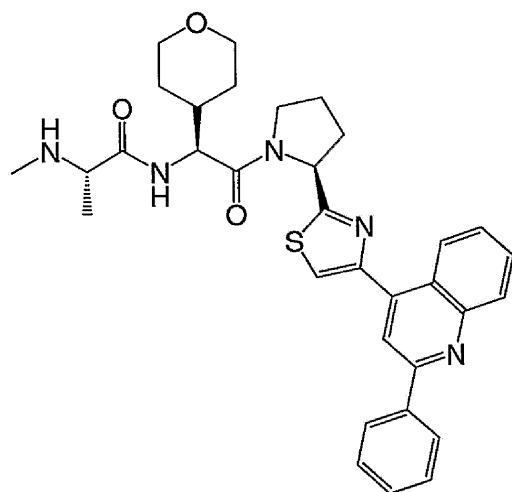
10



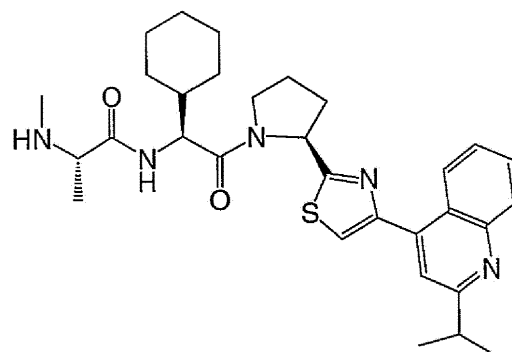
20



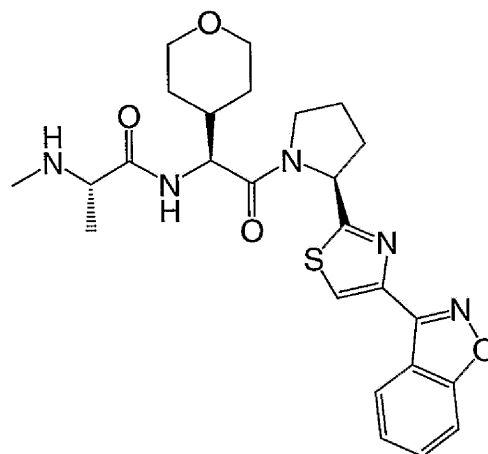
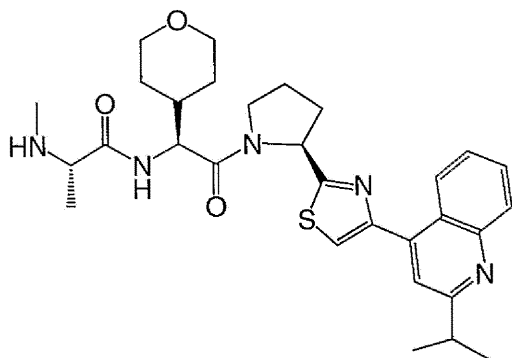
30



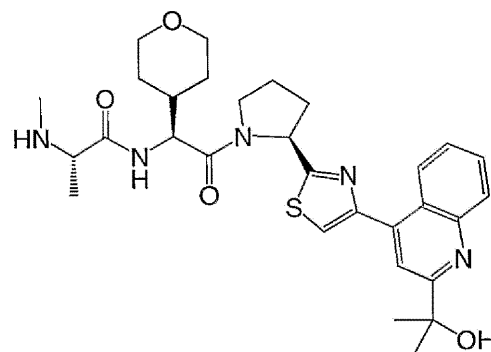
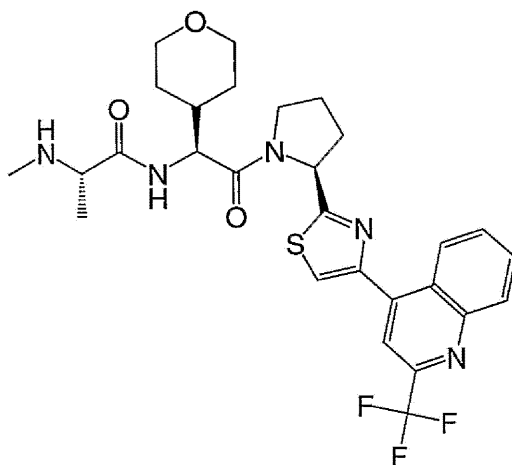
40



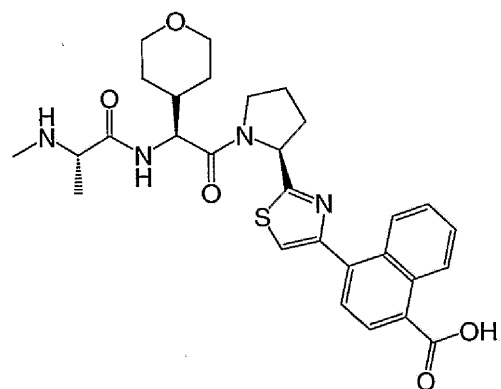
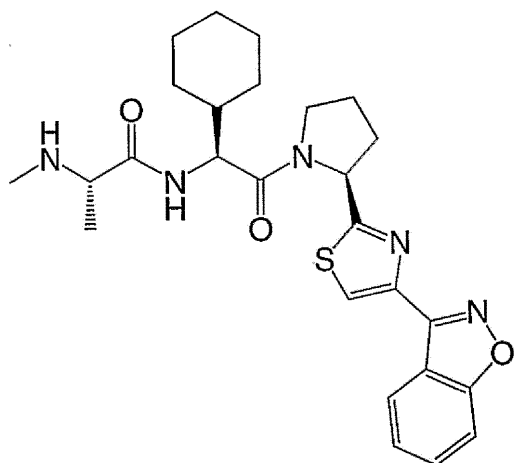
10



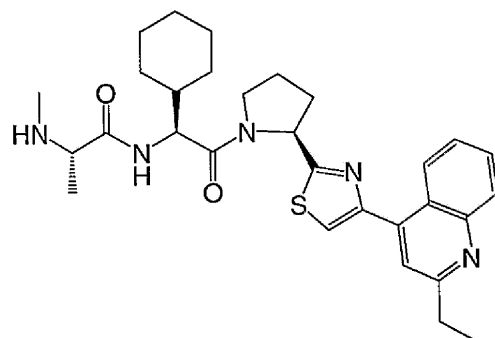
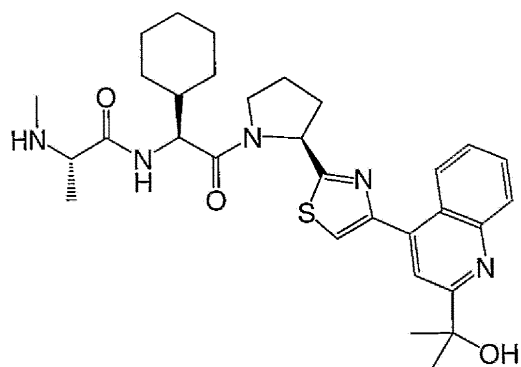
20



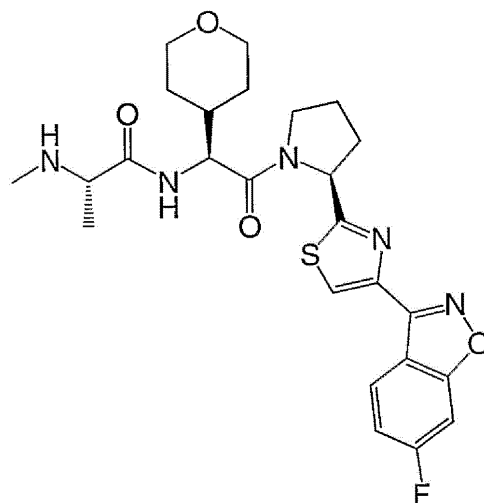
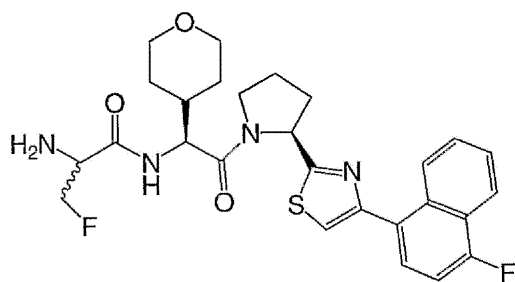
30



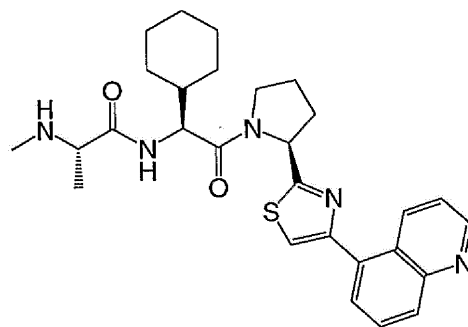
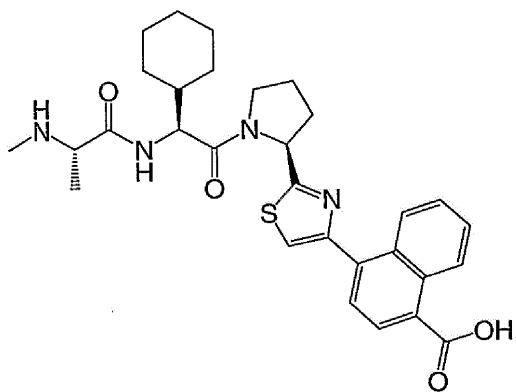
40



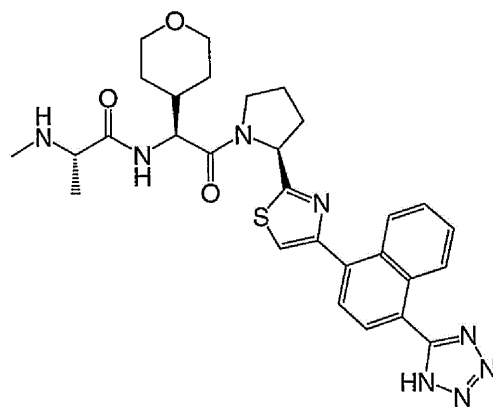
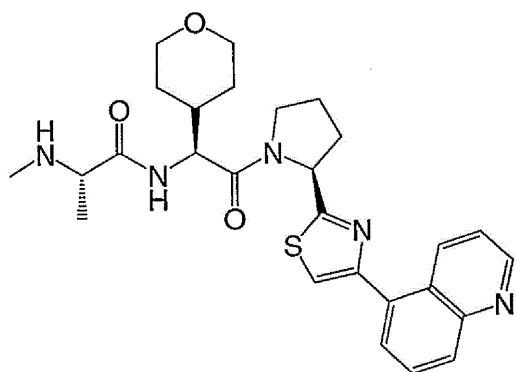
10



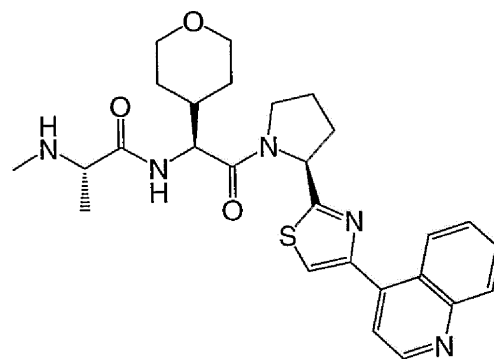
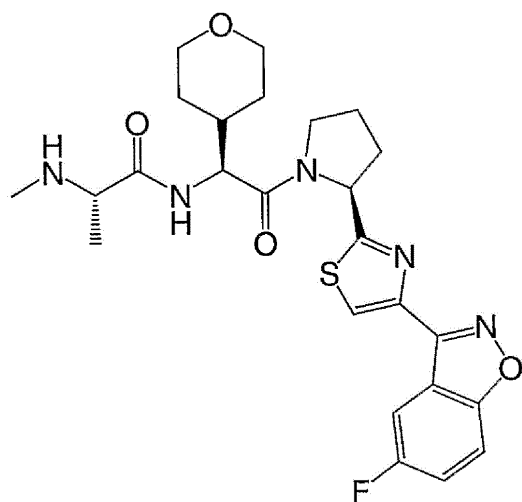
20



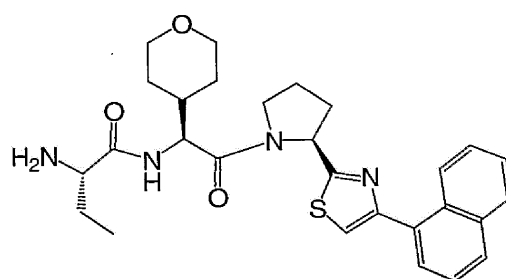
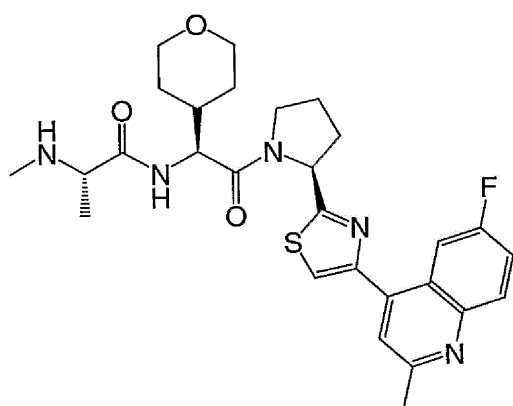
30



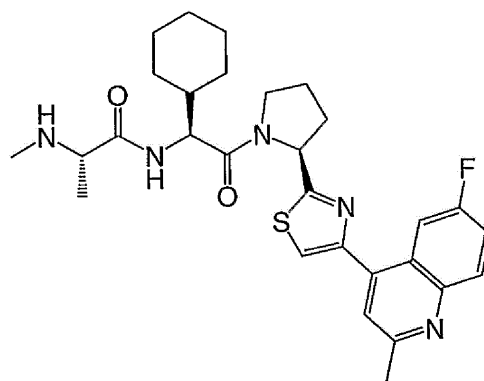
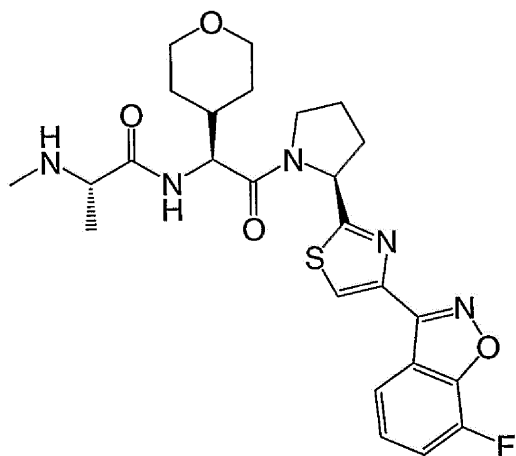
40



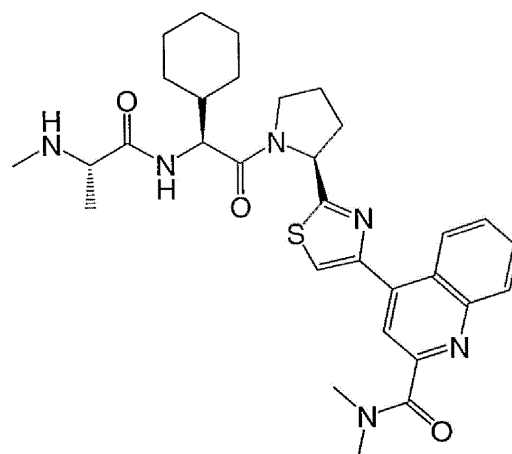
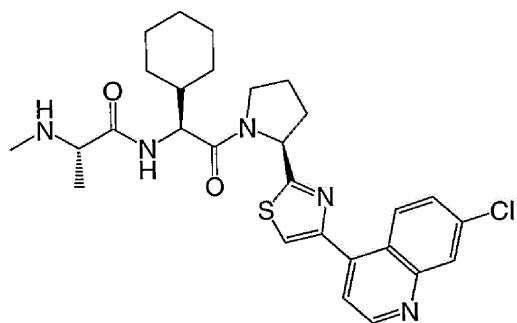
10



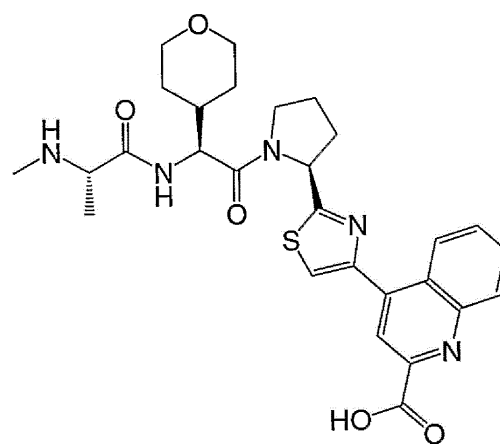
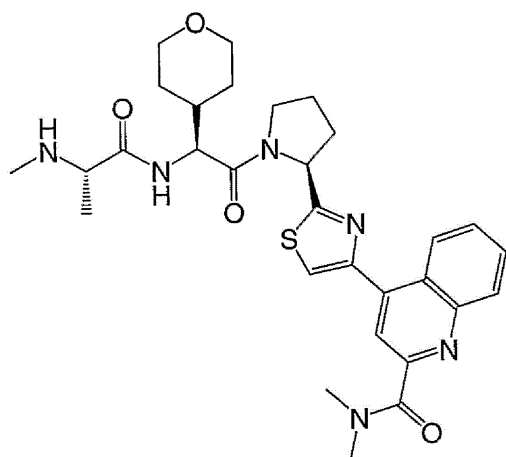
20



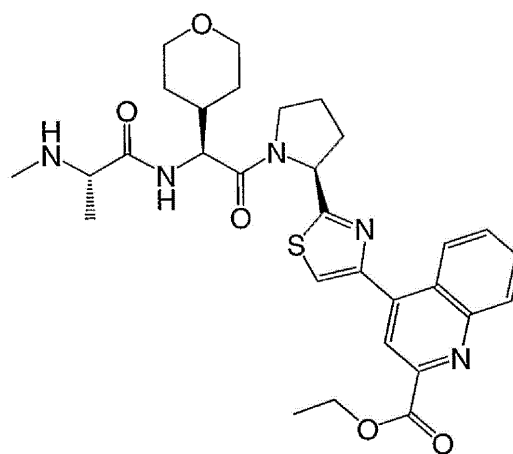
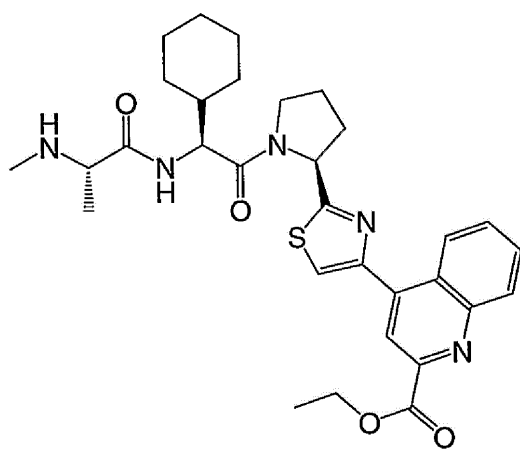
30



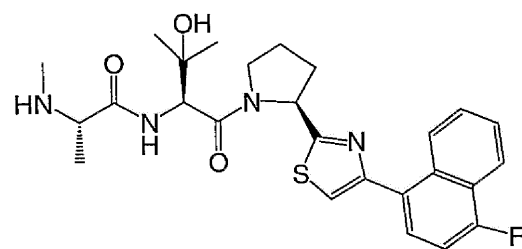
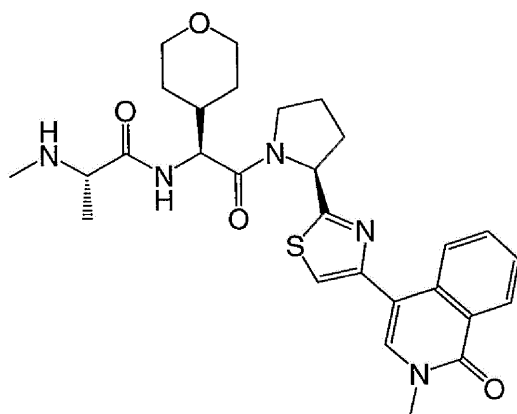
10



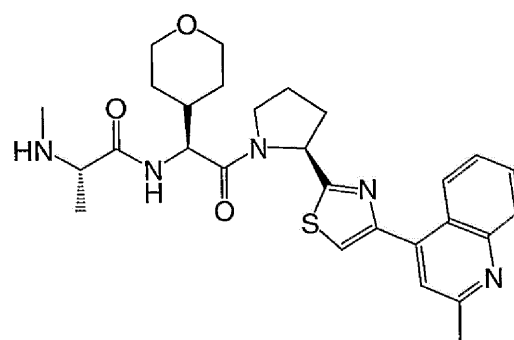
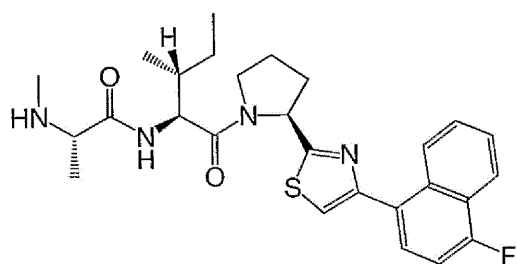
20



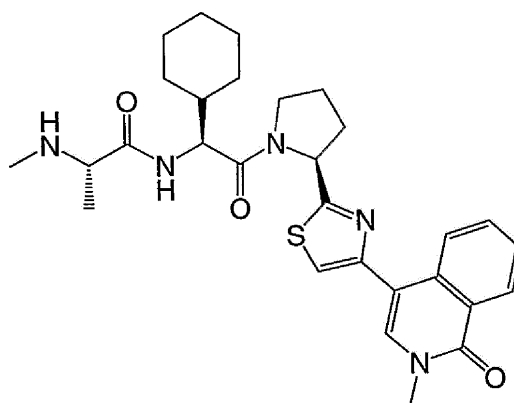
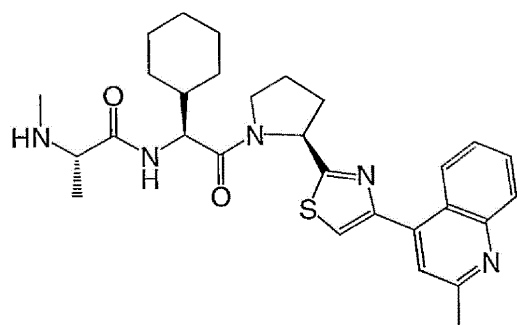
30



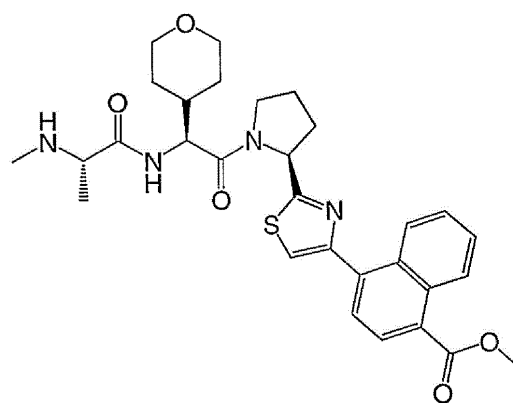
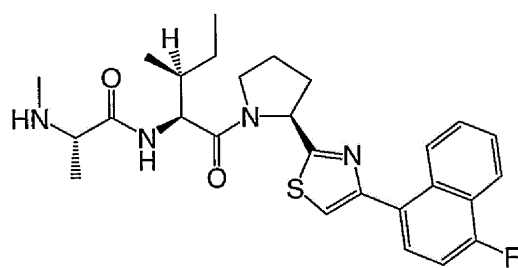
10



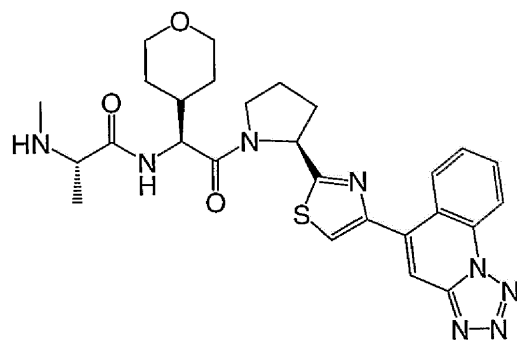
20



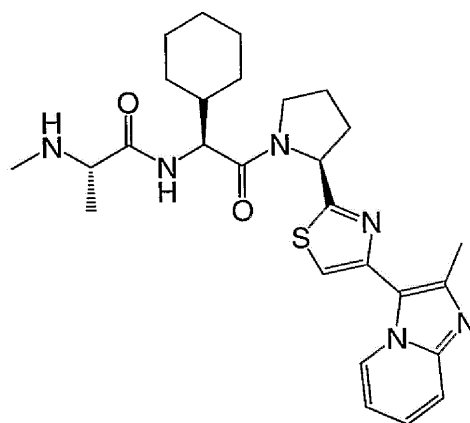
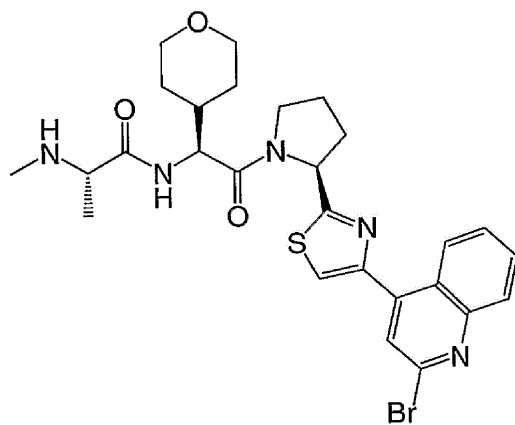
30



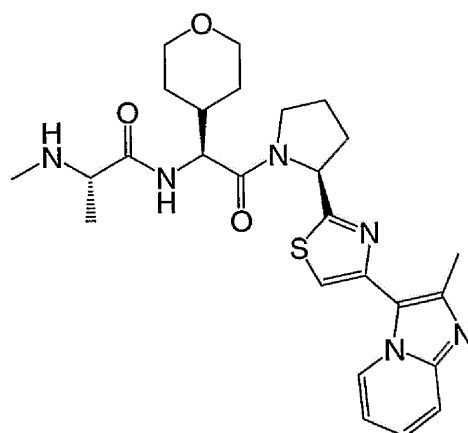
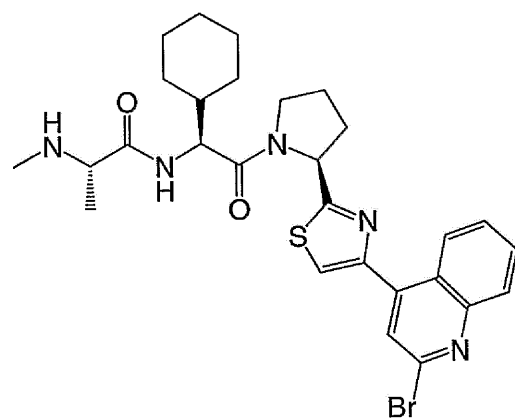
40



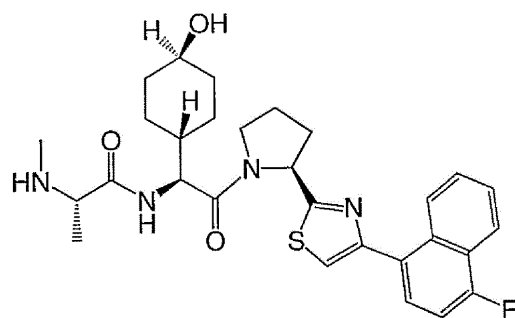
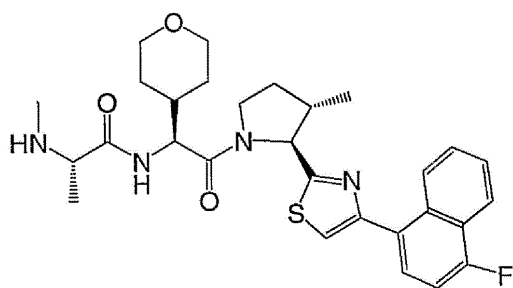
10



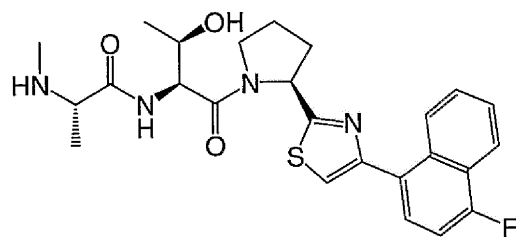
20



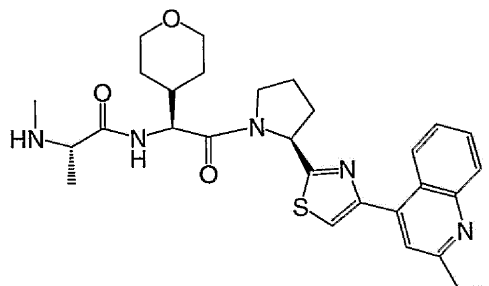
30



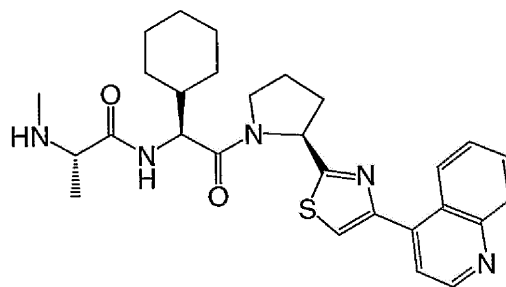
40



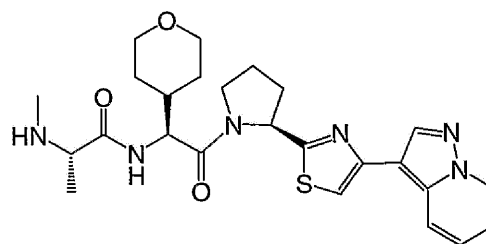
10



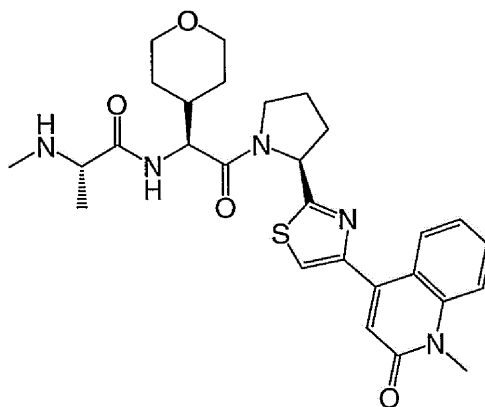
20

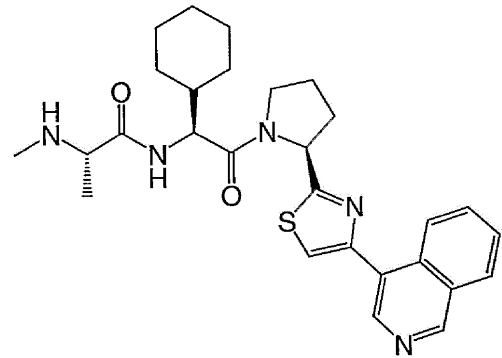
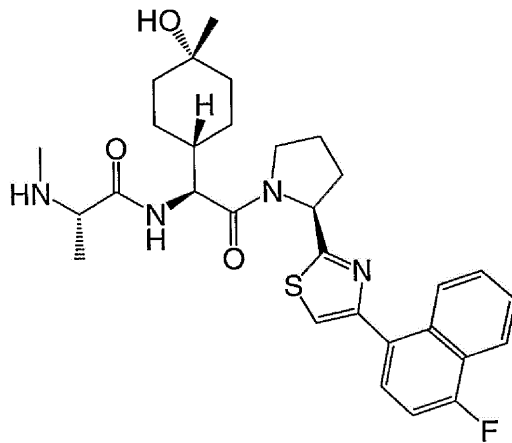


30

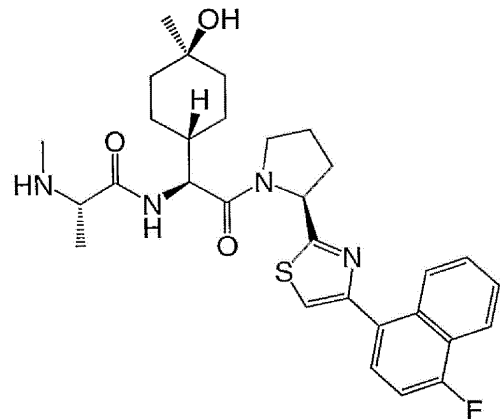
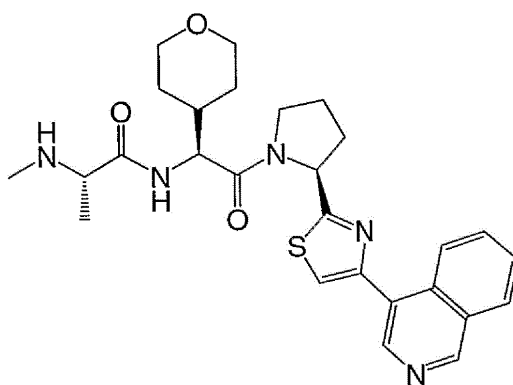


40

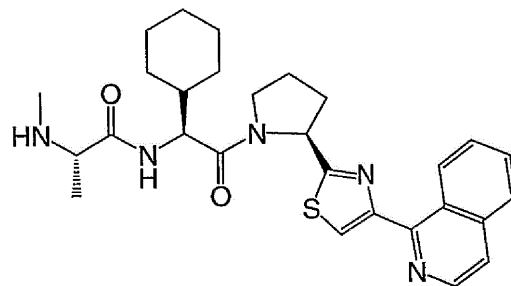




10



20



30

からなる群から選択される化合物又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【発明の開示】

【0001】

この出願は、その全開示を出典明示によりここに援用する2004年12月20日出願の米国仮出願番号第60/638202号に基づいて米国特許法第119条(e)(1)の優先権を主張する。

40

【0002】

(発明の分野)

本発明は、哺乳動物における治療及び/又は予防に有用な有機化合物に係り、特に癌の治療に有用なIAPタンパク質のインヒビターに関する。

【0003】

(発明の背景)

アポトーシス又はプログラム細胞死は、無脊椎動物並びに脊椎動物における発達及びホメオスタシスにおいて重要な役割を担っている遺伝的、生化学的に調節されたメカニズムである。時期尚早の細胞死に至るアポトーシスにおける異常は、様々な発達障害に関連し

50

ている。細胞死の欠如に至るアポトーシスにおける欠乏は、癌及び慢性ウイルス感染に関連している(Thompsonら, (1995) Science 267, 1456-1462)。

【 0 0 0 4 】

アポトーシスにおいて鍵となるエフェクター分子の一つはカスパーゼ(システイン含有アスパラギン酸特異的プロテアーゼ(cysteine containing aspartate specific proteases))である。カスパーゼは強力なプロテアーゼで、アルパラギン酸残基の後を切断し、ひとたび活性化されると、細胞内から重要な細胞タンパク質を消化する。カスパーゼはこのように強力なプロテアーゼであるため、このファミリーのタンパク質の厳格なコントロールが、時期尚早の細胞死を防ぐために必要である。一般に、カスパーゼは、活性であるためには、タンパク質プロセッシングを必要とする殆どは不活性なチモーゲンとして合成される。このタンパク質プロセッシングは、カスパーゼが調節される方法の一つに過ぎない。第2のメカニズムは、カスパーゼに結合しこれを阻害するタンパク質ファミリーを介する。

【 0 0 0 5 】

カスパーゼを阻害する分子ファミリーは、アポトーシスのインヒビター(IAP)である(Deverauxら, J Clin Immunol (1999), 19:388-398)。IAPは、P35タンパク質、抗アポトーシス遺伝子の代わりになるその機能的能力により、最初はバキュロウイルスにおいて発見された(Crookら (1993) J Virology 67, 2168-2174)。IAPはショウジョウバエからヒトまでの範囲にわたる生物において記述されている。それらの由来にかかわらず、構造的には、IAPは1~3のバキュロウイルスIAP反復(BIR)ドメインを含み、そのほとんどがカルボキシル末端RINGフィンガーモチーフをまた有する。BIRドメイン自体は、亜鉛イオンを配位したシステイン及びヒスチジン残基と共に、4つのヘリックスと3つのストランドを含む約70の残基の亜鉛結合ドメインである(Hindsら, (1999) Nat. Struct. Biol. 6, 648-651)。カスパーゼを阻害してアポトーシスを阻害することにより、抗アポトーシス効果をもたらすと考えられているのはBIRドメインである。一例として、ヒトX染色体連鎖IAP(XIAP)は、カスパーゼ3、カスパーゼ7、及びカスパーゼ9のApaf-1-チトクロムC媒介性活性化を阻害する(Deverauxら, (1998) EMBO J. 17, 2215-2223)。カスパーゼ3及び7はXIAPのBIR2ドメインにより阻害される一方、XIAPのBIR3ドメインはカスパーゼ9活性の阻害の原因である。XIAPは殆どの成人及び胎児組織において普遍的に発現しており(Listonら, Nature, 1996, 379(6563):349)、NCI60株化細胞パネルの多数の腫瘍細胞株において過剰発現している(Fongら, Genomics, 2000, 70:113; Tammら, Clin. Cancer Res. 2000, 6(5):1796)。腫瘍細胞におけるXIAPの過剰発現は、様々なアポトーシス促進性刺激からの保護をもたらす、化学療法に対する耐性を促進させることが実証されている(LaCasseら, Oncogene, 1998, 17(25):3247)。これに一致して、急性骨髄性白血病を患っている患者において、XIAPタンパク質レベルと生存率との間に強い相関関係があることが実証されている(上掲のTammら)。アンチセンスオリゴヌクレオチドによるXIAP発現のダウンレギュレーションは、インビトロ及びインビボの双方において、広範囲のアポトーシス促進剤により誘導される死に対し腫瘍細胞の感受性を増大させることが示されている(Sasakiら, Cancer Res., 2000, 60(20):5659; Linら, Biochem J., 2001, 353:299; Huら, Clin. Cancer Res., 2003, 9(7):2826)。Smac/DIABLO由来ペプチドもまた様々なアポトーシス促進剤により誘導されるアポトーシスに対して多数の異なる腫瘍細胞株の感受性を増大させることが実証されている(Arntら, J. Biol. Chem., 2002, 277(46):44236; Fuldaら, Nature Med., 2002, 8(8):808; Guoら, Blood, 2002, 99(9):3419; Vucicら, J. Biol. Chem., 2002, 277(14):12275; Yangら, Cancer Res., 2003, 63(4):831)。

【 0 0 0 6 】

メラノーマIAP(ML-IAP)は、ほとんどの正常成人組織では検出されないIAPであるが、メラノーマにおいては強くアップレギュレートされている(Vucicら, (2000) Current Bio 10:1359-1366)。タンパク質構造の測定により、ヒトXIAP、C-IAP1及びC-IAP2中に存在する対応ドメインに対して、ML-IAP BIR及びRINGフィンガードメインには有意な相同性があることが実証された。ML-IAPのBIRド

メインは、X I A P、C - I A P 1 及び C - I A P 2 の B I R 2 及び B I R 3 に対して最も高い類似性を有していると思われ、欠損分析により測定したところでは、アポトーシスの阻害の原因であるようである。さらに、Vucicらは、ML - I A P が、化学治療剤誘導アポトーシスを阻害することができることを実証した。アドリマイシン及び4 - tertブチルフェノール(4 - T B P)等の薬剤を、ML - I A P を過剰発現しているメラノーマの細胞培養系において試験し、正常なメラノサイトコントロールと比較したところ、化学治療剤は細胞の殺傷においてあまり効果的ではなかった。ML - I A P が抗アポトーシス活性を生じるメカニズムは、部分的にはカスパーゼ3及び9の阻害による。ML - I A P はカスパーゼ1、2、6又は8を効果的には阻害しなかった。

【0007】

10

アポトーシスは、複数の相互作用する因子を有する厳密にコントロールされる経路であるため、I A P 自体が調節されるという発見は特異なことではなかった。ショウジョウバエDrosophilaにおいて、刈り取り(Reaper)(r p r)、頭部縮退欠損(Head Involution Defective)(h i d)及びG R I Mタンパク質は、ショウジョウバエ群のI A P と物理的に相互作用し、その抗アポトーシス活性を阻害する。哺乳動物において、タンパク質S M A C / D I A B L O はI A P をブロックするように作用し、アポトーシスの進行を可能にする。正常なアポトーシス中、S M A C は活性型にプロセッシングされ、ミトコンドリアから細胞質中に放出され、そこでI A P に物理的に結合し、I A P がカスパーゼへ結合するのを阻害することが示されている。I A P のこの阻害により、カスパーゼは活性を維持し、アポトーシスを進行させることができる。興味あることに、I A P インヒビター間の配列相同性では、プロセッシングされた活性タンパク質のN末端に4つのアミノ酸モチーフが存在していることが示されている。このテトラペプチドは、B I R ドメインの疎水性ポケット中に結合し、カスパーゼへのB I R ドメインの結合を乱すようである(Chaiら、(2000) Nature 406:855-862, Liuら、(2000) Nature 408:1004-1008, Wuら、(2000) Nature 408 1008-1012)。

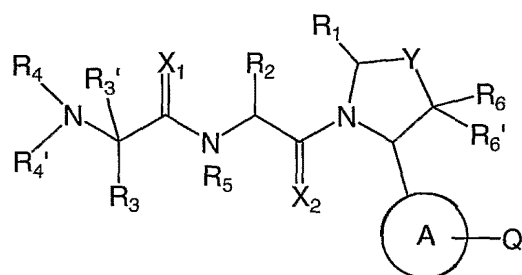
20

【0008】

(発明の概要)

本発明の一態様では、次の一般式I：

【化1】



I

30

[上式中、

Aは、1～4のヘテロ原子N、O又はSが導入された5員の芳香族ヘテロ環で、一又は複数のR₇及びR₈基で置換されていてもよく；

40

Qは、H、アルキル、炭素環、ヘテロ環であり；ここでアルキルの一又は複数のCH₂又はCH基は、-O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-N(R₈)-、-C(O)-、-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(O)-、-SO₂-NR₈-、-NR₈-SO₂-、-NR₈-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で置き換えられていてもよく；アルキル、炭素環及びヘテロ環は、一又は複数のヒドロキシル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミジノ、グアニジノ、置換されていてもよい炭素環又は置換されていてもよいヘテロ環で置換されていてもよく；

X₁及びX₂はそれぞれ独立して、O又はSであり；

50

Yは、結合、 $(CR_7R_7)_n$ 、O又はSであり；ここでnは1又は2であり、 R_7 はH、ハロゲン、アルキル、アリール、アラルキル、アミノ、アリールアミノ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ又はアラルキルオキシであり；

R_1 はHであるか、又は R_1 と R_2 は共同して5 - 8員のヘテロ環を形成し；

R_2 は、それぞれハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオン、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、スルホニル、アミノ及びニトロで置換されていてもよい、アルキル、炭素環、カルボシクリルアルキル、ヘテロ環又はヘテロシクリルアルキルであり；

R_3 は、ハロゲン又はヒドロキシルで置換されていてもよいアルキル又はHであり；又は R_3 と R_4 は共同して3 - 6のヘテロ環を形成し；

R_3' はHであり；又は R_3 と R_3' は共同して3 - 6の炭素環を形成し；

R_4 と R_4' は独立して、H、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、炭素環、カルボシクロアルキル、カルボシクロアルキルオキシ、カルボシクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロ環、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ又はヘテロシクロアルキルオキシカルボニルであり；それぞれのアルキル、カルボシクロアルキル、カルボシクロアルキルオキシ、カルボシクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロ環、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ及びヘテロシクロアルキルオキシカルボニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、アルコキシ、アミノ、イミノ及びニトロで置換されていてもよく；又は R_4 と R_4' は共同してヘテロ環を形成し；

R_5 は、H又はアルキルであり；

R_6 と R_6' はそれぞれ独立して、H、アルキル、アリール又はアラルキルであり；

R_7 は、H、シアノ、ヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、ニトロ、カルボキシル、アミジノ、グアニジノ、アルキル、炭素環、ヘテロ環又は-U-Vであり；ここで、Uは、-O-、-S-、-S(O)-、 $S(O)_2$ 、-N(R_8)-、-C(O)-、-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(O)-、-SO₂-NR₈-、-NR₈-SO₂-、-NR₈-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-であり、Vは、アルキル、炭素環又はヘテロ環であり；ここでアルキルの一又は複数のCH₂又はCH基は、-O-、-S-、-S(O)-、 $S(O)_2$ 、-N(R_8)-、-C(O)-、-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(O)-、-SO₂-NR₈-、-NR₈-SO₂-、-NR₈-C(O)-NR₈-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で置き換えられていてもよく；アルキル、炭素環及びヘテロ環は、ヒドロキシル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノニトロ、アミジノ、グアニジノ、置換されていてもよい炭素環又は置換されていてもよいヘテロ環で置換されていてもよく；

R_8 は、H、アルキル、炭素環又はヘテロ環であり；ここで該アルキルの一又は複数のCH₂又はCH基は、-O-、-S-、-S(O)-、 $S(O)_2$ 、-N(R_8)又は-C(O)-で置き換えられていてもよく；該アルキル、炭素環及びヘテロ環は、ヒドロキシル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ(=O)、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノニトロ、アミジノ、グアニジノ、置換されていてもよい炭素環又は置換されていてもよいヘテロ環で置換されていてもよい]

を有するIAPタンパク質の新規インヒビター及びその塩及び溶媒和物が提供される。

【0009】

本発明の他の態様では、式Iの化合物と、担体、希釈剤又は賦形剤を含有する組成物が提供される。

本発明の他の態様では、細胞にアポトーシスを誘導させる方法において、式Iの化合物を前記細胞に導入することを含んでなる方法が提供される。

本発明の他の態様では、アポトーシスシグナルに対して細胞の感受性を増加させる方法において、式Iの化合物を前記細胞に導入することを含んでなる方法が提供される。

本発明の他の態様では、カスパーゼタンパク質に対するIAPタンパク質の結合を阻害する方法において、式Iの化合物に前記IAPタンパク質を接触させることを含んでなる方法が提供される。

本発明の他の態様では、哺乳動物における I A P タンパク質の過剰発現に関連した病気又は症状を治療する方法において、有効量の式 I の化合物を前記哺乳動物に投与することを含んでなる方法が提供される。

【0010】

(好ましい実施態様の詳細な記述)

「アシル」とは、R が、H、アルキル、炭素環、ヘテロ環、炭素環置換アルキル又はヘテロ環置換アルキルであり、ここで、アルキル、アルコキシ、炭素環及びヘテロ環がここで定義された通りである式-C(O)-Rにより表されるカルボニル含有置換基を意味する。アシル基には、アルカノイル(例えばアセチル)、アロイル(例えばベンゾイル)、及びヘテロアロイルが含まれる。

【0011】

「アルキル」とは、特定しない限りは、12までの炭素原子を有する、分枝状又は非分枝状で飽和又は不飽和(すなわちアルケニル、アルキニル)の脂肪族炭化水素基を意味する。例えば「アルキルアミノ」等、他の用語の一部として使用される場合、アルキル部分は飽和炭化水素鎖でありうるが、不飽和炭化水素炭素鎖、例えば「アルケニルアミノ」及び「アルキニルアミノ」もまた含む。特定のアルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、2-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、n-ヘプチル、3-ヘプチル、2-メチルヘキシル等である。「低級アルキル」「C₁-C₄アルキル」及び「1~4の炭素原子のアルキル」という用語は同義であって、交換可能に使用され、メチル、エチル、1-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、1-ブチル、sec-ブチル又はt-ブチルを意味する。特定しない限りは、置換アルキル基は、同一でも異なってもよい1、例えば2、3又は4の置換基を有してよい。置換基の例は、特に定めない限りは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、保護されたヒドロキシル、メルカプト、カルボキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミジノ、グアニジノ、尿素、スルホニル、スルフィニル、アミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アミノカルボニル、アシルアミノ、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、炭素環、ヘテロ環である。上述した置換アルキル基の例には、限定されるものではないが；シアノメチル、ニトロメチル、ヒドロキシメチル、トリチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、アミノメチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、アルキルオキシカルボニルメチル、アリルオキシカルボニルアミノメチル、カルバモイルオキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、t-ブトキシメチル、アセトキシメチル、クロロメチル、プロモメチル、ヨードメチル、トリフルオロメチル、6-ヒドロキシヘキシル、2,4-ジクロロ(n-ブチル)、2-アミノ(イソ-プロピル)、2-カルバモイルオキシエチル等が含まれる。またアルキル基は、炭素環基で置換されていてもよい。具体例には、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、及びシクロヘキシルメチル基、並びに対応する-エチル、-プロピル、-ブチル、-ペンチル、-ヘキシル基等が含まれる。置換アルキルには、置換メチル基、例えば、「置換C_n-C_mアルキル」基と同じ置換基で置換メチル基が含まれる。置換メチル基の例には、ヒドロキシメチル、保護されたヒドロキシメチル(例えばテトラヒドロピラニルオキシメチル)、アセトキシメチル、カルバモイルオキシメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、カルボキシメチル、プロモメチル及びヨードメチル等の基が含まれる。

【0012】

「アミジン」は、R がH又はアルキル又はアラルキルである-C(NH)-NHR基を意味する。特定のアミジンは-NH-C(NH)-NH₂基である。

「アミノ」とは、第1級(すなわち-NH₂)、第2級(すなわち-NRH)及び第3級(すなわち-NRR)アミンを意味する。特定の第2級及び第3級アミンはアルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、アラルキルアミン及びジアラルキルアミンであり、アルキルはここで定義された通りで、置換されていてもよいものである。特定の第2級及び第3級アミンは、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イ

10

20

30

40

50

ソプロピルアミン、フェニルアミン、ベンジルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジブロピルアミン及びジイソプロピルアミンである。

ここで使用される場合「アミノ保護基」とは、化合物上の他の官能基に対して反応が行われている間、アミノ基をブロック又は保護するのに通常用いられる基の誘導体を意味する。このような保護基の例には、カルバマート類、アミド類、アルキル及びアリール基、イミン類、並びに除去されて所望のアミン基に再生成することができる多くのN-ヘテロ原子誘導体が含まれる。特定のアミノ保護基はBoc、Fmoc及びCbzである。これらの基のさらなる例は、T. W. Greene及びP. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第2版, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, 第7章; E. Haslam, 「Protective Groups in Organic Chemistry」, J. G. W. McOmie編, Plenum Press, New York, NY, 1973, 第5章, 及びT.W. Greene, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley and Sons, New York, NY, 1981に見出される。「保護されたアミノ」なる用語は、上述したアミノ保護基の一つで置換されたアミノ基を意味する。

【0013】

「アリール」とは、単独で又は他の用語の一部として使用される場合、指定の炭素原子数を有するか、又は数が指定されない場合は、14までの炭素原子を有する、縮合又は非縮合の炭素環式芳香族基を意味する。特定のアリール基は、フェニル、ナフチル、ビフェニル、フェナントレニル、ナフタセニル(naphthaceny)等(Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J.A.編)13版, 表7-2[1985]参照)である。特定のアリールはフェニルである。置換フェニル又は置換アリールとは、特定しない限りは、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル(例えばC₁-C₆アルキル)、アルコキシ(例えばC₁-C₆アルコキシ)、ベンジルオキシ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルボキシメチル、保護されたカルボキシメチル、ヒドロキシメチル、保護されたヒドロキシメチル、アミノメチル、保護されたアミノメチル、トリフルオロメチル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアミノアルキル、アリールスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノアルキル、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又は他の特定された基から選択される1、2、3、4又は5、例えば1-2、1-3又は1-4の置換基で置換されたフェニル基又はアリール基を意味する。これらの置換基における一又は複数のメチン(CH)及び/又はメチレン(CH₂)基は、ついで上述したようなものと同様の基で置換され得る。「置換フェニル」という用語の例には、限定されるものではないが、モノ-又はジ(ハロ)フェニル基、例えば2-クロロフェニル、2-ブromoフェニル、4-クロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-クロロフェニル、3-ブromoフェニル、4-ブromoフェニル、3,4-ジブromoフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル等;モノ-又はジ(ヒドロキシ)フェニル基、例えば4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、2,4-ジヒドロキシフェニル、それらの保護されたヒドロキシ誘導体等;ニトロフェニル基、例えば3-又は4-ニトロフェニル;シアノフェニル基、例えば4-シアノフェニル;モノ-又はジ(低級アルキル)フェニル基、例えば、4-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2-メチルフェニル、4-(イソ-プロピル)フェニル、4-エチルフェニル、3-(n-プロピル)フェニル等;モノ又はジ(アルコキシ)フェニル基、例えば3,4-ジメトキシフェニル、3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3-メトキシ-4-(1-クロロメチル)ベンジルオキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-(イソプロポキシ)フェニル、4-(t-ブトキシ)フェニル、3-エトキシ-4-メトキシフェニル等;3-又は4-トリフルオロメチルフェニル;モノ-又はジカルボキシフェニル又は(保護されたカルボキシ)フェニル基、例えば4-カルボキシフェニル;モノ-又はジ(ヒドロキシメチル)フェニル又は(保護されたヒドロキシメチル)フェニル、例えば3-(保護されたヒドロキシメチル)フェニル又は3,4-ジ(ヒドロキシメチル)フェニル;モノ-又はジ(アミノメチル)フェニル又は(保護されたアミノメチル)フェニル、例えば2-(アミノメチル)フェニル又は2,4-(保護されたアミノメチル)フェニル;あるいはモノ-又はジ(N-(メチルスルホニルアミノ))フェニル、例えば3-(N-

10

20

30

40

50

メチルスルホニルアミノ))フェニルが含まれる。また、「置換フェニル」という用語は、その置換基が異なっている二置換フェニル基、例えば3-メチル-4-ヒドロキシフェニル、3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル、2-メトキシ-4-ブロモフェニル、4-エチル-2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル、2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル等、並びにその置換基が異なっている三置換フェニル基、例えば3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-6-メチルスルホニルアミノ、3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-6-フェニルスルホニルアミノ、及びその置換基が異なっている四置換フェニル基、例えば3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-5-メチル-6-フェニルスルホニルアミノを表す。特定の置換フェニル基には、2-クロロフェニル、2-アミノフェニル、2-ブロモフェニル、3-メトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-ベンジルオキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-エトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3,4-ジエトキシフェニル、3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3-メトキシ-4-(1-クロロメチル)ベンジルオキシフェニル、3-メトキシ-4-(1-クロロメチル)ベンジルオキシ-6-メチルスルホニルアミノフェニル基が含まれる。縮合アリール環はまた、置換アルキル基と同様の方式において、ここで特定した任意の、例えば1、2又は3の置換基で置換されていてもよい。

【0014】

「カルボシクリル(carbocyclyl)」、「カルボサイクリック(carbocyclic)」、「炭素環(carbocycle)」及び「カルボシクロ(carbocyclo)」は、単独で及びカルボシクロアルキル基のような複合基中の一部として使用される場合には、飽和又は不飽和で芳香族又は非芳香族であってよい、3～14の炭素原子、例えば3～7の炭素原子を有する単環式、二環式、又は三環式の脂肪族環を称する。特定の飽和したカルボサイクリック基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシル基である。特定の飽和した炭素環はシクロプロピルである。他の特定の飽和した炭素環はシクロヘキシルである。特定の不飽和炭素環は、芳香族、例えば上述したアリール基、特にフェニル基である。「置換カルボシクリル」、「炭素環」及び「カルボシクロ」なる用語は、「置換アルキル」基と同様の置換基により置換された基を意味する。

【0015】

ここで使用される場合「カルボキシ保護基」とは、化合物上の他の官能基に対して反応が行われている間、カルボン酸基をブロック又は保護するのに通常用いられるカルボン酸基のエステル誘導体の一つを意味する。そのようなカルボン酸保護基の例には、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、2,4-ジメトキシベンジル、2,4,6-トリメトキシベンジル、2,4,6-トリメチルベンジル、ペンタメチルベンジル、3,4-メチレンジオキシベンジル、ベンズヒドリル、4,4'-ジメトキシベンズヒドリル、2,2',4,4'-テトラメトキシベンズヒドリル、アルキル、例えばt-ブチル又はt-アミル、トリチル、4-メトキシトリチル、4,4'-ジメトキシトリチル、4,4',4"-トリメチトキシトリチル、2-フェニルプロプ-2-イル、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、フェナシル、2,2,2-トリクロロエチル、ベータ-(トリメチルシリル)エチル、ベータ-(ジ(n-ブチル)メチルシリル)エチル、p-トルエンスルホニルエチル、4-ニトロベンジルスルホニルエチル、アリル、シンナミル、1-(トリメチルシリルメチル)プロプ-1-エン-3-イル等の部分が含まれる。誘導体化カルボン酸が、分子の他の位置に対する引き続く反応の条件に対して安定であり、適当な時点で分子の残りの部分を分裂させることなく除去できる限り、用いられるカルボキシ保護基の種は重要ではない。特に、カルボキシ保護された分子を強い求核塩基、例えば水酸化リチウム又はNaOH、又はLiAlH₄等の高活性化金属水素化物を用いる還元条件を施さないことが重要である。(このような過酷な除去条件は、下記に検討するアミノ保護基及びヒドロキシ保護基を除去する際でもまた避けるべきである。)特定のカルボン酸保護基は、アルキル(例えば、メチル、エチル、t-ブチル)、アリル、ベンジル及びp-ニトロベンジル基である。セファロスポリン、ペニシリン及びペプチド分野で使用されるのと同様のカルボキシ保護基も、カルボキシ基置換基の保護に使用できる。これらの基のさらなる例は、T. W. Greene及びP. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第2版, John Wiley & Sons

10

20

30

40

50

, Inc., New York, N.Y., 1991, 第5章; E. Haslam, 「Protective Groups in Organic Chemistry」, J.G.W. McOmie編, Plenum Press, New York, N.Y., 1973, 第5章, 及びT.W. Greene, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley and Sons, New York, NY, 1981, 第5章に見出される。「保護されたカルボキシ」なる用語は、上述したカルボキシ保護基の一つで置換されたカルボキシ基を意味する。

【0016】

「グアニジン」とは、RがH又はアルキル又はアラルキルである-NH-C(NH)-NHR基を意味する。特定のグアニジンは-NH-C(NH)-NH₂基である。

【0017】

ここで使用される場合「ヒドロキシ保護基」とは、化合物上の他の官能基に対して反応が行われている間、ヒドロキシ基をブロック又は保護するのに通常用いられるヒドロキシ基の誘導体を称する。このような保護基の例には、テトラヒドロピラニルオキシ、ベンゾイル、アセトキシ、カルバモイルオキシ、ベンジル、及びシリルエーテル(例えば、TBS、TBDPS)基が含まれる。これらの基のさらなる例は、T.W. Greene及びP.G.M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」、第2版, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, 第2-3章; E. Haslam, 「Protective Groups in Organic Chemistry」, J.G.W. McOmie編, Plenum Press, New York, NY, 1973, 第5章、及びT.W. Greene, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley & Sons, New York, NY, 1981に見出される。「保護されたヒドロキシ」なる用語は、上述したヒドロキシ保護基の一つで置換されたヒドロキシ基を意味する。

【0018】

「ヘテロサイクリック基(heterocyclic group)」、「ヘテロサイクリック(heterocyclic)」、「ヘテロ環(heterocycle)」、「ヘテロシクリル(heterocyclyl)」又は「ヘテロシクロ(heterocyclo)」は、単独で及びヘテロシクロアルキル基のような複合基中の一部として使用される場合には、交換可能に使用され、一般に5～約14の環状原子の、指定の原子数を有する任意の単環式、二環式又は三環式の飽和又は不飽和の芳香族(ヘテロアリール)又は非芳香族環を意味し、ここで環状原子は炭素及び少なくとも一のヘテロ原子(窒素、硫黄又は酸素)、例えば1～4のヘテロ原子である。典型的には、5員環は0～2の二重結合を有し、6員又は7員環は0～3の二重結合を有し、窒素又は硫黄ヘテロ原子は場合によっては酸化されていてもよく(例えばSO、SO₂)、任意の窒素ヘテロ原子は場合によっては第4級化されていてもよい。特定の非芳香族ヘテロ環は、モルホリニル(モルホリノ)、ピロリジニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、2,3-ジヒドロフラニル、2H-ピラニル、テトラヒドロピラニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチエタニル、アジリジニル、アゼチジニル、1-メチル-2-ピロリル、ピペラジニル及びピペリジニルである。「ヘテロシクロアルキル」基は、上述したようなアルキル基に共有結合した上述したようなヘテロ環基である。硫黄又は酸素原子と1～3の窒素原子を有する特定の5員ヘテロ環は、チアゾリル、特にチアゾル-2-イル及びチアゾル-2-イル-N-オキシド、チアジアゾリル、特に1,3,4-チアジアゾル-5-イル及び1,2,4-チアジアゾル-5-イル、オキサゾリル、例えばオキサゾル-2-イル、及びオキサジアゾリル、例えば1,3,4-オキサジアゾル-5-イル、及び1,2,4-オキサジアゾル-5-イルである。2～4の窒素原子を有する特定の5員環ヘテロ環には、イミダゾリル、好ましくはイミダゾル-2-イル; トリアゾリル、好ましくは1,3,4-トリアゾル-5-イル; 1,2,3-トリアゾル-5-イル、1,2,4-トリアゾル-5-イル、及びテトラゾリル、例えば1H-テトラゾル-5-イルが含まれる。特定のベンゾ縮合した5員ヘテロ環は、ベンズオキサゾル-2-イル、ベンズチアゾル-2-イル及びベンズイミダゾル-2-イルである。特定の6員ヘテロ環は1～3の窒素原子と場合によっては硫黄又は酸素原子を有し、例えばピリジル、特にピリド-2-イル、ピリド-3-イル、及びピリド-4-イル; ピリミジル、例えばピリミド-2-イル及びピリミド-4-イル; トリアジニル、例えば1,3,4-トリアジン-2-イル、及び1,3,5-トリアジン-4-イル; ピリダジニル、特にピリダジン-3-イル、及びピラジニルである。ピリジン-N-オキシド類、及びピリダジン-N-オキシド類、

及びピリジル、ピリミド-2-イル、ピリミド-4-イル、ピリダジニル、及び1,3,4-トリアジン-2-イル基が特定の基である。「置換されていてもよいヘテロ環」のための置換基、例えば先に検討した5員及び6員環系のさらなる例は、W. Druckheimer等の米国特許第4278793号に見出すことができる。特定の実施態様では、このような置換されていてもよいヘテロ環基は、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミジノ及びグアニジノで置換されている。

【0019】

「ヘテロアリール」とは、単独で及びヘテロアラルキル基等の複合基中の一部として使用される場合、指定された原子数を有する任意の単環式、二環式又は三環式の芳香族環系を意味し、ここで少なくとも一の環は、窒素、酸素及び硫黄の群から選択される1~4のヘテロ原子を有する5員、6員又は7員環であり、特定の実施態様では、少なくとも一のヘテロ原子は窒素である(Lang's Handbook of Chemistry, 上掲)。上述した任意のヘテロアリール環がベンゼン環に縮合している任意の二環式の基も定義に含まれる。特定のヘテロアリールには、窒素又は酸素ヘテロ原子が導入されている。次の環系：チエニル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、チアジニル、オキサジニル、トリアジニル、チアジアジニル、オキサジアジニル、ジチアジニル、ジオキサジニル、オキサチアジニル、テトラジニル、チアトリアジニル、オキサトリアジニル、ジチアジアジニル、イミダゾリニル、ジヒドロピリミジル、テトラヒドロピリミジル、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニル及びプリニル、並びにベンゾ縮合誘導体、例えばベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル及びインドリルが、「ヘテロアリール」という用語で示される(置換又は未置換の)ヘテロアリール基の例である。特定の「ヘテロアリール」は；1,3-チアゾル-2-イル、4-(カルボキシメチル)-5-メチル-1,3-チアゾル-2-イル、4-(カルボキシメチル)-5-メチル-1,3-チアゾル-2-イルのナトリウム塩、1,2,4-チアジアゾル-5-イル、3-メチル-1,2,4-チアジアゾル-5-イル、1,3,4-トリアゾル-5-イル、2-メチル-1,3,4-トリアゾル-5-イル、2-ヒドロキシ-1,3,4-トリアゾル-5-イル、2-カルボキシ-4-メチル-1,3,4-トリアゾル-5-イルのナトリウム塩、2-カルボキシ-4-メチル-1,3,4-トリアゾル-5-イル、1,3-オキサゾル-2-イル、1,3,4-オキサジアゾル-5-イル、2-メチル-1,3,4-オキサジアゾル-5-イル、2-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾル-5-イル、1,2,4-オキサジアゾル-5-イル、1,3,4-チアジアゾル-5-イル、2-チオール-1,3,4-チアジアゾル-5-イル、2-(メチルチオ)-1,3,4-チアジアゾル-5-イル、2-アミノ-1,3,4-チアジアゾル-5-イル、1H-テトラゾル-5-イル、1-メチル-1H-テトラゾル-5-イル、1-(1-(ジメチルアミノ)エト-2-イル)-1H-テトラゾル-5-イル、1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾル-5-イル、1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾル-5-イルのナトリウム塩、1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾル-5-イル、1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾル-5-イルのナトリウム塩、2-メチル-1H-テトラゾル-5-イル、1,2,3-トリアゾル-5-イル、1-メチル-1,2,3-トリアゾル-5-イル、2-メチル-1,2,3-トリアゾル-5-イル、4-メチル-1,2,3-トリアゾル-5-イル、ピリド-2-イル-N-オキシド、6-メトキシ-2-(n-オキシド)-ピリダズ-3-イル、6-ヒドロキシピリダズ-3-イル、1-メチルピリド-2-イル、1-メチルピリド-4-イル、2-ヒドロキシピリミド-4-イル、1,4,5,6-テトラヒドロ-5,6-ジオキソ-4-メチル-アス-トリアジン-3-イル、1,4,5,6-テトラヒドロ-4-(ホルミルメチル)-5,6-ジオキソ-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イルのナトリウム塩、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒ

10

20

30

40

50

ドロ-5-オキソ-6-メトキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-2,6-ジメチル-アス-トリアジン-3-イル、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イル及び8-アミノテトラゾロ[1,5-b]-ピリダジン-6-イルである。「ヘテロアリアル」の他の基には：4-(カルボキシメチル)-5-メチル-1,3-チアゾル-2-イル、4-(カルボキシメチル)-5-メチル-1,3-チアゾル-2-イルのナトリウム塩、1,3,4-トリアゾル-5-イル、2-メチル-1,3,4-トリアゾル-5-イル、1H-テトラゾル-5-イル、1-メチル-1H-テトラゾル-5-イル、1-(1-(ジメチルアミノ)エト-2-イル)-1H-テトラゾル-5-イル、1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾル-5-イル、1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾル-5-イルのナトリウム塩、1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾル-5-イル、1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾル-5-イルのナトリウム塩、1,2,3-トリアゾル-5-イル、1,4,5,6-テトラヒドロ-5,6-ジオキソ-4-メチル-アス-トリアジン-3-イル、1,4,5,6-テトラヒドロ-4-(2-ホルミルメチル)-5,6-ジオキソ-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イルのナトリウム塩、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イル、及び8-アミノテトラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イルが含まれる。ヘテロアリアル基は、ヘテロ環で記載したように置換されていてもよい。

【0020】

「インヒビター」とは、カスパーゼタンパク質へのIAPタンパク質の結合を低減又は防止し、もしくはIAPタンパク質によるアポトーシスの阻害を低減又は防止する化合物を意味する。また「インヒビター」は、カスパーゼとX-IAPの結合相互作用又はSMACとML-IAPの結合相互作用を防止する化合物を意味する。

【0021】

特定しない限りは、「置換されていてもよい」とは、基が、その基について列挙された一又は複数(例えば0、1、2、3又は4)の置換基で置換されていてもよいことを意味し、該置換基は同一でも異なってもよい。一実施態様では、置換されていてもよい基は1の置換基を有している。他の実施態様では、置換されていてもよい基は2の置換基を有している。他の実施態様では、置換されていてもよい基は3の置換基を有している。

【0022】

「製薬的に許容可能な塩」には、酸及び塩基との付加塩の双方が含まれる。「製薬的に許容可能な酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的効能と性質とを保持し、生物学的に又は他の形で所望されないものではない塩を意味するもので、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸等を用いて形成され、有機酸は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等の有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、アリアル脂肪族(araliphatic)、ヘテロ環、カルボキシル及びスルホンクラスのものから選択され得る。

【0023】

「製薬的に許容可能な塩基付加塩」には、無機塩基、例えばナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩等から誘導されるものが含まれる。特定の塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウムの塩である。製薬的に許容可能な無毒の有機塩基から誘導される塩には、第1級、第2級及び第3級アミン、自然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン(hydrabamine)

)、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペリジン(piperizine)、ピペリジン(piperidine)、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂等が含まれる。特定の無毒の有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン及びカフェインである。

【0024】

「スルホニル」とは、Rがアルキル、炭素環、ヘテロ環、カルボシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルである、 $-SO_2-R$ 基を意味する。特定のスルホニル基は、アルキルスルホニル(すなわち $-SO_2$ -アルキル)、例えばメチルスルホニル；アリールスルホニル、例えばフェニルスルホニル；アラキルスルホニル、例えばベンジルスルホニルである。

10

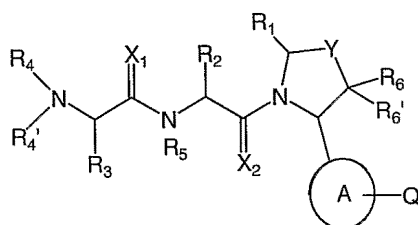
【0025】

ここで使用される場合、「及びその塩及び溶媒和物」なる表現は、本発明の化合物が塩及び溶媒和物の形態の一方又は混合物に存在し得ることを意味する。例えば、本発明の化合物は、一つの特定の塩又は溶媒和物の形態で実質的に純粋なものであってもよいし、又は2又はそれ以上の塩又は溶媒和物の形態の混合物であってもよい。

【0026】

本発明は、次の一般式 I :

【化2】



I

20

[上式中、A、Q、 X_1 、 X_2 、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_6 及び R_6' はここで記載したものである]

を有する新規化合物を提供する。

30

【0027】

環Aは、基Qで置換され、一又は複数の R_7 (環の炭素原子で置換)及び一又は複数の R_8 (環の窒素で置換)でさらに置換されていてもよい、1~4のヘテロ原子N、O又はSが導入された5員の芳香族ヘテロ環である。

【0028】

それぞれの場合において R_7 は独立して、H、シアノ、ヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、ニトロ、カルボキシル、アミノ、グアニジノ、アルキル、炭素環、ヘテロ環又は-U-Vであり；ここで、Uは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR_8-$ 、 $-NR_8-SO_2-$ 、 $-NR_8-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-$ 、 $-C(O)-O-$ 又は $-O-C(O)-$ であり、Vは、アルキル、炭素環又はヘテロ環であり；ここでアルキルの一又は複数の CH_2 又はCH基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR_8-$ 、 $-NR_8-SO_2-$ 、 $-NR_8-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-$ 、 $-C(O)-O-$ 又は $-O-C(O)-$ で置き換えられていてもよく；アルキル、炭素環及びヘテロ環は、ヒドロキシル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミノ、グアニジノ、置換されていてもよい炭素環又は置換されていてもよいヘテロ環で置換されていてもよい。「置換されていてもよい炭素環」及び「置換されていてもよいヘテロ環」の置換基は、ここで記載したものである。特定の実施態様において、このような炭素環及びヘテロ環基は、ヒドロキシル、アルキル

40

50

、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミジノ及びグアニジノで置換されている。一実施態様では、 R_7 は、H、ハロゲン、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキルである。

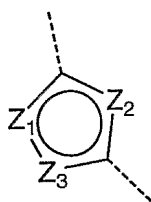
【0029】

R_8 は、H、アルキル、炭素環又はヘテロ環であり；ここで該アルキルの一又は複数の CH_2 又は CH 基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2$ 、 $-N(R_8)$ 又は $-C(O)-$ で置き換えられていてもよく；該アルキル、炭素環及びヘテロ環は、ヒドロキシル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ(=O)、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノニトロ、アミジノ、グアニジノ、置換されていてもよい炭素環又は置換されていてもよいヘテロ環で置換されていてもよい。「置換されていてもよい炭素環」及び「置換されていてもよいヘテロ環」の置換基は、ここで記載したものである。特定の実施態様において、このような炭素環及びヘテロ環基は、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミジノ及びグアニジノで置換されている。特定の実施態様では、 R_8 は、H、アルキル又はアシルである。一実施態様において、 R_8 はメチルである。他の実施態様では、 R_8 はアセチルである。特定の実施態様において、 R_8 はHである。一実施態様では、 R_7 は、H、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル又はアラキルである。特定の実施態様では、 R_7 はハロゲン、例えばCl又はFである。特定の実施態様では、 R_7 はHである。 R_7 及び R_8 について定義された置換基、並びに全ての他の可変基は、許容される原子価に依存する。

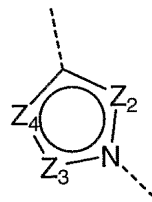
【0030】

特定の実施態様では、環Aは次の一般式II I：

【化3】



II



II'

を有する。上式において、 Z_1 は NR_8 、O又はSであり； Z_2 、 Z_3 及び Z_4 はそれぞれ独立して、N又は CR_7 である。基Qは Z_2 と Z_3 の間の環メンバーにて、式II及びII'の環Aに結合している。特定の実施態様では、 Z_1 はSである。特定の実施態様では、 Z_1 はOである。他の特定の実施態様では、 Z_1 は NR_8 であり、 R_8 はここで記載したものである。特定の実施態様では、 Z_1 は NR_8 であり、 R_8 はHである。他の特定の実施態様では、 Z_1 は NR_8 であり、 R_8 はMeである。他の実施態様では、 Z_1 はO又はSであり、 Z_2 はNであり、 Z_3 はN又は CR_7 である。特定の実施態様では、 Z_1 はSであり、 Z_2 はNであり、 Z_3 は CR_7 である。特定の実施態様では、 Z_1 はSであり、 Z_2 はNであり、 Z_3 はCHである。

【0031】

特定の実施態様では、環Aは次の式II a - II c c：

10

10

Pe

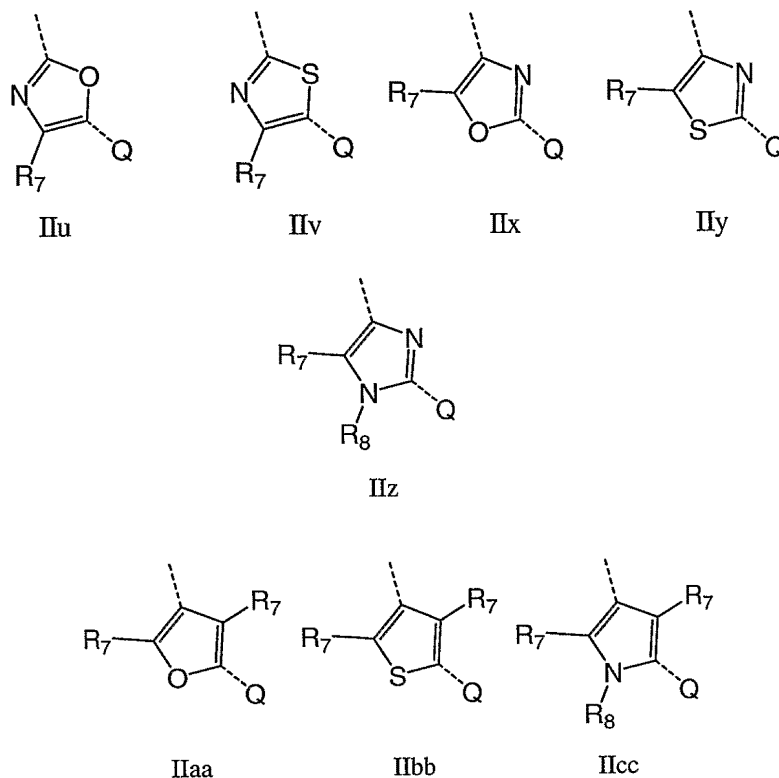
III

III

IIp

$$\mathbb{I}t$$

40



からなる群から選択される芳香族ヘテロ環であり、ここで、 R_7 及び R_8 はここで定義した通りである。Q は環 A の一部ではなく、位置を示す目的のために示されている。特定の実施態様では、環 A は基 II a - II z の任意の一つであり、ここで R_8 は H であり、 R_7 は H、Cl、又はヒドロキシプロピニルである。他の特定の実施態様では、環 A は基 II a - II z の任意の一つであり、ここで R_7 及び R_8 は双方とも H である。他の実施態様では、環 A は II g である。他の実施態様では、環 A は II g であり、 R_7 は H である。

【 0 0 3 2 】

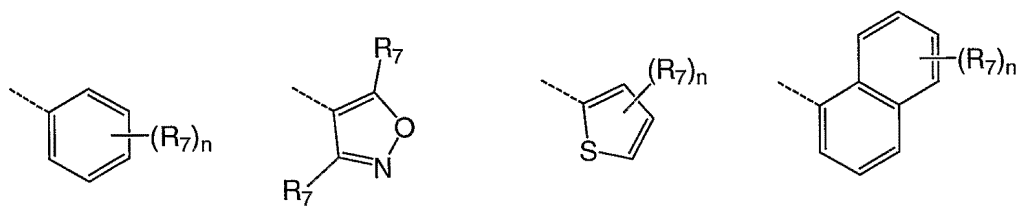
Q は、H、アルキル、炭素環、ヘテロ環であり；ここでアルキルの一又は複数の CH_2 又は CH 基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR_8-$ 、 $-NR_8-SO_2-$ 、 $-NR_8-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-$ 、 $-C(O)-O-$ 又は $-O-C(O)-$ で置き換えられていてもよく；次のアルキル、炭素環及びヘテロ環の任意のものは、一又は複数のヒドロキシル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノニトロ、アミジノ、グアニジノ、置換されていてもよい炭素環又は置換されていてもよいヘテロ環で置換されていてもよい。「置換されていてもよい炭素環」及び「置換されていてもよいヘテロ環」の置換基は、ここで記載したものである。特定の実施態様では、このような炭素環及びヘテロ環基は、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミジノ及びグアニジノで置換されている。特定の実施態様では、Q は、ハロゲン、アミノ、オキソ、アルキル、炭素環又はヘテロ環で置換されていてもよい炭素環又はヘテロ環であり；ここでアルキルの一又は複数の CH_2 又は CH 基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR_8-$ 、 $-NR_8-SO_2-$ 、 $-NR_8-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-$ 、 $-C(O)-O-$ 又は $-O-C(O)-$ で置き換えられていてもよく；該アルキル、炭素環及びヘテロ環は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルキルチオ、アシルオキシ、アシルオキシアルコキシ、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アルキルスルフィニル、及びアルキルスルフィニ

ルアルキルで置換されていてもよい。

【 0 0 3 3 】

特定の実施態様では、Q は次の式 I I I a - I I I s :

【 化 5 】

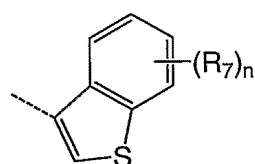


IIIa

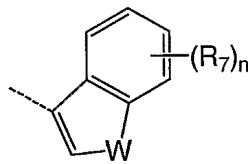
IIIb

IIIc

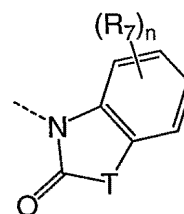
IIId



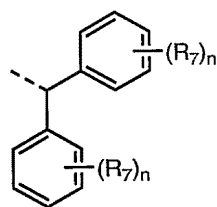
IIIe



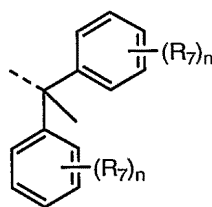
IIIf



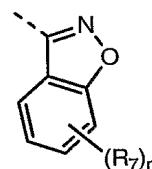
IIIg



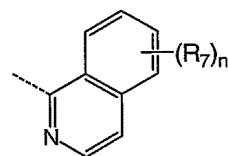
IIIh



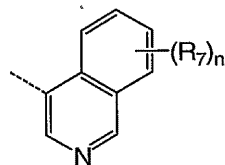
IIIi



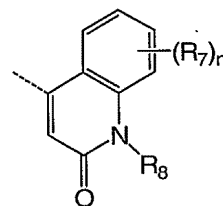
IIIj



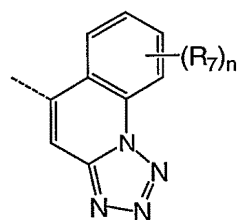
IIIk



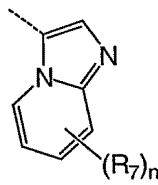
IIIl



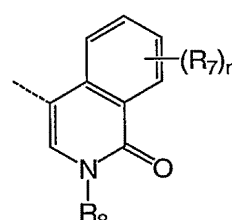
IIIm



III n



III o



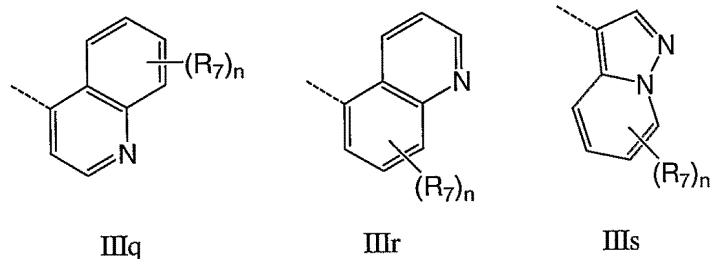
III p

10

20

30

40



からなる群から選択される炭素環又はヘテロ環である。上式において、 n は1 - 4、例えば1 - 3、例えば1 - 2、例えば1であり； T はO、S、 NR_8 又は CR_7R_7 であり； W はO、 NR_8 又は CR_7R_7 であり； R_7 及び R_8 はここで定義した通りである。特定の実施態様では、 Q はIIIa - IIIiの任意の一つであり、ここで R_8 はHであり、 R_7 は、H、F、Cl、Me、メトキシ、ヒドロキシエトキシ、メトキシエトキシ、アセトキシエトキシ、メチルスルホニル、メチルスルホニルメチル、フェニル及びモルホリン-4-イルからなる群から選択される。他の特定の実施態様では、 Q はIII dである。特定の実施態様では、 Q は、4-位が R_7 で置換されたIII dである。他の特定の実施態様では、 Q は、5位が R_7 で置換されたIII dである。

【0034】

X_1 及び X_2 はそれぞれ独立して、O又はSである。特定の実施態様では、 X_1 及び X_2 は双方ともOである。他の特定の実施態様では、 X_1 及び X_2 は双方ともSである。他の特定の実施態様では、 X_1 はSであり、 X_2 はOである。他の特定の実施態様では、 X_1 はOであり、 X_2 はSである。

【0035】

Y は、結合、 $(CR_7R_7)_n$ 、O又はSであり；ここで、 n は1又は2であり、 R_7 は、H、ハロゲン、アルキル、アリール、アラルキル、アミノ、アリールアミノ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ又はアラルキルオキシである。特定の実施態様において、 Y は $(CHR_7)_n$ 、O又はSであり；ここで n は1又は2であり、 R_7 はH、ハロゲン、アルキル、アリール、アラルキル、アミノ、アリールアミノ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ又はアラルキルオキシである。特定の実施態様では、 Y は CH_2 である。特定の実施態様では、 n は1である。特定の実施態様では、 Y は結合である。特定の実施態様では、 n は1であり、 Y は CHR_7 であり、ここで R_7 はアラルキルオキシ、例えばベンジルオキシである。特定の実施態様では、 n は1であり、 Y は CHR_7 であり、ここで R_7 はFである。特定の実施態様では、 n は1であり、 Y は CHR_7 であり、ここで R_7 はアラルキルアミノ、例えばベンジルアミノである。他の特定の実施態様では、 Y はOである。他の特定の実施態様では、 Y はSである。

【0036】

R_1 はHであるか、又は R_1 及び R_2 は共同して、5 - 8員環を形成する。特定の実施態様では、 R_1 はHである。特定の実施態様では、 R_1 及び R_2 は共同して、6員環を形成する。特定の実施態様では、 R_1 及び R_2 は共同して、7員環を形成する。他の特定の実施態様では、 R_1 及び R_2 は共同して、8員環を形成する。他の特定の実施態様では、 R_1 及び R_2 は共同して、7員環を形成し、 Y はSである。他の特定の実施態様では、 R_1 はHであり、 Y は CH_2 である。他の特定の実施態様では、 R_1 はHであり、 Y はSである。他の特定の実施態様では、 R_1 はHであり、 Y はOである。

【0037】

R_2 は、それぞれ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオン、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、スルホニル、アミノ及びニトロで置換されていてもよい、アルキル、炭素環、カルボシクリルアルキル、ヘテロ環又はヘテロシクリルアルキルである。特定の実施態様では、 R_2 は、それぞれ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、メルカプト、チオン、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、

アルコキシ、アルキルチオ、スルホニル、アミノ及びニトロで置換されていてもよい、アルキル、炭素環、カルボシクリルアルキル、ヘテロ環又はヘテロシクリルアルキルである。一実施態様では、 R_2 は、それぞれ、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、アルコキシ、アミノ及びニトロで置換されていてもよい、アルキル、炭素環、カルボシクリルアルキル、ヘテロ環又はヘテロシクリルアルキルである。特定の実施態様において、 R_2 は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロ環又はヘテロシクリルアルキルである。特定の実施態様では、 R_2 はアルキル、シクロアルキル又はヘテロ環である。特定の実施態様では、 R_2 は、*t*-ブチル、イソプロピル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラン-4-イル、*N*-メチルスルホニルペリジン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-4-イル(*S*は酸化形態 SO 又は SO_2 である)、シクロヘキサン-4-オン、4-ヒドロキシシクロヘキサン、4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキサン、1-メチル-テトラヒドロピラン-4-イル、2-ヒドロキシプロプ-2-イル、ブト-2-イル、フェニル及び1-ヒドロキシエト-1-イルからなる群から選択される。本発明の一実施態様では、 R_2 は、*t*-ブチル、イソプロピル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル又はテトラヒドロピラン-4-イルである。特定の実施態様では、 R_2 はフェニルである。特定の実施態様では、 R_2 はシクロヘキシルである。他の実施態様では、 R_2 はテトラヒドロピラン-4-イルである。他の特定の実施態様では、 R_2 はイソプロピル(すなわち、パリンアミノ酸側鎖)である。他の特定の実施態様では、 R_2 は*t*-ブチルである。特定の実施態様では、 R_2 は、それを含むアミノ酸又はアミノ酸類似体が*L*-立体配置になるように配向している。

【0038】

R_3 は、ハロゲン又はヒドロキシルで置換されていてもよいアルキル又はHであり；又は R_3 及び R_4 は共同して、3 - 6 のヘテロ環を形成する。一実施態様では、 R_3 はH又はアルキルであり；又は R_3 及び R_4 は共同して、3 - 6 のヘテロ環を形成する。一実施態様では、 R_3 はH、又はメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルである。特定の実施態様では、 R_3 はH又はメチルである。他の特定の実施態様では、 R_3 はメチルである。他の特定の実施態様では、 R_3 はエチルである。特定の実施態様では、 R_3 はフルオロメチルである。特定の実施態様では、 R_3 はヒドロキシエチルである。他の実施態様では、 R_3 は、それが含むアミノ酸又はアミノ酸類似体が*L*-立体配置になるように配向している。特定の実施態様では、 R_3 及び R_4 は共同して、それらが依存する原子と共に、3 - 6 のヘテロ環を形成する。特定の実施態様では、 R_3 及び R_4 は共同してアゼチジン環を形成する。特定の実施態様では、 R_3 及び R_4 は共同してピロリジン環を形成する。

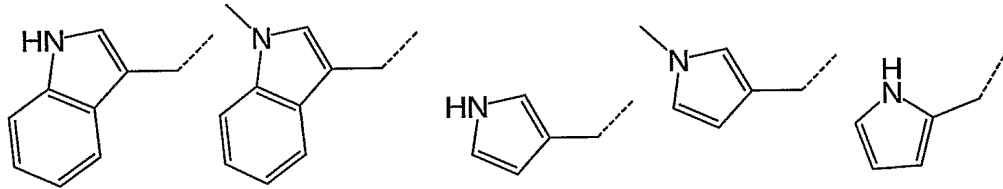
R_3' はHであり、又は R_3 及び R_3' は共同して3 - 6 の炭素環を形成する。一実施態様では、 R_3' はHである。他の実施態様では、 R_3 及び R_3' は3 - 6 の炭素環、例えばシクロプロピル環を形成する。特定の実施態様では、 R_3 及び R_3' は双方ともメチルである。

【0039】

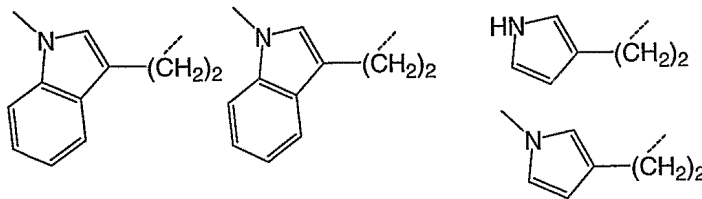
R_4 及び R_4' は独立して、H、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、炭素環、カルボシクロアルキル、カルボシクロアルキルオキシ、カルボシクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロ環、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ又はヘテロシクロアルキルオキシカルボニルであり；ここでそれぞれアルキル、カルボシクロアルキル、カルボシクロアルキルオキシ、カルボシクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロ環、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ及びヘテロシクロアルキルオキシカルボニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、アルコキシ、アミノ、イミノ及びニトロで置換されていてもよく；又は R_4 及び R_4' は共同してヘテロ環を形成する。一実施態様では、 R_4 及び R_4' は独立して、H、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、ここでそれぞれアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、アルコキシ、ア

ミノ及びニトロで置換されていてもよく；又は R_4 及び R_4' は共同して、ヘテロ環を形成する。特定の実施態様では、 R_4 及び R_4' は共同して、ヘテロ環、例えばアゼチジン環又はピロリジン環を形成する。特定の実施態様では、 R_4 及び R_4' は双方ともHである。他の特定の実施態様では、 R_4 はメチルであり、 R_4' はHである。特定の実施態様では、 R_4 及び R_4' の一方はヒドロキシル(OH)であり、他方はHである。他の実施態様では、 R_4 及び R_4' の一方はアミノ、例えば NH_2 、 $NHMe$ 及び $NHEt$ であり、他方はHである。特定の実施態様では、 R_4' はHであり、 R_4 はH、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである。特定の実施態様では、 R_4 は、次の式：

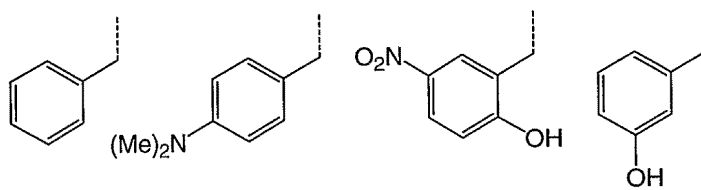
【化6】



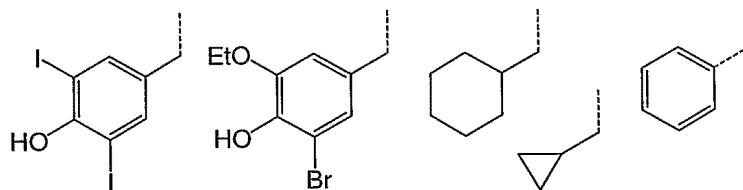
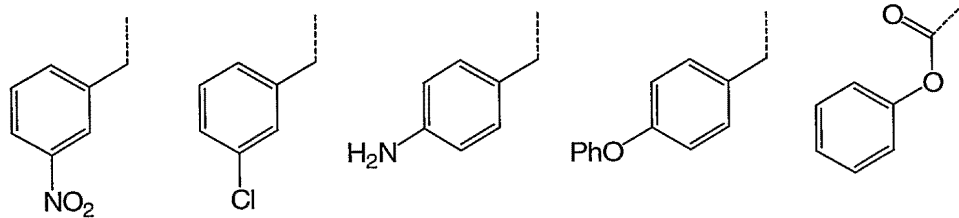
10



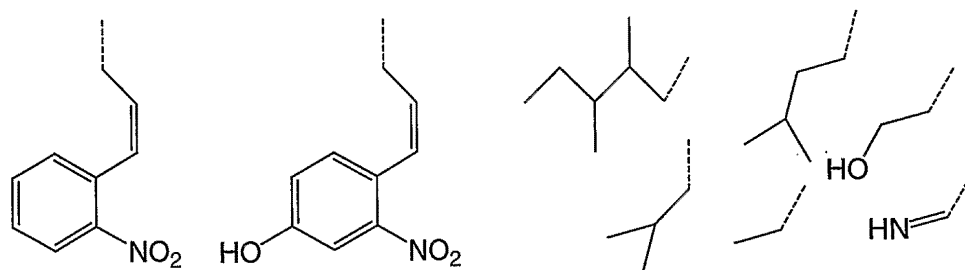
20



30



40



からなる群から選択される基である。

【 0 0 4 0 】

R_5 は H 又はアルキルである。特定の実施態様では、 R_5 は H 又はメチルである。特定の実施態様では、 R_5 は H である。他の特定の実施態様では、 R_5 はメチルである。

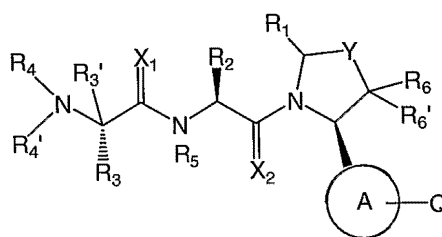
【 0 0 4 1 】

R_6 及び R_6' はそれぞれ独立して、H、アルキル、アリール又はアラルキルである。特定の実施態様では、 R_6 はアルキル、例えばメチルである。他の特定の実施態様では、 R_6 はアリール、例えばフェニルである。他の特定の実施態様では、 R_6 はアラルキル、例えばベンジルである。特定の実施態様では、 R_6 及び R_6' は同一、例えば双方ともメチル等のアルキルである。他の特定の実施態様では、 R_6 はメチルであり、 R_6' は H である。他の実施態様では、 R_6 及び R_6' は双方とも H である。

【 0 0 4 2 】

本発明の化合物は一又は複数の不斉炭素原子を含む。従って、化合物はジアステレオマー、エナンチオマー又はそれらの混合物として存在し得る。化合物の合成は、出発物質又は中間体として、ラセミ化合物、ジアステレオマー又はエナンチオマーを使用することができる。ジアステレオマー化合物はクロマトグラフィー又は結晶化法により分離することができる。同様に、エナンチオマー混合物は、同技術又は当該分野で知られている他の技術を使用して分離することができる。各不斉炭素原子は R 又は S 配置に存在し、これらの配置の双方が本発明の範囲内である。特定の実施態様では、本発明の化合物は、次の式 I' :

【化 7】



I'

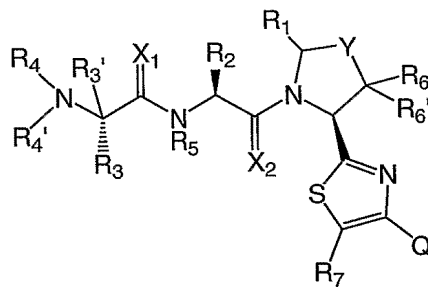
[上式中、A、Q、 X_1 、 X_2 、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_6 及び R_6' はここで記載したものである]

の立体化学的配置を有する。

【 0 0 4 3 】

一実施態様では、本発明の化合物は、次の一般式 I V :

【化 8】



IV

10

を有し、ここで、Q、 X_1 、 X_2 、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_6 、 R_6' 及び R_7 は、ここで記載した通りである。特定の実施態様では、Qは、一又は複数のヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミジノ、グアニジノ、置換されていてもよい炭素環又は置換されていてもよいヘテロ環で置換されていてもよい炭素環又はヘテロ環であり、ここで該アルキルの一又は複数の CH_2 又はCH基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR_8-$ 、 $-NR_8-SO_2-$ 、 $-NR_8-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-$ 、 $-C(O)-O-$ 又は $-O-C(O)-$ で置き換えられていてもよい。特定の実施態様では、Qは、一又は複数のヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミジノ、グアニジノ、置換されていてもよい炭素環又は置換されていてもよいヘテロ環で置換されていてもよいアリール又はヘテロアリールであり、ここで該アルキルの一又は複数の CH_2 又はCH基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR_8-$ 、 $-NR_8-SO_2-$ 、 $-NR_8-C(O)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(NH)-$ 、 $-C(O)-O-$ 又は $-O-C(O)-$ で置き換えられていてもよい。特定の実施態様では、Qは、一又は複数のヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、カルボキシル、アシル、ハロ置換アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミジノ、グアニジノで置換されていてもよいアリール又はヘテロアリールである。特定の実施態様では、Qは、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノで置換されていてもよいアリール又はヘテロアリールである。一実施態様では、QはIIIIaないしIIIIsであり、 R_7 、 R_8 及びnはここで記載したものである。特定の実施態様では、QはIIIIqである。特定の実施態様では、QはIIII dである。特定の実施態様では、Qは、IIIIb、IIIIc、IIIIe、IIII f、IIII j、IIII k、IIII l、IIII n、IIII o、IIII q、IIII r又はIIII sである。

20

30

【0044】

一実施態様では、本発明の化合物が一般式IVを有する場合、 R_1 はHである。一実施態様では、本発明の化合物が一般式IVを有する場合、 R_2 は、それぞれハロゲン、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルキル、アルコキシ、アミノ及びニトロで置換されていてもよいアルキル、炭素環、カルボシクリルアルキル、ヘテロ環又はヘテロシクリルアルキルである。一実施態様では、本発明の化合物が一般式IVを有する場合、 R_3 はH、又はメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルである。一実施態様では、本発明の化合物が一般式IVを有する場合、 R_4 はメチルであり、 R_4' はHである。一実施態様では、本発明の化合物が一般式IVを有する場合、 R_5 はHである。一実施態様では、本発明の化合物が一般式IVを有する場合、 R_6 及び R_6' は双方ともHである。一実施態様では、本発明の化合物が一般式IVを有する場合、 R_7 は、H、ハロゲン、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキルである。一実施態様では、本発明の化合物が一般式IVを有する場合、 X_1 及び X_2 は双方ともOである。一実施態様では

40

50

、本発明の化合物が一般式 I V を有する場合、Y は C H_2 である。

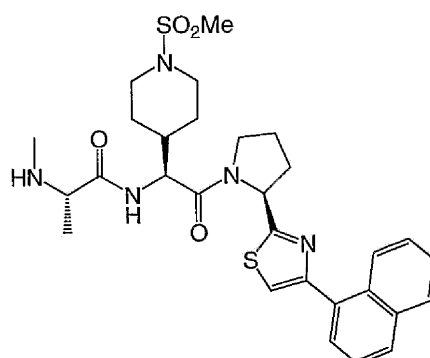
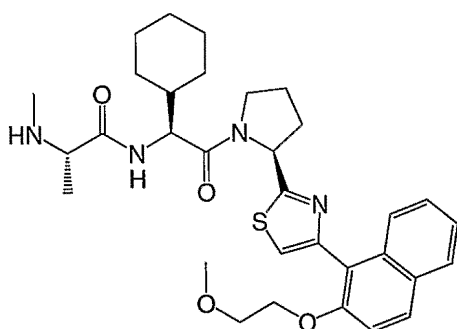
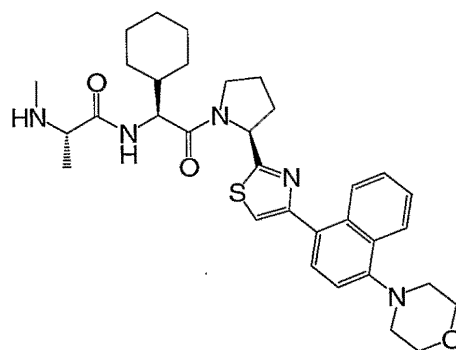
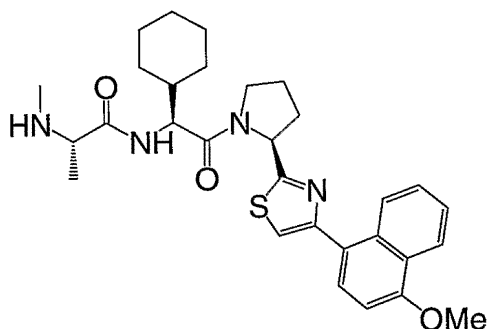
【 0 0 4 5 】

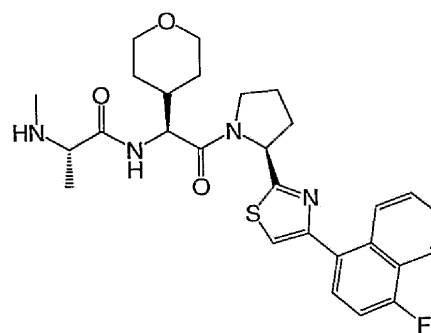
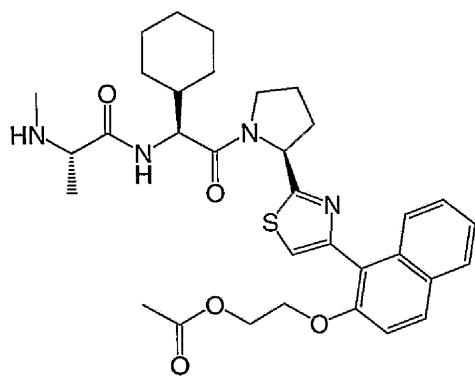
また本発明は、上述した化合物のプロドラッグも包含する。適切なプロドラッグには、例えば加水分解されて放出されて、生理学的条件下で親化合物を生成する既知のアミノ保護及びカルボキシ保護基が含まれる。特定のクラスのプロドラッグは、アミノ、アミジノ、アミノアルキレンアミノ、イミノアルキレンアミノ又はグアニジノ基の窒素原子が、ヒドロキシ(OH)基、アルキルカルボニル($-\text{CO}-\text{R}$)基、アルコキシカルボニル($-\text{CO}-\text{OR}$)、アシルオキシアルキル-アルコキシカルボニル($-\text{CO}-\text{OR}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}$)基で、R が一価又は二価の基であり、上述の通りであるもの、又は式- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C P 1 P 2}$ -ハロアルキルを有する基で、P 1 及び P 2 は同一か又は異なっており、H、低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、低級ハロアルキル又はアリールであるもので置換された化合物である。特定の実施態様では、窒素原子は、本発明の化合物のアミジノ基の窒素原子の一つである。これらのプロドラッグ化合物は、上述した本発明の化合物と活性化アシル化合物とを反応させ、本発明の化合物中の窒素原子を活性化アシル化合物のカルボニルに結合させることで調製される。適切な活性化カルボニル化合物はカルボニル炭素に結合する良好な離脱基を有しており、アシルハロゲン化物、アシルアミン類、アシルピリジニウム塩、アシルアルコキシド、特にアシルフェノキシド、例えばp-ニトロフェノキシアシル、ジニトロフェノキシアシル、フルオロフェノキシアシル、及びジフルオロフェノキシアシルを含む。反応は一般に発熱反応で、例えば-78から約50の低い温度にて不活性溶媒中で行われる。反応は通常は無機塩基、例えば炭酸カリウム又は重炭酸ナトリウム、あるいは有機塩基、例えばピリジン、トリエチルアミン等を含むアミンの存在下で行われる。プロドラッグの調製方法の一つは、1997年4月15日に出願された米国特許出願第08/843369号(PCT国際公開第98/46576号に対応)に記載されており、その内容は出典を明示してその全体をここに援用する。

【 0 0 4 6 】

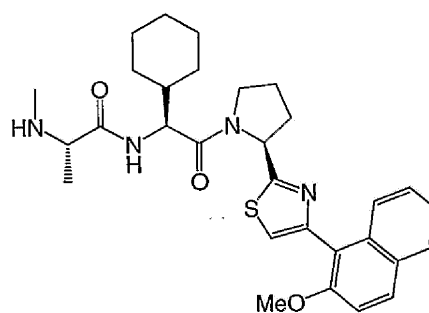
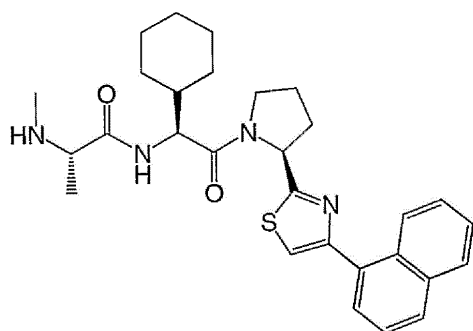
式 I の特定の化合物には、次のものが含まれる：

【 化 9 】

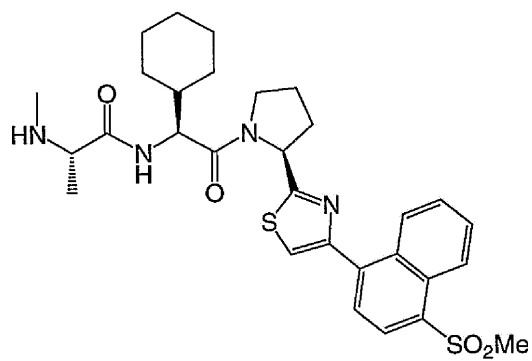
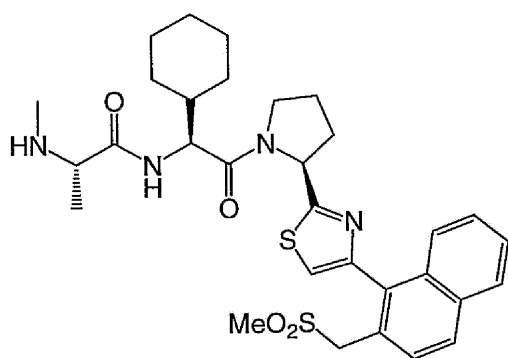




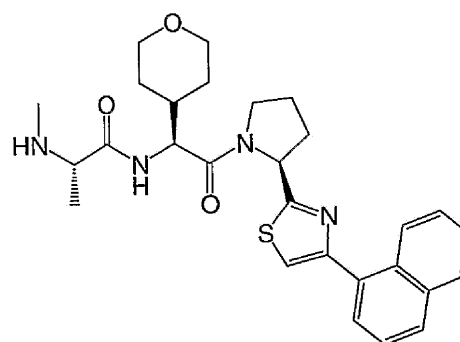
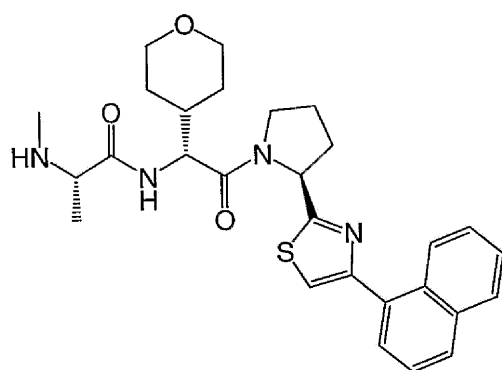
10



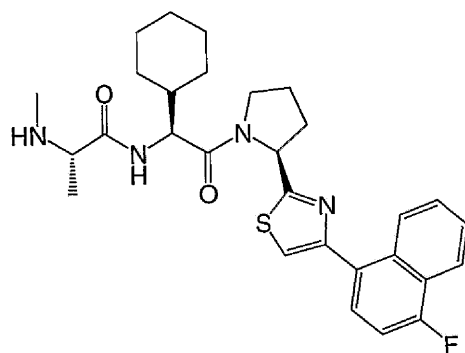
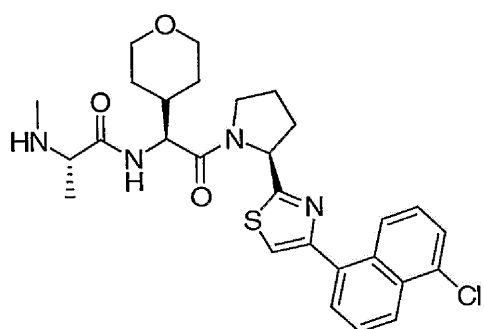
20



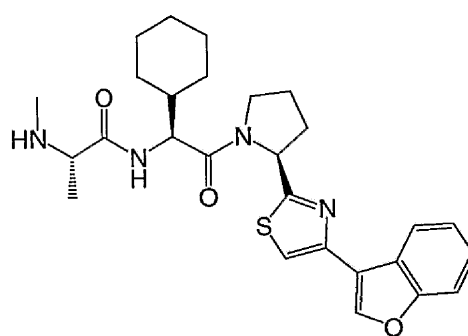
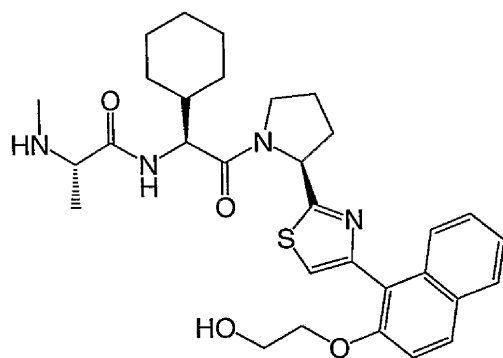
30



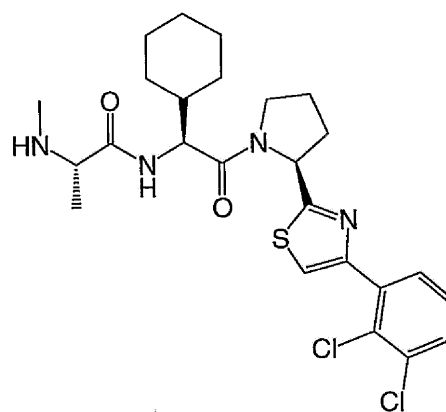
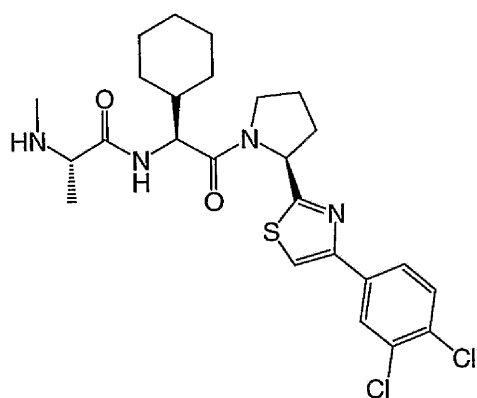
40



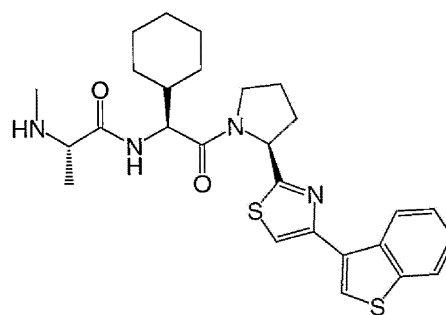
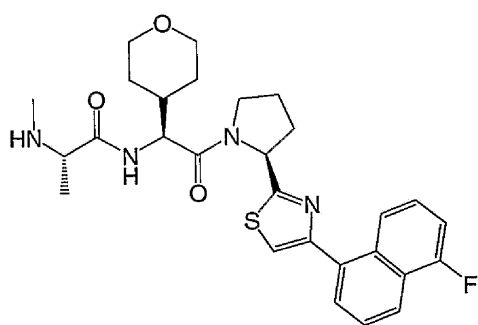
10



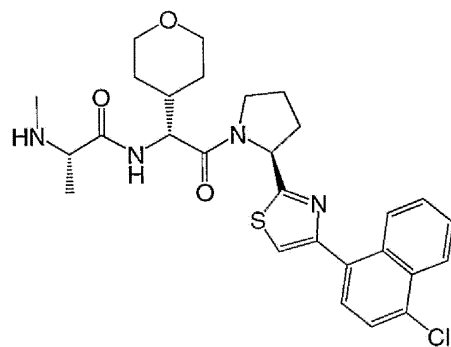
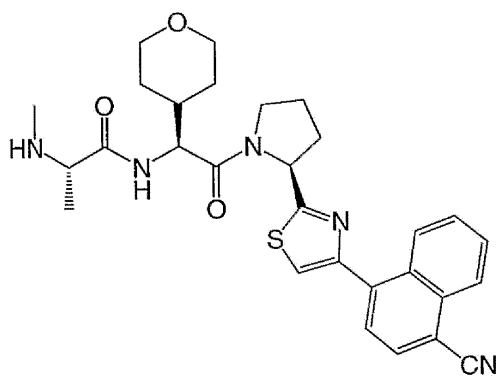
20



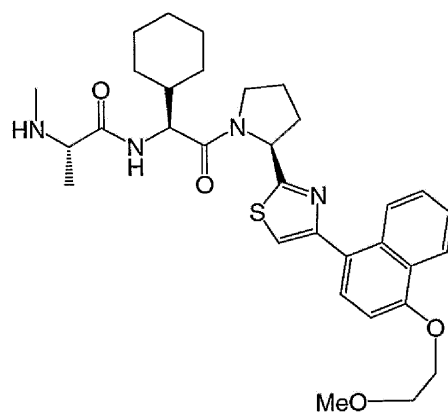
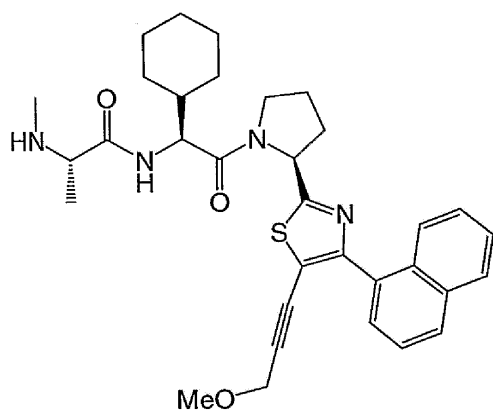
30



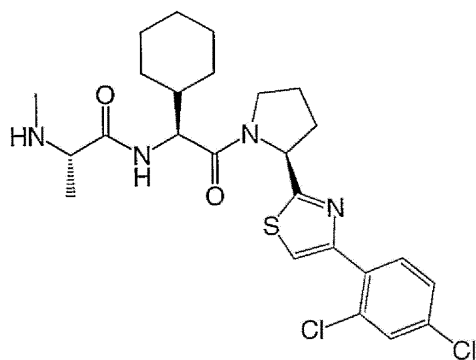
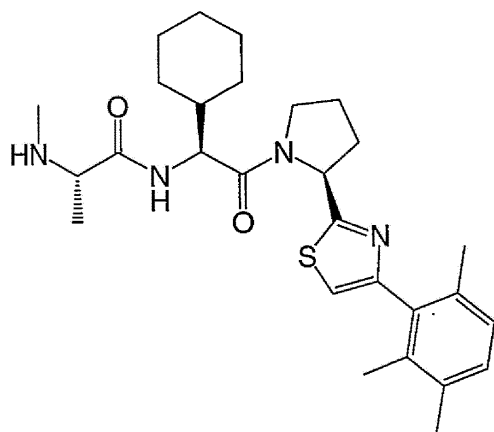
40



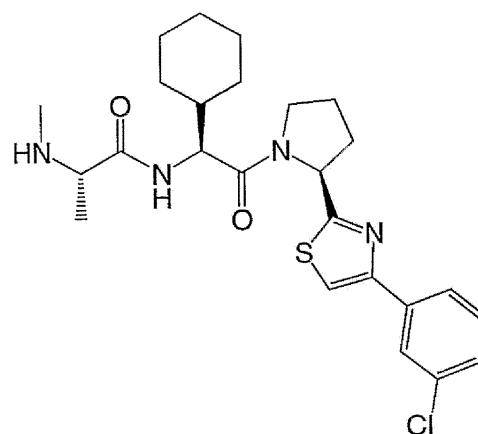
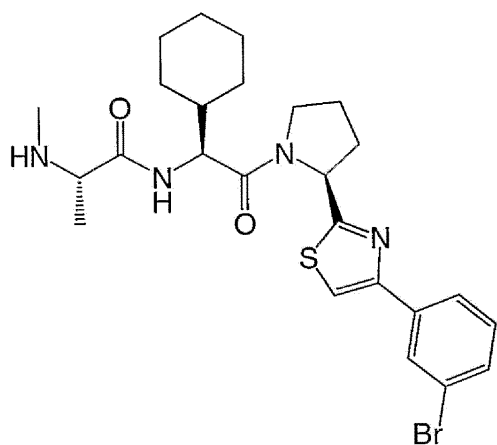
10



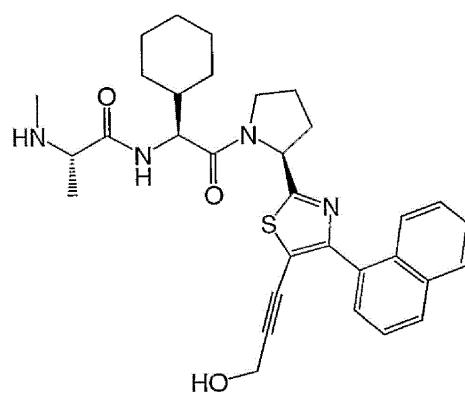
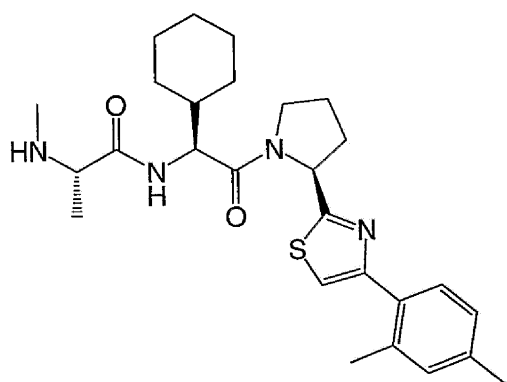
20



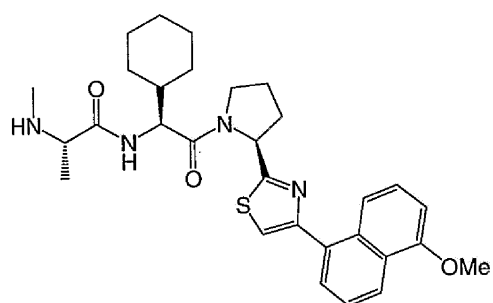
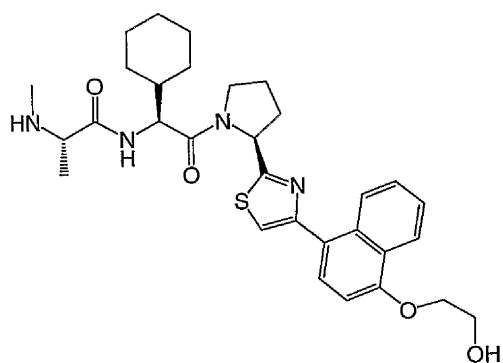
30



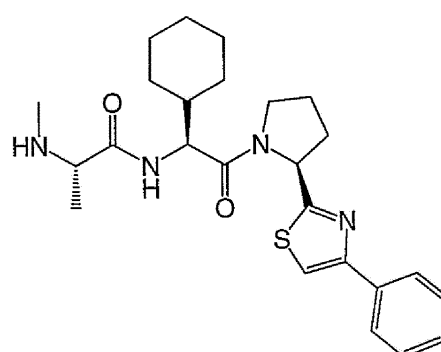
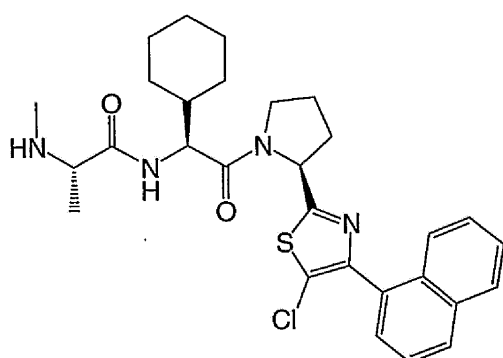
10



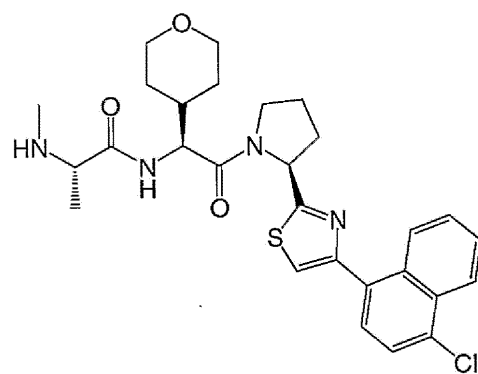
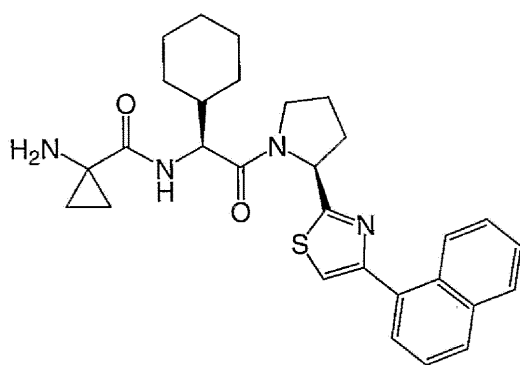
20



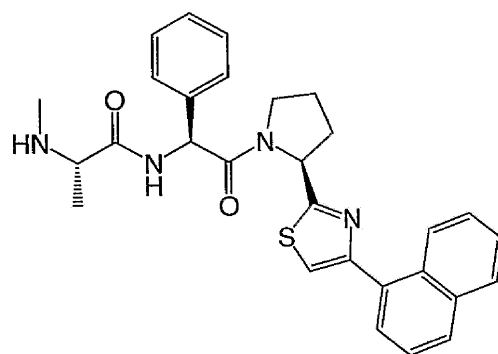
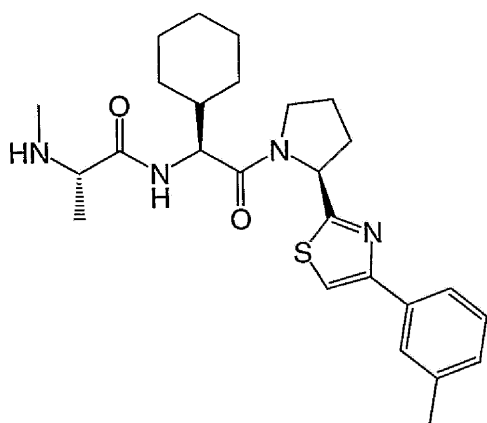
30



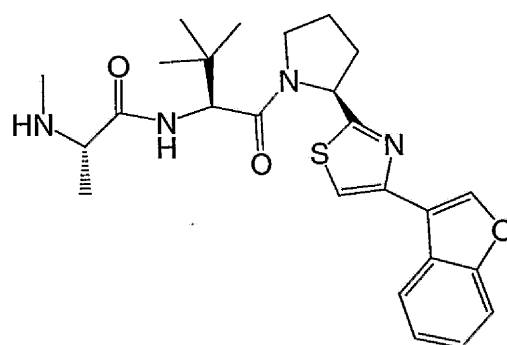
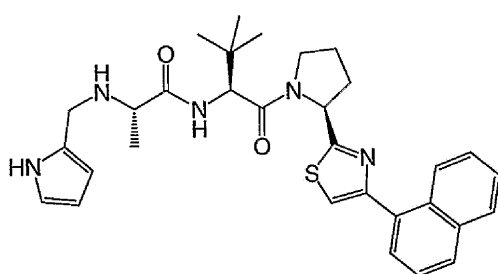
40



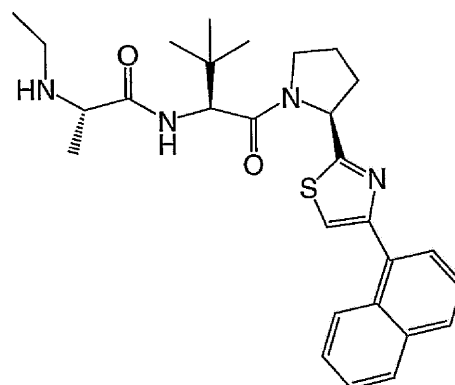
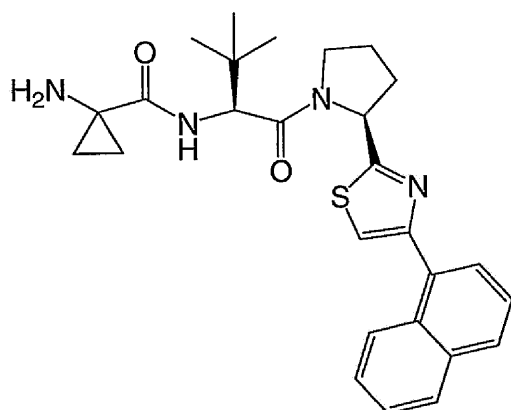
10



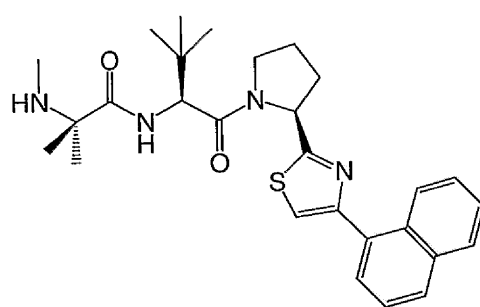
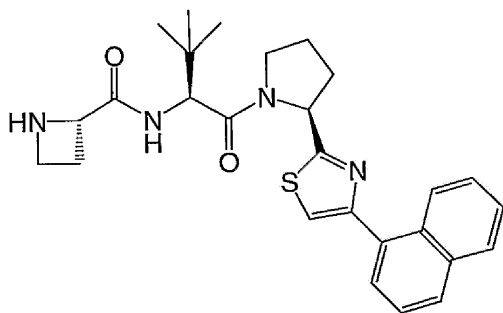
20



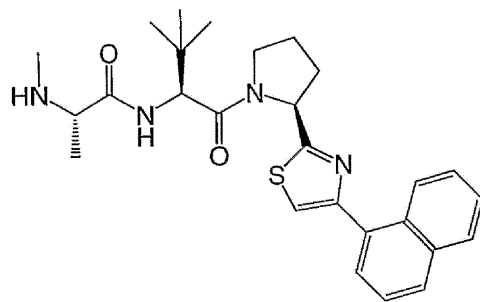
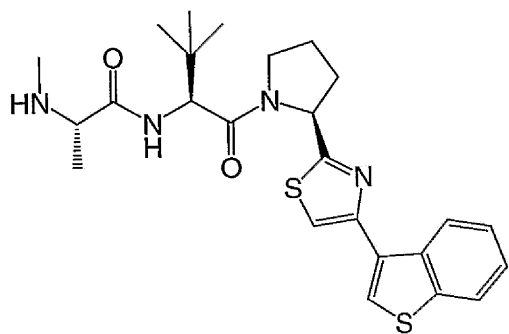
30



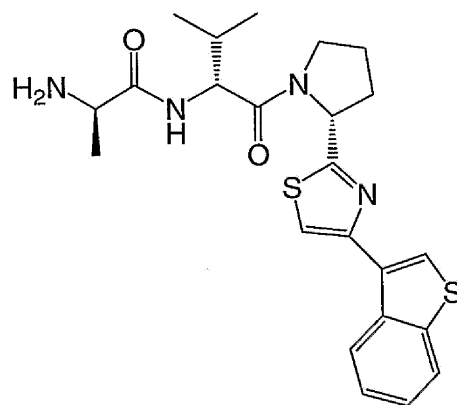
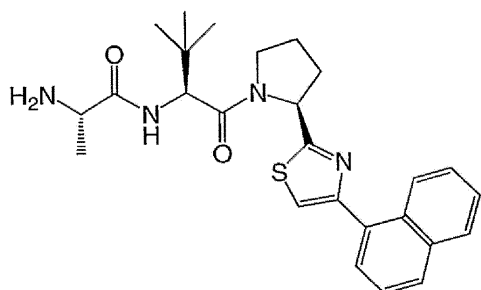
40



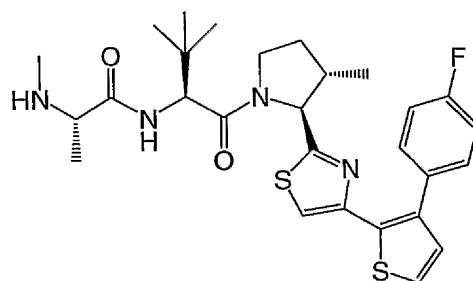
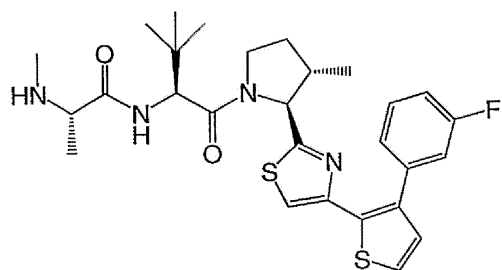
10



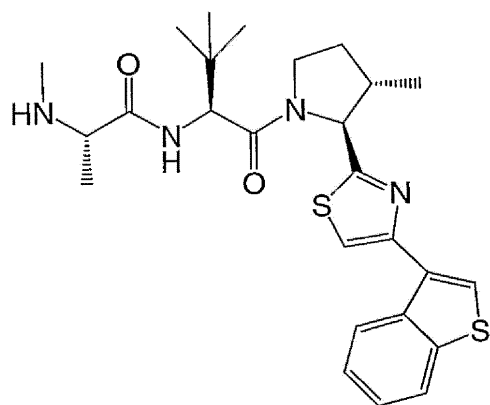
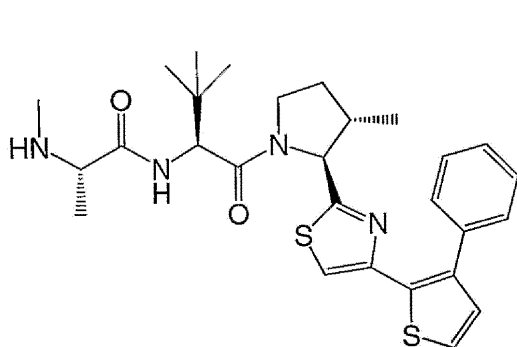
20



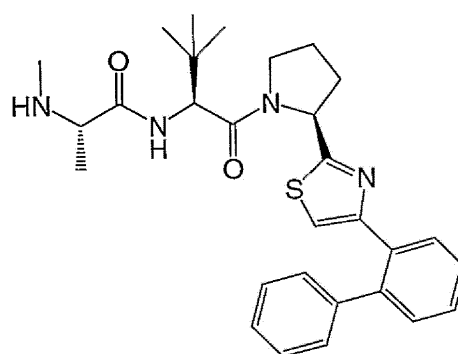
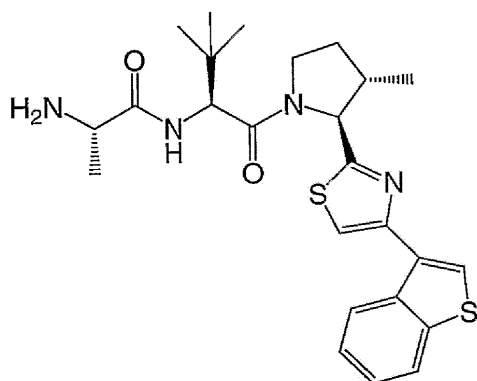
30



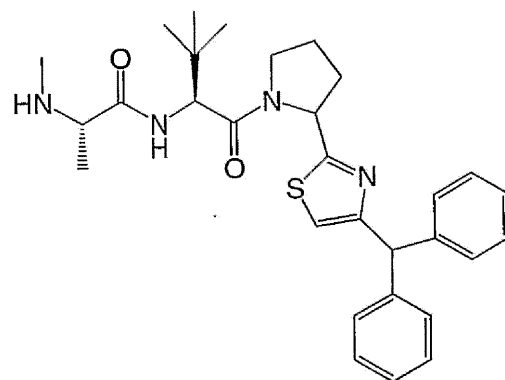
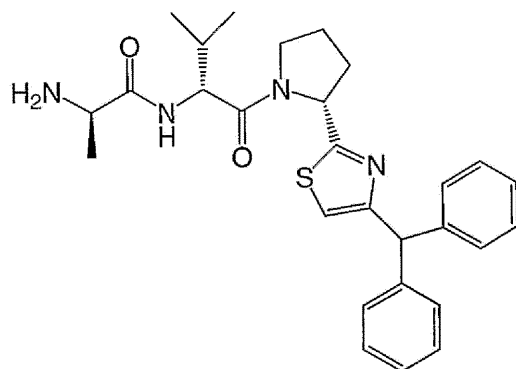
40



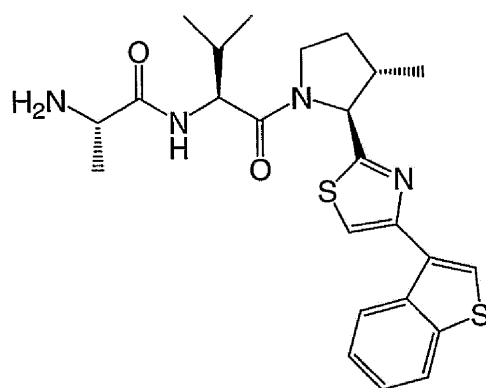
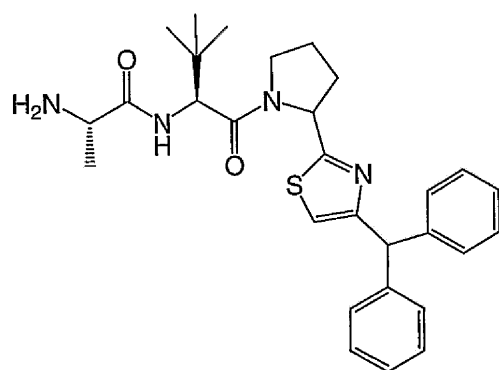
10



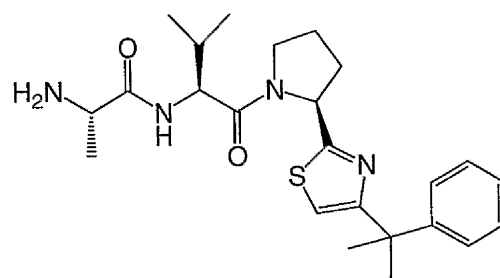
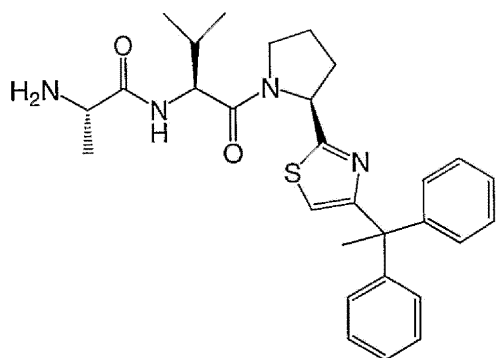
20



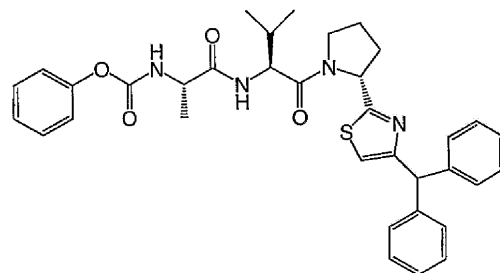
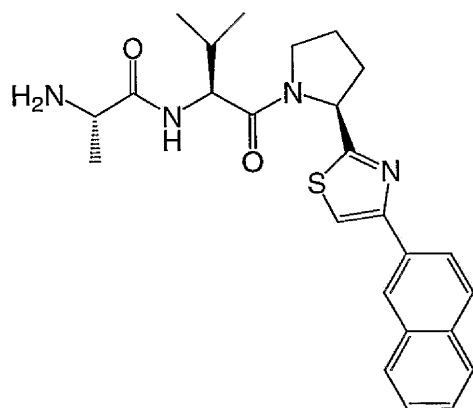
30



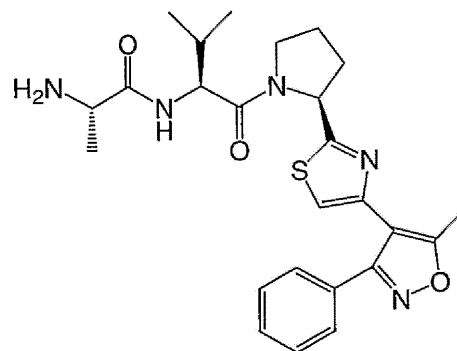
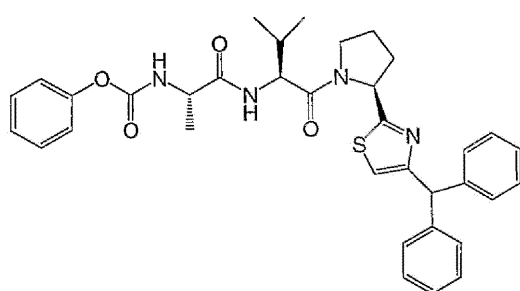
40



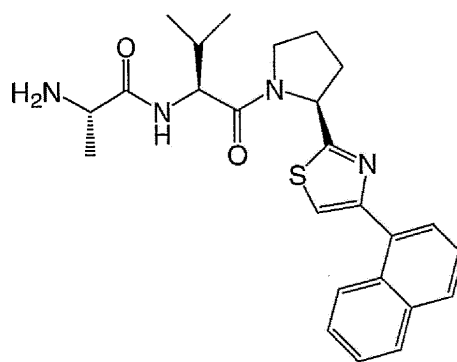
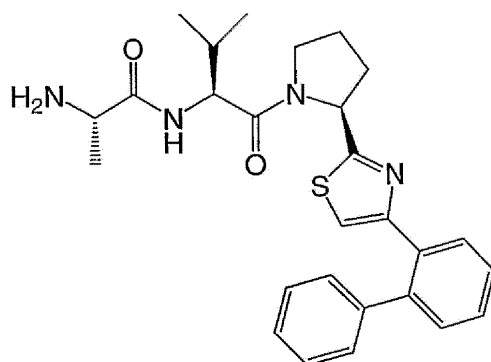
10



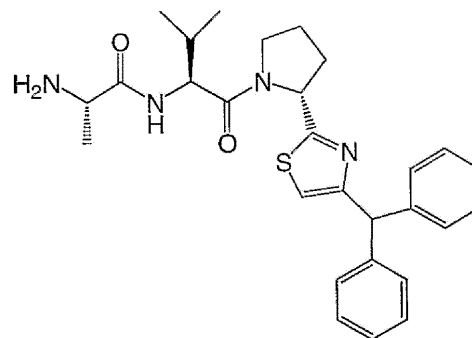
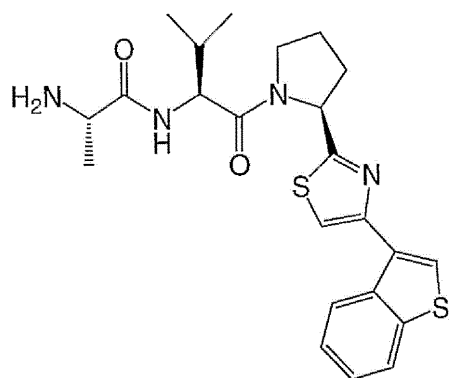
20



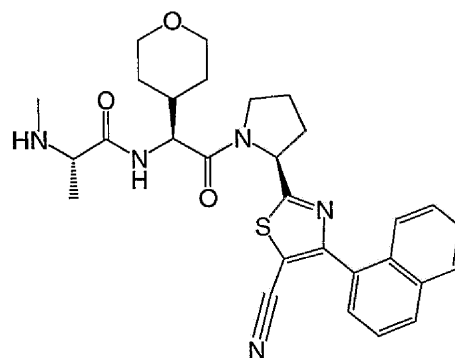
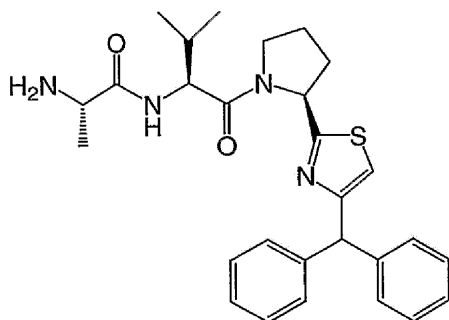
30



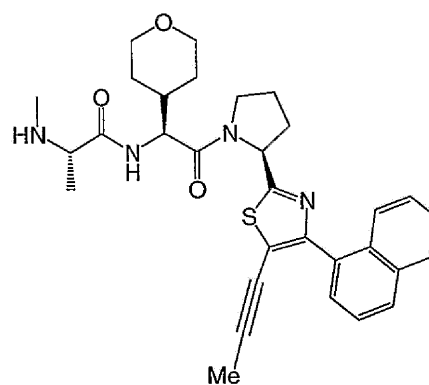
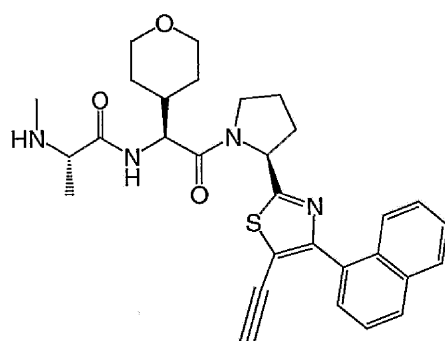
40



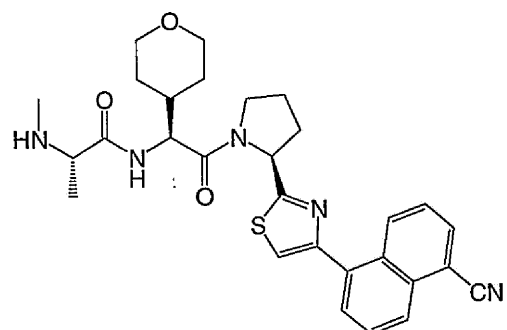
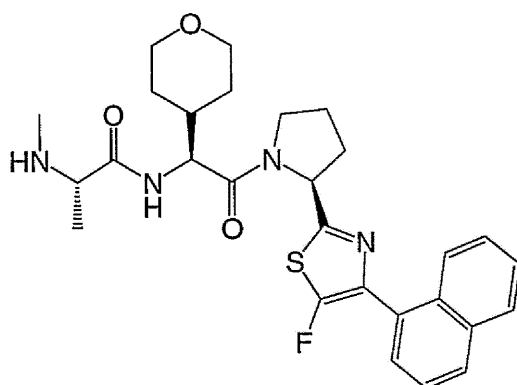
10



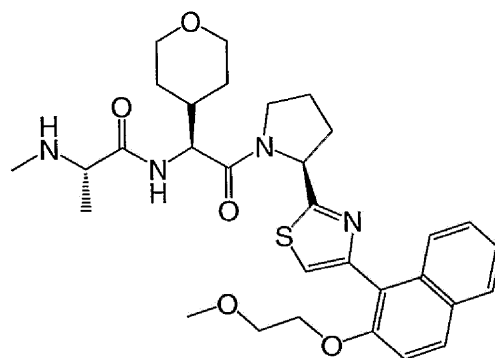
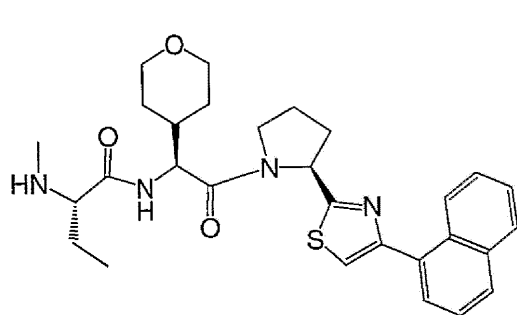
20



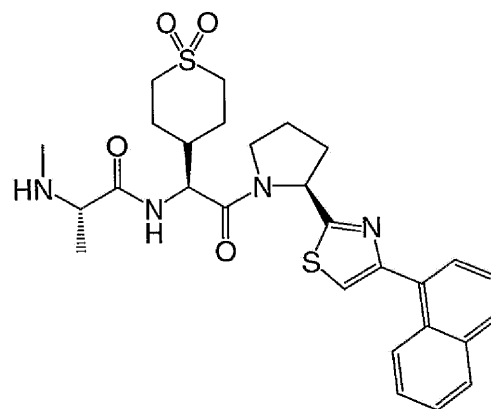
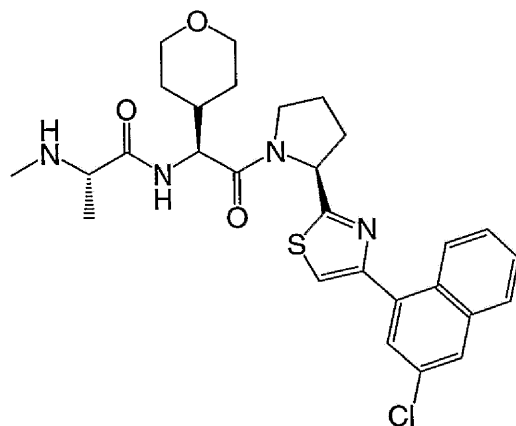
30



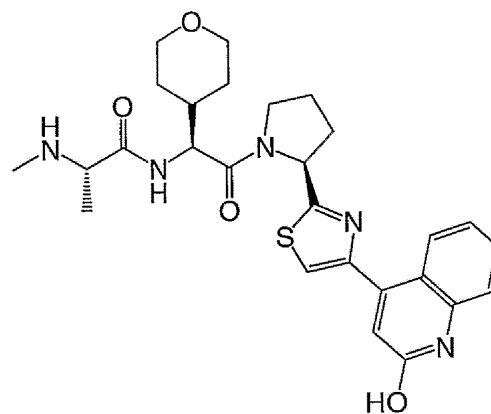
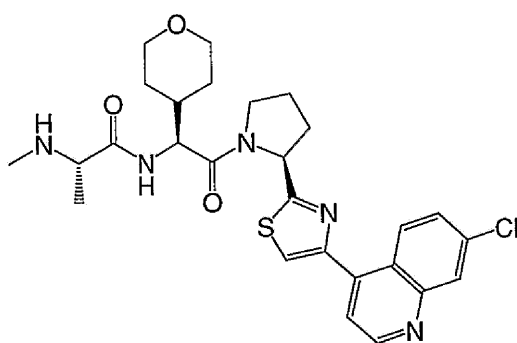
40



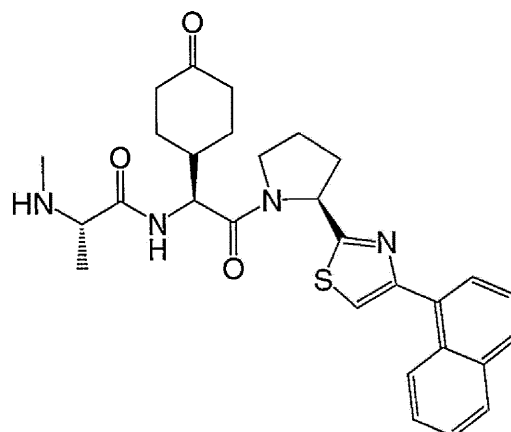
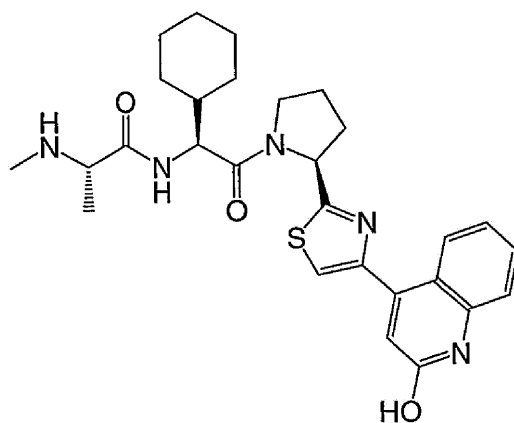
10



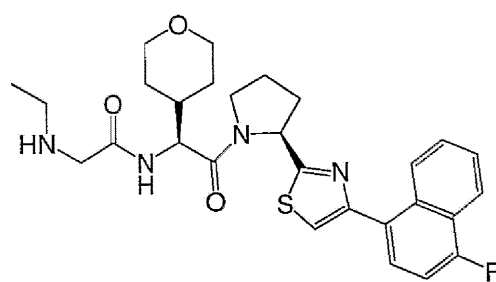
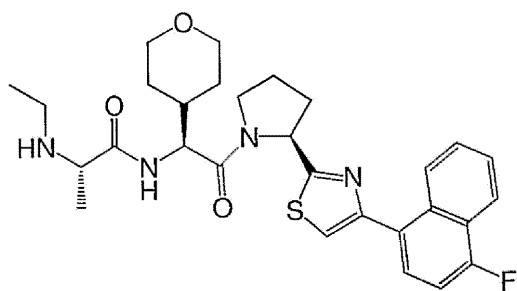
20



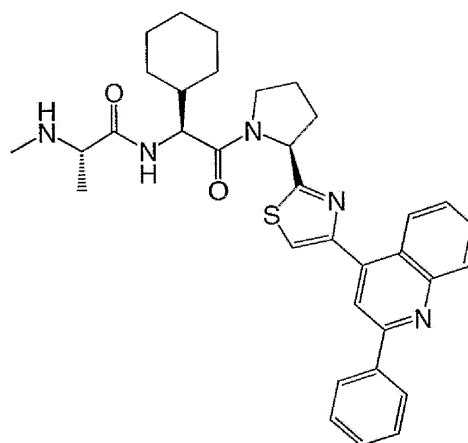
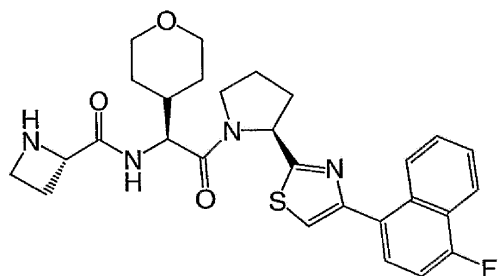
30



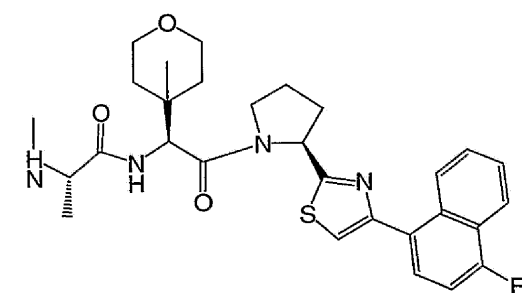
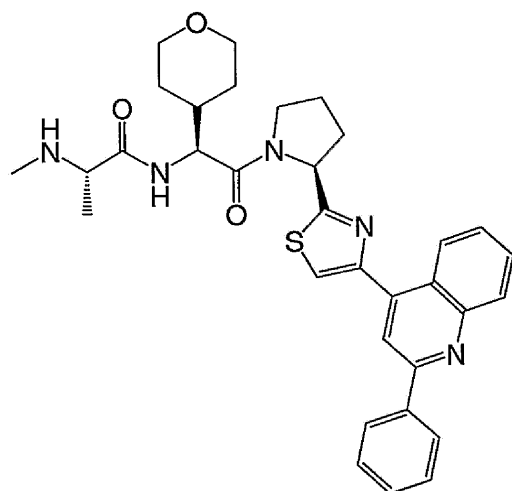
40



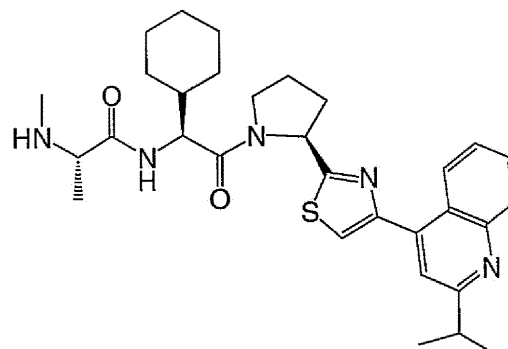
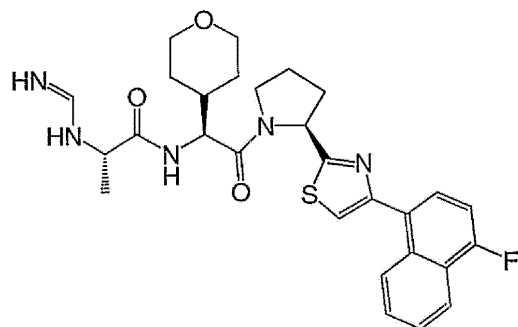
10



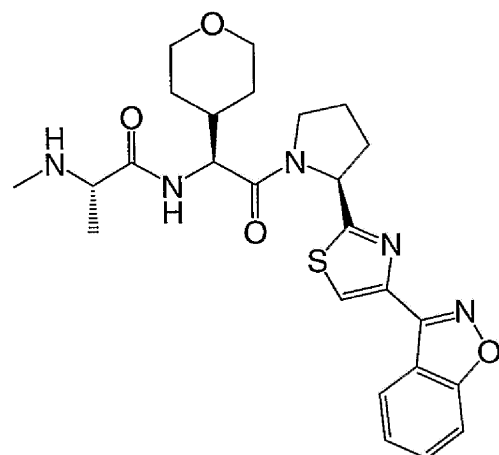
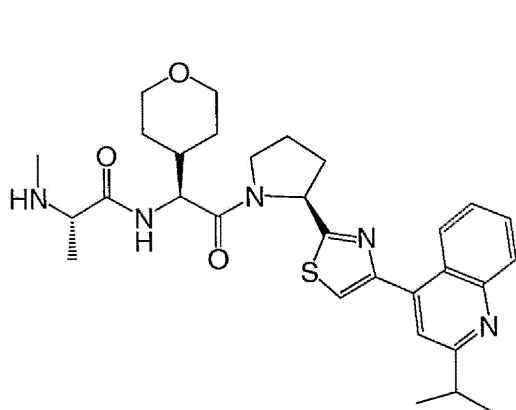
20



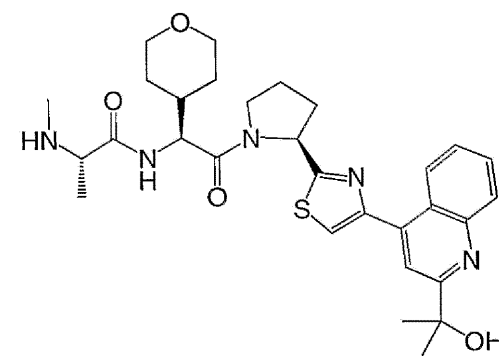
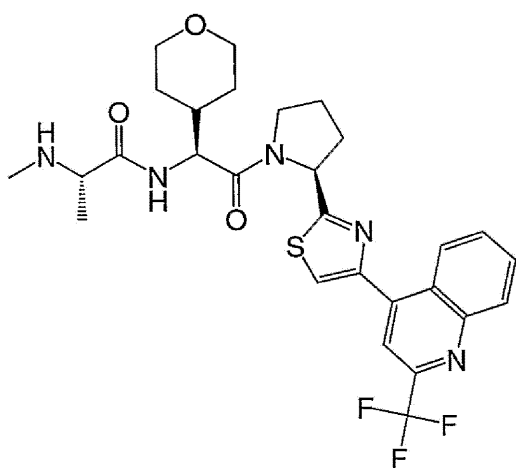
30



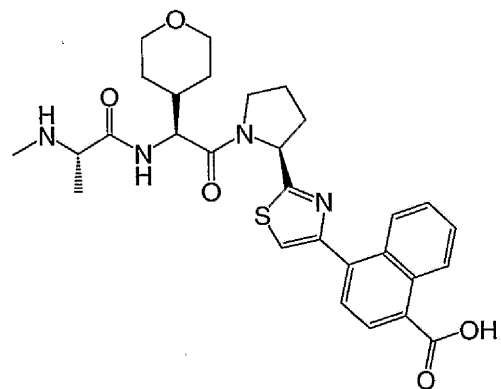
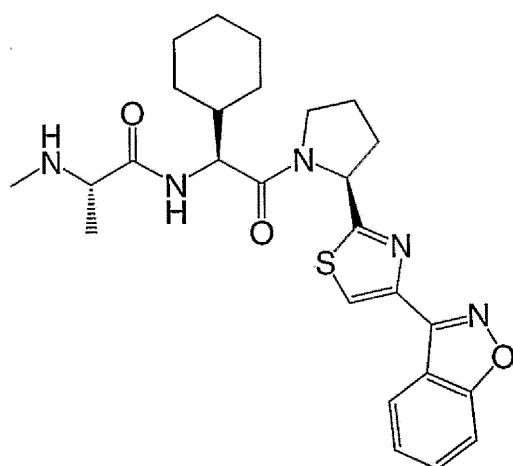
40



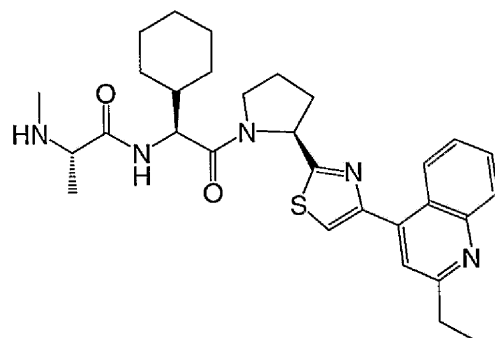
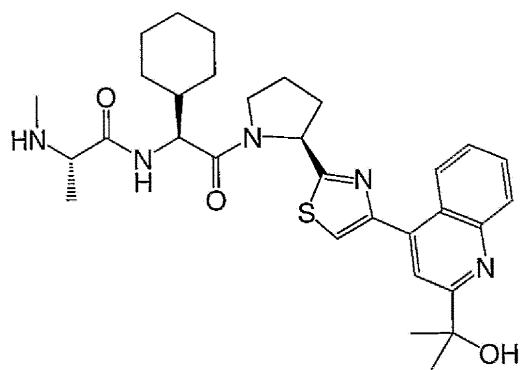
10



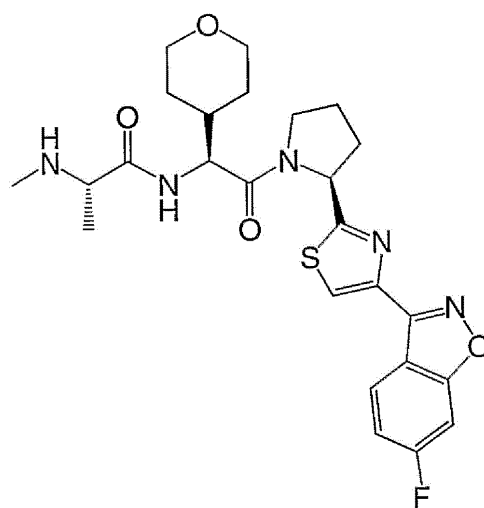
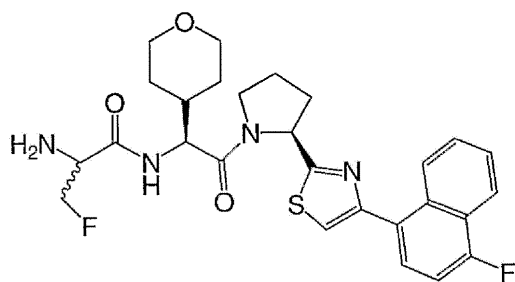
20



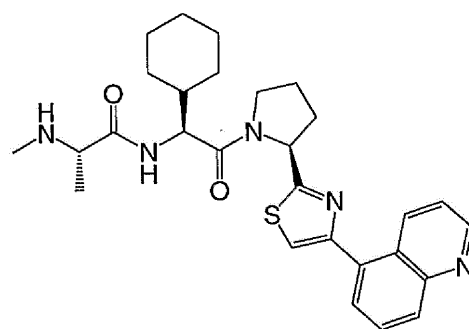
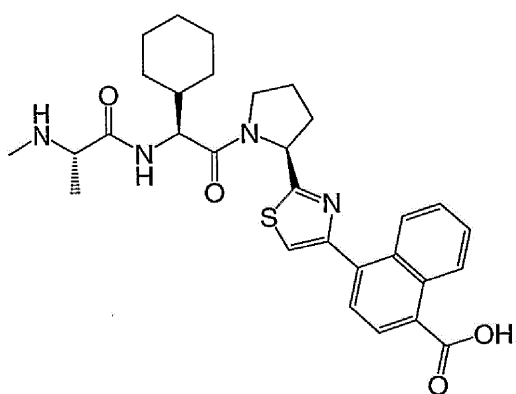
30



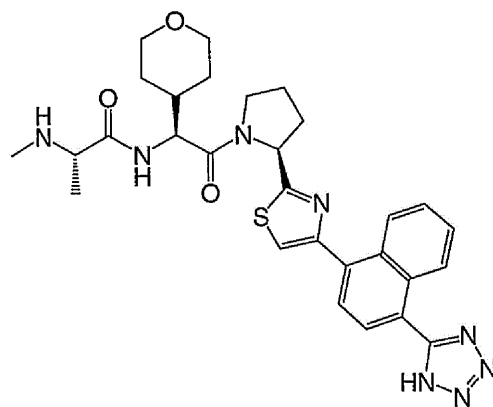
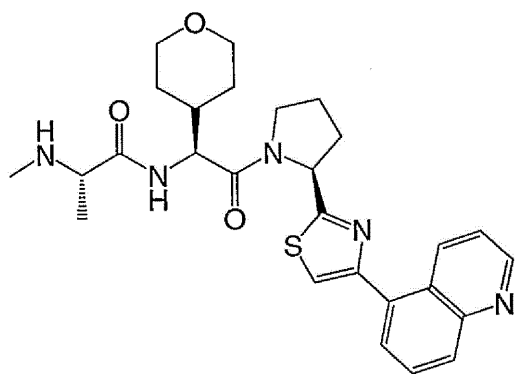
40



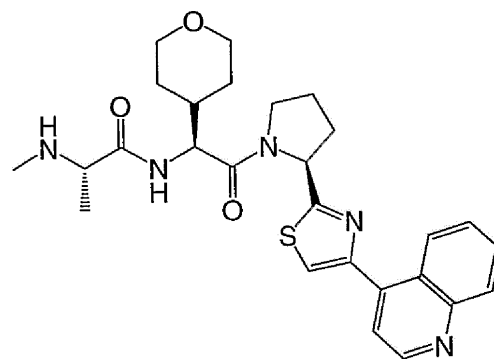
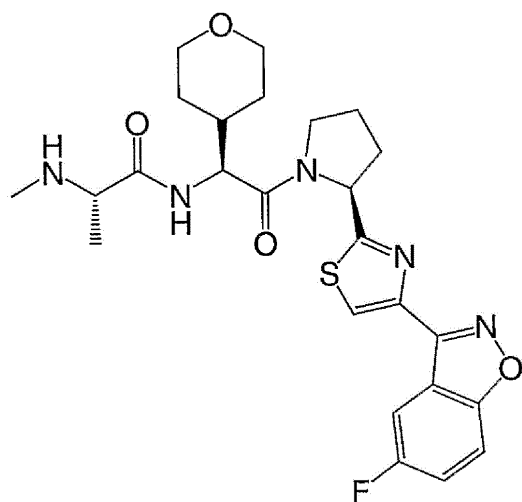
10



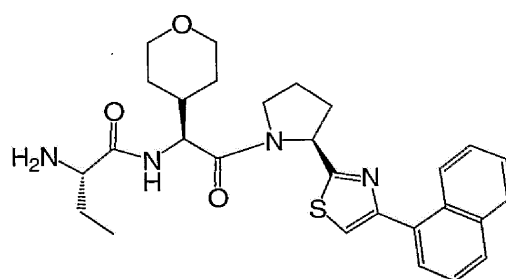
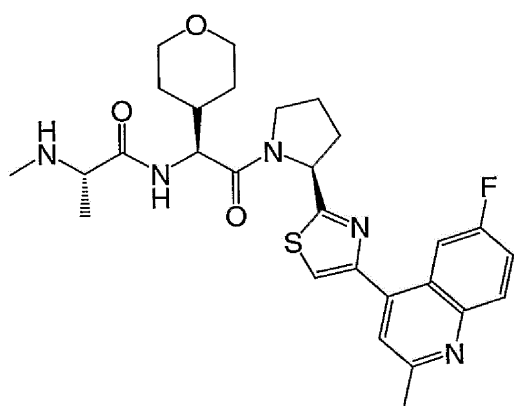
20



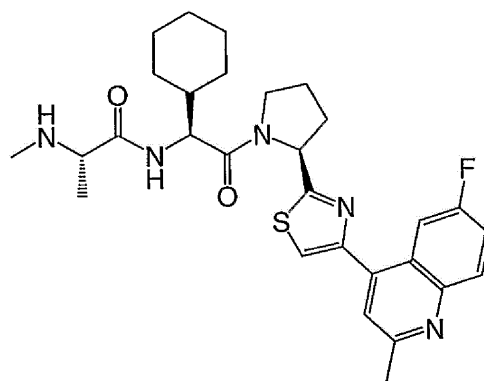
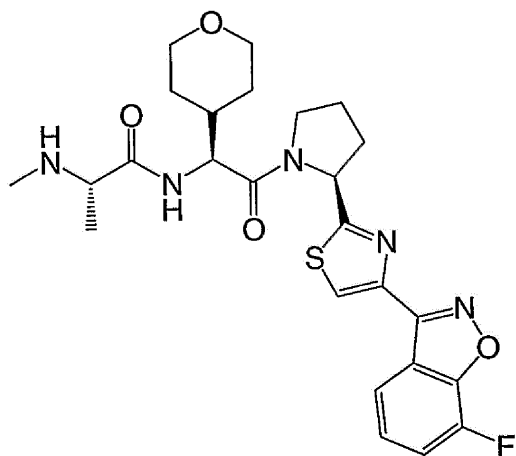
30



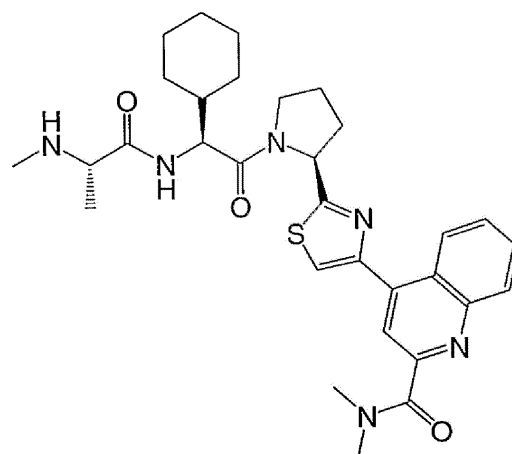
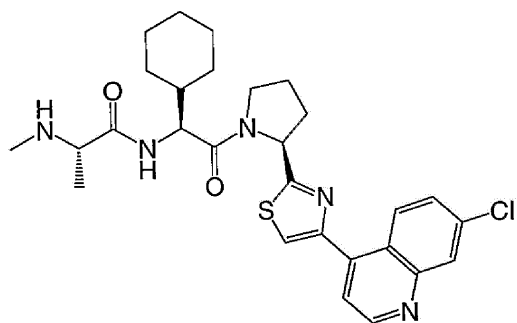
10



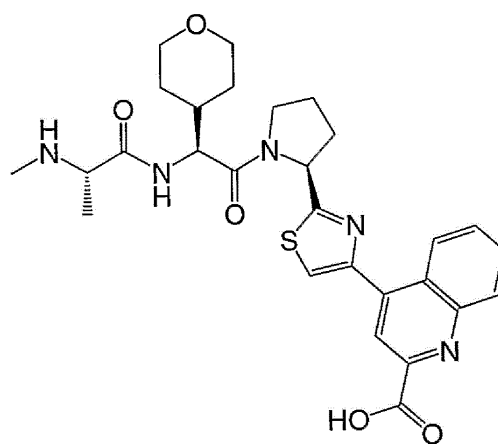
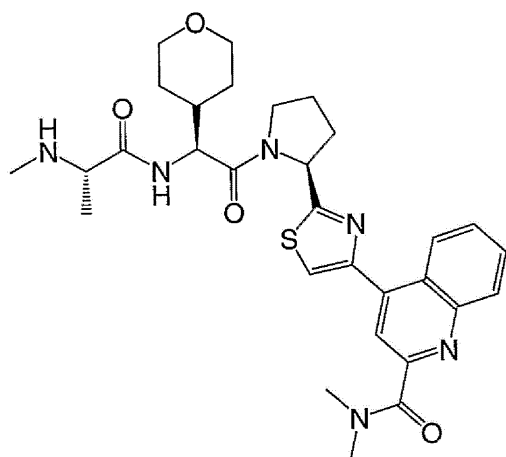
20



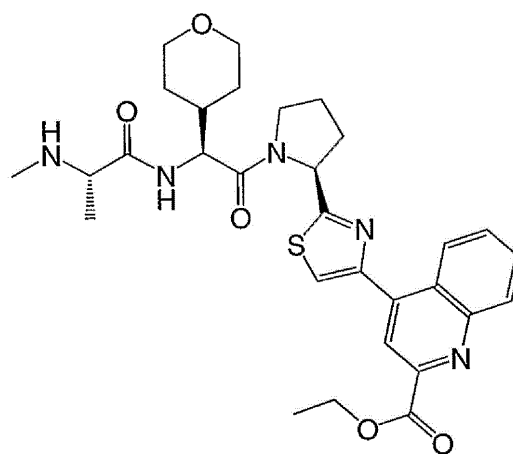
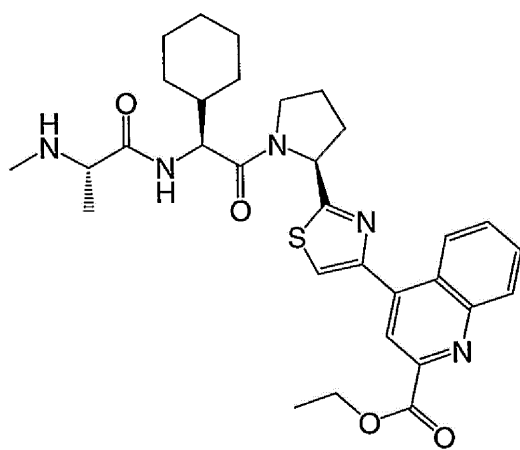
30



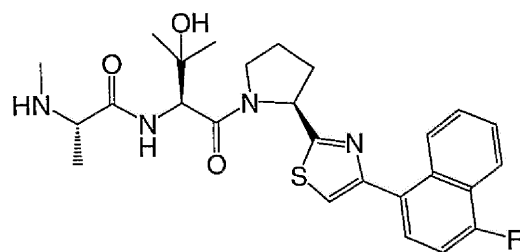
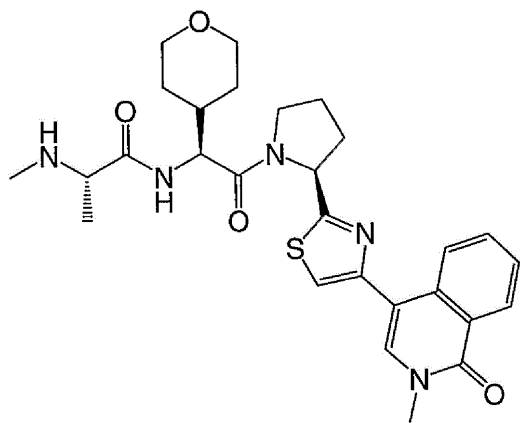
10



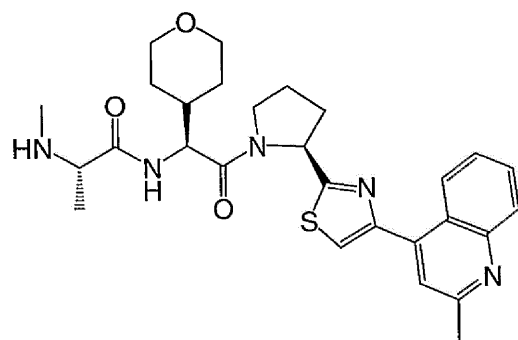
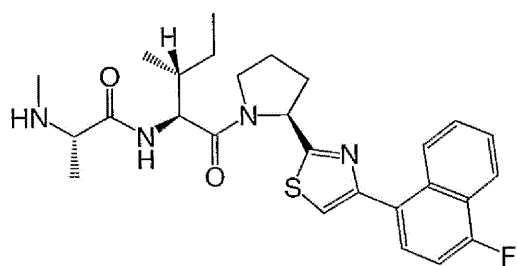
20



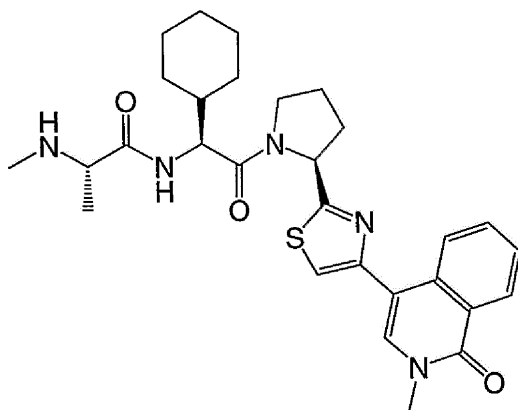
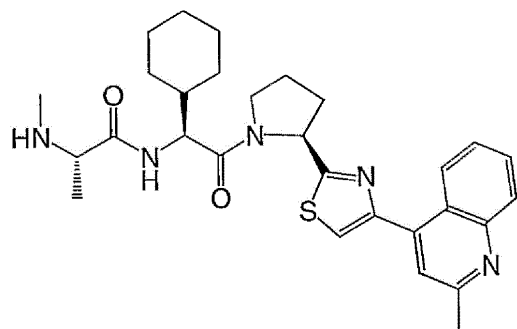
30



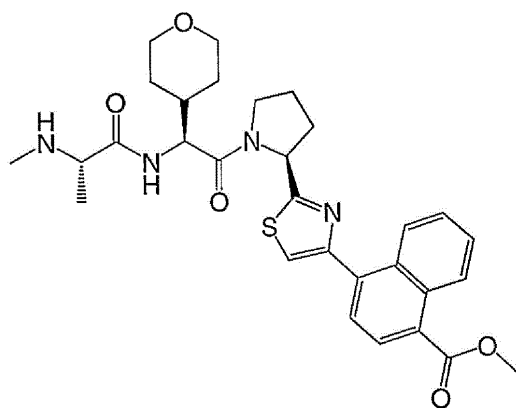
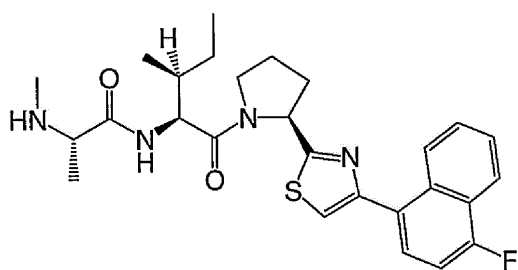
10



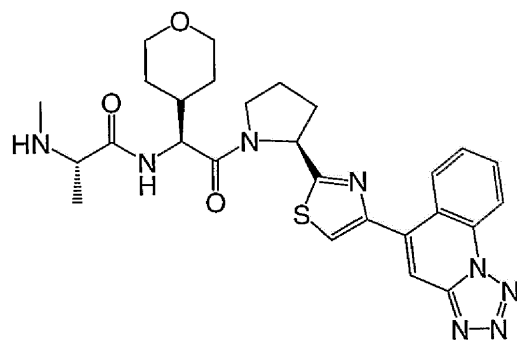
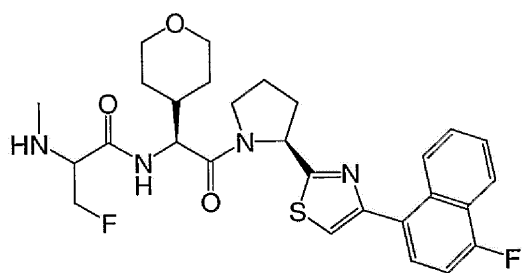
20



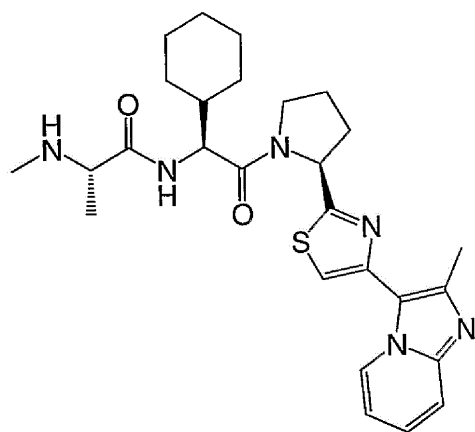
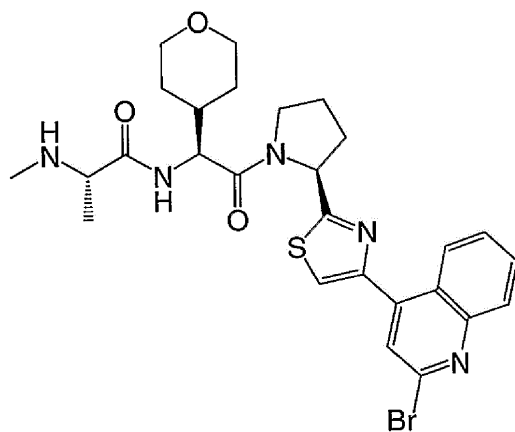
30



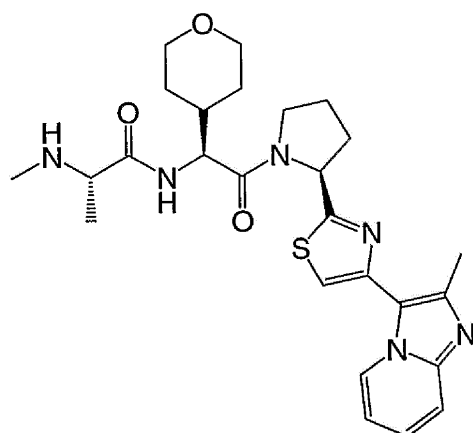
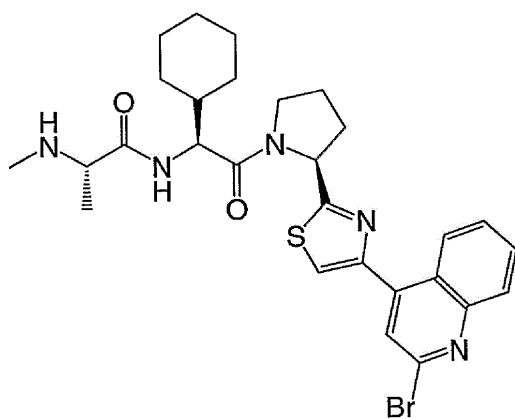
40



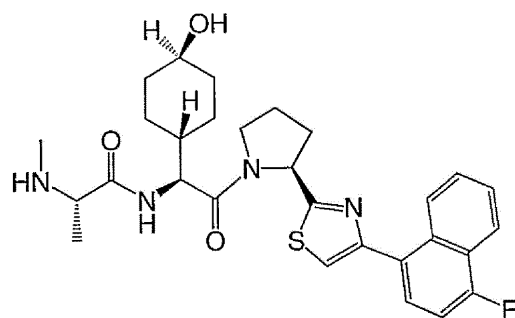
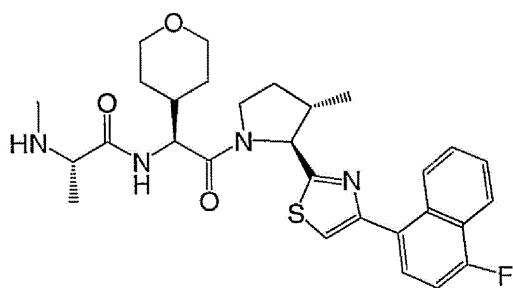
10



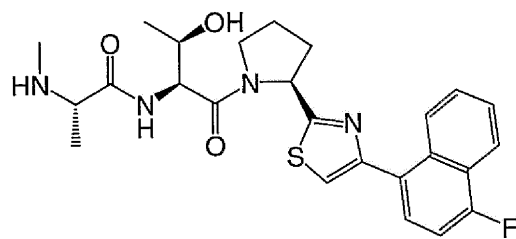
20



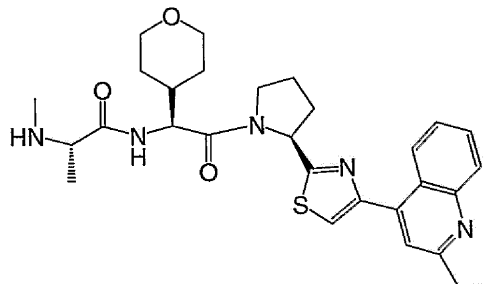
30



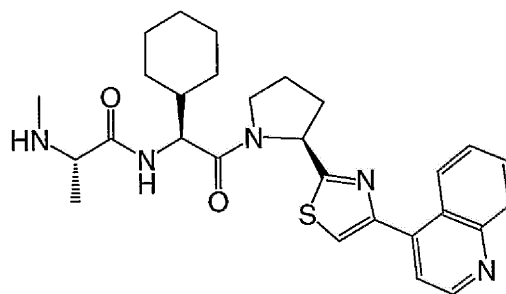
40



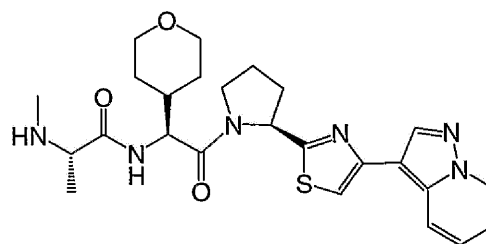
10



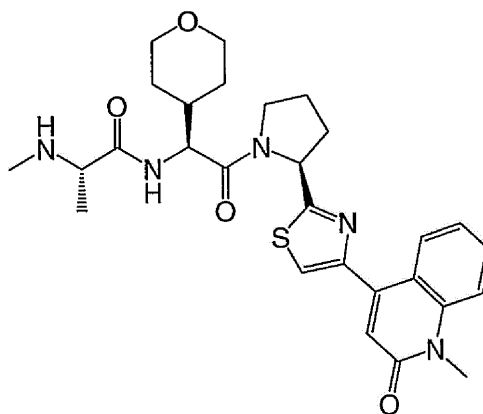
20

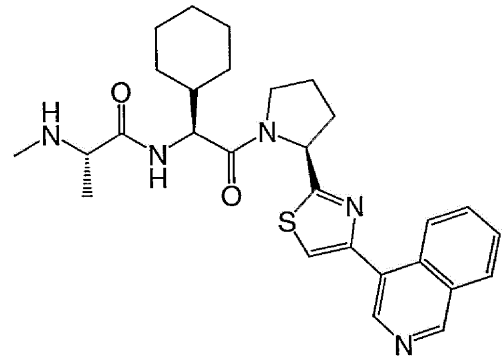
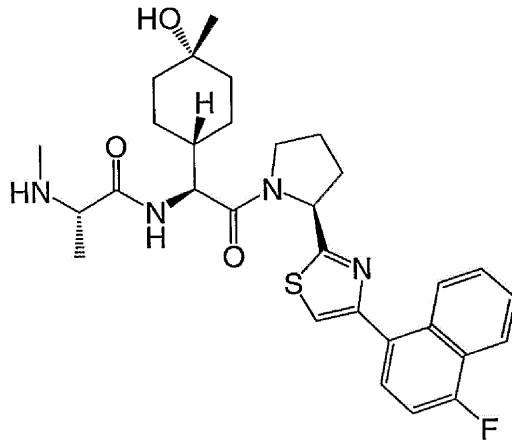


30

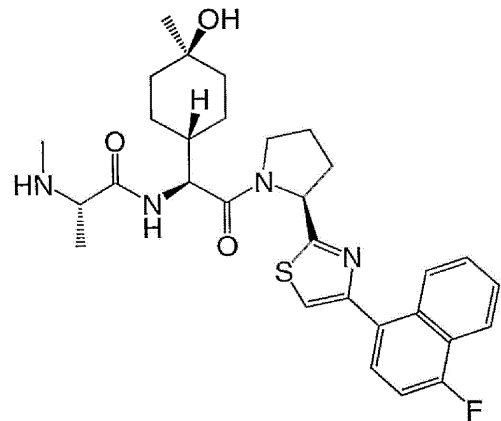
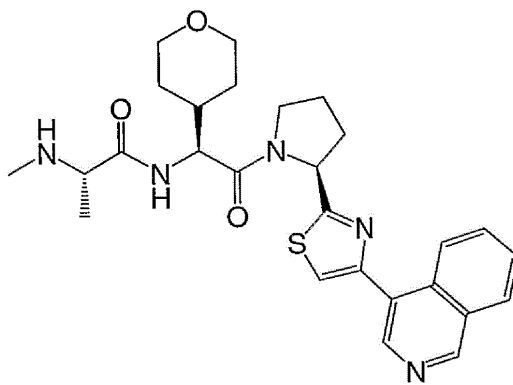


40

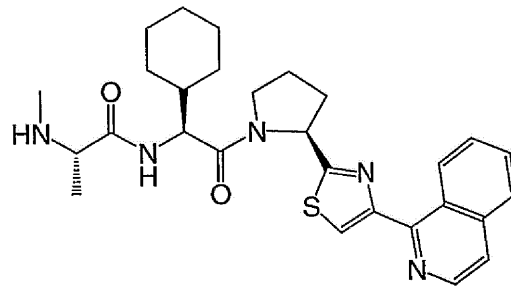




10



20



30

【 0 0 4 7 】

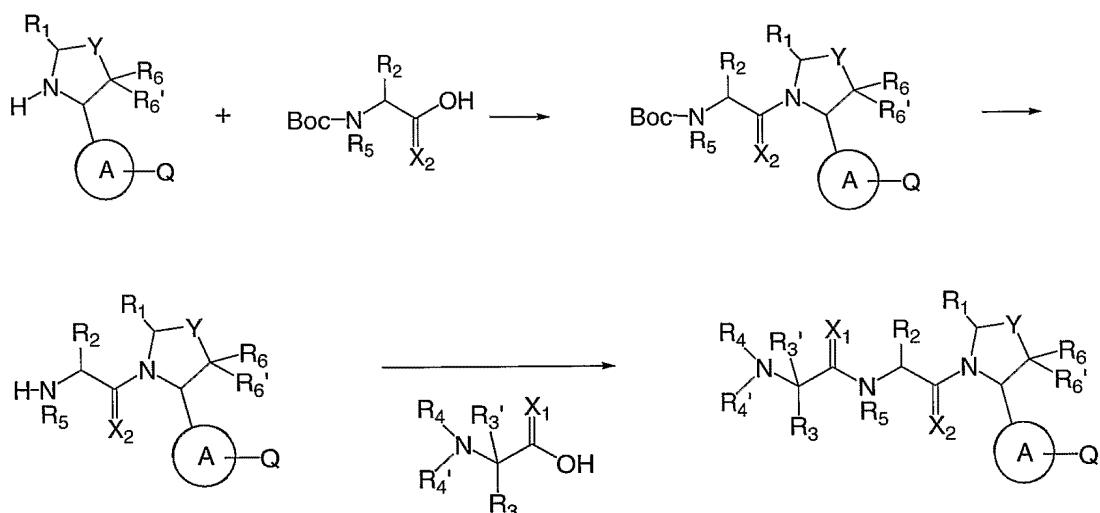
合成

本発明の化合物は、商業的に入手可能な出発物質及び試薬から、標準的な有機合成技術を使用して調製される。本発明の化合物の調製に使用される合成手順は、化合物に存在している特定の置換基に依存しており、有機合成において標準とされる種々の保護及び脱保護工程が必要な場合があるが、次の一般スキームには示さない場合があることが理解されるであろう。特定の一般合成スキームでは、本発明の化合物は、典型的なアミドカップリング手順を用い、アミノ酸残基類似体をカップリングさせることによる典型的なペプチド化学技術を使用して調製することができる。スキームIにおいて、アミン保護されたアミノ酸残基類似体がカップリングされ、続いて脱保護されて、最終化合物が得られる。

40

【化 10】

スキーム1



10

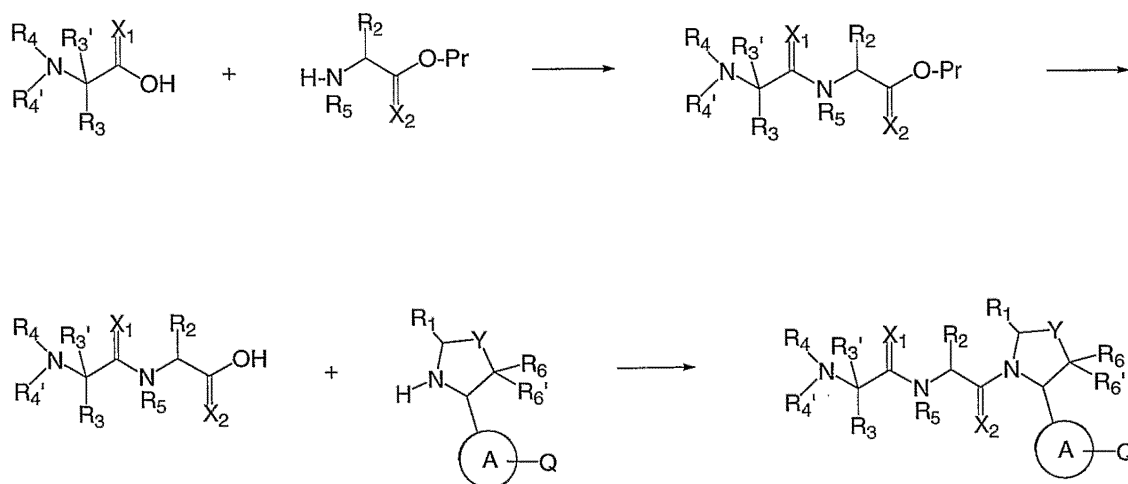
【0048】

アミノ酸類似体は、任意の順序でカップリングされてよく、当該技術で常套的な固相担体を使用して調製することができることが理解されるであろう。例えば、スキーム2は、別のアミノ酸残基類似体カップリング経路を示している。

20

【化 11】

スキーム2



30

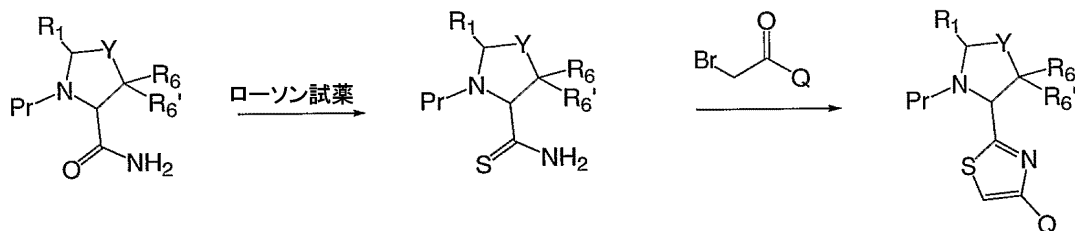
【0049】

環Aを導入した中間体は、商業的に入手可能な試薬から、標準的な有機化学技術を使用して調製される。例えば、環Aがチアゾールである場合、中間体はスキーム3に従い調製することができる。

40

【化 1 2】

スキーム3



10

ここで、Q、Y、R₁、R₆及びR₆'はここで定義した通りであり、Prはアミン保護基である。窒素が、例えばBoc又はCbzで保護され(Pr)、アミド化されているプロリン類似体は、例えばWilliamsら(J. Org. Chem, 2001, 66:8463)に記載された手順に従い、ローソン(Lawesson's)試薬を使用し、対応するチオアミドに転換される。ついで、適切な臭化物を用いて、チアミドが環化され、例えばCiufoliniら(J. Org. Chem. 1997, 62: 3804)に記載されている手順を使用し、基Qで置換された所望のチアゾールが得られる。あるいは、本スキーム中の臭化物は、環化工程から形成されるチアゾールに所望の基Qをカップリングさせるのに使用され得る官能基を含んでいてもよい。

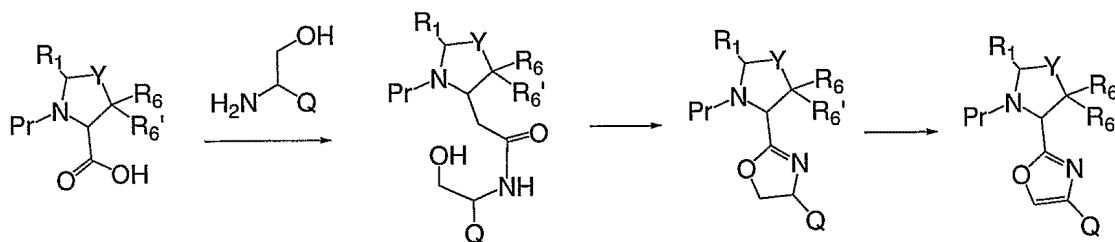
【0050】

環Aがオキサゾールである本発明の化合物の場合、中間体は、次のスキーム4に従い調製される。

20

【化 1 3】

スキーム4



30

ここで、Q、Y、R₁、R₆及びR₆'はここで定義した通りであり、Prはアミン保護基である。出発プロリン類似体を、標準的なアミド形成手順を使用して適切なアミンと反応させる。得られたアミドを、例えばPihkoら(J. Org. Chem., 1999, 64:652)に記載の手順に従い、バージェス(Burgess)試薬を使用して環化させることで、ジヒドロオキサゾールが得られる。ついで、ジヒドロ-オキサゾールを還元すると、基Qで置換された所望のオキサゾールが得られる。あるいは、本スキームにおける第1工程のアミンは、環化工程から形成されるチアゾールに所望の基Qを直接的に又は間接的にカップリングさせるのに使用される官能基をQの代わりに含んでいてもよい。

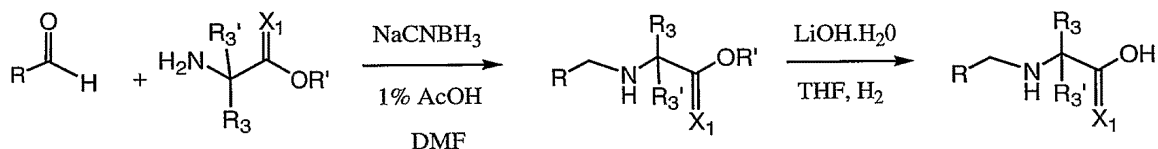
【0051】

40

R₄又はR₄'がH以外である本発明の化合物は、出発アミノ酸残基類似体、例えばNH₂-CH(R₃)-C(O)-OHを適切なアルデヒド又はケトンと反応させて所望のR₄及びR₄'置換基が得られる例えば還元的アミノ化による標準的な有機化学技術に従い、調製することができる。スキーム5を参照のこと。ついで、得られたR₄/R₄'置換アミノ酸中間体を、標準的なペプチドカップリング手順を使用し、次のアミノ酸中間体又は化合物の残余部分に結合させることができる。

【化 1 4】

スキーム5



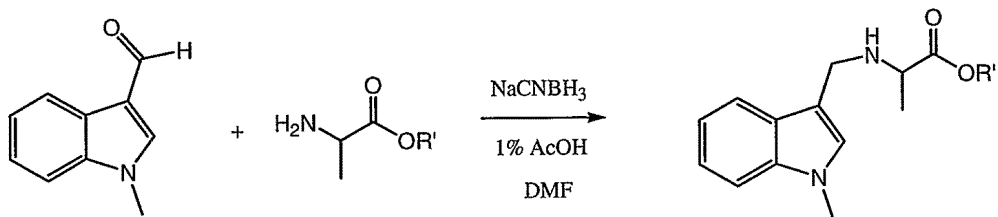
【0052】

特定の実施態様では、アラニンと1-メチルインドール-2-カルボキシアルデヒドと反応させ、1%のHOAc/DMFに溶解させたシアノホウ化水素ナトリウムで還元することで、本発明の化合物の調製に使用され得るN-置換アラニン残基が得られる。スキーム6を参照のこと。

10

【化 1 5】

スキーム6



20

【0053】

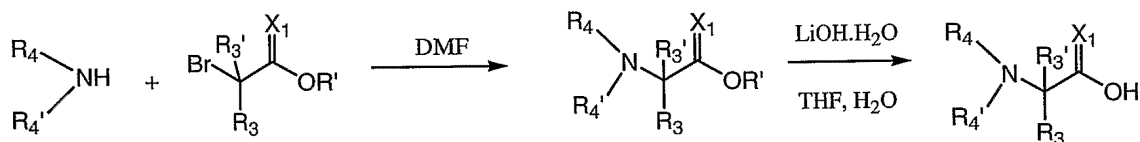
あるいは、 R_4 / R_4' 置換基を導入するための還元的アミノ化手順は、本発明の調製における最終工程である。

本発明の化合物がH以外の R_4 又は R_4' 置換基を含む場合、それらは、また、所望のアミンと共に離脱基を導入する適切な酸中間体の置換により調製することができる。例えば、 $Br-CH(R_3)-C(O)-OH$ は、スキーム7に従い、アミン R_4-NH_2 又は R_4-NH-R_4' で置換される。

【化 1 6】

30

スキーム7



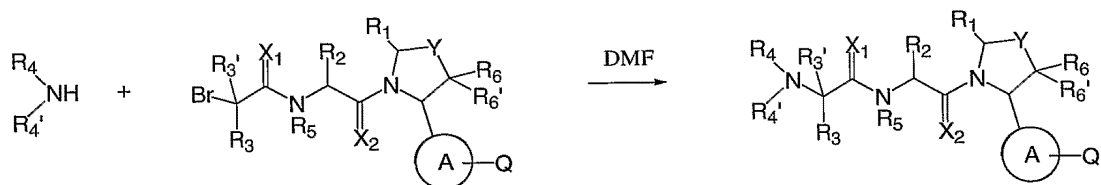
【0054】

あるいは、 R_4 又は R_4' 置換基を導入する置換反応は、スキーム8に示されているように、化合物の調製における最終工程として実施することができる。

40

【化 1 7】

スキーム8

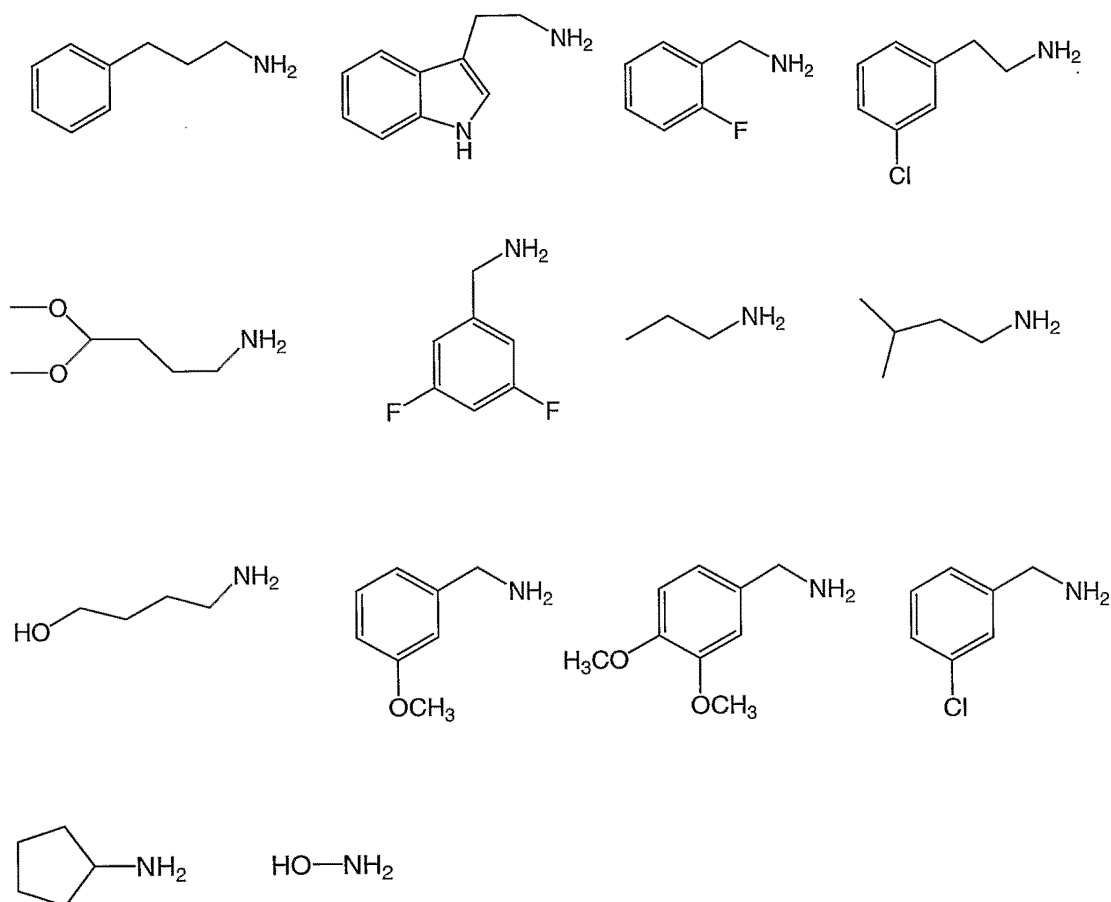


【0055】

50

特定の実施態様では、2-ブロモプロピオン酸を、DMFに溶解させた以下のアミン類と反応させ、置換が完了してN置換アラニン残基が形成されるまでバブリングする。

【化18】



10

20

【0056】

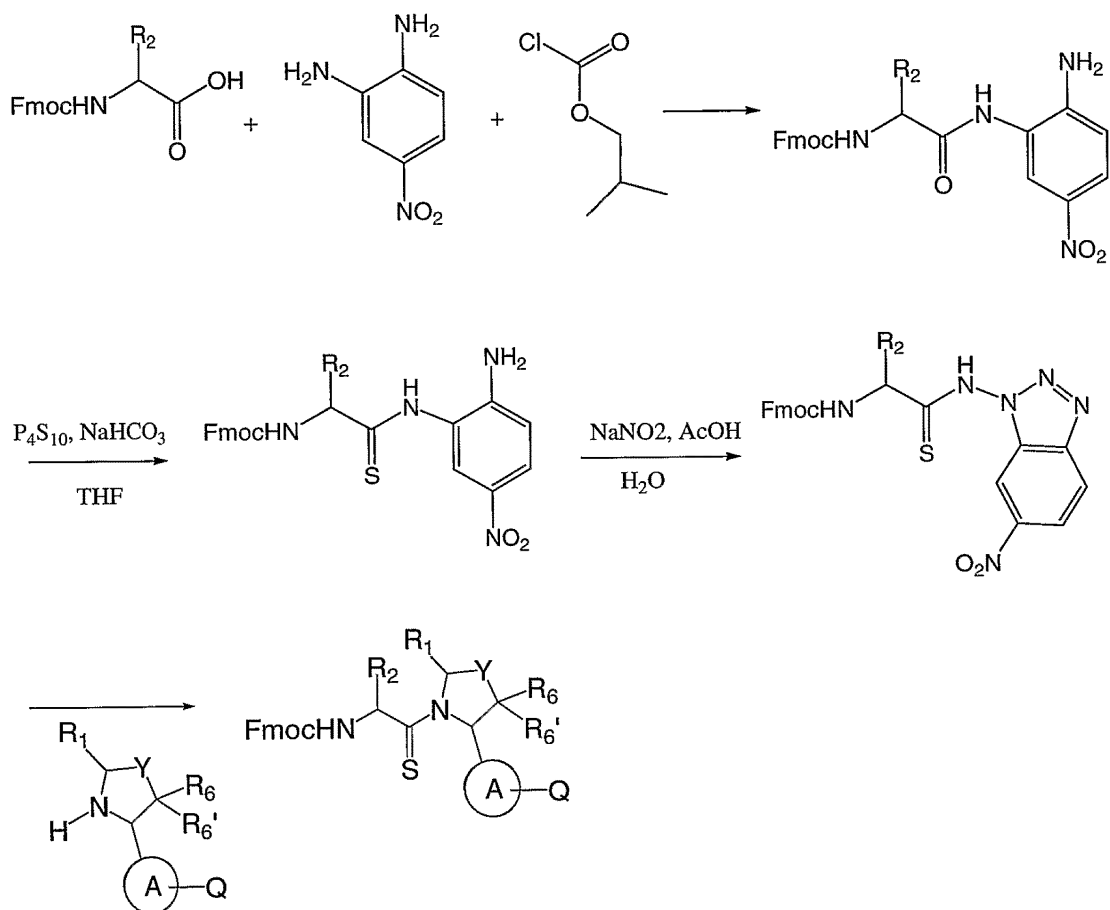
X_1 又は X_2 のいずれかが硫黄である本発明の化合物、すなわちチオアミドが組み込まれた化合物は、確立された有機化学技術に従い調製することができる。例えば、 X_2 が硫黄である化合物は、THFに溶解したFmoc保護アミノ酸残基類似体 $NH_2-CH(R_2)-COOH$ から出発するスキーム9に従い、DIEAの添加、続いてイソブチルクロロホルマーの添加を伴い、 -25 まで冷却することで調製可能である。10分後、ジアミン、4-ニトロベンゼン-1,2-ジアミンを添加し、反応混合物を -25 で2時間、ついで室温で一晩攪拌し続ける。THFを減圧吸引し、ついで、混合物を50%のEtOAc/ヘキサンを使用するフラッシュクロマトグラフィーを施して生成物を得る。Fmoc-アラニン誘導体、五硫化リン及び炭酸ナトリウムをTHF中にて混合し、一晩攪拌する。溶液を濃縮し、80%のEtOAc/ヘキサンを使用する直接クロマトグラフィーにより、活性化チオアラニンが生じる。ついで、活性化チオアラニンと亜硝酸ナトリウムを酢酸中にて混合し、 H_2O で希釈する。得られた沈殿物を濾過し、乾燥させて、生成物を得る。環A置換プロリンアミノ酸残基類似体にチオアラニンを、DMFに双方を溶解させることにより、カップリングさせる。ついで、チオアミド生成物を、20%のPIP/DMAで15分間脱保護し、 $R_4/R_4'-N-C(R_3)(R_3')-COOH$ に結合させるために使用する。あるいは、Fmoc保護チオアミドを、先ず環A置換プロリンアミノ酸残基類似体にカップリングさせ、次にFmoc脱保護し、さらに $R_4/R_4'-R_4/R_4'-N-C(R_3)(R_3')COOH$ アミノ酸残基類似体にカップリングさせる。

30

40

【化 19】

スキーム9



10

20

【0057】

(有用性)

本発明の化合物は、カスパーゼへのIAPタンパク質の結合、特にカスパーゼ3及び7とのX-IAP結合相互作用を阻害する。また本化合物は、ML-IAPのSmacタンパク質への結合も阻害する。従って、本発明の化合物は、細胞においてアポトーシスを誘導させ、又はアポトーシスシグナルに対して細胞の感受性を増大させ、特に癌細胞においてそのようにするのに有用である。本発明の化合物は、IAPタンパク質を過剰発現している細胞にアポトーシスを誘導させるのに有用である。あるいは、本発明の化合物は、例えばBcl-2のアップレギュレーション又はBax/Bakのダウンレギュレーションにより、ML-IAPタンパク質からのSmacの放出が阻害されるように、ミトコンドリアアポトーシス経路が破壊されるアポトーシスを細胞に誘導させるのに有用である。より広義には、化合物は、アポトーシスを被らない全ての癌型の治療に使用することができる。このような癌型の例には、神経芽細胞腫、腸癌腫、例えば直腸癌、大腸癌、家族性大腸腺腫症癌、及び遺伝性非ポリポーシス大腸癌、食道癌、口唇癌、咽頭癌、下咽頭癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、腎臓癌、腎実質癌、卵巣癌、頸部癌、子宮体癌、子宮内膜癌、絨毛癌、脾癌、前立腺癌、精巣癌、乳癌、尿癌(urinary carcinoma)、黒色腫、脳腫瘍、例えば神経膠芽腫、星細胞腫、髄膜腫、髄芽腫、及び末梢神経外胚葉性腫瘍、ホジキンリンパ腫、非-ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、成人T細胞白血病リンパ腫、肝細胞癌、胆嚢癌、気管支癌、小細胞肺癌、非-小細胞肺癌、多発性骨髄腫、基底細胞腫、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜黒色腫、精上皮腫、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、

30

40

50

線維肉腫、ユーイング肉腫、及び形質細胞腫が含まれる。

【 0 0 5 8 】

本発明の化合物は、アポトーシスシグナルに対して細胞の感受性を増加させるのに有用である。従って、本化合物は、放射線療法、又は細胞増殖抑制剤又は抗悪性腫瘍剤による化学療法の前、同時又は後に投与されうる。適切な細胞増殖を抑制する化学療法用化合物には、限定されるものではないが、(i)代謝拮抗剤、例えばシタラビン、フルダラビン、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン(uridine)、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素又はメトトレキセート；(ii)DNA断片化剤、例えばブレオマイシン、(iii)DNA架橋剤、例えばクロランブシル、シスプラチン、シクロホスファミド又はナイトロジェンマスタード；(iv)挿入剤、例えばアドリマイシン(ドキソルビシン)又はミトキサントロン；(v)タンパク質合成インヒビター、例えばL-アスパラギナーゼ、シクロヘキシミド、ピューロマイシン又はジフテリア毒素；(vi)トポイソメラーゼI毒素、例えばカンプトテシン又はトポテカン；(vii)トポイソメラーゼII毒素、例えばエトポシド(VP-16)又はテニポシド；(viii)微小管作用剤(microtubule-directed agents)、例えばコルセミド、コルヒチン、パクリタキセル、ビンブラスチン又はビンクリスチン；(ix)キナーゼインヒビター、例えばフラボピリドール(flavopiridol)、スタウロスポリン、STI571(CPG 57148B)又はUCN-01(7-ヒドロキシスタウロスポリン)；(x)種々の治験薬、例えばチオプラチン(thioplatin)、PS-341、フェニルブチラート、ET-18-OC₃H₇、又はファルネシルトランスフェラーゼインヒビター(L-739749、L-744832)；ポリフェノール類、例えばケルセチン、リスベラトロール、ピセタノール、没食子酸エピガロカテキン、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリン酸及びその誘導体；(xi)ホルモン類、例えばグルココルチコイド類又はフェンレチニド(fenretinide)；(xii)ホルモンアンタゴニスト、例えばタモキシフェン、フェナステリド、又はLHRHアンタゴニストが含まれる。特定の実施態様では、本発明の化合物は、シスプラチン、ドキソルビシン、タキソール、タキソテル、及びマイトマイシンCからなる群から選択される細胞増殖抑制化合物と同時投与される。特定の実施態様では、細胞増殖抑制化合物はドキソルビシンである。

【 0 0 5 9 】

本発明で使用可能な他のクラスの活性化合物は、デスレセプターに結合することによりアポトーシスの感受性を増大させ又はアポトーシスを誘導するもの(「デスレセプターアゴニスト」)である。このようなデスレセプターのアゴニストには、デスレセプターリガンド、例えば腫瘍壊死因子α(TNF-α)、腫瘍壊死因子β(TNF-β)、リンホトキシン-α(LT-α)、リンホトキシン-β(LT-β)、TRAIL(Apo2L、DR4リガンド)、CD95(Fas、APO-1)リガンド、TRAMP(DR3、Apo-3)リガンド、DR6リガンド、並びに前記リガンドの何れかの断片及び誘導体が含まれる。一実施態様では、デスレセプターリガンドはTNF-αである。特定の実施態様では、デスレセプターリガンドはApo2L/TRAILである。さらに、デスレセプターアゴニストは、デスレセプターに対するアゴニスト抗体、例えば抗CD95抗体、抗TRAIL-R1(DR4)抗体、抗TRAIL-R2(DR5)抗体、抗TRAIL-R3抗体、抗TRAIL-R4抗体、抗DR6抗体、抗TNF-R1抗体、及び抗TRAMP(DR3)抗体、並びに前記抗体の何れかの断片及び誘導体を含む。

【 0 0 6 0 】

アポトーシスに対して細胞の感受性を増加させる目的では、本発明の化合物は、放射線療法と組合せて使用することができる。「放射線療法」なる用語は、異常増殖の治療に電磁気又は微粒子放射線を使用することを意味する。放射線療法は、標的領域に送達される高線量の放射線により、腫瘍及び正常組織の双方において再生細胞を死亡させるという原理に基づく。線量投与計画は、放射線吸収量(rad)、時間及び分割に関して一般的に定められており、腫瘍学者により注意深く定められなくてはならない。患者が受容する放射線の量は種々の検討材料に依存するが、最も重要な2つの検討材料は、体の他の重要な構造体又は器官に対する腫瘍の位置と、腫瘍の広がり程度である。放射線療法剤の例は、限

10

20

30

40

50

定されるものではないが、放射線療法において提供され、当該分野で知られている(Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, Principles and Practice of Oncology, 24875 (Devitaら, 4版, 1巻, 1993)。放射線療法における近年の進歩には、3次元原体外照射、強度変調放射線療法(IMRT)、定位的放射線療法及び近接放射療法(組織内照射治療)が含まれ、後者は、インプラントされた「種」として、腫瘍中に直接放射線源が配される。これらの新規な処置法により、より多くの線量の放射線が腫瘍に送達せしめられ、標準的な外照射療法と比較した場合に、それらの効果が増大する原因となっている。

【0061】

放出核種での電離放射線は、電離粒子(電子)の中程度の線エネルギー付与(LET)及びその中距離(典型的には組織中で数ミリメートル)のために、放射線療法への応用において最も有用であると考えられる。線は、より長い距離にわたってより低いレベルの線量を送達させる。粒子は全く正反対で、非常に高いLET線量を送達させるが、極度に制限された範囲であり、よって、治療される組織の細胞と密接に接触させなければならない。さらに、放射体は一般的に重金属であり、可能なケミストリーを制約し、処置される領域からの放射性核種の漏出から過度の害をもたらす。処置される腫瘍に依存し、全種類の放射体が発明の範囲に入ると考えられる。

【0062】

さらに、本発明は非電離放射線のタイプ、例えば紫外線(UV)、高エネルギーの可視光線、マイクロ波照射(温熱治療)、赤外線(IR)及びレーザーを包含する。本発明の特定の実施態様では、UV線が適用される。

【0063】

また本発明は、本発明の化合物と治療的に不活性な担体、希釈剤又は賦形剤を含む製薬組成物又は医薬、並びにそのような組成物及び医薬を調製するために本発明の化合物を使用する方法も含む。典型的には、本発明の方法に使用される式Iの化合物は、周囲温度、適切なpHで、所望する純度にて、生理学的に許容可能な担体、すなわち生薬投与形態に使用される用量及び濃度でレシピエントに無毒な担体と混合することにより製剤化される。製剤のpHは、主として化合物の濃度及び特定の用途に依存するが、約3から約8の範囲のどこかであってよい。pH5の酢酸バッファ中での製剤化が適切な実施態様である。一実施態様では、ここで使用される阻害化合物は滅菌されている。通常、化合物は固体組成物として保存されるが、凍結乾燥製剤又は水溶液も許容可能である。

【0064】

本発明の組成物は、良好な医療プラクティスと一致した様式にて、製剤化され、投与量が決定され、投与されるであろう。ここで考慮される要因には、治療される特定の疾患、治療される特定の哺乳動物、個々の患者の病状、疾患の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、及び医師に知られている他の要因が含まれる。投与される化合物の「有効量」は、このような考慮により決定され、カスパーゼとのIAPの相互作用を阻害し、アポトーシスを誘導させ、又はアポトーシスシグナルに対して悪性細胞の感受性を増加させるのに必要な最小量である。このような量は、正常細胞、又は全体としての哺乳動物に毒性である量以下である。

一般に、一用量あたりに非経口的に投与される本発明化合物の最初の製薬的有效量は、一日当たり約0.01~100mg/kg(患者の体重)、例えば約0.1~20mg/kgの範囲であり、使用される化合物の典型的な最初の範囲は、0.3~15mg/kg/日である。経口単位用量形態、例えば錠剤及びカプセルは、本発明の化合物を約25~約1000mg含む。

【0065】

本発明の化合物は、経口、局所、経皮、非経口、皮下、腹膜内、肺内、及び鼻孔内、局所的治療に対して所望される場合は病巣内部への投与を含む、任意の適切な手段により投与される。非経口的注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹膜内、又は皮下投与が含まれる。適切な経口投与形態の例は、約25mg、50mg、100mg、250mg又は

500 mg の本発明の化合物に、約 90 ~ 30 mg の無水ラクトース、約 5 ~ 40 mg のクロスカルメロースナトリウム、約 5 ~ 30 mg のポリビニルピロリドン (PVP) K30、及び約 1 ~ 10 mg のステアリン酸マグネシウムを配合して含む錠剤である。粉末成分をまず最初に混合し、次に PVP 溶液と混合する。得られた組成物を乾燥させ、顆粒化し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、一般的な装置を使用して錠剤形態に圧密化する。エアゾール製剤は、リン酸バッファー等の適切なバッファー溶液に、例えば 5 ~ 400 mg の本発明の化合物を溶解させ、所望するならば、塩類、例えば塩化ナトリウム等のトニシファイヤー (tonicifier) を添加することにより調製することができる。典型的には、溶液は、例えば 0.2 ミクロンのフィルターを使用して濾過され、不純物及び汚染物が除去される。

10

【実施例】

【0066】

実施例

本発明は、次の実施例を参照することにより、さらに十分に理解されるであろう。しかしながら、それらは本発明の範囲を限定すると解釈されてはならない。試薬及び溶媒は商業的供給源から得て、受け入れた状態のまま使用した。ISCOCROMAT グラフィーとは、Teledyne-Isco, Inc. Lincoln, Nebraska による Companion システムでの前もって充填されたシリカゲルカラムの使用を意味する。全ての化合物の同一性及び純度は、LCMS 及び ¹H NMR 分析により確認した。

ここで使用される略語は以下の通りである：

20

ACN：アセトニトリル；

Chg：シクロヘキシルグリシン；

DCM：ジクロロメタン；

DIPA：ジイソプロピルエチルアミン；

DMAp：4-ジメチルアミノピリジン；

DME：1,2-ジメトキシエタン；

DMF：ジメチルホルムアミド；

DMSO：ジメチルスルホキシド；

EDC：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；

EEDQ：2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン；

30

LCMS：液体クロマトグラフィー質量分析

HATU：O-(7-アゾベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート；

HOBT：N-ヒドロキシベンゾトリアゾール；

HBTU：2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロホスファート；

HPLC：高速液体クロマトグラフィー；

NBS：N-ブロモスクシンアミド；

TASF：トリス(ジメチルアミノ)スルホニウムジフルオロトリメチルシリケート；

TEA：トリエチルアミン；

40

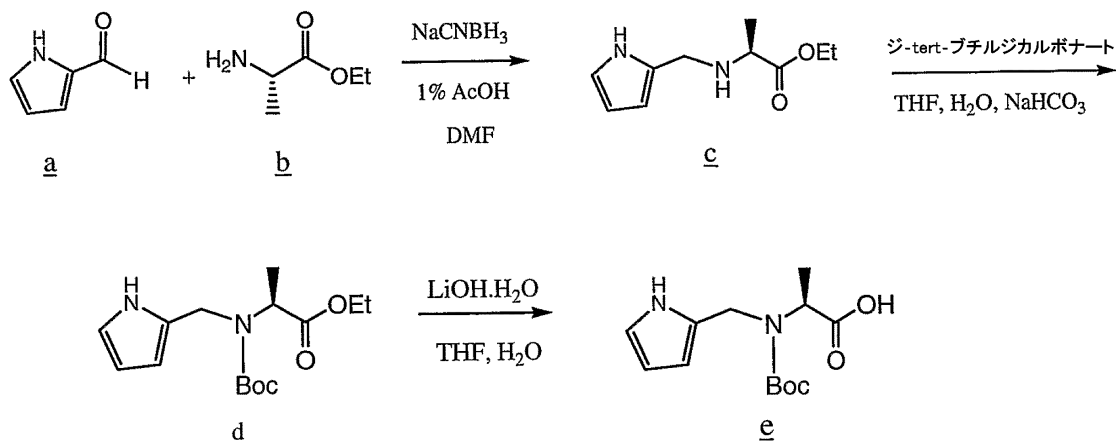
TFA：トリフルオロアセタート；

THF：テトラヒドロフラン。

【0067】

実施例 1 2-[tert-ブトキシカルボニル-(1H-ピロール-2-イルメチル)-アミノ]-プロピオン酸

【化 20】



10

アラニンエチルエステル **b** (5 g、32.5 mmol)、ピロール-2-カルボキシアリデヒド **a** (3.1 g、32.5 mmol)、シアノホウ化水素ナトリウム (2.04 g、32.5 mmol) 及び AcOH (1%) を DMF 中で混合し、一晩攪拌した。反応物を H₂O で停止させ、DMF を蒸発させた。混合物を EtOAc で希釈し、0.1 N の NaOH で洗淨し、乾燥させ、濃縮して、2.5 g の生成物 **c** を得た。得られたエステル **c** (2.5 g、12.8 mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボナート (3.06 g、14 mmol) を、NaHCO₃ と共に THF、H₂O 中で混合し、一晩攪拌した。THF を蒸発させ、混合物を EtOAc で希釈し、1 N の NaOH、飽和 NH₄Cl 及びブラインで洗淨した。乾燥後、混合物を濃縮して、3.3 g の Boc 保護されたエステル **d** を得た。Boc 保護されたエステル **d** (1.67 g、5.6 mmol)、水酸化リチウム-水和物 (284 mg、6.77 mmol) を、0 で、THF 及び H₂O 中で混合した。THF を減圧吸引し、溶液を希 H₂SO₄ で酸性化させ、EtOAc で 2 回抽出した。有機相を組合せ、乾燥させ、蒸発させて、2-[tert-ブトキシカルボニル-(1H-ピロール-2-イルメチル)-アミノ]-プロピオン酸 **e** を得た。

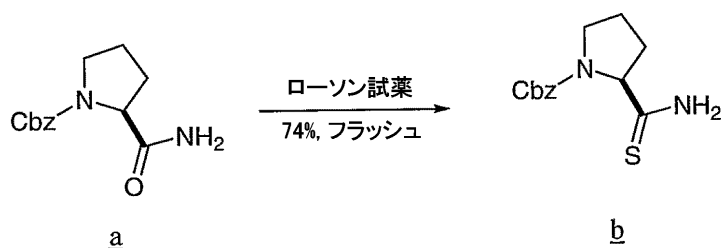
20

30

【0068】

実施例 2 チアゾール置換ピロリジン

【化 21】

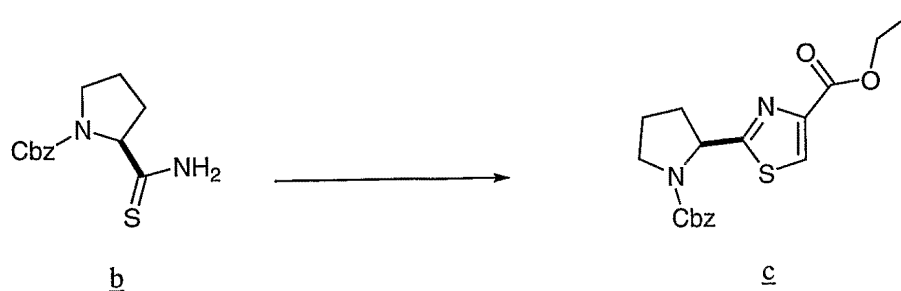


40

Williams (Williams, D. R., M. J. Org. Chem. 2001, 66, 8463) の一般的手順に従い、N-Cbz-ピロリジンアミド **a** (500 mg、2.0 mmol)、ローソン試薬 (420 mg、1.05 mmol) 及びトルエン (5 mL) の混合物を、還流下で 2 時間加熱した。その溶液を濃縮し、セライトに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、40% の酢酸エチル-ヘキサン) で精製して、無色の固形物として 393 mg (74%) の化合物 **b** を得た。

【0069】

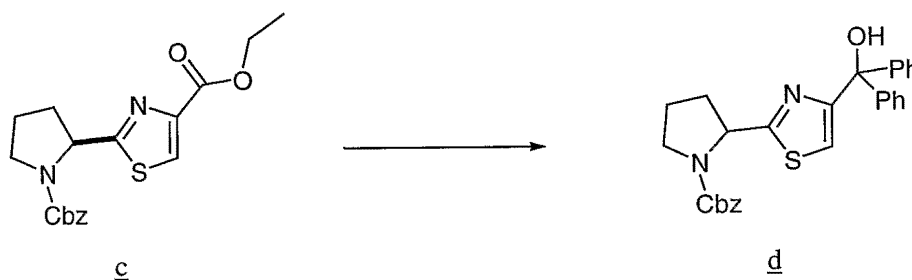
【化 2 2】



Ciufolini (Ciufolini, M. A., J. Org. Chem. 1997, 62, 3804) の一般的手順に従い、プロモピルビン酸エチル (200 μ l、1.43 mmol) を、エタノール (5 mL) にチオアミド **b** (378 mg、1.43 mmol) が入った懸濁液に添加し、混合物を 80 で 5 分加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、勾配溶離、30-40-50% の酢酸エチル-ヘキサン) で精製することにより、無色の固形物として、393 mg (74%) のチアゾール **c** を得た。

【0070】

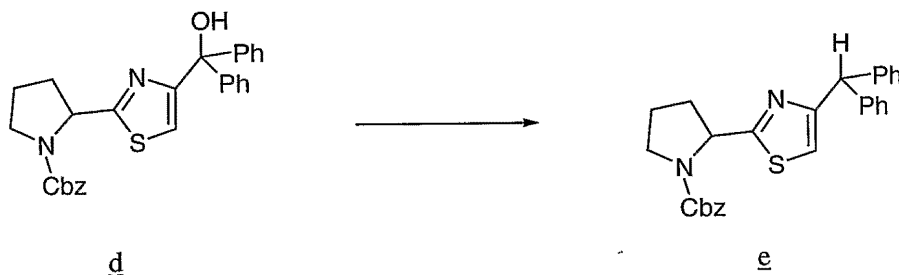
【化 2 3】



フェニルマグネシウムブロミド (THF における 1.0 M 溶液を 2.1 mL、2.1 mmol) を、5 分以上かけて、THF (5 mL) にエステル **c** (360 mg、1.0 mmol) が入った冷 (-78) 溶液に滴下して加えた。冷浴を取り除き、溶液を放置して室温に到達せしめ、その時点で NH_4Cl 飽和水溶液 (50 mL) に注いだ。水性層を 50% の酢酸エチル-ヘキサン (3 \times 10 mL) で抽出した。組合せた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、勾配溶離、30-40% の酢酸エチル-ヘキサン) で精製して、無色の固形物として 404 mg (84%) のチアゾール **d** を得た。

【0071】

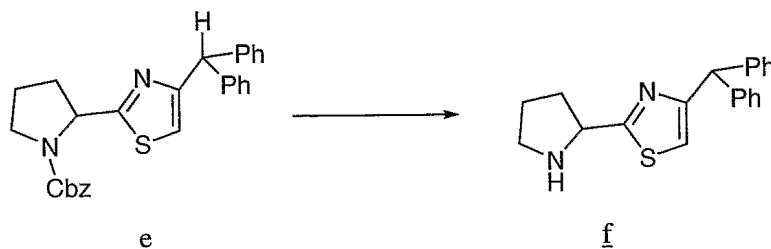
【化 2 4】



トリエチルシラン (850 μ l、5.3 mmol) 及び TFA (5 mL) をアルコール **d** に連続的に添加し、得られた溶液を室温で 1 時間放置した。溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、30% の酢酸エチル-ヘキサン) により精製して、無色の油として定量的収率の化合物 **e** を得た。

【0072】

【化 2 5】

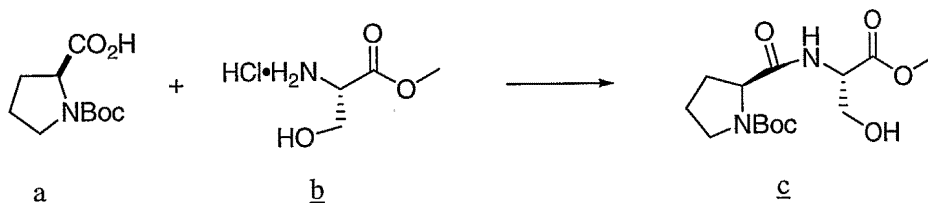


Thurston(Bose, S. D.; Thurston, D. E. Tetrahedron Lett. 1990, 31, 6903)の一般的手順に従い、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.78 mL、6.2 mmol)を、カルバマート e (280 mg、0.62 mmol)、プロパンチオール (560 μL 、6.2 mmol)及び CH_2Cl_2 (3 mL)に室温で添加した。室温で1日後、反応物を1 Nの NaOH (50 mL)に注ぎ、1時間激しく攪拌した。層を分離させ、有機相を1 Nの NaOH (2 \times 5 mL)で洗浄した。組合せた水性層を CH_2Cl_2 (2 \times 5 mL)で抽出し、組合せた有機層を乾燥させ (K_2CO_3)、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、勾配溶離、40-50-60%の酢酸エチル-ヘキサン、1%のTEA)により精製して、無色の固形物として122 mg (61%)のアミン f を得た。

【0073】

実施例 3 オキサゾール置換ピロリジン

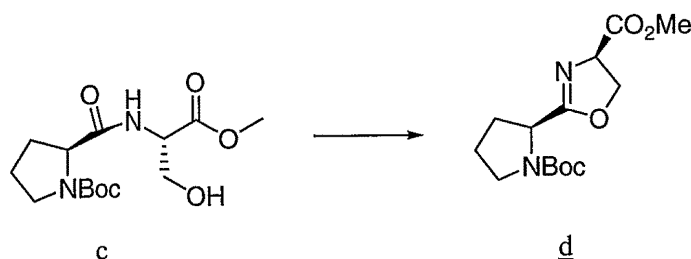
【化 2 6】



N-Boc-プロリン a (5.35 g、24.9 mmol)、セリンメチルエステルヒドロクロリド b (3.50 g、22.5 mmol)、EDC (4.76 g、24.85 mmol)、DIPEA (4.0 mL、22.5 mmol)及び CH_2Cl_2 (90 mL)の混合物を一晩保持した。混合物を CH_2Cl_2 (200 mL)で希釈し、1 Nの HCl (3 \times 100 mL)、0.1 Nの NaOH (3 \times 100 mL)及びブライン (1 \times 100 mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、無色の泡状体として5.2 g (73%)のジペプチド c を得た。

【0074】

【化 2 7】

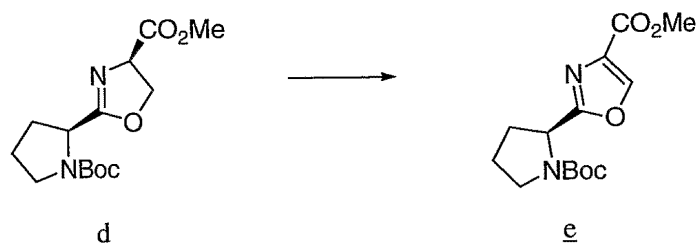


ジペプチド c (4.57 g、14.4 mmol)とTHF (100 mL)の冷 (0) 溶液に、30分以上かけて、3回に分けてバージェス試薬 (Pihko, P. M.; Koskinen, A. M. P.; Nissinen, M. J.; Rissanen, K. J. Org. Chem. 1999, 64, 652、及びその点での参考文献) (3.77 g、15.8 mmol)を添加した。冷浴を取り除き、溶液を放置して室温に到達せしめ、ついで、還流にて1時間加熱した。室温まで冷却した後、THFを減圧下で除去し、残渣を EtOAc (200 mL)と NH_4Cl 飽和水溶液 (200 mL)の間で分

配した。有機層を NH_4Cl 飽和水溶液($2 \times 50 \text{ mL}$)で洗浄した。組合せた水性相を EtOAc ($1 \times 50 \text{ mL}$)で抽出し、組合せた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、 $50-75-100\%$ の酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、無色の固形物として 2.94 g (68%)の化合物dを得た。

【0075】

【化28】



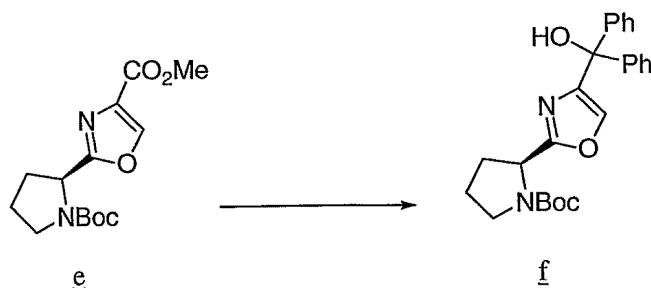
10

Koskinen(Pihko, P. M.; Koskinen, A. M. P.; Nissinen, M. J.; Rissanen, K. J. *Org. Chem.* 1999, 64, 652、及びその点での参考文献)の一般的手順に従い、脱気した CH_2Cl_2 (25 mL)に、 CuBr (8.79 g 、 39.3 mmol)、ヘキサメチレンテトラミン(5.51 g 、 39.3 mmol)及び DBU (5.9 mL 、 39.3 mmol)を添加し、得られた暗色混合物を、 0°C まで冷却しつつ、激しく攪拌した。この混合物に、5分以上かけて、脱気したdの溶液(2.94 g 、 9.83 mmol)と CH_2Cl_2 (25 mL)を添加した。冷浴を取り除き、混合物を2時間激しく攪拌した。ついで、反応物を $1:1$ の NH_4Cl 飽和水溶液:濃 NH_4OH (200 mL)に注ぎ、30分攪拌し、 EtOAc ($3 \times 50 \text{ mL}$)で抽出した。組合せた有機相を NH_4Cl 飽和水溶液($2 \times 50 \text{ mL}$)、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、 $40-50\%$ の酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、無色の固形物として 1.1 g (38%)のオキサゾールeを得た。

20

【0076】

【化29】



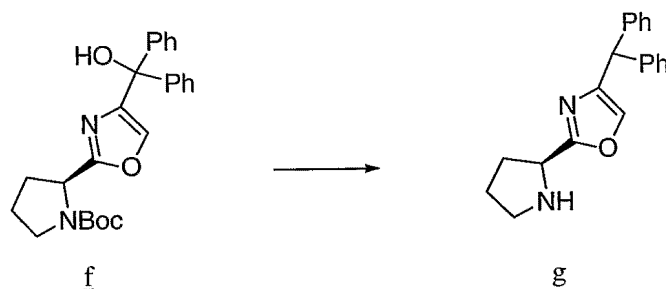
30

フェニルマグネシウムブロミド(THF における 1.0 M 溶液を 4.4 mL 、 4.4 mmol)を、5分以上かけて、 THF (10 mL)にエステルe(600 mg 、 2.0 mmol)が入った冷(-78°C)溶液に滴下させて加えた。冷浴を取り除き、溶液を放置して室温に到達せしめ、その時点で NH_4Cl 飽和水溶液(50 mL)に注いだ。水性層を 50% の酢酸エチル-ヘキサン($3 \times 10 \text{ mL}$)で抽出した。組合せた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、勾配溶離、 $20-30-40\%$ の酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、無色の固形物として 443 mg (52%)のオキサゾールfを得た。

40

【0077】

【化 30】

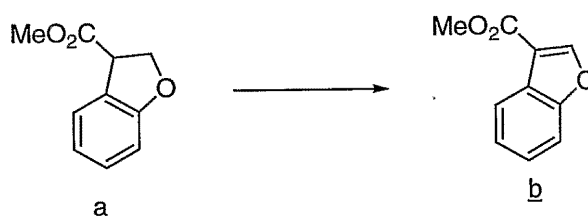


トリエチルシラン(20 μ l)とTFA(1 mL)をアルコール f (50 mg、0.1 mmol)と CH_2Cl_2 (1 mL)の溶液に連続的に添加した。得られた溶液を室温で1時間放置した。溶媒を蒸発させ、残渣を、EtOAc(200 mL)と1 NのNaOH(20 mL)の間で分配した。有機相を1 NのNaOH(2 \times 20 mL)で洗浄した。組合せた水性相をEtOAc(1 \times 20 mL)で抽出し、組合せた有機相をブライン(1 \times 20 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮し、残余のトリエチルシランで汚染された無色の油としてアミン g を得た。この物質を、次のカップリングで直接使用した。

【0078】

実施例 4 メチルケトン類の合成

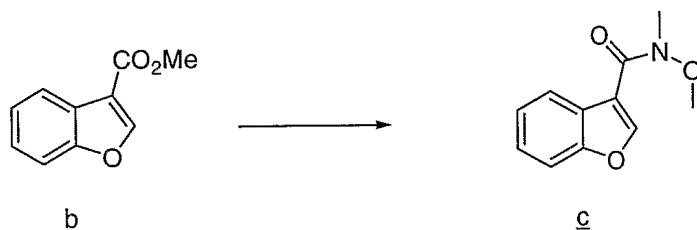
【化 31】



ジヒドロベンゾフラン a (Davies, H. M. L.; Grazini, M. V. A.; Aouad, E. Org. Lett. 2001, 3, 1475)(160 mg、0.9 mmol)、DDQ(300 mg)及び CH_2Cl_2 (11 mL)の混合物を、室温で2日保持した。溶液を50%の酢酸エチル-ヘキサンで希釈し、0.5 NのNaOH(3 \times 10 mL)、ブライン(1 \times 10 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、150 mg(93%)のベンゾフラン b を得た。

【0079】

【化 32】



塩化イソプロピルマグネシウム(THF中2.0 M溶液を7.1 mL、14.2 mmol)を、 -20°C に保持されたTHF(8 mL)及びN,O-ジメチルヒドロキシアミンヒドロクロリド(690 mg、7.1 mmol)及びベンゾフランメチルエステル b (500 mg、2.84 mmol)の混合物に滴下して加えた。混合物を放置し、20分以上かけて0 $^\circ\text{C}$ まで温め、ついで、50 mLの NH_4Cl 飽和水溶液に注いだ。水性相をEtOAc(3 \times 20 mL)で抽出し、組合せた有機相をブライン(1 \times 50 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮し、透明な油として577 mg(85%)のアミド c を得た。

【0080】

10

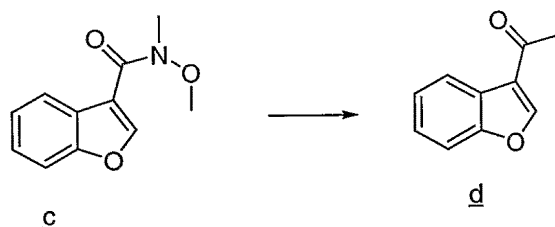
20

30

40

50

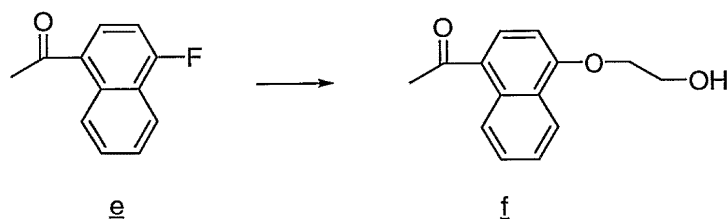
【化 3 3】



アミド c (660 mg、3.22 mmol) と THF (6 mL) の溶液に、MeMgBr (THF 中 3.0 M 溶液を 3 mL、9 mmol) を 0℃ で添加した。溶液を 0℃ で 30 分保持し、ついで放置し、20℃ まで 30 分温め、この時点で沈殿物が形成された。混合物を 100 mL の NH₄Cl 飽和水溶液に注いだ。水性相を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、組合せた有機相をブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、無色の油として 460 mg (89%) のケトン d を得た。

【0081】

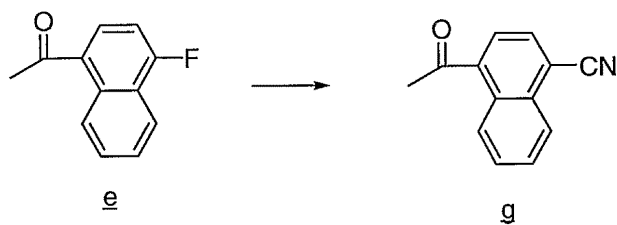
【化 3 4】



カリウム-tert-ブトキシド (2.2 g、17.5 mmol)、フルオロケトン e (3.0 g、15.9 mmol) 及びエチレングリコール (30 mL) の混合物を、50℃ で 1 時間、ついで 60℃ で 2 時間加熱した。ついで、混合物を 500 mL の NH₄Cl 飽和水溶液に注いだ。水性相を Et₂O (3 × 150 mL) で抽出し、組合せた有機相を水 (3 × 150 mL)、ブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄)。混合物をセライトに吸着させ、クロマトグラフィー (ISCO、120 g のシリカカラム、10-60% の EtOAc-ヘキサン) にかき、無色の固形物として 2.23 g (61%) のヒドロキシエーテル f を得た。

【0082】

【化 3 5】



シアン化カリウム (6.9 g、106 mmol)、フルオロケトン e (2.0 g、10.6 mmol) 及び DMSO (20 mL) の混合物を、室温で 4 日間保持し、ついで、50℃ で 1 日加熱した。ついで、混合物を 500 mL の 1 N の NaOH に注いだ。水性相を Et₂O (3 × 150 mL) で抽出し、組合せた有機相を、水 (3 × 150 mL)、ブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄)。混合物をセライトに吸着させ、クロマトグラフィー (ISCO、120 g のシリカカラム、0-20% の EtOAc-ヘキサン) にかき、黄色の固形物として 1.15 g (55%) のニトリル g を得た。

【0083】

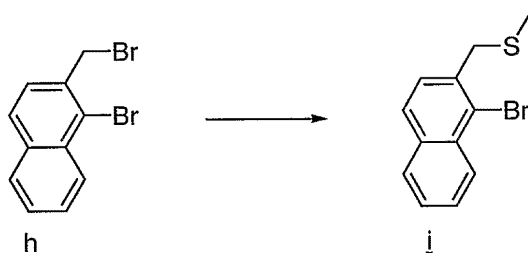
10

20

30

40

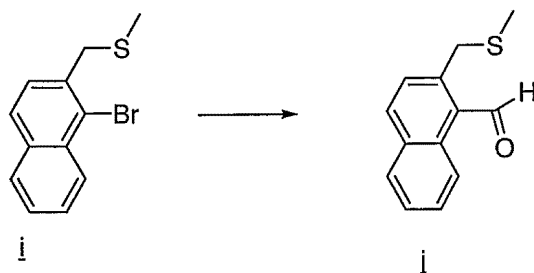
【化 3 6】



ジブロミド h (2.33 g、7.78 mmol)、NaSMe (600 mg、8.56 mmol)、及び EtOH (5 mL) の混合物を、室温で 18 時間保持した。混合物を 75 mL の 1 N の NaOH に注ぎ、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。組合せた有機相を、1 N の NaOH (1 × 50 mL)、ブライン (3 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、無色の油として 2.06 g (98%) のチオエーテル i を得た。

【0084】

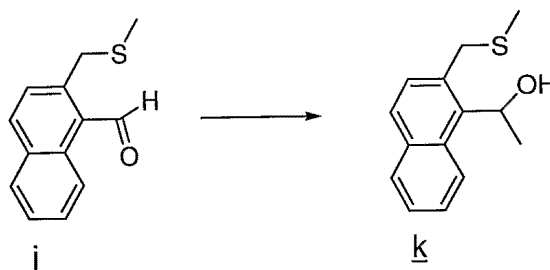
【化 3 7】



臭化物 i (500 mg、1.87 mmol) と THF (15 mL) の -78 °C 溶液に、5 分以上かけて、sec-BuLi (シクロヘキサンにおける 1.4 M 溶液を 1.6 mL、2.25 mmol) を添加した。-78 °C で 5 分後、暗紫色の溶液を DMF (0.5 mL) でクエンチし、溶液を 0 °C まで温め、その温度で 5 分保持した。ついで、溶液を NH₄Cl 飽和水溶液 (50 mL) に注いだ。水性相を EtOAc (3 × 25 mL) で抽出し、組合せた有機相をブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過した。混合物をセライトに吸着させ、クロマトグラフィー (ISCO、12 g のシリカカラム、0-10% の EtOAc-ヘキサン) にかき、透明の油として 260 mg (64%) のアルデヒド j を得た。

【0085】

【化 3 8】



アルデヒド j (400 mg、1.86 mmol) と THF (5 mL) の溶液に、0 °C で、MeMgCl (THF 中 3.0 M 溶液を 0.9 mL、2.8 mmol) を添加した。溶液を 0 °C で 30 分保持し、ついで放置して、20 °C まで 30 分温めた。混合物を 50 mL の NH₄Cl 飽和水溶液に注いだ。水性相を EtOAc (3 × 25 mL) で抽出し、組合せた有機相をブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、透明な油として粗アルコール k を得て、さらなる精製をすることなく使用した。

【0086】

10

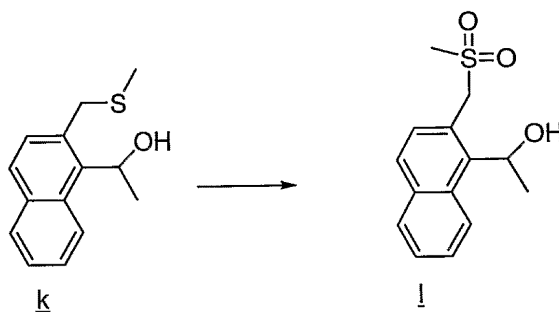
20

30

40

50

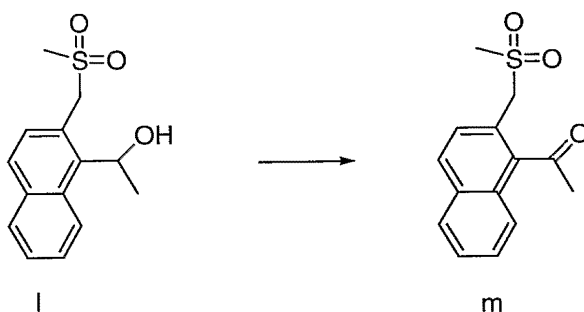
【化 3 9】



0 で、粗硫化物 k と MeOH (5 mL) の溶液に、20 分以上かけて、水 (5 mL) にオキソン (1.3 g、2.1 mmol) を懸濁させた懸濁液を添加した。溶液を放置して室温に到達せしめ、50 mL の NH_4Cl 飽和水溶液に注いだ。水性相を EtOAc (3 × 25 mL) で抽出し、組合せた有機相をブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。この残渣を MeOH (10 mL) に溶解させ、0 まで冷却し、水 (10 mL) にオキソン (2.6 g、4.2 mmol) が入った懸濁液を、20 分以上かけて添加した。混合物を一晩攪拌し、ついで 50 mL の NH_4Cl 飽和水溶液に注いだ。水性相を EtOAc (3 × 25 mL) で抽出し、組合せた有機相をブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮し、透明な油として 550 mg (2 工程で 100%) のスルホン l を得た。

【0087】

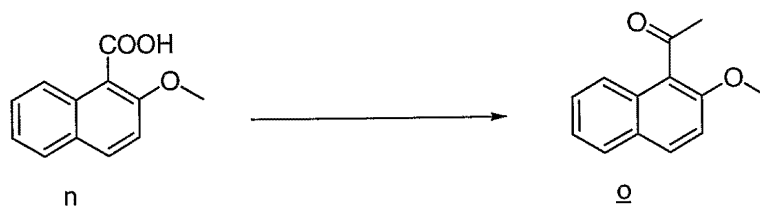
【化 40】



アルコール l (550 mg、2.1 mmol)、セライト (680 mg)、及び PCC (500 mg、2.31 mmol) の混合物を、室温で 6 時間、激しく攪拌した。さらなる PCC (200 mg) を添加し、混合物を一晩攪拌した。混合物をさらなるセライト (5 g) に吸着させ、クロマトグラフィー (ISCO、12 g のシリカカラム、0-50% の EtOAc - ヘキサン) にかけたところ、無色の固形物として、380 mg (69%) のケトン m を得た。

【0088】

【化 41】

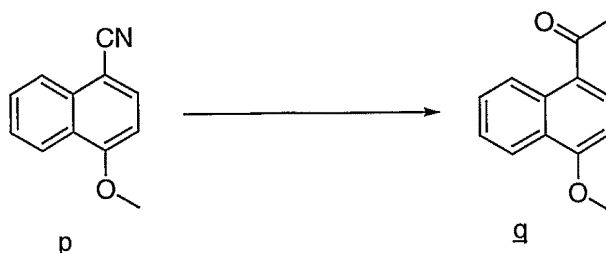


塩化チオニル (26 mL、365 mmol) を、2-メトキシ-1-ナフトエ酸 n (4.5 g、22.3 mmol) とトルエン (45 mL) の混合物に添加した。得られた混合物を、75 で 3 時間加熱した。減圧下で溶媒を蒸発させ、中間酸塩化物を高真空下で 1 時間乾燥させた。THF (50 mL) に溶解させ、 N_2 下、0 まで冷却した。ジメチル亜鉛 (ヘプタンにおける 1.0 M 溶液を 45 mL、44.6 mmol) を 15 分以上かけて添加した。反応混合物を 0 で 5 分維持し、放置して室温まで温めた。反応を飽和した NH_4Cl

(200 mL)をゆっくりと添加することにより停止させた。水性相を EtOAc (3 × 100 mL)で抽出し、組合せた有機相をブライン(1 × 100 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空で濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 40 g カラム(5-15%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、白色の固形物として1.96 g(44%)のケトン o を得た。

【0089】

【化42】



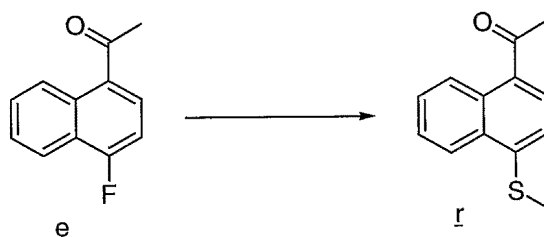
10

Caldwell(Ichinose, N.; Mizuno, K.; Otsuji, Y.; Caldwell, R.A.; Helms, A.M. J. Org. Chem. 1998, 63, 3176-84)の一般的手順に従い、THF(20 mL)にCH₃MgClが入った溶液(THF中3.0 M溶液を3.4 mL、10.0 mmol)に、トルエン(10 mL)に4-メトキシ-1-ナフタレンカルボニトリル p(0.5 g、2.7 mmol)が入った溶液を滴下して加えた。添加後、トルエン(10 mL)を混合物に添加した。得られた溶液を8時間加熱して還流させた。AcOH水(50%、10 mL)を添加し、混合物を4時間加熱して還流させた。冷却後、混合物を水で希釈し、有機相を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空で濃縮し、黄色の油として0.5 g(93%)のケトン q を得、さらなる精製をすることなく使用した。

20

【0090】

【化43】

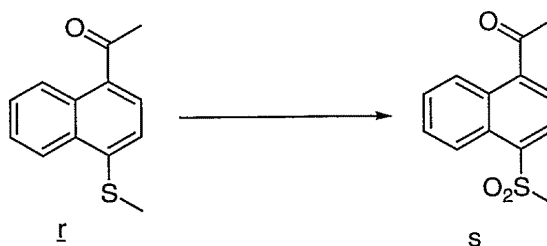


30

Boswell(Boswell, E.G.; Licause, J.F. J. Org. Chem. 1995, 60, 6592-94)の一般的手順に従い、N₂下、0℃で、無水DMSO(8 mL)にナトリウムチオメトキシド(0.41 g、5.8 mmol)が入った溶液に、DMSO(8 mL)に4-フルオロ-1-アセチルナフタレン e(1.0 g、5.3 mmol)が入った溶液を滴下して加えた。室温で1.5時間攪拌した後、混合物を水で希釈し、CH₂Cl₂(3 × 20 mL)で抽出し、組合せた有機相を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空で濃縮し、淡黄色の固形物として1.0 g(88%)の硫化物 r を得、さらなる精製をすることなく処理した。

【0091】

【化44】



40

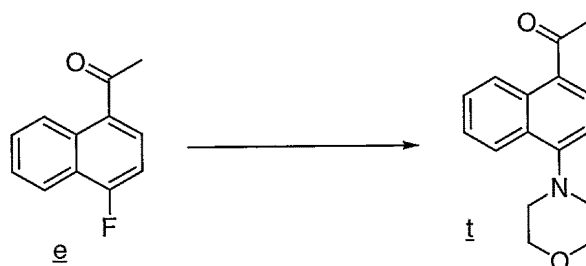
Trost(Trost, B.M.; Curran, D.P. Tetrahedron Lett. 1981, 22, 1287-90)の一般的手順に従い、メタノール(50 mL)に硫化物 r(2.3 g、10.6 mmol)が入った冷(

50

0)溶液に、5 以下の反応温度を維持している水(75 mL)に過硫酸水素カリウム(オキソソ、22.8 g、37.1 mmol)が入った溶液を滴下して加えた。得られたスラリーを室温で72時間攪拌し、水で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 100 mL)で抽出した。組合せた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、濃縮し、粗生成物を得た。残渣をセライトに吸着させ、ISCO CombiFlash 40 gカラム(10-40%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、白色の固形物として2.32 g(88%)のスルホン s を得た。

【0092】

【化45】



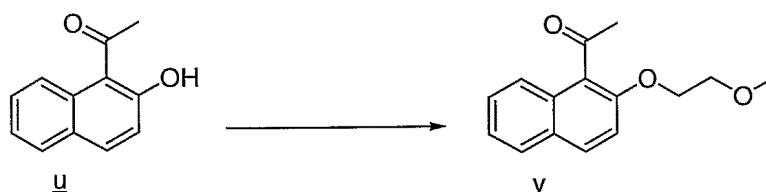
10

4-フルオロ-1-アセチルナフタレン **e** (4.75 g、25.2 mmol)、モルホリン(6.60 mL、75.8 mmol)、 K_2CO_3 (5.21 g、37.8 mmol)、DM SO (30 mL)、及び水(12 mL)の混合物を、90 で8時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 100 mL)で抽出した。組合せた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮し、粗生成物を得た。それを水と共に粉砕し、濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、黄色の固形物として6.40 g(99%)のモルホリニルケトン **t** を得た。

20

【0093】

【化46】



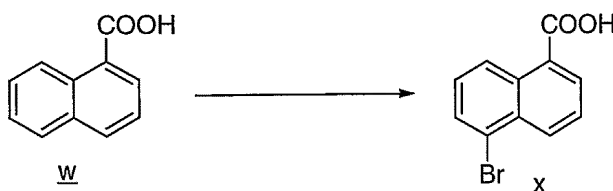
30

アセトン(150 mL)に、2'-ヒドロキシ-1'-アセトナフトン **u** (5.0 g、26.9 mmol)と K_2CO_3 (11.1 g、81.0 mmol)が入ったものを、20分攪拌した。この混合物に、ブロモエチルメチルエーテル(3.8 mL、39.5 mmol)及び触媒KIを添加した。得られた混合物を72時間加熱して還流させた。冷却後、溶媒を真空中で除去した。残渣をEtOAcに溶解させ、1NのNaOH水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO CombiFlash 120 gカラム(5-25%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、油として3.21 g(49%)のエーテル **v** を得た。

40

【0094】

【化47】



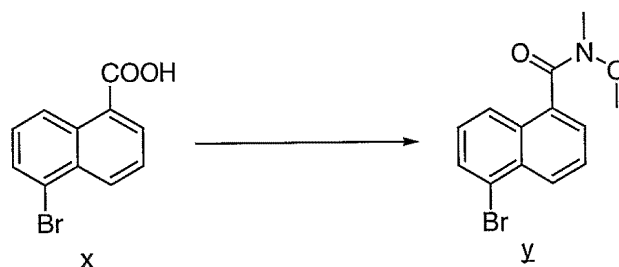
Short(Short, W.F.; Wang, H. J. Chem. Soc. 1950, 991-4)の一般的手順に従い、還流冷却器、滴下漏斗及びNaOH水溶液トラップを具備する三つ口丸底フラスコに、1-ナ

50

フトエ酸 w (10.0 g、58.0 mmol) と AcOH (35 mL) を添加した。この溶液を 110 で加熱し、臭素 (3.12 mL、61.0 mmol) の添加中、攪拌した。添加後、混合物をさらに 1.5 時間加熱し (加熱中、黄色の固形物が沈殿)、ついで室温で 24 時間攪拌した。混合物を氷水に注いだ。固形物を濾過し、水で洗浄し、酢酸 (250 mL) から結晶化させ、白色の固形物として 8.9 g (61%) のブロモ酸 (bromo acid) x を得た。

【0095】

【化48】



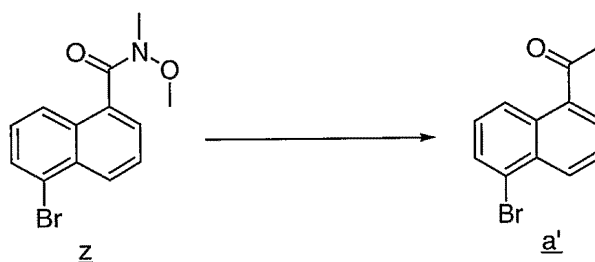
10

DMF (35 mL) に、ブロモ酸 x (6.0 g、23.9 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド (2.33 g、23.9 mmol)、EDC (4.6 g、23.9 mmol)、及び DIPEA (6.3 mL、35.8 mmol) が入った溶液を、室温で 4 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、 CH_2Cl_2 (2 × 200 mL) で抽出した。組合せた有機層を、0.5 N の HCl 水、0.5 N の NaOH 水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 120 g カラム (2-10% の酢酸エチル- CH_2Cl_2) により精製し、油として 4.6 g (65%) のアミド y を得た。

20

【0096】

【化49】



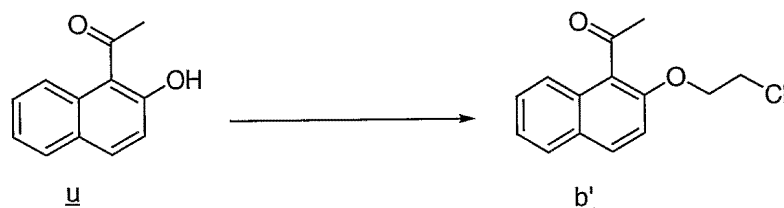
30

塩化メチルマグネシウム (THF 中 3 M 溶液を 8.5 mL、25.5 mmol) を、アミド z (2.5 g、8.5 mmol) と THF (80 mL) の冷 (0) 溶液に滴下して加えた。得られた溶液を 0 で 1 時間攪拌し、ついで放置して室温まで温めた。2.5 時間後、 AcOH 水 (50%、10 mL) をゆっくり添加することによりクエンチし、水 (100 mL) で希釈し、分離させた。水性層を EtOAc (1 × 100 mL) で抽出した。組合せた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮し、黄色固形物として 1.9 g (90%) のケトン a' を得た。

40

【0097】

【化50】



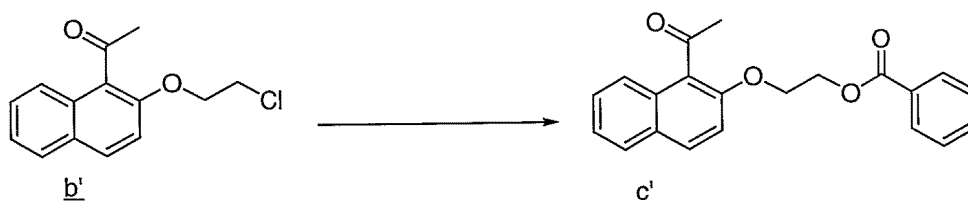
DMF (70 mL) に、2'-ヒドロキシ-1'-アセトナフトン u (5.0 g、26.9 mmol)

50

ol)、 K_2CO_3 (7.41 g、53.7 mmol)、及び1-ブロモ-2-クロロエタン(4.4 mL、53.7 mmol)の混合物が入ったものを、80 で24時間加熱した。冷却した混合物を水で洗浄し、 CH_2Cl_2 (2 × 100 mL)で抽出した。組合せた有機相を0.5 NのNaOH、ブラインで洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮し、粗生成物を得た。残渣をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 40 g カラム(5-25%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、淡黄色固形物として1.6 g (24%)のクロロエトキシケトンb'を得た。

【0098】

【化51】



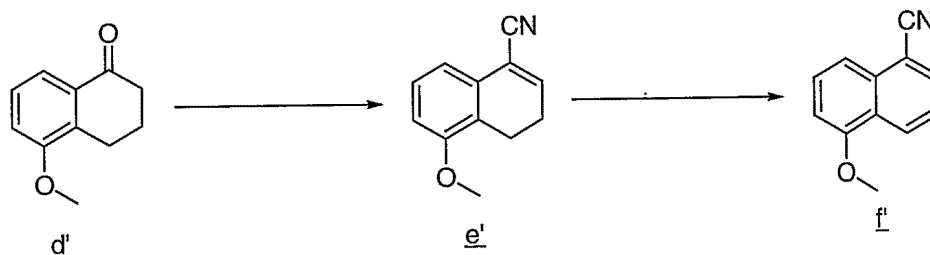
10

DMF (25 mL)に、クロロエトキシケトンb' (3.0 g、12.1 mmol)、安息香酸(1.47 g、12.1 mmol)、及び Cs_2CO_3 (4.73 g、14.5 mmol)の混合物が入ったものを、50 で16時間加熱した。安息香酸(0.735 g、6.0 mmol)と Cs_2CO_3 (2.36 g、7.2 mmol)を添加し、混合物を80 で24時間加熱した。混合物を濾過し、EtOAc (100 mL)で希釈し、水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、濾過し、真空で濃縮し、黄色油として3.95 g (98%)のケトンc'を得た。

20

【0099】

【化52】



30

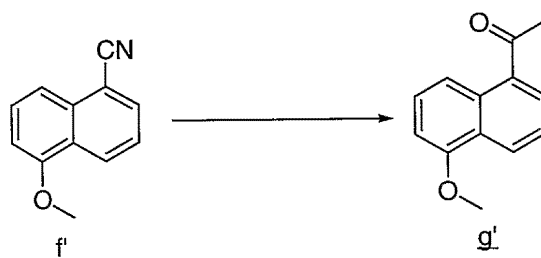
Oda(Oda, M.; Yamamuro, A.; Watabe, T. Chem. Lett. 1979, 1427-30)の一般的手順に従い、トリメチルシリルシアニド(4.5 mL、34.1 mmol)を、トルエン(12 mL)に5-メトキシ-1-テトラロンd' (5.0 g、28.4 mmol)、触媒 ZnI_2 の混合物が入ったものにゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で24時間攪拌した。ピリジン(40 mL)と $POCl_3$ (8.0 mL、85.2 mmol)を添加し、混合物を8時間加熱して還流させた。冷却された暗色溶液を、攪拌しつつ氷水(300 mL)及び濃HCl (10 mL)に注ぎ、EtOAc (3 × 400 mL)で抽出した。組合せた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮し、褐色固形物として4.78 gの粗不飽和ニトリルe'を得た。

40

トルエン(100 mL)に、上述した不飽和ニトリルe' (4.78 g、25.8 mmol)とDDQ (5.86 g、25.8 mmol)の混合物が入ったものを、100 で3.5時間攪拌した。冷却後、沈殿物を濾過して除去し、トルエンで洗浄した。組合せたトルエン層を0.5 NのNaOH (2 × 100 mL)で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、真空で濃縮し、黄色固形物として4.22 g (81%)のニトリルf'を得て、さらなる精製をすることなく処理した。

【0100】

【化53】

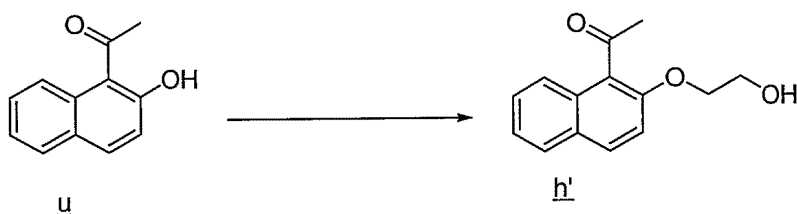


pをqに転換させる一般的手順に従い、ニトリルf'(2.20g、12.0mmol)から、褐色の油として1.64g(68%)のケトンg'を得た。

10

【0101】

【化54】

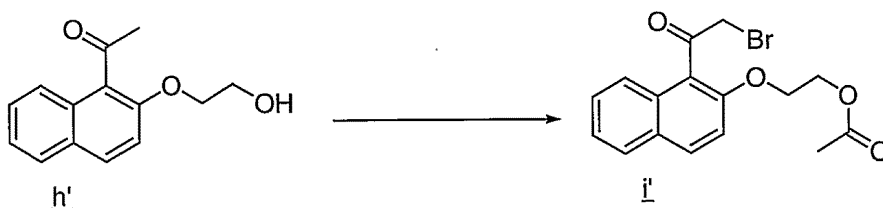


20

(2-クロロエトキシ)トリメチルシラン(8.70mL、53.8mmol)を、DMSO(60mL)及び水(20mL)に、2'-ヒドロキシ-1'-アセトナフトンu(5.0g、26.9mmol)、KOH(3.0g、53.8mmol)の混合物が入ったものに添加した。得られた混合物を80℃で24時間加熱した。混合物を水(400mL)で希釈した。結晶性の沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、乾燥させ、褐色固形物として5.21g(84%)のヒドロキシケトンh'を得た。

【0102】

【化55】



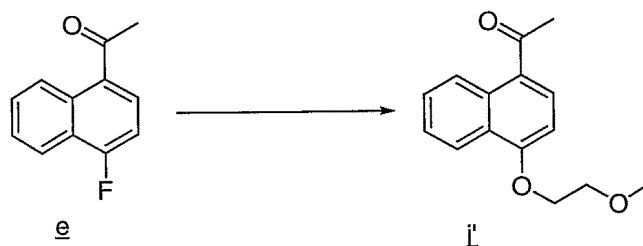
30

臭素(610μl、11.9mmol)を、CH₂Cl₂(30mL)とAcOH(8.0mL)に、ヒドロキシケトンh'(2.50g、10.9mmol)が入った溶液に、室温で10分以上かけて添加した。2時間後、10%のNa₂S₂O₃水(5mL)でクエンチし、CH₂Cl₂(50mL)で希釈した。層を分離させ、水性層を50mLのCH₂Cl₂で抽出した。洗浄液が塩基性になるまで、組合せた有機物を0.5NのNaOH水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、暗褐色の油として3.70g(96%)のプロモケトンi'を得た。

40

【0103】

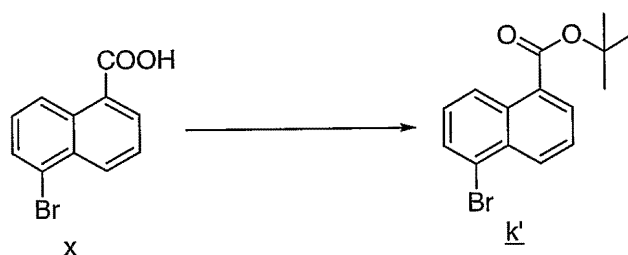
【化 5 6】



THF (80 mL) に、2-メトキシエタノール (3.35 mL、42.5 mmol) とカリウム-*t*-ブトキシド (4.76 g、42.5 mmol) の混合物が入ったものを、室温で 10 分攪拌した。THF (20 mL) に 4-フルオロ-1-アセチルナフタレン (4.0 g、21.3 mmol) が入った溶液をこの混合物に滴下し、混合物を室温で 24 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、相を分離させた。有機層を 0.5 N の NaOH、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、高真空下で固化した褐色の液体として 5.6 g (106%、過度の重量は溶媒である) のケトン j' を得た。

【0104】

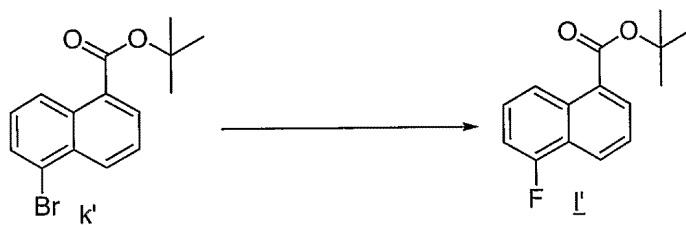
【化 5 7】



Tagat (Tagat, J.R.; McCombie, S.W.; Nazareno, D.V.; Boyle, C.D.; Kozlowski, J.A.; Chackalamannil, S.; Josien, H.; Wang, Y.; Zhou, G. J. Org. Chem. 2002, 67, 1171-77) の一般的手順に従い、トルエン (18 mL) にプロモ酸 x (3.0 g、12.0 mmol) が入った懸濁液を、80 °C で加熱した。この反応混合物に、*N,N*-ジメチルホルムアミドジ-*tert*-ブチルアセタール (10.0 mL、42 mmol) を滴下し、得られた混合物をさらに 30 分加熱した。室温まで冷却し、水、NaHCO₃ 飽和水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮し、黄色の油として 2.87 g (78%) の *t*-ブチルエステル k' を得て、さらなる精製をすることなく処理した。

【0105】

【化 5 8】

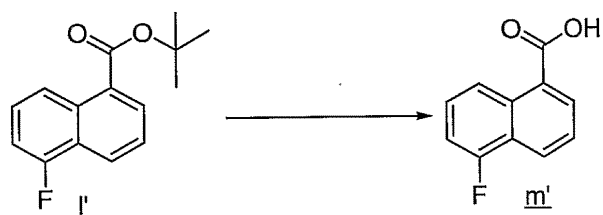


Tagat の一般的手順に従い、無水 THF (30 mL) に *t*-ブチルエステル k' (1.4 g、4.5 mmol) が入った攪拌溶液を、N₂ 下、-78 °C まで冷却した。*n*-BuLi (ヘキサン中 1.6 M 溶液を 3.65 mL、5.85 mmol) を添加し、得られた溶液を 2 分攪拌し、その後、THF (10 mL) に *N*-フルオロベンゼンスルホンイミド (2.83 g、9.0 mmol) が入った溶液を添加した。-78 °C で 30 分攪拌した後、NH₄Cl 飽和水溶液を使用し、反応を -78 °C で停止させた。水性層を Et₂O (2 × 50 mL) で抽出し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。粗物質をセライトに吸着させ

、ISCO CombiFlash 40 g カラム(2-20%のEtOAc-ヘキサン)により精製して、無色の液体として0.57 g(52%)のフルオロ化合物 l' を得た。

【0106】

【化59】

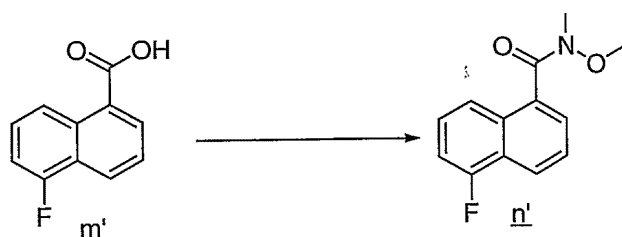


10

トリフルオロ酢酸(3.85 mL、50 mmol)を、CH₂Cl₂(50 mL)にフルオロ化合物 l' (1.23 g、5.0 mmol)が入った攪拌溶液に、室温で添加した。攪拌3時間後、溶液を真空中で濃縮し、油として0.95 g(100%)のフルオロ酸 m' を得、これを処理した。

【0107】

【化60】



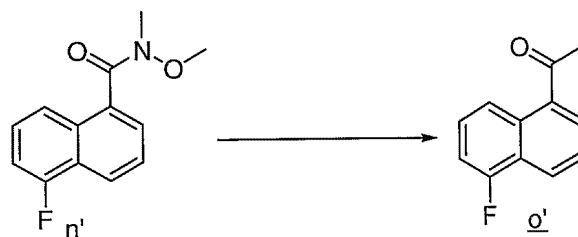
20

DMF(12 mL)に、フルオロ酸 m' (820 mg、4.3 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド(420 mg、4.3 mmol)、EDC(825 mg、4.3 mmol)、及びDIPEA(750 μl、4.3 mmol)の混合物が入ったものを、室温で3時間攪拌した。混合物をEtOAc(50 mL)で希釈し、10%のクエン酸、0.5 NのNaOHで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、セライトに吸着させ、ISCO CombiFlash 12 g カラム(2-10%のEtOAc-ヘキサン)により精製して、油として0.48 g(48%)のフルオロアミド n' を得た。

30

【0108】

【化61】

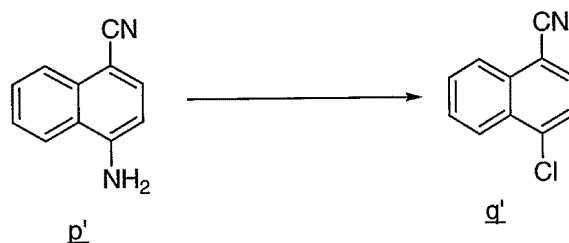


40

0 で、THFにフルオロアミド n' (1.07 g、4.6 mmol)が入った溶液に、CH₃MgClの溶液(THFにおける3 M溶液を4.6 mL、13.8 mmol)を滴下して加えた。得られた混合物を0 で1時間、ついで室温で2時間攪拌した。混合物を、50%のAcOH水(10 mL)でクエンチし、水(50 mL)、EtOAc(50 mL)で希釈し、分離した。水性層をEtOAc(50 mL)で抽出した。組合せたEtOAc層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、油として0.77 g(89%)のフルオロケトン o' を得た。

【0109】

【化 6 2】



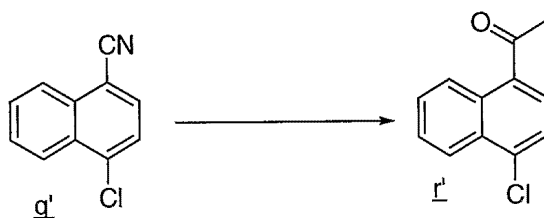
Coudret(Hortholary, C.; Coudret, C. J. Org. Chem. 2003, 68, 2167-74)の一般的手順に従い、0 で、濃HCl(50 mL)に4-アミノ-1-ナフタレンカルボニトリル p'(5.0 g、29.7 mmol)が入った溶液に、亜硝酸ナトリウム(3.07 g、44.5 mmol)を注意深く添加した。混合物を0 で1時間攪拌し、ついで付加的な漏斗に移し、水(150 mL)にCuCl(5.3 g、53.5 mmol)が入った氷冷溶液に滴下して加えた。添加後、CH₂Cl₂(80 mL)を反応混合物に添加した。得られた混合物を放置して室温まで温め、4時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂で希釈し、相を分離させた。水性相をCH₂Cl₂(2×150 mL)で注意深く抽出した。組合せたCH₂Cl₂相を飽和チオ硫酸ナトリウムで1回洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、セライトに吸着させ、ISCO Combiflash 120 gカラム(2-12%のEtOAc-ヘキサン)により精製して、白色固形物として2.63 g(46%)のクロロ化合物 q'を得た。

10

20

【0110】

【化 6 3】

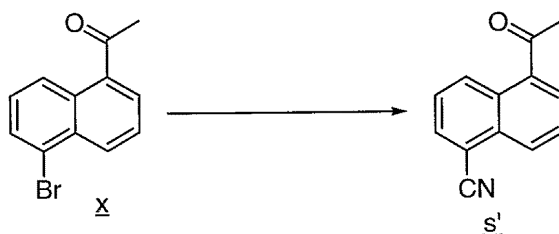


pをqに転換させる一般的手順に従い、クロロ化合物 q'(2.63 g、14.1 mmol)から、黄色の液体として2.1 g(74%)のクロロケトン r'を得た。

30

【0111】

【化 6 4】

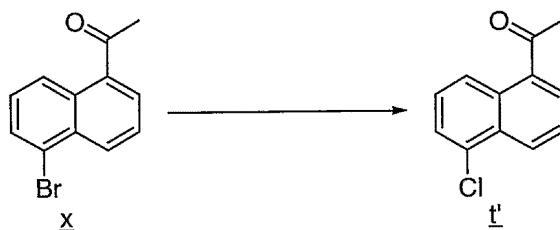


40

Hallberg(Alterman, M.; Hallberg, A. J. Org. Chem. 2000, 68, 7984-89)の手順に従い、プロモケトン x(1.40 g、5.62 mmol)、Zn(CN)₂(790 mg、6.74 mmol)、Pd(PPh₃)₄(216 mg、0.19 mmol)及びDMF(8 mL)の混合物を、密封された肉厚チューブのマイクロ波反応器(Emry's Optimizer)中で180にて5分加熱した。冷却後、水(30 mL)で希釈し、EtOAc(50 mL)で抽出し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、セライトに吸着させ、ISCO Combiflash 40 gカラム(5-20%のEtOAc-ヘキサン)により精製して、白色固形物として900 mg(83%)のニトリルケトン s'を得た。

【0112】

【化 6 5】

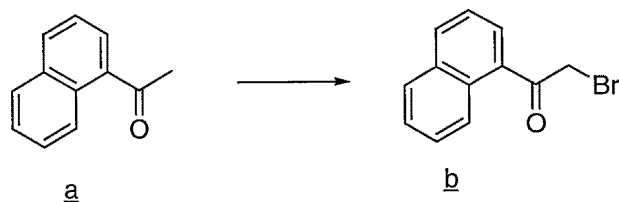


Leadbeater(Arvela, R.; Leadbeater, N.E. SynLett. 2003, 8, 1145-48)の手順に従い、プロモケトン x (100 mg、0.40 mmol)、NiCl₂ (103 mg、0.80 mmol) 及び DMF (2 mL) の混合物を、密封された肉厚チューブのマイクロ波反応器 (Emrys Optimizer) 中で 200 °C にて 8 分加熱した。冷却後、水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL) で抽出し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、セライトに吸着させ、ISCO Combiflash 40 g カラム (5-15% の EtOAc-ヘキサン) により精製して、オフホワイト色の固形物として 55 mg (68%) のクロロケトン t' を得た。

【0113】

実施例 5 メチルケトン類の臭素化及びチアゾール類の調製

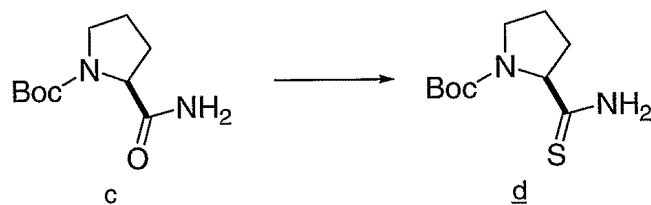
【化 6 6】



臭素 (260 µl、5.07 mmol) を、CH₂Cl₂ (10 mL) にケトン a (784 mg、4.6 mmol) が入った溶液に、20 分以上かけて添加した。溶液を室温で 1 時間保持し、ついで、10% の Na₂S₂O₃ 水 (10 mL) でクエンチし、20 分激しく攪拌した。層を分離させ、有機相を NaHCO₃ 飽和水溶液 (1 × 10 mL)、ブライン (1 × 10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、黄色の油として 1.15 g のプロモケトン b を得た。¹H NMR による分析は、70 : 15 : 15 の生成物 : 出発ケトン : 二臭素化物質の混合物であることを示している。

【0114】

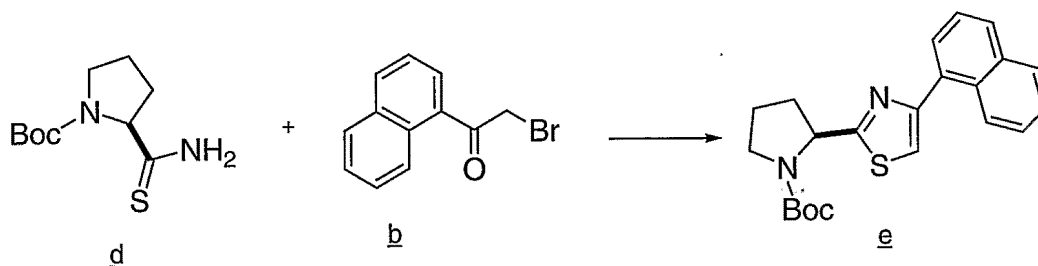
【化 6 7】



特定の手順 : Boc-プロリン-アミド c (8.4 g、39.2 mmol)、ローソン試薬 (8.25 g、20.4 mmol) 及びトルエンの混合物を、50 °C で 1 時間加熱した (高温で使用すると、エナンチオ純度が損失する)。ついで、混合物をセライトに吸着させ、クロマトグラフィー (ISCO、120 g のシリカカラム、勾配溶離 10 - 70% の EtOAc-ヘキサン) により精製して、無色の固形物として 7.6 g (84%) のチオアミド d を得た。

【0115】

【化68】

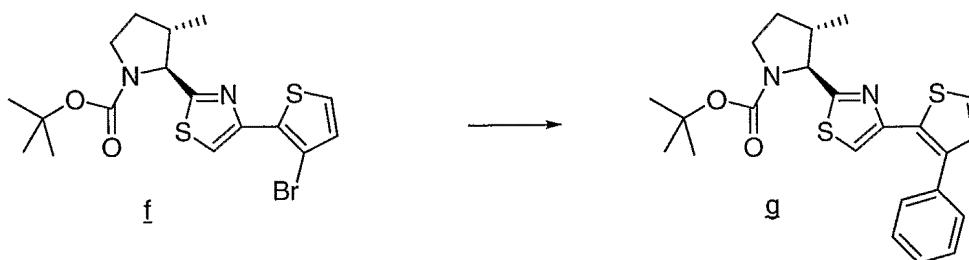


チアゾール調製のための特定の手順：チオアミド **d** (7.81 g、34 mmol)、プロモケトン **b** (7.05 g、¹H NMRによると80%純粋、22.6 mmol)、ピリジン (1.76 mL、20.3 mmol) 及びエタノール (75 mL) の混合物を、80 で1時間加熱した。減圧下でエタノールを除去し、残渣をセライトに吸着させた。残渣をクロマトグラフィー (SiO₂、勾配溶離 0 - 2.5 - 5% の EtOAc / CH₂Cl₂) にか

10

【0116】

【化69】



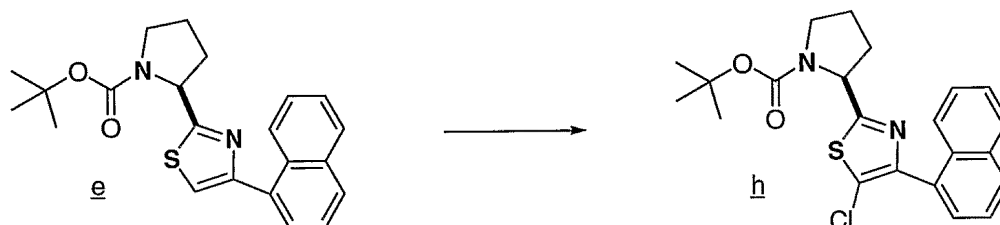
20

臭化物 **f** (145 mg、0.33 mmol)、PhB(OH)₂ (107 mg、0.88 mmol)、K₂CO₃ (2.0 M 水溶液を 825 μl、1.65 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (15 mg、0.13 mmol)、及び 20% の EtOH-トルエン (2.5 mL) の混合物を、80 で3時間保持した。混合物を CH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、1 N の NaOH (2 × 5 mL) で洗浄した。組合せた水性層を CH₂Cl₂ (1 × 10 mL) で抽出した。組合せた有機相をブライン (1 × 10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し

30

【0117】

【化70】

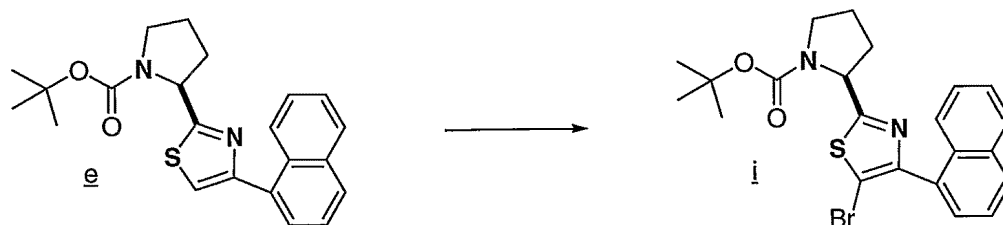


40

1 : 1 のジクロロメタン : ヘキサン (1.5 mL) にチアゾール **e** (70 mg、0.18 mmol) が入ったものを、N-クロロスクシンイミド (30 mg、0.22 mmol) で処理した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、この時点で、さらなる NCS (10 mg) を添加し、混合物を一晩攪拌した。セライトを添加し、減圧下でジクロロメタンを除去した。生成物をクロマトグラフィー (ISCO、12 g のシリカカラム、勾配溶離 0 - 30% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、70 mg (99%) のクロロチアゾール **h** を得た。

【0118】

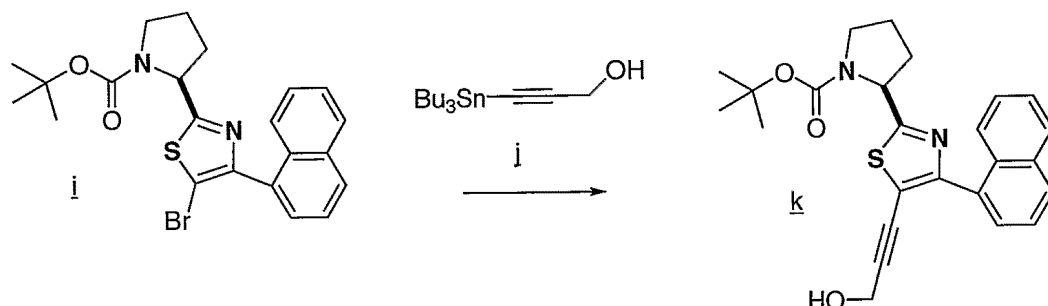
【化 7 1】



ジクロロメタン(1.5 mL)にチアゾール e (120 mg、0.31 mmol)が入ったものを、N-ブロモスクシンイミド(65 mg、0.37 mmol)で処理した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。この時間後、セライトを添加し、減圧下でジクロロメタンを除去した。生成物をクロマトグラフィー(ISCO、12 gのシリカカラム、まず、カラムをCH₂Cl₂で7分フラッシュし、ついで9分以上かけて、0 - 9%のEtOAc / CH₂Cl₂ 勾配をかけた)により精製し、128 mg (90%)の臭化物 i を得た。

【0119】

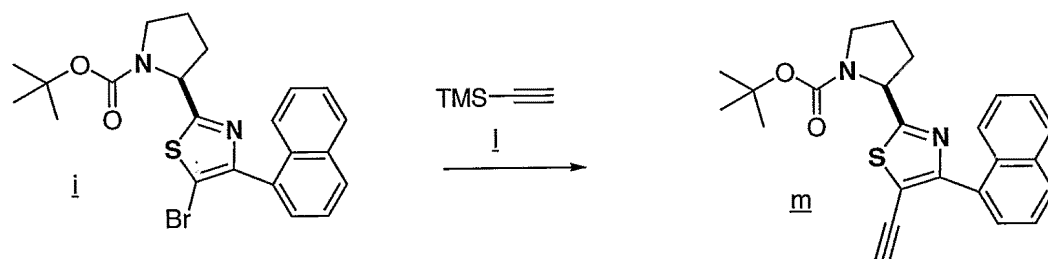
【化 7 2】



文献((1) Maguire, M. P.; Sheets, K. R.; McVety, K.; Spada, A. P.; Zilberstein, A. J. Med. Chem. 1994, 37, 2129-2137; (2) Moreno, I.; Tellitu, I.; Dominguez, E.; SanMartin, R.; Eur. J. Org. Chem. 2002, 2126-2135)の手順に従い、プロモチアゾール i (280 mg、0.61 mmol) 及びアルキニルスタンナン j (Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Baroni, A. C. M. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 9694-9695) (250 mg、0.73 mmol)、LiCl (約50 mg、120 mmol) 及びトルエン(6 mL)の混合物を、30分、窒素で脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (28 mg、0.02 mmol) を添加し、混合物を100 °Cで3時間加熱した。冷却後、混合物にセライトを添加し、減圧下で溶媒を除去した。残渣をクロマトグラフィー(ISCO、12 gのシリカカラム、まず、カラムをCH₂Cl₂で5分フラッシュし、ついで10分以上かけて、0 - 20%のEtOAc / CH₂Cl₂ 勾配をかけた)により精製し、160 mg (60%)のアルコール k を得た。

【0120】

【化 7 3】

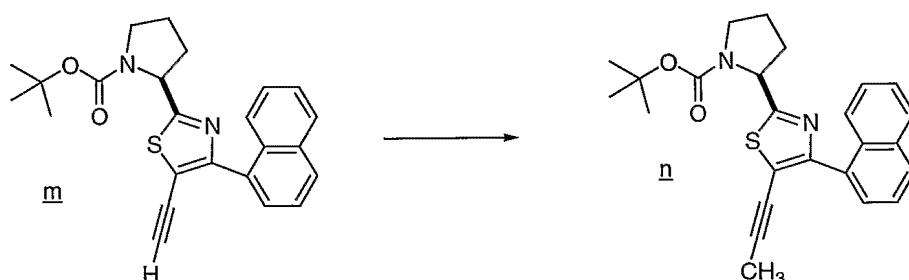


文献(Neidlein, R.; Nussbaumer, T Heterocycles, 2000, 52, 349)の手順に従い、臭化物 i (600 mg、1.3 mmol)、TMS-アセチレン l (1.8 mL、13 mmol) 及び TMG (0.6 mL、5 mmol) を、ジメチルアセトアミド(6 mL)に溶解させた

。この混合物を、30分、窒素で脱気した。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド(46mg、0.07mmol)とヨウ化銅(I)(62mg、0.3mmol)を添加し、混合物をシールし、70℃で30分加熱した。混合物を1/2-飽和塩化アンモニウムで希釈し、セライトパッドを通して濾過した。水性混合物を、ヘキサンに70%のジエチルエーテルが入ったもの(3×20mL)で抽出し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー(ISCO、40gのカラム、ヘキサンで3分フラッシュした後、ヘキサンに0-11%の酢酸エチルが入ったもの溶媒勾配)にかけた。末端アルキン生成物27mg(5%)を、200mgのシリル誘導体と共に単離した。室温で3時間、メタノール(5mL)において炭酸カリウム(200mg)を用いて処理することにより、この物質からTMS基を除去した。セライトとトルエン(1mL)を混合物に添加し、減圧下で溶媒を除去した。生成物をクロマトグラフィー(ISCO、40gのカラム、純粋なヘキサンで3分フラッシュした後、0-11%の酢酸エチル/ヘキサンの溶媒勾配)により精製して、さらに110mgの末端アルキンm(組合せて26%)を得た。

【0121】

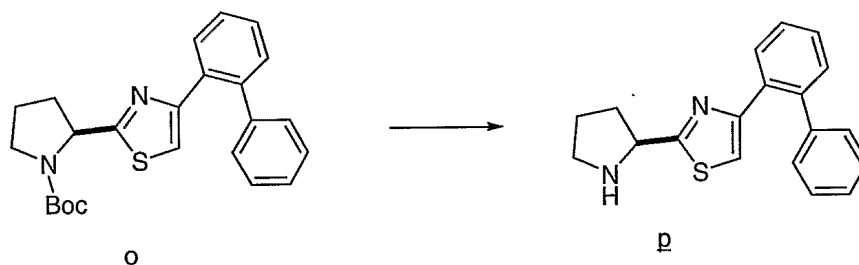
【化74】



末端アルキンm(50mg、0.12mmol)をTHF(0.3mL)に溶解させ、-78℃まで冷却した。LHMDS(THFにおける1.0M溶液を0.15mL、0.15mmol)を滴下して加え、10分撹拌した。ヨウ化メチル(0.1mL超)を添加し、反応物を-78℃で10分撹拌し、ついで放置し、45分以上かけて徐々に室温まで温めた。ついで、セライトを反応混合物に添加し、減圧下で溶媒を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー(ISCO、12g、カラム、勾配溶離、ヘキサンに0-18%の酢酸エチルが入ったもの)により精製し、25mg(63%)のメチルアルキンnを得た。

【0122】

【化75】



典型的なBoc脱保護：カルバマートo(75mg、0.18mmol)を、2時間、 CH_2Cl_2 (2mL)においてTFA(2mL)と水(2滴)で処理した。減圧下で揮発性物質を除去し、残渣を酢酸エチル(10mL)に溶解させ、1NのNaOH(3×3mL)で洗浄した。組合せた水性層を酢酸エチル(1×2mL)で抽出した。組合せた有機相をブライン(1×3mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮し、定量的収率のアミンpを得た。

【0123】

実施例6 線形カップリング手順

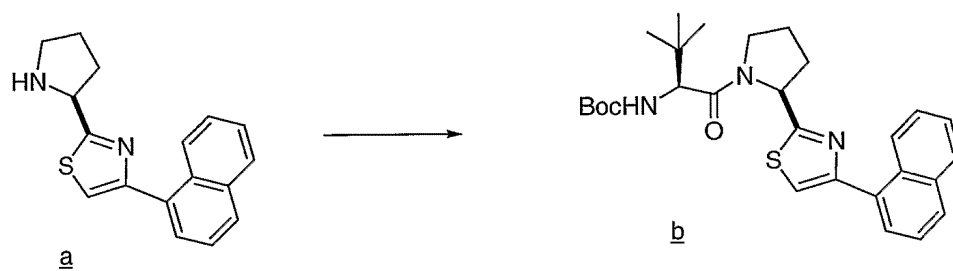
10

20

30

40

【化 7 6】



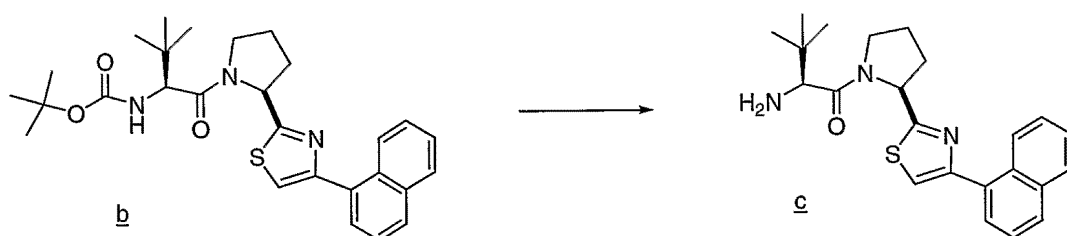
10

典型的なHATUカップリング：アミンa(169mg、0.59mmol)、N-Boc-L-バリュイ(butyl)グリシン(150mg、0.65mmol)、HATU(450mg、1.18mmol)、DIPEA(200μl、1.18mmol)及びDMF(2mL)の混合物を、室温で2時間保持した。溶液を酢酸エチル(50mL)で希釈し、1NのHCl(3×10mL)、1NのNaOH(3×5mL)、ブライン(1×10mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、10-15-20%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、無色の固形物として286mg(97%)のアミドbを得た。

【0124】

20

【化 7 7】

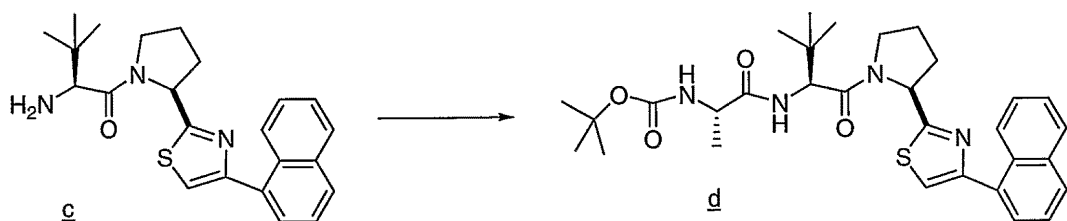


上述した一般的なBoc脱保護手順に従い、Bocアミンb(317mg、0.64mmol)から、無色の固形物として定量的収率のアミンcを得た。

30

【0125】

【化 7 8】

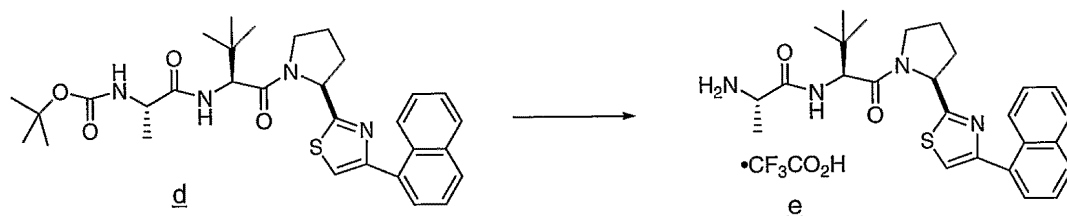


40

典型的なEDCカップリング：アミンc(300mg、0.76mmol)、N-Boc-L-アラニン(158mg、0.84mmol)、EDC(161mg、0.84mmol)、触媒DMAP及びMeCN(3mL)の溶液を、室温で3時間保持した。溶液を酢酸エチル(50mL)で希釈し、1NのHCl(3×10mL)、1NのNaOH(3×5mL)、ブライン(1×10mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮し、453mgの粗残渣dを得、直接処理した：

【0126】

【化 7 9】



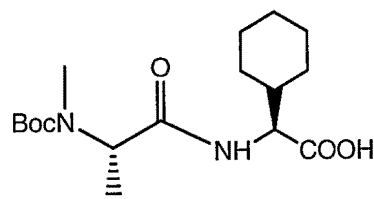
典型的な最終 Boc 除去及び精製：上述の粗残渣 d を、2 時間、 CH_2Cl_2 (2 mL) において TFA (2 mL) と水 (2 滴) で処理した。減圧下で揮発性物質を除去した。残渣を逆相 HPLC (C_{18} 、 $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% の TFA) により精製し、溶媒を凍結乾燥により除去し、無色のパウダーとして 166 mg (2 工程で 38%) のアミン e を得た。

10

【0127】

実施例 7 N-Boc-N-メチル-L-アラニン-L-シクロヘキシルグリシン

【化 8 0】



20

DCM (50 mL) と DIPEA (5.6 mL、32 mmol) に Fmoc-L-シクロヘキシルグリシン (3.6 g、9.6 mmol) を溶解させた溶液を、2-クロロトリチルクロリド樹脂 (5 g、8 mmol) に添加し、室温で 3 時間、ゆっくりと攪拌した。樹脂を DCM で 4 回、DCM / MeOH / DIPEA (17 : 2 : 1) で 3 回、DCM で 3 回、ジメチルアセトアミド (DMA) で 2 回洗浄した。15 分、20% のピペリジン / DMA (50 mL) で樹脂を処理することにより、Fmoc 基を除去した。樹脂を DMA で 6 回洗浄した。Boc-N-メチルアラニン (3.3 g、16 mmol)、HBTU (6.1 g、16 mmol)、及び DIPEA (5.6 mL、32 mmol) 及び DMA / DCM (1 : 1、50 mL) の溶液を樹脂に添加し、室温で 2 時間、ゆっくりと攪拌した。樹脂を DMA で 5 回、DCM で 2 回洗浄し、減圧下で乾燥させた。室温で 2 時間、HOAc / TFE / DCM (1 : 1 : 3、100 mL) と共にゆっくりと攪拌することにより、ジペプチドを樹脂から切断した。樹脂を濾過により除去し、溶液を濃縮した。ヘキサン (15 倍容量) で共沸させることにより、残留 AcOH を除去した。固形残渣を逆相 HPLC (C_{18} 、 $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% の TFA) により精製し、凍結乾燥により溶媒を除去し、白色パウダーとして、1.2 g (43%) のジペプチド-N-Boc-N-メチル-L-アラニン-L-シクロヘキシルグリシンを得た。

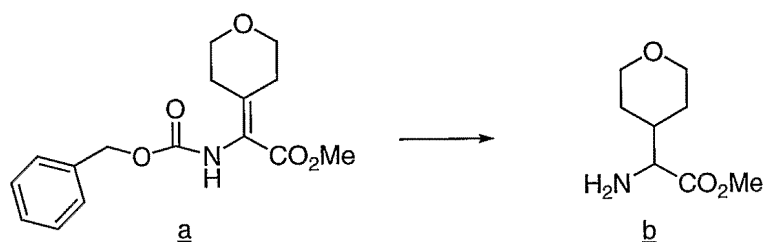
30

40

【0128】

実施例 8 N-Boc-N-メチル-L-アラニン-L-デヒドロピラニルグリシン

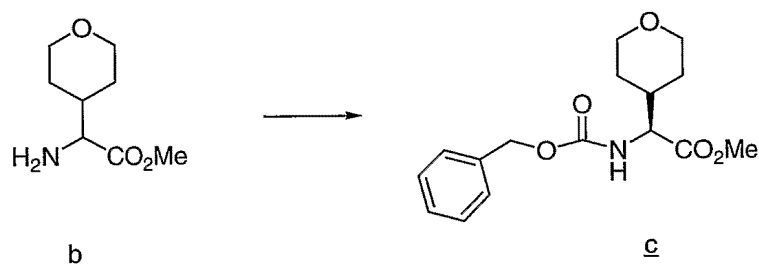
【化 8 1】



N-Cbz-デヒドロピラニルグリシンメチルエステル a (Burk, M. J.; Gross, M. F.; Martinez, J. P. J. Am Chem. Soc. 1995, 117, 9375、及びその点での参考文献) (5.2 g、17 mmol)、5%のPd・C (500 mg)、MeOH (75 mL) 及び THF (25 mL) の混合物を、24時間、H₂ 雰囲気下で保持した。混合物をセライトを通して濾過し、セライトをMeOHで洗浄し、減圧下で濃縮し、無色の油として定量的収率のアミン b を得て、直接処理した。

【0129】

【化 8 2】



上で調製されたアミン b を、CH₂Cl₂ (40 mL)、NaHCO₃ 飽和水溶液 (40 mL) と組合せ、0℃まで冷却した。ついで、ベンジルオキシカルボニルクロリド (3.0 mL) を滴下し、混合物を一晩激しく攪拌した。相を分離させ、水性相をCH₂Cl₂ (3 × 20 mL) で抽出した。組合せた有機相をブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー (ISCO、120 g のシリカカラム、勾配溶離 5-55% の EtOAc-ヘキサン) にかけて、4.15 g (80%) のラセミの Cbz-ピラニルグリシンメチルエステルを得た。エナンチオマーは、10% の EtOH-ヘキサンを用いて溶出させる Chiracel OD カラムで分離した。これらの条件下で、まず、所望の S-エナンチオマー c が溶出する。

【0130】

【化 8 3】

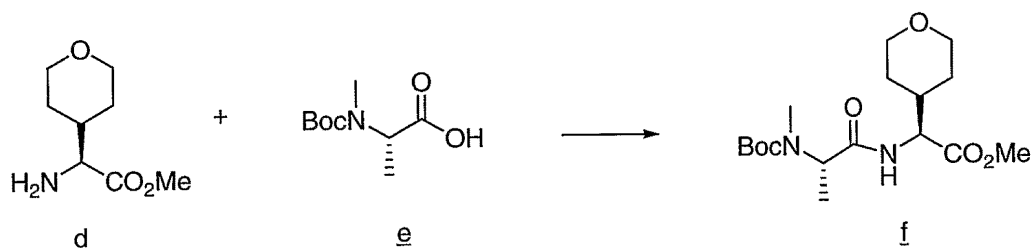


(S)-N-Cbz-ピラニルグリシン c メチルエステル (2.4 g、7.82 mmol) 10% の Pd・C (700 mg)、MeOH (80 mL) の混合物を、24時間、H₂ 雰囲気下で保持した。混合物を、MeOH と共にセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮し、無色の油として 1.35 g (100%) のアミン d を得た。あるいは、ピラニルグリシンは、Ghosh (Ghosh, A. K.; Thompson, W. J.; Holloway, M. K.; McKee, S. P.; Duong, T. T.; Lee, H. Y.; Munson, P. M.; Smith, A. M.; Wai, J. M.; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Imini, E. A.; Schleif, W. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S. J. Med. Chem., 199

3, 36, 2300) の手順に従い、エナンチオピュアな形態で合成することができる。

【0131】

【化84】

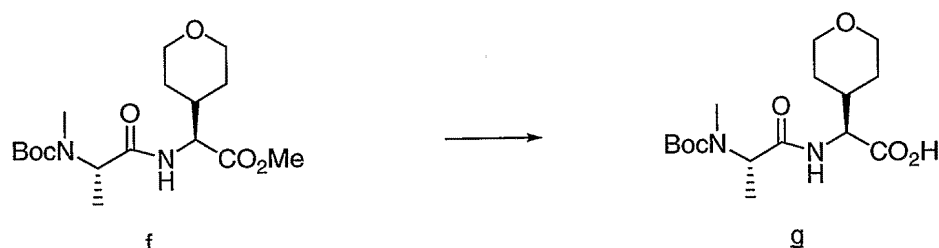


10

アミン d (1.35 g、7.8 mmol)、N-Boc-L-メチルアラニン e (1.74 g、8.6 mmol)、EDC (1.65 g、8.8 mmol) 及び MeCN (50 mL) の混合物を、室温で一晩保持した。減圧下で MeCN を除去し、残渣を EtOAc で希釈し、0.5 N の HCl (3 × 10 mL)、0.5 N の NaOH (3 × 10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、透明な油として 2.1 g (75%) の保護ジペプチド f を得た。

【0132】

【化85】



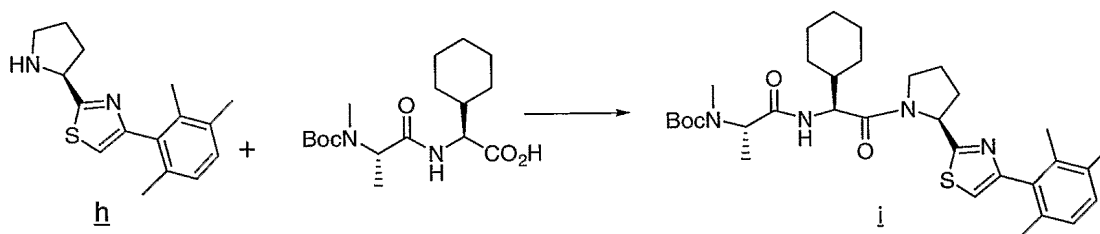
20

エステル f (2.10 g、5.86 mmol) と THF (50 mL) の 0 の溶液に、LiOH · H₂O (1.23 g、29.3 mmol) と水 (2 mL) を添加した。混合物を 0 で 2 時間保持し、ついで、冷浴を取り除き、混合物を一晩攪拌した。ついで、減圧下でほとんどの THF を取り除き、残渣を CH₂Cl₂ で希釈し、0.5 N の HCl で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、無色固形物として 1.53 g (78%) のジペプチド-N-Boc-L-メチル-L-アラニン-L-デヒドロピラニルグリシン g を得た。

30

【0133】

【化86】

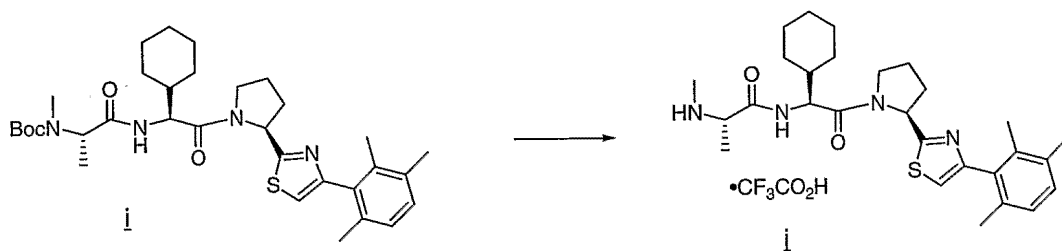


40

収束カップリングの特定の手順：アミン h (69 mg、0.26 mmol)、実施例 7 のジペプチド-N-Boc-L-メチル-L-アラニン-L-シクロヘキシルグリシン (60 mg、0.23 mmol)、HOAt (Carpino, L. A.; El-Faham, A. Tetrahedron, 1999, 55, 6813) (47 mg、0.24 mmol)、DIC (53 μl、0.34 mmol) 及び CH₂Cl₂ (2 mL) の混合物を、室温で一晩保持した。混合物をセライトに吸着させ、クロマトグラフィー (ISCO、4 g のシリカカラム、勾配溶離 5-50% の EtOAc-ヘキサン) により精製して、ジイソプロピル尿素で汚染された無色の固形物として 94 mg の生成物 i を得た。混合物は次の工程に直接使用した。

【0134】

【化 8 7】

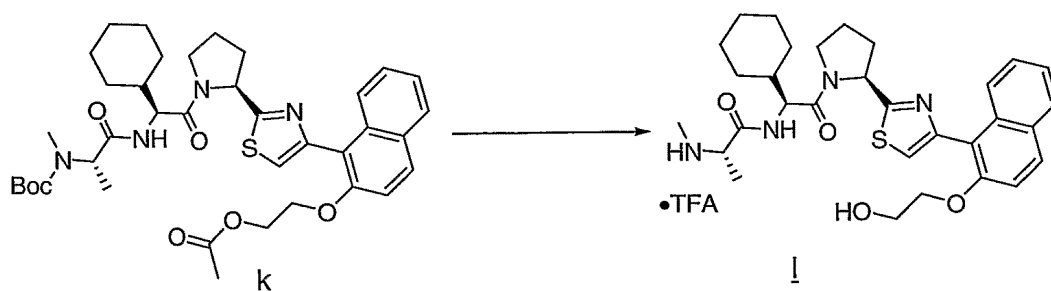


上からの粗生成物 **i** を、2 時間、 CH_2Cl_2 (2 mL) において TFA (2 mL) と水 (2 滴) で処理した。減圧下で揮発性物質を除去した。残渣を逆相 HPLC (C_{18} 、MeCN- H_2O 、0.1% の TFA) により精製し、溶媒を凍結乾燥により除去し、無色粉末として 77 mg (2 工程で 54%) のアミン塩 **j** を得た。

10

【0135】

【化 8 8】



20

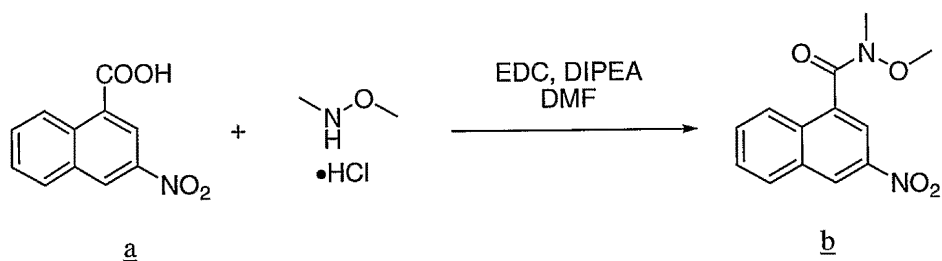
メタノール水 (1 : 2、v : v、15 mL) に、アセタート生成物 **k** (228 mg、0.32 mmol)、 K_2CO_3 (53 mg、0.38 mmol) の混合物が入ったものを、室温で 1 時間攪拌した。真空でメタノールを除去した。残渣を水で希釈し、 CH_2Cl_2 (1 × 50 mL) で抽出し、有機相を乾燥させ (MgSO_4)、真空で濃縮し、粗生成物を得た。アミン塩 **l** への転換は、一般的手順に従い、18% の収率 (3 工程) で達成された。

【0136】

実施例 8

【化 8 9】

30

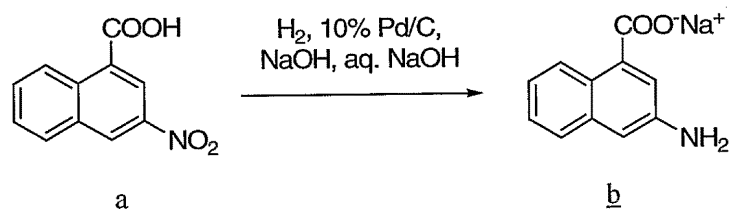


40

DMF (17 mL) に、Kice ら (J. Org. Chem. 1989, 54, 3596-3602) に記載の手順に従い調製された酸 **a** (1.5 g、6.9 mmol)、アミン HCl 塩 (868 mg、8.9 mmol)、EDC (1.3 g、6.9 mmol)、及び DIPEA (1.2 mL、6.9 mmol) の混合物が入ったものを、室温で一晩攪拌した。混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、0.5 N の HCl、0.5 N の NaOH で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空で濃縮し、黄色固形物として 1.3 g (74%) のアミド **b** を得て、さらなる精製をすることなく処理した。

【0137】

【化 9 0】

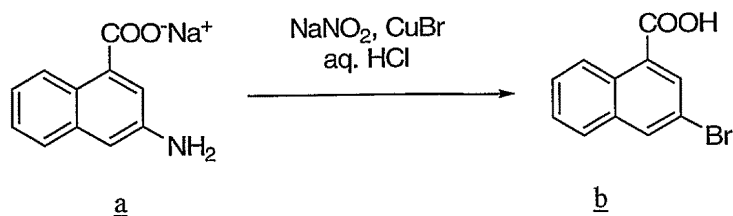


10%のPd/C(200mg)を、Parr反応器において、EtOH(25mL)と水(5mL)に、酸a(500mg、2.3mmol)、NaOH(92mg、2.3mmol)が入った溶液に添加した。この混合物をN₂で10分パージし、50psi、室温で2.5時間、Parr水素化器(hydrogenator)を用いて水素化した。得られた混合物をセライトを通して濾過し、真空で濃縮したところ、緑色がかった褐色の固形物として、50mg(10.4%)のアミン塩bを得た。

【0138】

実施例10

【化 9 1】

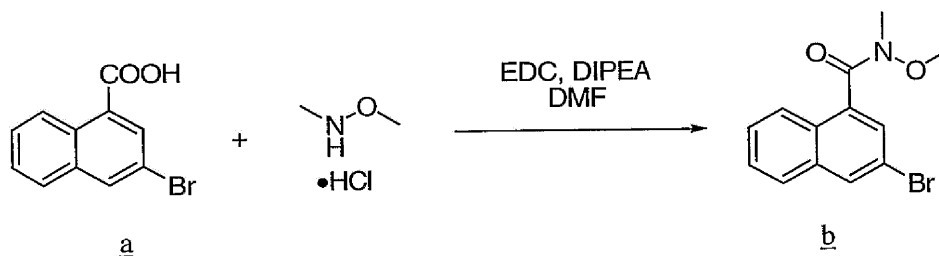


0 に冷却され、6NのHCl(30mL)にアミン塩a(500mg、2.4mmol)が入った攪拌混合物に、NaNO₂(248mg、3.6mmol)を一度に添加した(反応温度が上昇するため、使用に注意した)。0 で1時間攪拌した後、滴下漏斗を介し、20分以上かけて、水(30mL)にCuBr(618mg、4.3mmol)が入った氷冷水溶液に、この溶液を滴下して加えた。ついで、ジクロロメタン(40mL)を反応混合物にゆっくりと添加した(発泡するため、注意して使用した)。得られた混合物を放置し、室温まで到達せしめ、4時間攪拌した。CH₂Cl₂(100mL)で希釈し、分離させ、他の部分のCH₂Cl₂(100mL)で水性層を洗浄した。組合せたCH₂Cl₂をNa₂S₂O₃飽和水溶液で1度洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空で濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 12gカラム(20-100%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、淡黄色の固形物として175mg(29%)のプロモ酸bを得た。

【0139】

実施例11

【化 9 2】



10

20

30

40

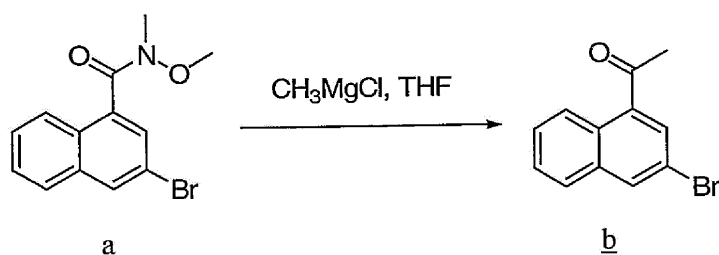
50

DMF (10 mL) に、プロモ酸 a (680 mg、2.7 mmol)、アミン HCl 塩 (264 mg、2.7 mmol)、EDC (520 mg、2.7 mmol)、及び DIPEA (472 μ L、2.7 mmol) の混合物が入ったものを、室温で一晩攪拌した。混合物は水 (50 mL) と EtOAc (100 mL) の間で分配し、分離し、他の部分の EtOAc (100 mL) で水性層を洗浄した。組合せた有機物を 1 N の HCl (50 mL)、1 N の NaOH (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 12 g カラム (10-50% の酢酸エチル-ヘキサン) により精製し、黄色の油として 300 mg (38%) のプロモアミド b を得た。

【0140】

実施例 12

【化93】

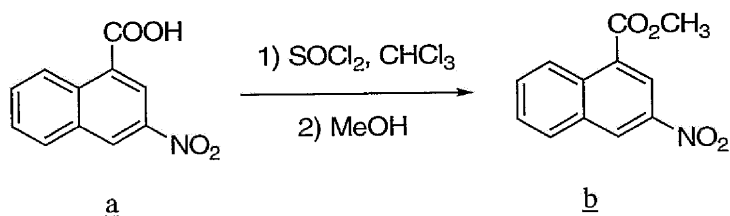


0 で、THF (8 mL) にプロモアミド a (300 mg、1.0 mmol) が入った溶液に、CH₃MgCl 溶液 (THF における 3 M 溶液を 2.0 mL、6.0 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を 1 時間攪拌し、放置して、室温まで 2 時間温めた。50% の AcOH 水 (4 mL) を用い、混合物をクエンチし、水 (50 mL) と EtOAc (50 mL) で希釈し、分離させた。水性層を EtOAc (50 mL) で抽出した。組合せた EtOAc を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 12 g カラム (2-10% の酢酸エチル-ヘキサン) により精製し、淡黄色の油として 150 mg (60%) のプロモケトン b を得た。化合物 b は、Alvaro ら (国際公開第 2004099143 号) 及び Tsuno ら (Bull. Chem. Soc. of Japan 1975, 48(11), 3347-55) に記載されている手順を使用して、調製してもよい。

【0141】

実施例 13

【化94】

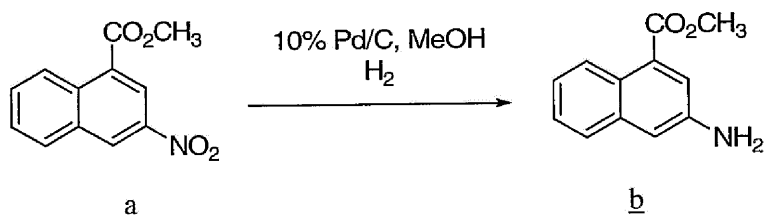


出発酸 a (6.6 g、30.4 mmol) を、78 で 5 時間、塩化チオニル (50 mL)、CHCl₃ (50 mL)、及び 1 滴の DMF で処理した。得られた混合物を真空中で濃縮し、高真空下で一晩乾燥させた。得られた黄色の固形物を氷水浴で冷却し、MeOH (200 mL) をゆっくりと添加した。ついで、これを 1 時間還流した。室温まで冷却した後、得られた沈殿物を濾過により収集し、冷 MeOH で洗浄し、乾燥させ、黄色固形物として、5.0 g (71%) のエステル b を得た。

【0142】

実施例 14

【化 9 5】

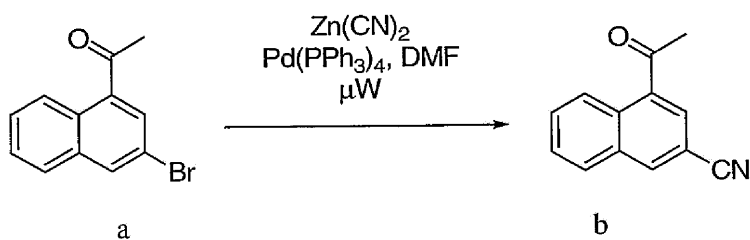


MeOH (200 mL) に、エステル a (5.0 g、21.6 mmol) と 10% の Pd / C (1.2 g) が入った懸濁液を、N₂ で 5 分パージし、ついで、反応が完了するまで (LCMS によりチェック)、室温で H₂ のバルーンで処理した。N₂ で 10 分、反応混合物をパージした後、混合物をセライトを通して濾過し、MeOH で洗浄し、真空中で濃縮し、高真空中で乾燥させ、褐色の油として 4.2 g (97%) のアミン b を得た。

【0143】

実施例 15

【化 9 6】

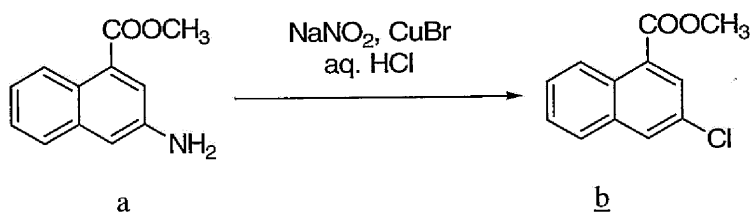


DMF (2 mL) に、ブロモケトン a (285 mg、1.1 mmol)、Zn(CN)₂ (400 mg、3.4 mmol)、及び Pd(PPh₃)₄ (88 mg、0.076 mmol) の混合物が入ったものを、200 で 600 秒、マイクロ波で加熱した。冷却後、水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。不溶物質を濾過により除去し、溶媒を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 12 g カラム (5-20% の酢酸エチル-ヘキサン) により精製し、白色固形物として 147 mg (66%) のニトリルケトン b を得た。化合物 a は、Alvaro (国際公開第 2004099143 号) 及び Tsuno (Bull. Chem. Soc. of Japan 1975, 48(11), 3347-55) に記載されている手順を使用して、調製してもよい。

【0144】

実施例 16

【化 9 7】



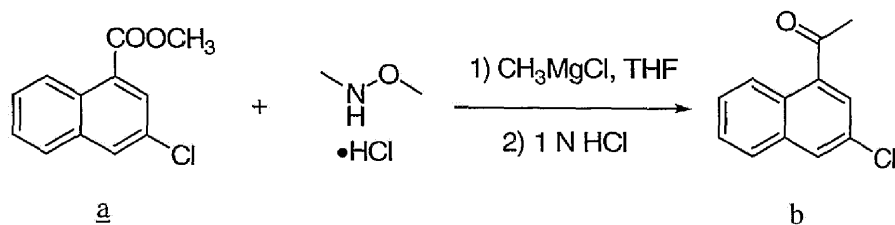
氷水浴で冷却され、6 N の HCl (100 mL) にアミン塩 a (4.2 g、20.9 mmol) が入った懸濁液に、NaNO₂ (2.2 g、31.4 mmol) を少しずつ添加した (反応温度が上昇するため、注意して使用した)。氷水温度で 1 時間攪拌した後、水 (150 mL) に CuBr (5.4 g、37.6 mmol) が入った氷冷溶液に、この冷溶液を滴下して加えた。添加後、CH₂Cl₂ (80 mL) を混合物にゆっくりと添加した。反応混合

物を放置し、室温まで到達せしめ、4時間攪拌した。さらなる CH_2Cl_2 (50 mL)で希釈した。相を分離させた。 CH_2Cl_2 (2 × 50 mL)で水性相を抽出した。組合せた CH_2Cl_2 を飽和したチオ硫酸ナトリウム(100 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 120 g カラム(1-8%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、白色固形物として3.1(66%)のクロロエステルbを得た。

【0145】

実施例17

【化98】

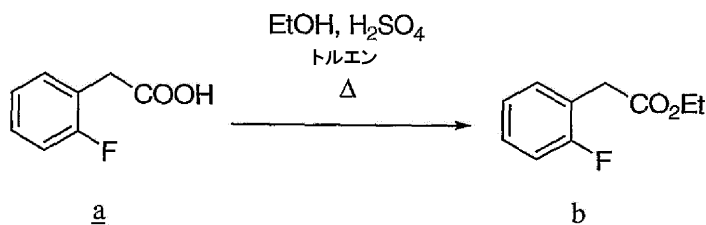


Williamsら(Tetrahedron Lett. 1995, 36(31), 5461-5464)の一般的手順に従い、 N_2 下、 -5°C で、THF(30 mL)にエステルa(1.5 g、5.7 mmol)とアミン(700 mg、7.1 mmol)が入った攪拌懸濁液に、 0°C 以下の温度を維持しつつ、20分以上かけて、 CH_3MgCl (THFにおける3 M溶液を16.1 mL、48.4 mmol)を添加した。 -5°C で0.5時間後、反応混合物を放置して室温まで温め、一晩攪拌した。反応を1 NのHClで停止させ、1 NのHCl(100 mL)で希釈し、 35°C で3時間、混合物を加熱し、ついで冷却し、EtOAc(150 mL)で希釈し、乾燥させ(MgSO_4)、真空で濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 40 g カラム(1-10%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、透明な液体として900 mg(64%)のクロロケトンbを得た。化合物bは、Alvaroら(国際公開第2004099143号)及びTsunoら(Bull. Chem. Soc. of Japan 1975, 48(11), 3347-55)に記載されている手順を使用して、調製されてもよい。

【0146】

実施例18

【化99】

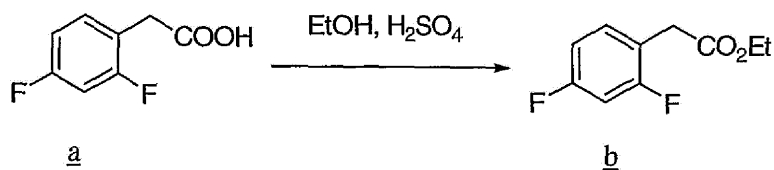


濃硫酸(2 mL)を、トルエン(100 mL)とEtOH(7.6 mL、130 mmol)に2-フルオロフェニル酢酸a(10.0 g、65.0 mmol)が入った攪拌溶液にゆっくりと添加した。得られた混合物を 100°C で1.5時間加熱した。真空で濃縮し、EtOAc(200 mL)で希釈し、洗浄液が塩基性になるまで、10%の K_2CO_3 で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、真空で濃縮し、淡黄色の油として9.9 g(84%)のエステルbを得た。

【0147】

実施例19

【化 1 0 0】

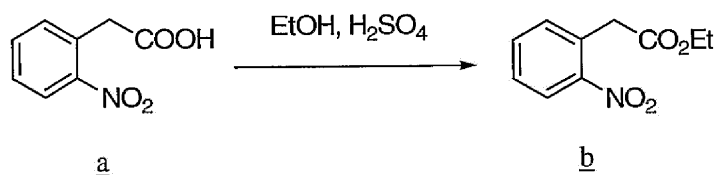


濃硫酸(3 mL)を、EtOH(100 mL)に2,4-ジフルオロフェニル酢酸 a (10.0 g、58.1 mmol)が入った攪拌溶液にゆっくりと添加し、室温で2日攪拌した。濃縮し、EtOAc(200 mL)で希釈し、洗浄液が塩基性になるまで、10%のK₂CO₃で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮し、白色固形物として11.1 g(95.5%)のジフルオロエステル b を得た。

【0 1 4 8】

実施例 20

【化 1 0 1】

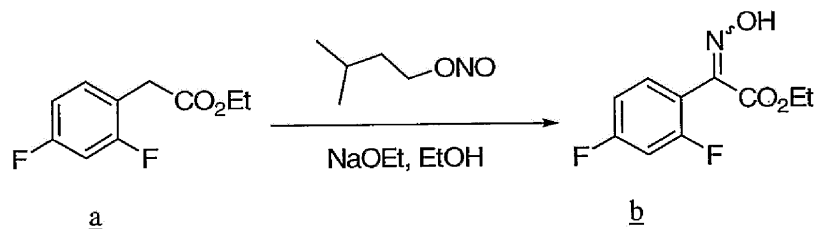


実施例 19 のエステルを調製する手順に従い、2-ニトロフェニル酢酸 a (10.0 g、55.2 mmol) から、淡黄色の固形物として10.9 g(95%)のニトロエステル b を得た。

【0 1 4 9】

実施例 21

【化 1 0 2】



Kempら(J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 7305-7312)により記載された一般的手順に従い、EtOH(40 mL)に、ジフルオロ-エステル a (4.0 g、20.0 mmol)、亜硝酸イソアミル(3.2 mL、24.0 mmol)、及びNaOEt(1.4 g、20.0 mmol)が入った反応物から、ISCO Combiflash 80 g カラム(2-8%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製した後、淡黄色の固形物として2.1 g(47%)のジフルオロオキシム b を得た。

【0 1 5 0】

実施例 22

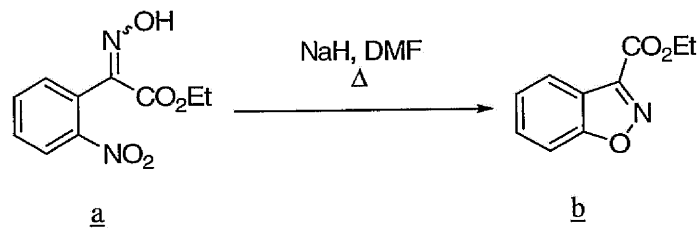
10

20

30

40

【化 1 0 3】



10

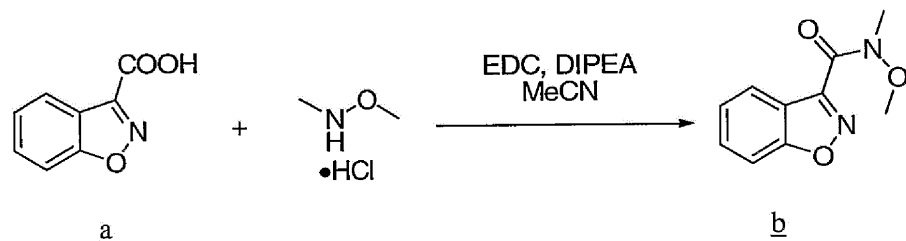
DMF (30 mL) に、Kempら (J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 7305-7312) により記載された手順に従い調製されたニトロオキシム a (5.0 g、21.0 mmol) が入った溶液を、N₂ 下、25 分以上かけて、DMF (40 mL) にヘキサン洗浄された NaH (鉍物性油に 60%、840 mg、21.0 mmol) が入った、激しく攪拌された懸濁液に滴下して加えた。得られた暗色の溶液を、ゆっくりと 130 °C まで 8 時間加熱した。水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 200 mL) で抽出し、ブラインで EtOAc を洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 120 g カラム (1 - 10% の酢酸エチル-ヘキサン) により精製し、オフホワイト色の固形物として 1.6 g (41%) のベンゾイソオキサゾール b を得た。

20

【 0 1 5 1】

実施例 2 3

【化 1 0 4】



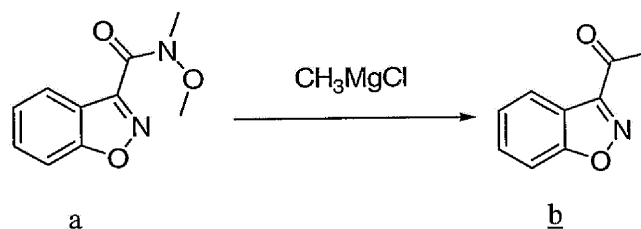
30

MeCN (50 mL) に、Kempら (J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 7305-7312) により記載された手順に従い調製されたベンゾイソオキサゾール酸 a (1.23 g、7.5 mmol)、アミン HCl 塩 (736 mg、7.5 mmol)、EDC (1.44 g、7.5 mmol)、及び DIPEA (1.2 mL、6.7 mmol) の混合物が入ったものを、室温で一晩攪拌した。真空で濃縮し、EtOAc (200 mL) に溶解させ、0.5 N の HCl 及び水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、オフホワイト色の固形物として 1.4 g (88%) のベンゾイソオキサゾールアミド b を得た。

【 0 1 5 2】

実施例 2 4

【化 1 0 5】



実施例 1 2 のプロモケトン を調製する手順に従い、ベンゾイソオキサゾールアミド a (

50

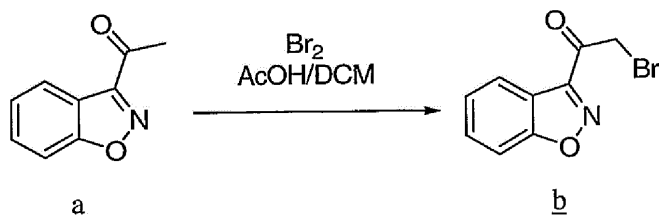
1.2 g、5.9 mmol)に、 CH_3MgCl (THFにおける3 M溶液を6.0 mL、17.8 mmol)を添加した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 40 g カラム(1 - 5 %の酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、白色の結晶として670 mg (71 %)のベンゾイソオキサゾールケトン **b** を得た。化合物 **b** は、Smalleyら (Science of Synthesis 2002, 11, 289-335) 及びFarooqら (国際公開第9614305号) により記載の手順に従い調製されてもよい。

【0153】

実施例 25

【化106】

10



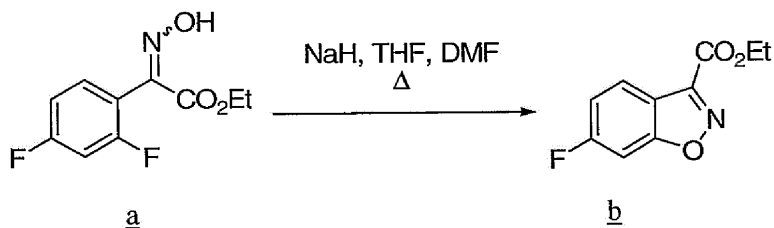
臭素(184 μL 、3.6 mmol)を、AcOH(1.5 mL)と CH_2Cl_2 (6.0 mL)にベンゾイソオキサゾールケトン **a** (525 mg、3.3 mmol)が入った溶液に滴下して加えた。室温で1時間後、LCMSは反応がないことを示した。5滴の濃HClを反応混合物に添加し、室温で一晩攪拌した。10 %の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ でクエンチし、 CH_2Cl_2 (100 mL)で希釈し、5 %の NaHCO_3 で洗浄し、分離させ、乾燥させ(MgSO_4)、真空で濃縮し、褐色の油として820 mg (105 %)のプロモケトン **b** を得た。

20

【0154】

実施例 26

【化107】



30

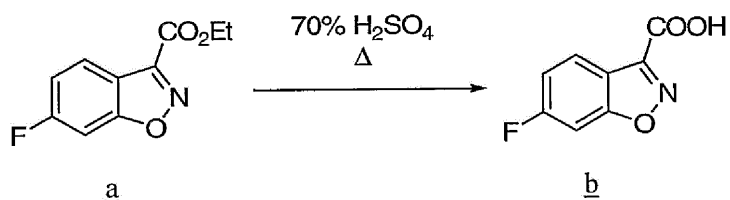
Strupczewskiら (J. Med. Chem. 1985, 28, 761-769) の一般的手順に従い、THF (3.0 mL) にNaH (鉍物性油に60 %、37 mg、0.92 mmol)が入った懸濁液に、DMF (1.5 mL) にジフルオロオキシム **a** (140 mg、0.61 mmol)が入った溶液を滴下して加えた。得られた混合物を70 °Cで4時間加熱した。冷却し、水(30 mL)に注ぎ、EtOAc (2 x 50 mL)で抽出した。EtOAcを水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 12 g カラム(1 - 5 %の酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、オフホワイト色の固形物として60 mg (47 %)のベンゾイソオキサゾールエステル **b** を得た。

40

【0155】

実施例 27

【化 1 0 8】



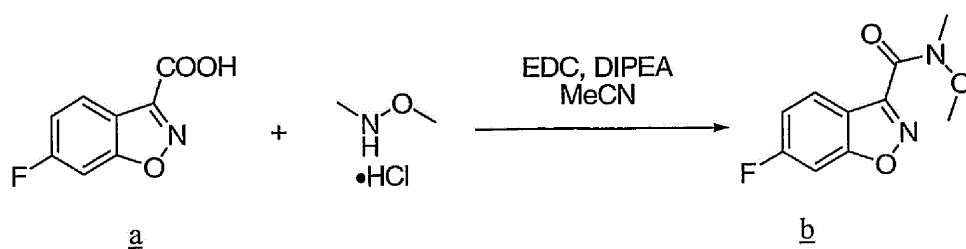
70%の H_2SO_4 (30 mL) にベンゾイソオキサゾール a (1.6 g、7.8 mmol) が入った懸濁液を、80 で4時間加熱した。冷却し、粉碎した氷に注いだ。固形物を濾過により収集し、水で洗浄し、乾燥させ、白色の固形物として1.3 g (89%) のベンゾイソオキサゾール酸 b を得た。

10

【 0 1 5 6】

実施例 2 8

【化 1 0 9】



20

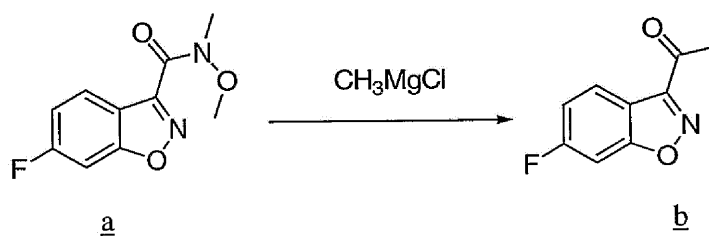
実施例 2 3 のアミドを調製する手順に従い、ベンゾイソオキサゾール酸 a (1.3 g、7.0 mmol) から、ISCO CombiFlash 12 g カラム (2 - 15% の酢酸エチル-ヘキサン) により精製した後、白色の固形物として740 mg (47%) のベンゾイソオキサゾールアミド b を得た。

【 0 1 5 7】

実施例 2 9

【化 1 1 0】

30



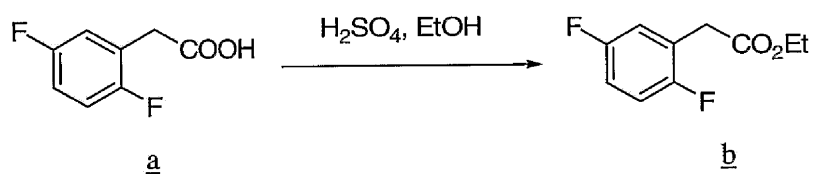
実施例 2 4 のケトンを調製する手順に従い、ベンゾイソオキサゾールアミド a (740 mg、3.3 mmol) から、オフホワイト色の固形物として390 mg (66%) のベンゾイソオキサゾールケトン b を得た。

40

【 0 1 5 8】

実施例 3 0

【化 1 1 1】



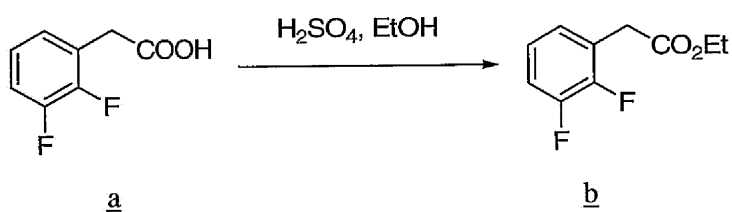
実施例 19 のエステルを調製する手順に従い、2,5-ジフルオロフェニル酢酸 a (9.56 g、55.6 mmol) から、透明な液体として 9.24 g (83%) のジフルオロエステル b を得た。

10

【0 1 5 9】

実施例 3 1

【化 1 1 2】



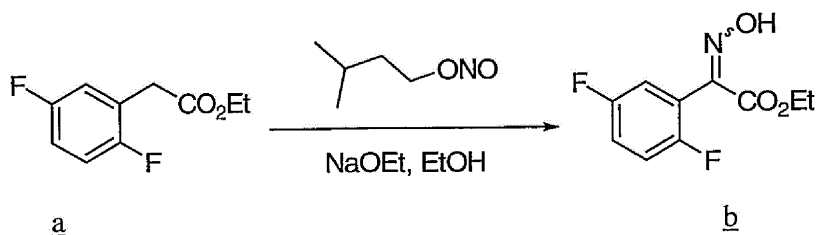
20

実施例 19 のエステルを調製する手順に従い、2,3-ジフルオロフェニル酢酸 a (10.0 g、58.1 mmol) から、透明な液体として 10.8 g (93%) のジフルオロエステル b を得た。

【0 1 6 0】

実施例 3 2

【化 1 1 3】



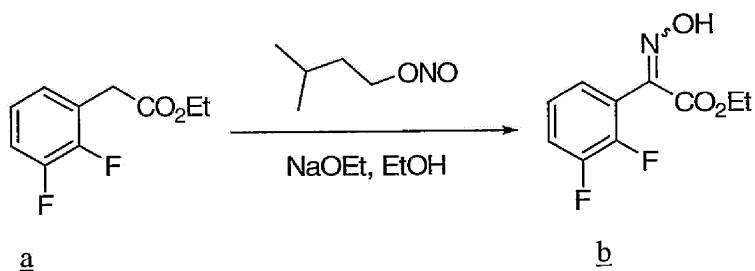
30

実施例 21 のオキシムを調製する手順に従い、ジフルオロエステル a (9.2 g、46.0 mmol) から、白色の固形物として 5.57 g (53%) のジフルオロオキシム b を得た。

【0 1 6 1】

実施例 3 3

【化 1 1 4】



40

実施例 21 のオキシムを調製する手順に従い、ジフルオロエステル a (10.8 g、5

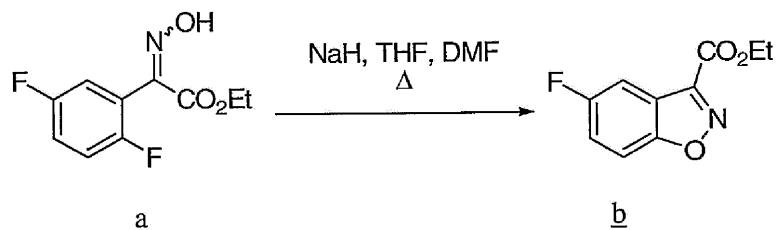
50

4 mmol) から、白色の固形物として 4.9 g (40%) のジフルオロオキシム b を得た。

【0162】

実施例 34

【化115】



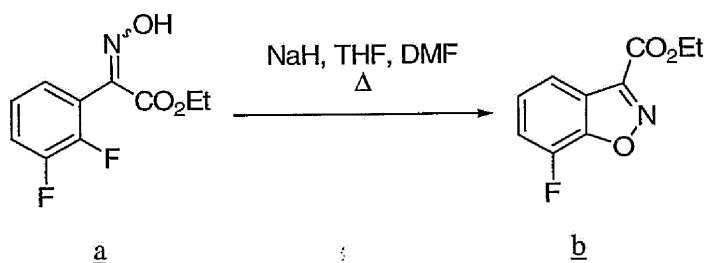
10

実施例 26 のエステルを調製する手順に従い、ジフルオロオキシム a (5.5 g、24.0 mmol) から、ISCO Combiflash 40 g カラム (1-5% の酢酸エチル-ヘキサン) により精製した後、オフホワイト色の固形物として 2.66 g (53%) のベンゾイソオキサゾールエステル b を得た。

【0163】

実施例 35

【化116】



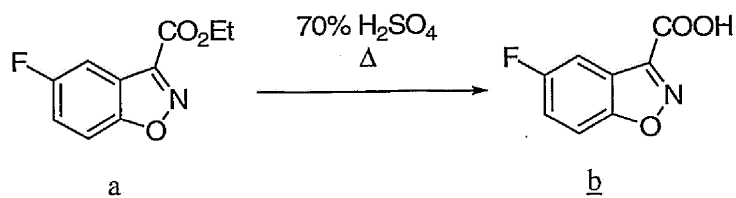
20

実施例 26 のエステルを調製する手順に従い、ジフルオロオキシム a (4.9 g、21.4 mmol) から、淡黄色の結晶として 2.9 g (65%) のベンゾイソオキサゾールエステル b を得た。

【0164】

実施例 36

【化117】



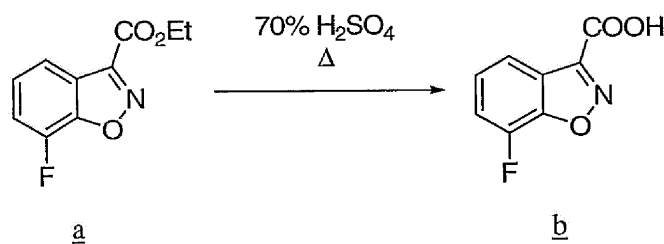
40

実施例 27 の酸を調製する手順に従い、ベンゾイソオキサゾールエステル a (2.1 g、10.0 mmol) から、オフホワイト色の固形物として 1.92 g (86%) のベンゾイソオキサゾール酸 b を得た。

【0165】

実施例 37

【化 1 1 8】

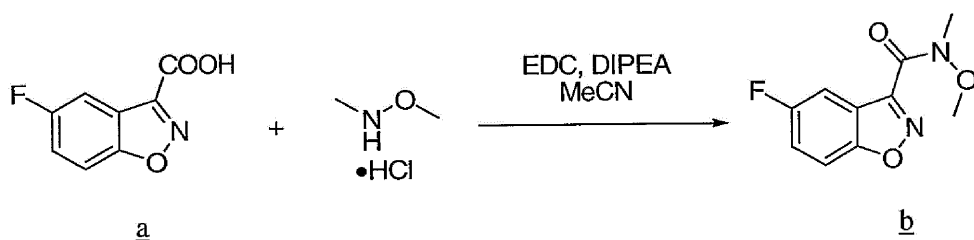


実施例 27 の酸を調製する手順に従い、ベンゾイソオキサゾールエステル a (2.4 g、11.5 mmol) から、オフホワイト色の固形物として 1.92 g (76%) のベンゾイソオキサゾール酸 b を得た。

【0166】

実施例 38

【化 1 1 9】

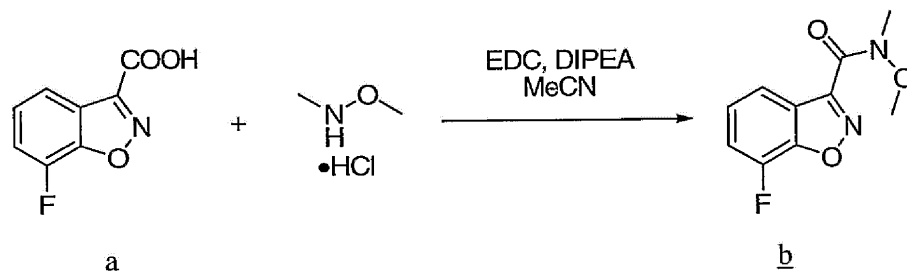


実施例 23 のアミドを調製する手順に従い、ベンゾイソオキサゾール酸 a (1.4 g、7.73 mmol) から、黄色の固形物として 1.95 g (83%) のベンゾイソオキサゾールアミド b を得た。

【0167】

実施例 39

【化 1 2 0】



実施例 23 のアミドを調製する手順に従い、ベンゾイソオキサゾール酸 a (1.9 g、10.5 mmol) から、褐色の固形物として 1.7 g (72%) のベンゾイソオキサゾールアミド b を得た。

【0168】

実施例 40

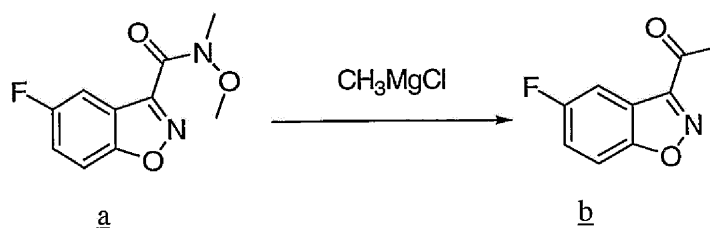
10

20

30

40

【化 1 2 1】

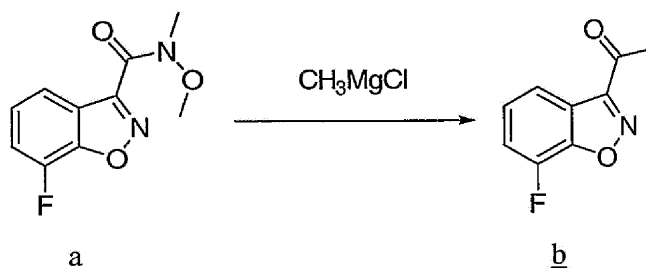


実施例 12 のケトンを調製する手順に従い、ベンゾイソオキサゾールアミド a (1.95 g、8.7 mmol) から、褐色の油として 448 mg (30%) のベンゾイソオキサゾールケトン b を得た。化合物 b は Farooq ら (国際公開第 9614305 号) により記載された手順に従い調製されてもよい。

【0169】

実施例 41

【化 1 2 2】

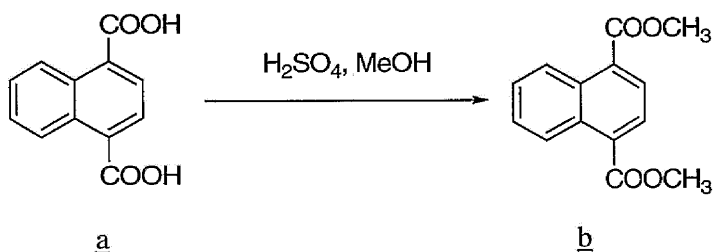


実施例 12 のケトンを調製する手順に従い、ベンゾイソオキサゾールアミド a (1.70 g、7.6 mmol) から、白色の結晶性固形物として 192 mg (14%) のベンゾイソオキサゾールケトン b を得た。

【0170】

実施例 42

【化 1 2 3】

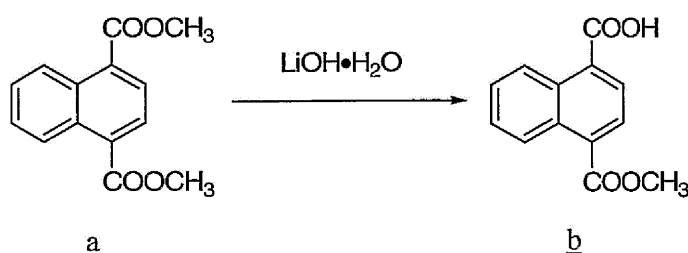


MeOH (70 mL) と H_2SO_4 (5 mL) に 1,4-ナフタレンジカルボン酸 a (10.0 g、46.3 mmol) が入った懸濁液を、室温で 2 日攪拌し、ついで、50 で 10 時間加熱した。真空で濃縮し、 CH_2Cl_2 (300 mL) に再溶解させ、10% の K_2CO_3 (200 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮し、黄色の固形物として 6.6 g (60%) のジ-エステル b を得た。

【0171】

実施例 43

【化 1 2 4】

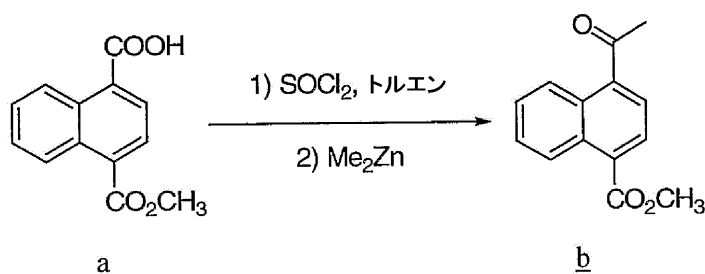


THF (40 mL)、水 (5 mL)、及び MeOH (1 mL) に、ジ-エステル **a** (2.0 g、8.2 mmol)、LiOH (344 mg、8.2 mmol) の混合物が入ったものを、室温で一晩攪拌した。LCMS は、出発ジ-エステルがいくらか、未反応のまま残っていることを示した。追加の LiOH (84 mg、2.0 mmol) を反応混合物に添加した。4 時間後、0.5 N の HCl (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL) で抽出し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮し、淡黄色の固形物として 1.4 g (74%) の一酸 **b** を得た。

【0 1 7 2】

実施例 4 4

【化 1 2 5】

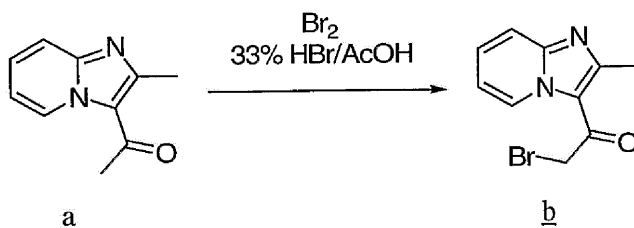


トルエン (15 mL) に一酸 **a** (1.4 g、6.1 mmol) と SOCl_2 (9 mL) の混合物が入ったものを、75 °C で 4 時間加熱した。溶媒を真空で除去し、トルエン (50 mL) で希釈し、濃縮し、高真空下で一晩乾燥させた。残渣をトルエン (30 mL) に懸濁させ、氷水浴で冷却した。 Me_2Zn (ヘプタンにおける 1 M 溶液を 12 mL、12.0 mmol) をゆっくりと添加し、室温で 3.5 時間攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl で停止させ、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出し、乾燥させ (MgSO_4)、真空で濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 40 g カラム (1 - 10% の酢酸エチル-ヘキサン) により精製して、オフホワイト色の固形物として 890 mg (86%) のケトンエステル **b** を得た。化合物 **b** は Uehata ら (日本国特許第 2003073357 号) により記載された手順に従い調製されてもよい。

【0 1 7 3】

実施例 4 5

【化 1 2 6】



臭素 (1.49 g、9.3 mmol) を、室温で、33% の HBr / AcOH (20 mL) に、Berg ら (国際公開第 02066480 号) により記載された手順に従い調製されたケトン **a** (1

10

20

30

40

50

．47 g、8.5 mmol)が入った攪拌溶液に、ゆっくりと添加した。1時間攪拌し、エーテル(65 mL)で希釈し、1時間激しく攪拌した。固形物を濾過により収集し、エーテルで洗浄し、高真空で乾燥させ、黄色固形物として2.88 g(100%)のプロモメチルケトンbを得た。

【0174】

実施例46

【化127】



10

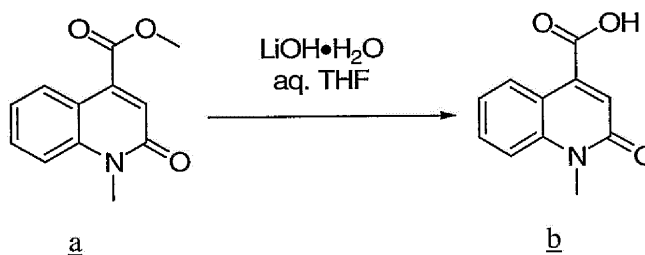
DMF(110 mL)に、2-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸a(6.25 g、33.1 mmol)、MeI(10.33 g、72.7 mmol)、及び K_2CO_3 (10.0 g、72.7 mmol)の混合物が入ったものを、80℃で16時間一晩加熱した。LCMSは不完全な反応であることを示した。追加のMeI(4.69 g、33.1 mmol)を反応混合物に添加し、100℃で3時間加熱した。それを冷却し、氷水と10%の K_2CO_3 (50 mL)に注ぎ、EtOAc(2×150 mL)で抽出した。組合せたEtOAcを水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 80 gカラム(2-50%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、オフホワイト色の固形物として4.68 g(65%)のジヒドロキノリンエステルbを得た。

20

【0175】

実施例47

【化128】



30

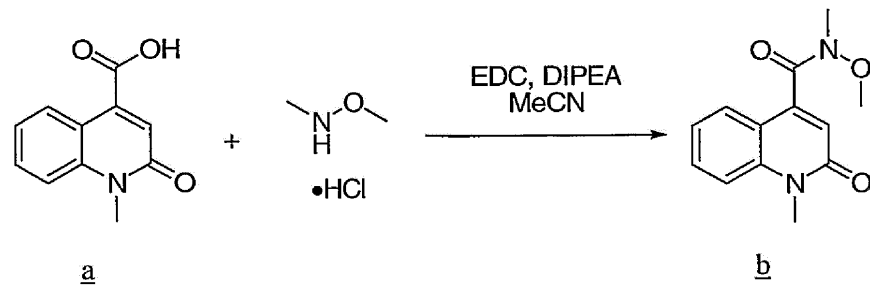
水酸化リチウム(1.45 g、34.5 mmol)を、THF(40 mL)にジヒドロキノリンエステルa(1.50 g、6.91 mmol)が入った溶液、続いて水(10 mL)に添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。真空中で濃縮し、EtOAc(100 mL)と0.5 NのHCl(100 mL)で希釈した。白色の固形物が沈殿し、濾過により収集し、水で洗浄した。EtOAcを分離し、乾燥させ(MgSO_4)、真空中で濃縮し、白色固形物の生成物を得た。白色固形物として、組合せて1.41 g(100%)の収量のジヒドロキノリン酸bを得て、さらなる精製をすることなく使用した。

40

【0176】

実施例48

【化 1 2 9】



10

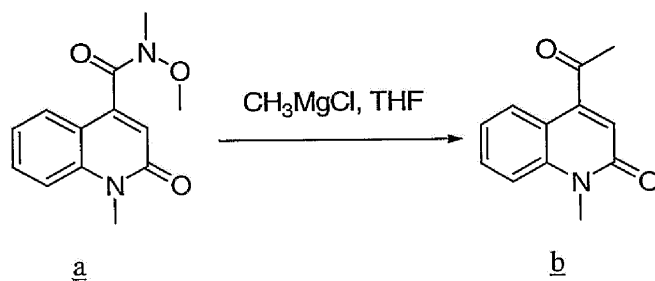
N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.37 g、10.7 mmol)を、MeCN(80 mL)にジヒドロキノリン酸 a(2.42 g、11.9 mmol)、アミン(1.40 g、14.3 mmol)、及び EDC(2.28 g、11.9 mmol)が入った懸濁液に添加し、室温で2時間攪拌した。真空で濃縮し、 CH_2Cl_2 (100 mL)で希釈し、0.5 NのHCl(50 mL)と0.5 NのNaOH(50 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濃縮し、白色固形物として1.98 g(67%)のジヒドロキノリンアミド bを得て、さらなる精製をすることなく使用した。

【0 1 7 7】

実施例 4 9

20

【化 1 3 0】



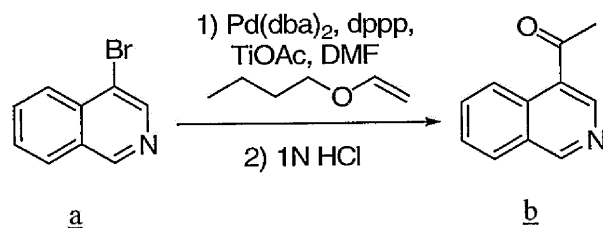
30

実施例 1 2 のケトンを調製する手順に従い、ジヒドロキノリンアミド a(2.17 g、8.82 mmol)、 CH_3MgCl (THFにおける3 M溶液を8.82 mL、26.5 mmol)から、黄色固形物として766 mg(43%)のジヒドロキノリンケトン bを得た。化合物 b は、Fujitaら(Chem. & Pharm. Bull. 2001, 49(7), 900-904及びChem. & Pharm. Bull. 2001, 49(4), 407-412)により記載の手順に従い調製されてもよい。

【0 1 7 8】

実施例 5 0

【化 1 3 1】



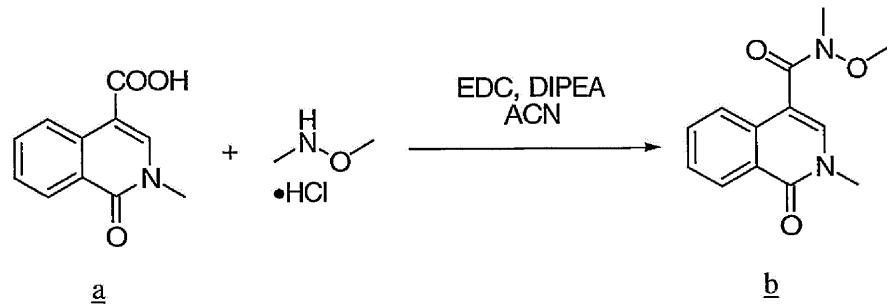
40

Legrosら(Tetrahedron 2001, 57, 2507-2514)の一般的手順に従い、4-ブロモイソキノリン a(1.0 g、4.8 mmol)から、淡黄色の固形物として707 mg(86%)のケトン bを得た。

【0 1 7 9】

50

実施例 5 1
【化 1 3 2】

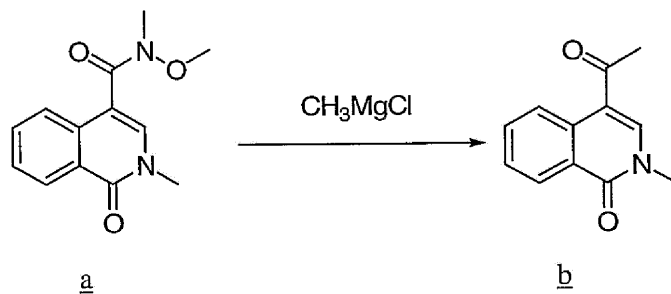


10

実施例 4 8 のアミドを調製する手順に従い、Deadyら(J. Heterocyclic Chem. 2001, 38, 1185)により記載の手順に従い調製されたジヒドロイソキノリン酸 a (1.25 g、6.2 mmol) から、黄色のガムとして 754 mg (50%) のジヒドロイソキノリンアミド b を得た。

【0180】

実施例 5 2
【化 1 3 3】

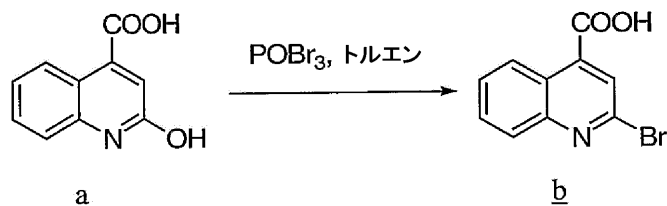


20

実施例 4 9 のケトンを調製する手順に従い、ジヒドロイソキノリンアミド a (0.754 g、3.06 mmol) から、黄色の固形物として 510 mg (85%) のジヒドロイソキノリンケトン b を得た。化合物 b は、Alvarezら(Science of Synthesis 2005, 15, 839-906), Kimuraら(Chem. & Pharm. Bull. 1983, 31(4), 1277-82), Tomisawaら(Chem. & Pharm. Bull. 1975, 23(3), 592-6) 及び Dykeら(Tetrahedron 1973, 29(23), 3881-8)により記載の手順に従い調製されてもよい。

【0181】

実施例 5 3
【化 1 3 4】



40

トルエン(40 mL)に、2-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸 a (4.0 g、21.2 mmol)、 POBr_3 (25.0 g、87.2 mmol) の混合物が入ったものを、100 で 3 時間加熱した。室温まで冷却し、粉碎した氷に注意深く注ぎ、EtOAc (2 × 250 mL) で抽出し、乾燥させ(MgSO_4)、真空中で濃縮した。残渣を 1 N の NaOH (150 mL) に溶解させ、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。ついで、水性層を 1

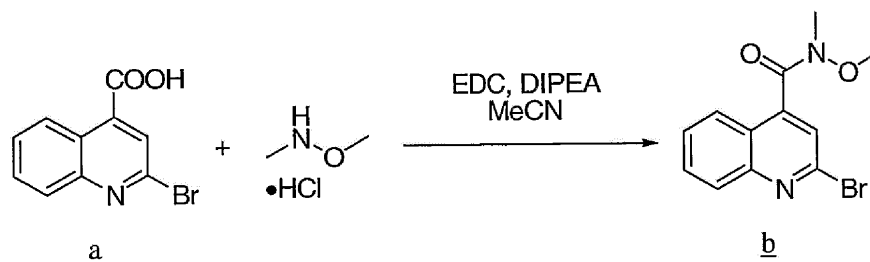
50

NのHClを用いてpH3に酸性化させた。白色の固形物を濾過により収集し、水で洗浄し、乾燥させ、白色固形物として3.0g(56%)のプロモ酸bを得た。

【0182】

実施例54

【化135】



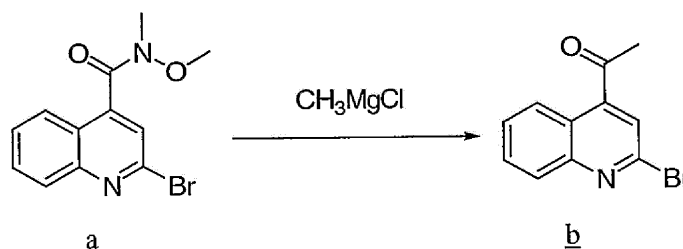
10

実施例48のアミドを調製する手順に従い、プロモ酸a(3.0g、11.9mmol)から白色の固形物として2.67g(77%)のプロモアミドbを得た。

【0183】

実施例55

【化136】



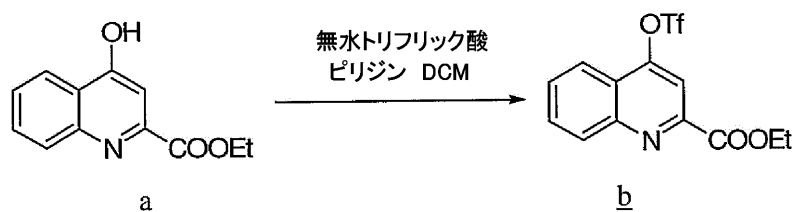
20

(46801-78) 実施例49のケトンを調製する手順に従い、プロモアミドa(1.0g、3.4mmol)から、オフホワイト色の固形物として800mg(94%)のプロモケトンbを得た。

【0184】

実施例56

【化137】



40

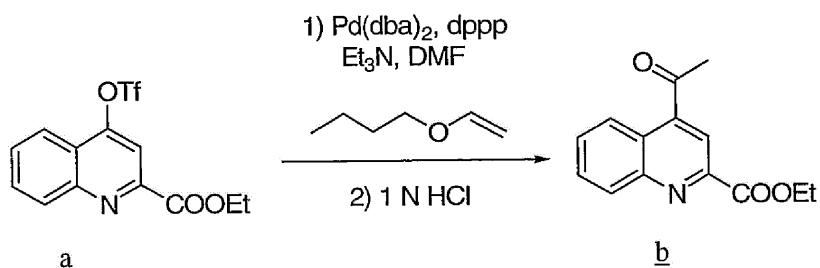
トリフルオロメタンスルホン酸無水物(6.82g、24.2mmol)を、N₂下、氷水浴の温度で、CH₂Cl₂(100mL)にエチル-4-ヒドロキシキノリンカルボキシレートa(5.0g、23.0mmol)とピリジン(1.95mL、24.2mmol)の混合物が入ったものに滴下して加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。CH₂Cl₂(100mL)で希釈し、0.5NのNaOH(100mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 80gカラム(2-15%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、白色固形物として7.4g(93%)のトリフラートbを得た。

【0185】

50

実施例 57

【化 138】



10

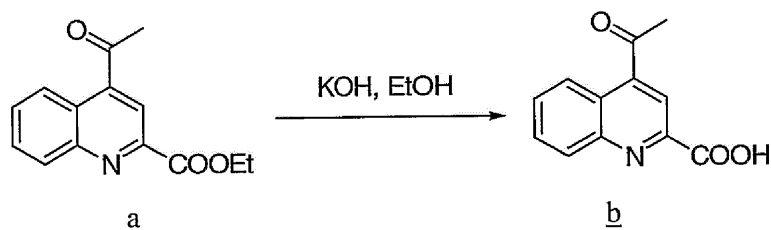
Legrosら(Tetrahedron 2001, 57, 2507-2514)の一般的手順に従い、DMF(10 mL)に、トリフラートa(1.0 g、2.86 mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(82 mg、0.14 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(65 mg、0.16 mmol)、及びEt₃N(1.19 mL、8.58 mmol)の混合物が入ったものを、N₂下、室温で15分撹拌した。DMF(5 mL)にn-ブチルビニルエーテル(1.43 g、14.3 mmol)が入ったものを添加し、得られた混合物を80℃で24時間撹拌した。室温まで冷却し、1 NのHCl(30 mL)をゆっくりと添加し、室温で24時間撹拌した。混合物を1 NのNaOHで中和し、エーテル(2 × 100 mL)で抽出し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO CombiFlash 12 g カラム(2 - 20%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、白色固形物として460 mg(66%)のケトンbを得た。

20

【0186】

実施例 58

【化 139】



30

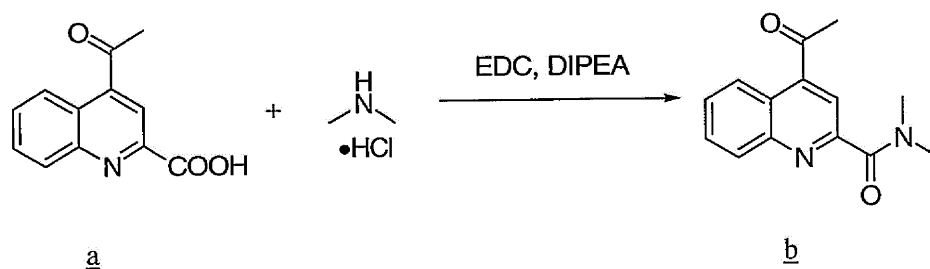
EtOH(30 mL)に、ケトンエステルa(1.50 g、6.17 mmol)、KOH(640 mg、11.35 mmol)の混合物が入ったものを、室温で一晩撹拌した。反応混合物を水(150 mL)で希釈し、EtOAc(100 mL)で抽出した。ついで、水性層を1 NのHClで酸性化させ、EtOAc(2 × 100 mL)で抽出し、乾燥させ(MgSO₄)、真空で濃縮し、黄色固形物として1.53 g(100%)のケトン酸bを得た。化合物bは、Priestlyら(Bioorg. & Med. Chem. 1996, 4(7), 1135-1147)により記載の手順に従い調製されてもよい。

【0187】

40

実施例 59

【化 1 4 0】



10

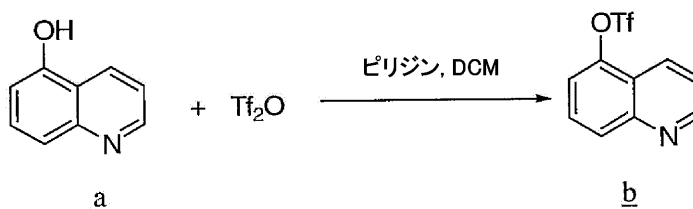
MeCN(30 mL)に、ケトン酸 a(1.30 g、5.16 mmol)、ジメチルアミンヒドロクロリド(480 mg、5.93 mmol)、EDC(1.14 g、5.93 mmol)、及びDIPEA(765 mg、5.93 mmol)の混合物が入ったものを、室温で一晩攪拌した。溶媒を除去した。残渣をCH₂Cl₂(100 mL)に溶解させ、1 NのHCl(50 mL)と1 NのNaOH(50 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO CombiFlash 40 gカラム(2-20%の酢酸エチル-ジクロロメタン)により精製し、淡黄色のガムとして656 mg(53%)のケトンアミド bを得た。

【 0 1 8 8 】

20

実施例 6 0

【化 1 4 1】



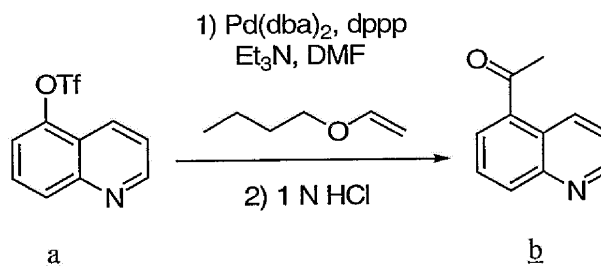
30

実施例 5 6 のトリフラートを調製する手順に従い、5-ヒドロキシキノリン a(3.42 g、23.6 mmol)から、淡黄色の液体として6.0 g(92%)のトリフラート bを得た。

【 0 1 8 9 】

実施例 6 1

【化 1 4 2】



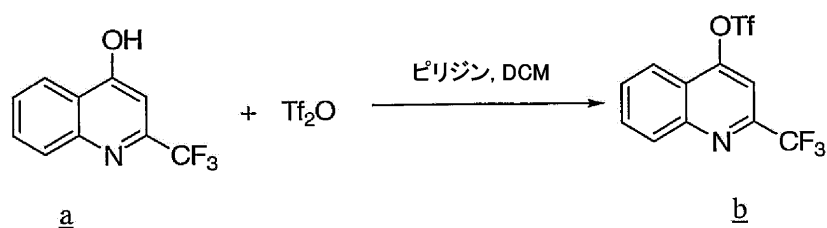
40

実施例 5 7 のケトンアミドを調製する手順に従い、トリフラート a(6.0 g、21.7 mmol)から、褐色の油として3.58 g(97%)のケトンアミド bを得た。

【 0 1 9 0 】

実施例 6 2

【化 1 4 3】

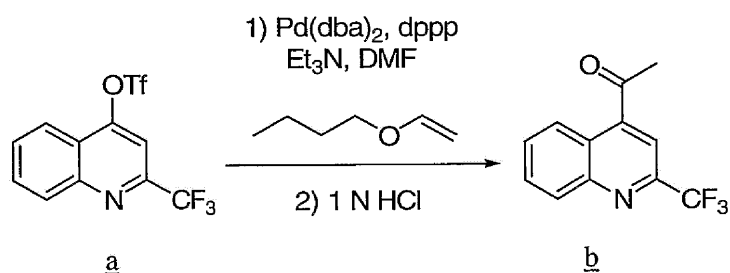


実施例 5 6 のトリフラートを調製する手順に従い、2-(トリフルオロメチル)-4-ヒドロキシキノリン **a** (6.87 g、32.3 mmol) から、黄色の固形物として 9.31 g (84%) のトリフラート **b** を得た。

【0191】

実施例 6 3

【化 1 4 4】

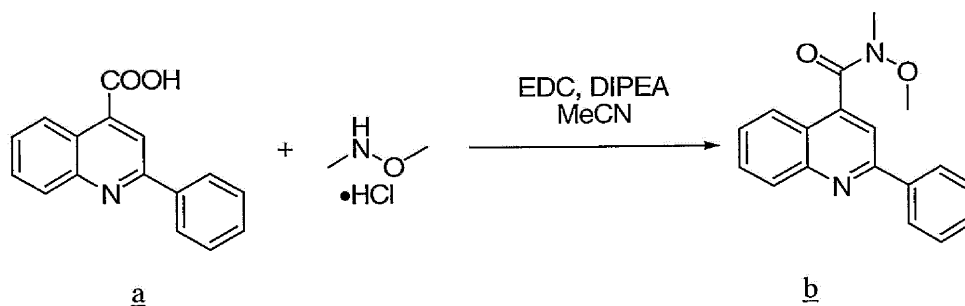


実施例 5 7 のケトンを調製する手順に従い、トリフラート **a** (7.35 g、21.3 mmol) から、黄色の固形物として 1.79 g (35%) のケトン **b** を得た。

【0192】

実施例 6 4

【化 1 4 5】



実施例 5 9 のアミドを調製する手順に従い、2-フェニル-4-キノリンカルボン酸 **a** (5.0 g、20.1 mmol) から、オフホワイト色の固形物として 3.29 g (56%) のアミド **b** を得た。

【0193】

実施例 6 5

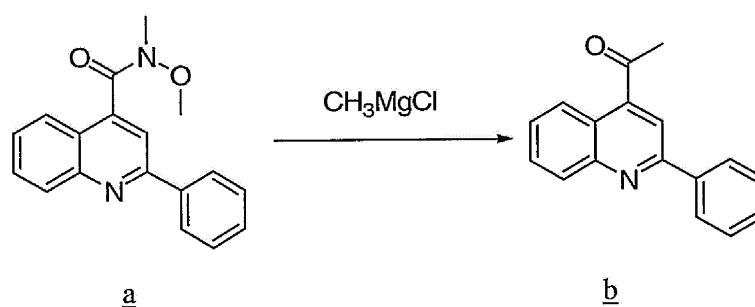
10

20

30

40

【化 1 4 6】



10

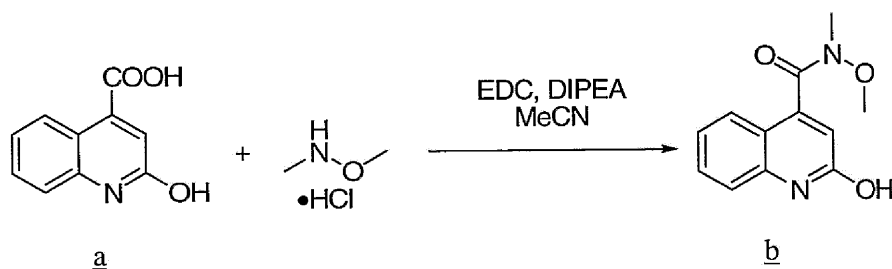
実施例 49 のケトンを調製する手順に従い、アミド a (3.29 g、11.26 mmol) から、黄色の固形物として 3.29 g (118%) のケトン b を得た。化合物 b は、Sat o ら (日本国特許第 2002371078 号), Wong ら (国際公開第 9846572 号), Leardini ら (J. Chem. Soc., Chem. Communications 1984, 20, 1320-1), Kaneko ら (Chem. & Pharm. Bull. 1982, 30(1), 74-85), Schwenk ら (J. Org. Chem. 1946, 11, 798-802) 及び Shivers ら (J. Am. Chem. Soc. 1947, 69, 119-23) により記載の手順に従い調製されてもよい。

【 0 1 9 4】

実施例 6 6

【化 1 4 7】

20



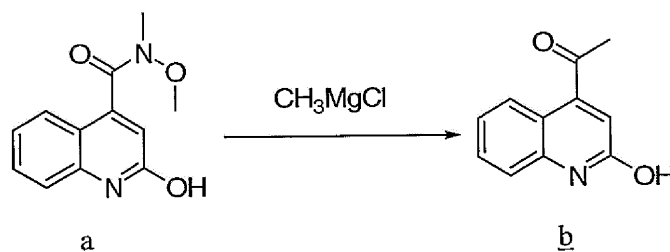
実施例 59 のアミドを調製する手順に従い、2-ヒドロキシ-4-キノリンカルボン酸 a (5.0 g、26.4 mmol) から、クリーム色の固形物として 1.88 g (30%) のアミド b を得た。

30

【 0 1 9 5】

実施例 6 7

【化 1 4 8】



40

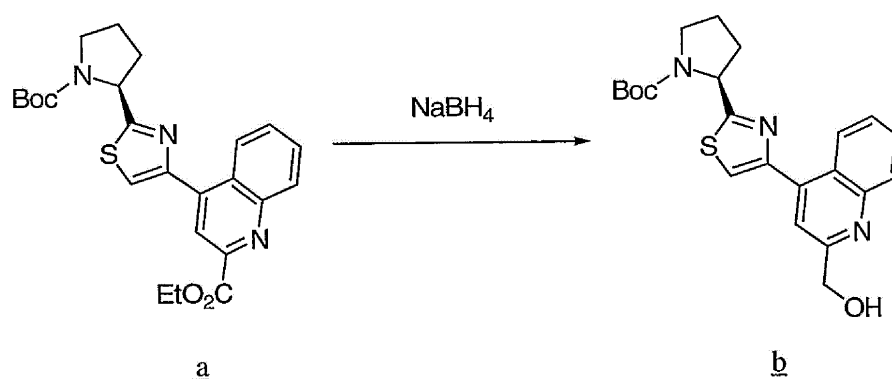
実施例 49 のケトンを調製する手順に従い、アミド a (1.88 g、8.1 mmol) から、淡黄色の固形物として 993 mg (66%) のケトン b を得た。化合物 b は、Wetzel ら (J. Med. Chem. 1973, 16(5), 528-32), Jones ら (J. Chem. Soc. [Section C]: Organic 1967, 19, 1808-13) 及び Ochia ら (Chem. & Pharm. Bull. 1963, 11, 137-8) により記載の手順に従い調製されてよい。

【 0 1 9 6】

実施例 6 8

50

【化 1 4 9】



10

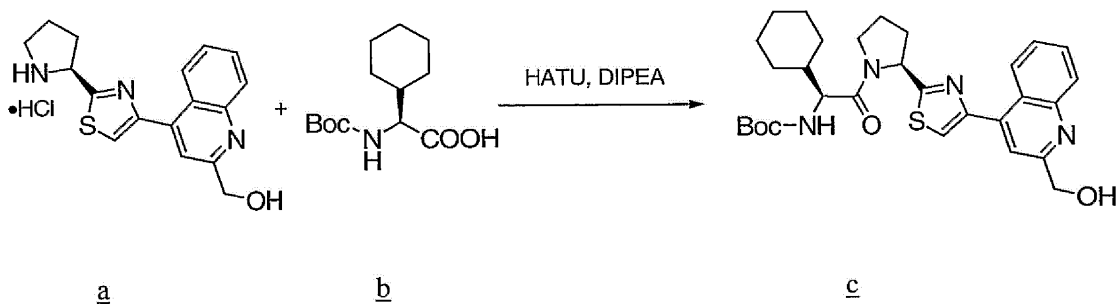
Boc-エステル a (900 mg、2.0 mmol) を、氷水浴の温度で、THF (20 mL) と MeOH (1 mL) に溶解させた。NaBH₄ (300 mg、8.0 mmol) を添加し、混合物を 1 時間、さらに 1 時間、室温で攪拌した。水を数滴添加することにより、反応を停止させ、ついでさらなる水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出し、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮し、黄色の泡状固形物として 739 mg (90%) のアルコール b を得た。

【0197】

20

実施例 69

【化 1 5 0】



30

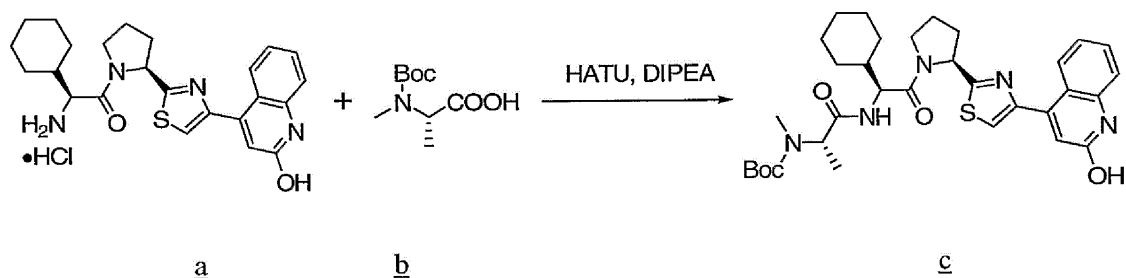
MeCN (4 mL) に、アミン a (159 mg、0.46 mmol)、Boc-シクロヘキシル-Gly-OH b (129 mg、0.50 mmol)、及び HATU (350 mg、0.92 mmol) の混合物が入ったものに、DIPEA (162 μL) を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。LCMS は不完全な反応であることを示した。追加の等価の HATU (175 mg、0.46 mmol) と DIPEA (81 μL、0.46 mmol) を添加し、さらに 1 時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、CH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、0.5 N の HCl (10 mL) と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 12 g カラム (0-5% の MeOH / CH₂Cl₂) で精製して、褐色固形物として 187 mg (74%) の生成物 c を得た。

【0198】

40

実施例 70

【化 1 5 1】



10

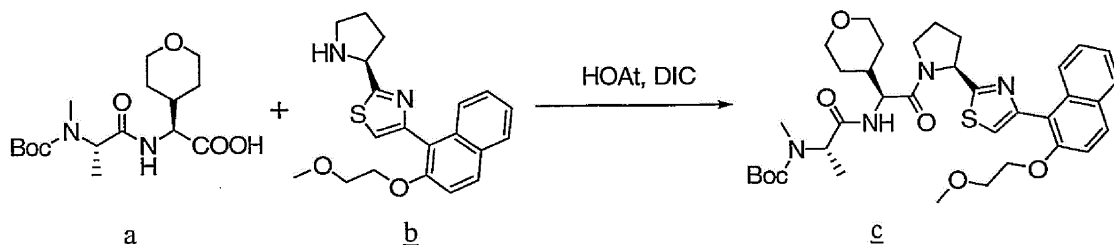
MeCN (2 mL) に、アミン a (62 mg、0.13 mmol)、Boc-N-Me-Ala-OH b (27 mg、0.13 mmol) と HATU (99 mg、0.26 mmol) の混合物が入ったものに、DIPEA (46 μ L、0.26 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、CH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、0.5 N の HCl (10 mL) と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、透明な油として 69 mg (85%) の生成物 c を得た。

【 0 1 9 9】

実施例 7 1

【化 1 5 2】

20



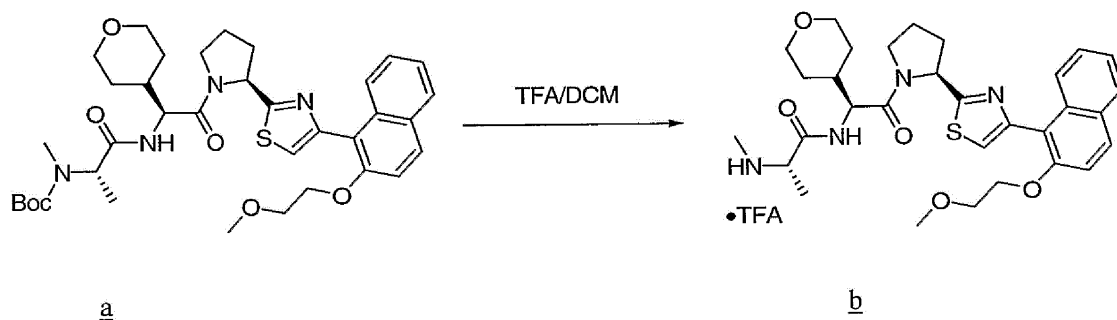
CH₂Cl₂ (3 mL) に、ジ-ペプチド a (100 mg、0.29 mmol)、チアゾールアミン b (113 mg、0.32 mmol)、HOAt (59 mg、0.435 mmol)、及び DIC (67 μ L、0.435 mmol) の混合物が入ったものを、室温で一晩攪拌した。混合物を CH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、0.5 N の HCl (10 mL) と 0.5 N の NaOH (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO CombiFlash 12 g カラム (10 - 90% の酢酸エチル-ヘキサン) により精製して、透明な油として 175 mg (89%) の生成物 c を得た。

30

【 0 2 0 0】

実施例 7 2

【化 1 5 3】



40

Boc-アミン a (175 mg、0.26 mmol) を、室温で 1 時間、(1 : 1) TFA / CH₂Cl₂ (8 mL)、触媒トルエンで処理した。溶媒を真空で除去した。残渣を逆相

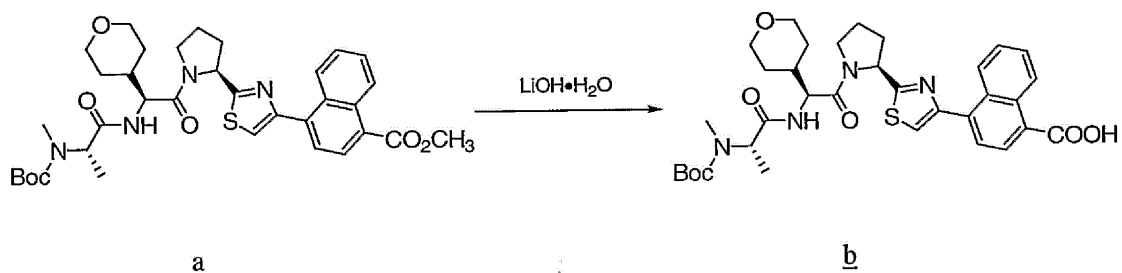
50

HPLC(C_{18} 、MeCN- H_2O 、0.1%のTFA)で精製し、凍結乾燥させ、白色の吸湿性固形物として98mg(2工程で49%)の所望の生成物bを得た。

【0201】

実施例73

【化154】



10

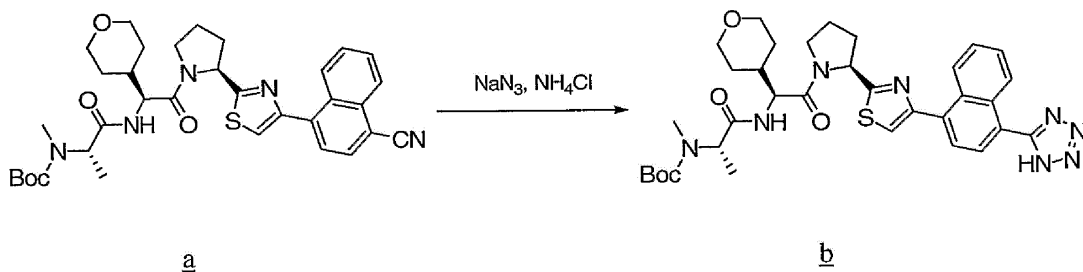
THF(2mL)と水(25 μ L)に、Boc-エステルa(200mg、0.30mmol)、LiOH(200mg、0.30mmol)の混合物が入ったものを、室温で1時間攪拌した。MeOH(500 μ L)を添加し、室温で一晩攪拌した。EtOAc(10mL)で希釈し、0.5NのHCl(10mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空で濃縮し、白色固形物として160mg(82%)のBoc酸187を得た。

【0202】

20

実施例74

【化155】



30

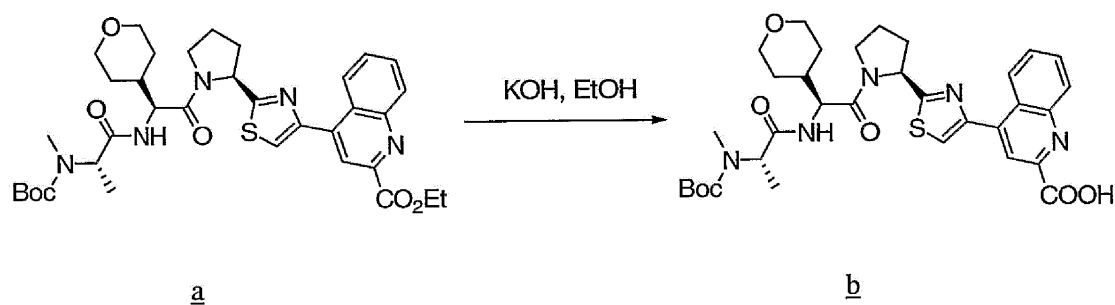
DMF(3mL)に、Bocニトリルa(200mg、0.31mmol)、NaN₃(309mg、4.75mmol)、及びNH₄Cl(252mg、4.75mmol)の混合物が入ったものを、100℃で3.5日加熱した。室温まで冷却し、水で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空で濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO CombiFlash 4gカラム(10-90%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、褐色の油として37mgのテトラゾール#を得た。さらなる物質を、CH₂Cl₂で水性層を抽出することにより回収し、65mgの生成物を回収した。102mg(49%)の組合せたテトラゾールbが単離された。

【0203】

40

実施例75

【化 1 5 6】



10

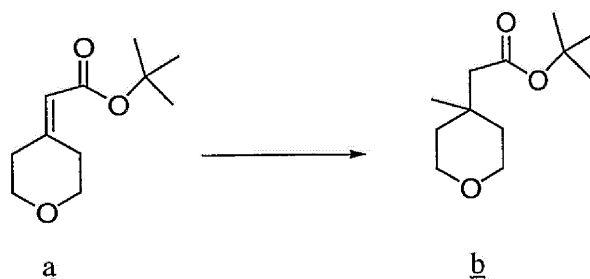
EtOH (4 mL) に、Boc エステル **a** (135 mg、0.20 mmol)、KOH (14.5 mg、0.26 mmol) の混合物が入ったものを、室温で2時間攪拌し、ついで、EtOAc (8 mL) で希釈し、1 N の HCl で酸性化させ、分離し、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮し、高真空で乾燥させた。さらなる精製をすることなく、粗生成物 **b** を処理した。

【0204】

実施例 76

【化 1 5 7】

20



30

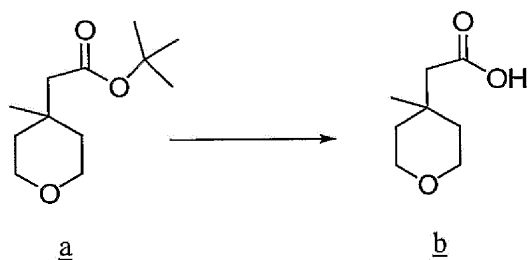
Yamamoto[Asao, N; Lee, S.; Yamamoto, Y. Tetrahedron Letters, 2003, 4265-4266] の一般的手順に従い、MeLi (エーテル中 1.6 M 溶液を 20 mL、30.2 mmol) を、パウダー状の CuI (2.90 g、15.1 mmol) とエーテル (5 mL) の 0 の懸濁液に添加した。得られたグレイの溶液を、10分激しく攪拌し、ついで、0 で減圧下にて濃縮した。ジクロロメタン (20 mL、予め 0 に冷却) を添加し、ついで懸濁液を -78 まで冷却し、TMSCl (1.9 mL、15.1 mmol)、続いてエステル 192 [国際公開第01168603号] (1.0 g、5.0 mmol) と CH₂Cl₂ (50 mL) の溶液を素早く添加し、混合物を -78 で30分、ついで 0 で2時間、激しく攪拌した。次に、混合物を 1:1 の飽和した NH₄Cl : NH₄OH、200 mL に注いだ。層を分離させ、水性相を CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) で抽出した。組合せた有機相をブライン (1 x 20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー ISCO Combiflash 12 g カラム、0 - 8 % の酢酸エチル-ヘキサンにより精製して、透明な油として 783 mg (72 %) のエステル 193 を得た。

40

【0205】

実施例 77

【化 1 5 8】



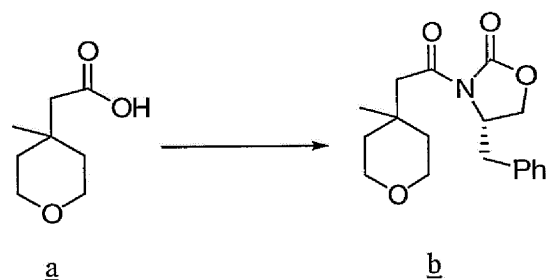
10

エステル a (780 mg)、 CH_2Cl_2 (5 mL)、及び TFA (2 mL) の溶液を、室温で一晩保持した。減圧下で溶媒を除去し、無色の油として、定量的収率の酸 b を得て、さらなる精製をすることなく使用した。

【 0 2 0 6】

実施例 7 8

【化 1 5 9】



20

Evans [Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 4011-4030] の一般的手順に従い、塩化ピバロイル (3.2 mL、26 mmol) を、酸 a (3.72 g、23.5 mmol)、TEA (4.3 mL、31 mmol) 及び THF (50 mL) の -10℃ 溶液に添加した。得られた白色のスラリーを放置し、激しく攪拌しつつ、20 分以上かけて -5℃ まで温めた。ついで、混合物を -78℃ まで冷却し、(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノンのリチウム塩の溶液 (-78℃ で、(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン (7.5 g、42.3 mmol)、n-BuLi (ヘキサンにおける 1.6 M 溶液を 26 mL、42.3 mmol) 及び THF (150 mL) から調製) を、10 分以上かけて、カニューレを介して添加した。混合物を -78℃ で 1 時間保持し、ついで、飽和 NH_4Cl (200 mL) でクエンチし、減圧下で THF を除去した。水性相を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。組合せた有機相をブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー ISCO Combiflash 120 g カラム、5 - 40% の酢酸エチル-ヘキサンにより精製し、透明な油として 5.7 g (76%) のイミド b を得た。

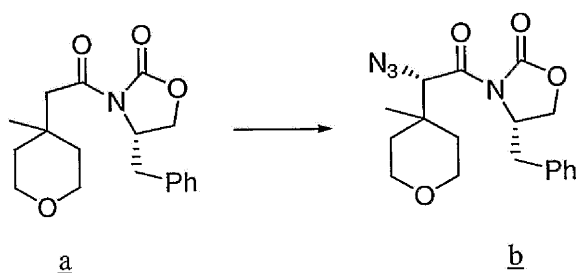
30

【 0 2 0 7】

実施例 7 9

40

【化 1 6 0】



10

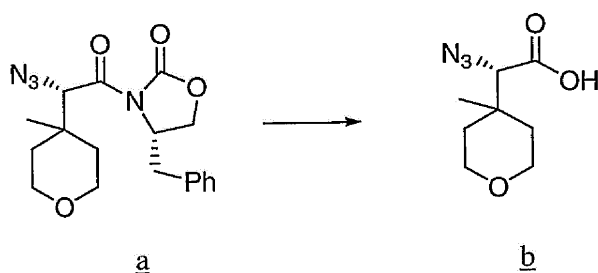
Evans[Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 4011-4030]の一般的手順に従い、イミド **a** (5.7 g、18 mmol) と THF (64 mL) の冷 (-78 °C) 溶液を、10 分以上かけて、KHMDs (20 mmol) と THF (120 mL) の冷 (-78 °C) 溶液に添加した。無色の溶液を -78 °C で 30 分保持し、ついで、TroylN₃ (6.9 g、22.4 mmol) と THF (40 mL) の冷 (-78 °C) 溶液を、5 分以上かけて、カニューレを介して添加した。酢酸 (5.3 mL、90 mmol) を添加し、直ぐに混合物を 30 °C にし、そこで 1 時間維持した。反応をブライン (200 mL) と CH₂Cl₂ (200 mL) で停止させた。相を分離させ、水性相を CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) で抽出した。組合せた有機相を飽和した NaHCO₃ (1 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー

20

【0208】

実施例 80

【化 1 6 1】



30

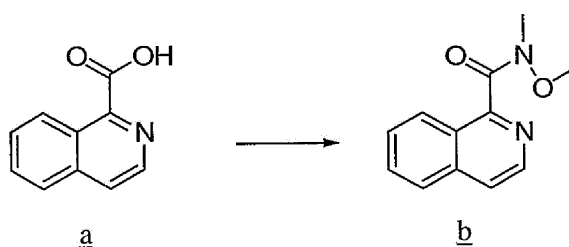
アジド-イミド **a** (4.7 g、13 mmol)、LiOH · H₂O (660 mg、15.6 mmol)、THF (93 mL) 及び水 (31 mL) の混合物を、室温で 1 日保持した。さらに LiOH · H₂O (200 mg) を添加し、混合物を 2 時間攪拌した。固体状の NaHCO₃ (2.18 g) を添加し、減圧下で THF を除去した。次に水 (150 mL) で希釈し、水性相を CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) で洗浄し、組合せた有機相を飽和した NaHCO₃ (1 × 50 mL) で抽出した。組合せた水性相を濃 HCl で pH < 2 に酸性化させ、EtOAc (4 × 50 mL) で抽出した。組合せた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、無色固形物として 1.38 g (53 %) の酸 **b** を得た。

40

【0209】

実施例 81

【化 1 6 2】

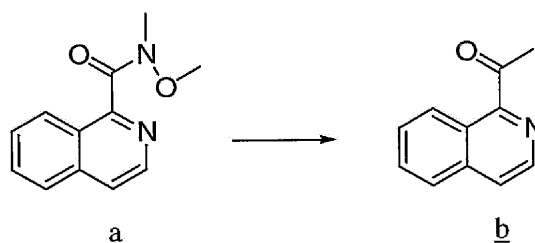


イソキノリンカルボン酸 a (5.0 g、28.9 mmol)、N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミンヒドロクロリド (3.1 g、31.8 mmol)、EDC (6.1 g、32 mmol)、DIPEA (5.7 mL、32 mmol) 及び MeCN (50 mL) を、互いに混合し、室温で一晩攪拌した。減圧下で MeCN を除去し、残渣を、水 (200 mL) と EtOAc (200 mL) の間で分配した。相を分離させ、水性相を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。組合せた有機相は、無色の固形物としての b であった。

【0 2 1 0】

実施例 8 2

【化 1 6 3】

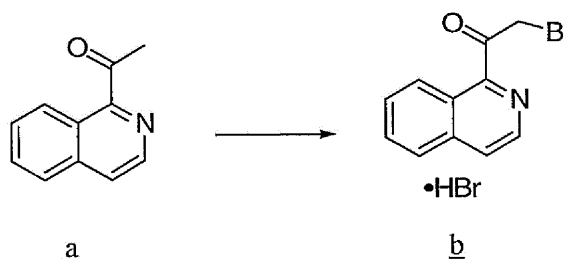


塩化メチルマグネシウム (3 M の THF を 12.3 mL) を、アミド a (4.0 g、18.5 mmol) と THF (40 mL) の 0 ° の溶液に添加した。0 ° で 30 分後、冷浴を 40 分取り除いた。反応物を冷たい飽和 NH₄Cl (200 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。組合せた有機相を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、無色の油として 3.15 g (100%) のケトン b を得た。

【0 2 1 1】

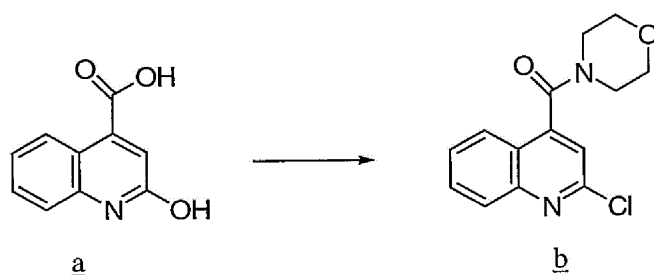
実施例 8 3

【化 1 6 4】



Barlin [Barlin, G. A.; Davies, L. P.; Ireland, S. J.; Ngu, M. M. L. Aust. J. Chem. 1989, 42, 1735-1748] の一般的手順に従い、Br₂ (150 μL、2.92 mmol) を、ケトン a (500 mg、2.92 mmol) と 33% の HBr / AcOH (10 mL) の溶液に、一度に添加した。1 時間後、エーテル (20 mL) を添加し、濾紙で ppt を収集し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、黄色固形物として 910 mg (94%) の臭化物 b を得た。

【 0 2 1 2 】
 実施例 8 4
 【 化 1 6 5 】

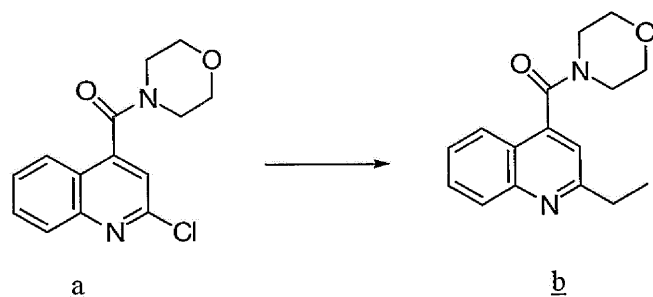


10

4-カルボキシ-2-ヒドロキシキノリン a (500 mg、2.64 mmol) 及び POC_l₃ (5 mL) の混合物を、100℃で1時間加熱した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解させ、0℃まで冷却した。モルホリン (1.0 mL、13.2 mmol) を滴下して加え、混合物を放置して室温にした。ついで、混合物を 0℃まで再冷却し、さらなるモルホリン (1.0 mL、13.2 mmol) を滴下して加え、混合物を放置して一晩室温にした。ついで、混合物を CH₂Cl₂ (50 mL) で希釈し、飽和した NH₄Cl (3 × 20 mL) で洗浄した。組合せた水性相を CH₂Cl₂ (1 × 20 mL) で抽出し、組合せた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー ISCO Combiflash 12 g カラム、5 - 75 % の酢酸エチル-ヘキサンにより精製し、無色固形物として 570 mg (78 %) のアミド b を得た。

20

【 0 2 1 3 】
 実施例 8 5
 【 化 1 6 6 】



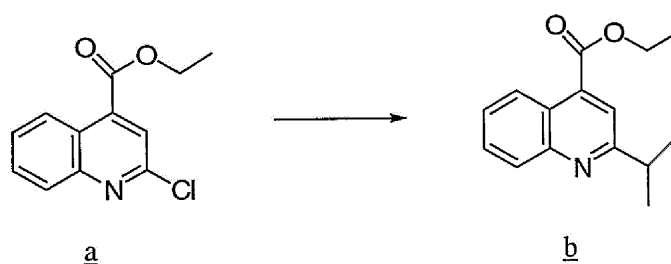
30

ジエチル亜鉛 (トルエン中 1.1 M 溶液を 2.3 mL、2.5 mmol) を、アミド a (500 mg、1.8 mmol)、NiCl₂DPPF (100 mg、0.18 mmol)、及び THF (5 mL) の混合物に添加した (発熱反応のため、注意して使用した)。ついで、暗色溶液を、μW 反応器において 15 分、100℃で加熱した。ついで、反応を飽和 NH₄Cl (50 mL) 中で停止させ、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。組合せた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー ISCO Combiflash 12 g カラム、0 - 75 % の酢酸エチル-ヘキサンにより精製し、無色固形物として 350 mg (71 %) のアミド b を得た。

40

【 0 2 1 4 】
 実施例 8 6

【化 1 6 7】



10

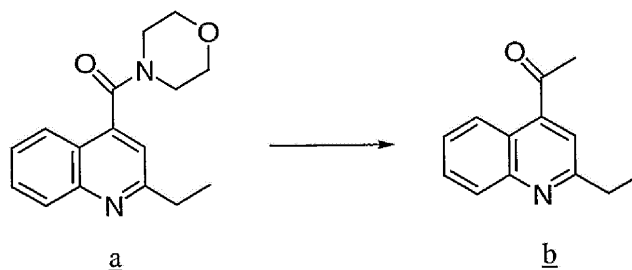
ジイソプロピル亜鉛(トルエンにおける 1.0 M 溶液を 3 ml、2.5 mmol)を、塩化物 a (500 mg、1.8 mmol)、NiCl₂DPPP (115 mg、0.18 mmol)、及び THF (3 mL) の混合物に添加した。ついで、暗色溶液を、μW 反応器において 15 分、100 ° で加熱した。ついで、反応物を飽和した NH₄Cl (50 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。組合せた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー ISCO CombiFlash 12 g カラム、0 - 15 % の酢酸エチル-ヘキサンにより精製して、無色の固形物として、383 mg (74 %) のアミド b を得た。

【 0 2 1 5】

実施例 87

20

【化 1 6 8】



30

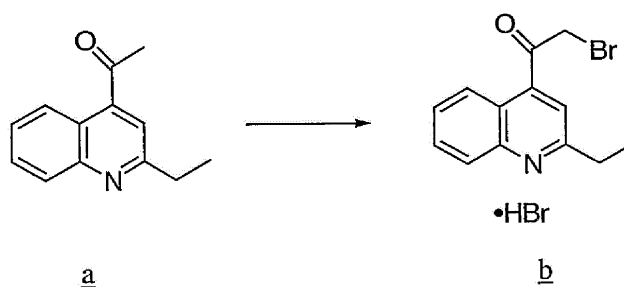
塩化メチルマグネシウム (3 M の THF を 12.3 mL、37 mmol) を、アミド a (2.84 g、10.51 mmol) と THF (20 mL) の 0 ° 溶液に添加した。溶液を放置して室温にし、ついでその温度で 4 時間保持した。反応を冷却された飽和 NH₄Cl (100 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。組合せた有機相をブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー ISCO CombiFlash 40 g カラム、0 - 30 % の酢酸エチル-ヘキサンにより精製し、無色の油として 1.88 g (86 %) のケトン b を得た。

【 0 2 1 6】

実施例 88

40

【化 1 6 9】

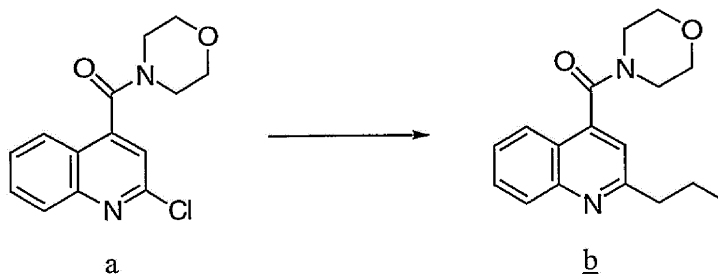


em. 1989, 42, 1735-1748]の一般的手順に従い、 Br_2 (640 μL 、2.92 mmol)を、ケトン a (2.27 g、11.4 mmol)と33%の HBr/AcOH (40 mL)の溶液に、一度に添加した。1時間後、エーテル (50 mL)を添加し、濾紙でpptを収集し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、黄色固形物として3.88 g (94%)の臭化物 b を得た。

【0217】

実施例 89

【化170】

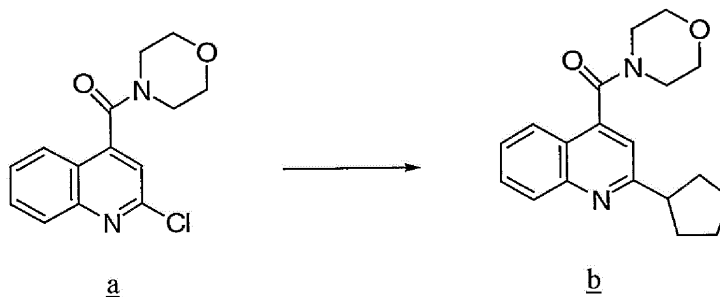


Rieke[Zhu, L.; Wehmeyer, R. M.; Rieke, R. D. J. Org. Chem. 1991, 56, 1445-1453]の一般的手順に従い、プロピルジンクプロミド(THF 中0.5 M溶液を4.0 mL、2.0 mmol)を、塩化物 a (500 mg、1.81 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 mg、0.09 mmol)及び THF (3 mL)の混合物に添加した。得られた溶液を μW 反応器において15分、70℃で加熱した。ついで、反応を飽和 NH_4Cl (50 mL)中で停止させ、 EtOAc (3 × 20 mL)で抽出した。組合せた有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、セライトに吸着させ、クロマトグラフィーISCO Combiflash 12 g カラム、0 - 75%の酢酸エチル-ヘキサンにより精製し、無色の固形物として400 mg (77%)のアミド b を得た。

【0218】

実施例 90

【化171】



Rieke[Zhu, L.; Wehmeyer, R. M.; Rieke, R. D. J. Org. Chem. 1991, 56, 1445-1453]の一般的手順に従い、シクロペンチルジンクプロミド(THF 中0.5 M溶液を4.0 mL、2.0 mmol)を、塩化物 a (500 mg、1.81 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 mg、0.09 mmol)及び THF (3 mL)の混合物に添加した。得られた溶液を μW 反応器において15分、70℃で加熱した。ついで、反応を飽和 NH_4Cl (50 mL)中で停止させ、 EtOAc (3 × 20 mL)で抽出した。組合せた有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、セライトに吸着させ、クロマトグラフィーISCO Combiflash 12 g カラム、0 - 75%の酢酸エチル-ヘキサンにより精製し、無色固形物として333 mg (59%)のアミド b を得た。

【0219】

実施例 91

10

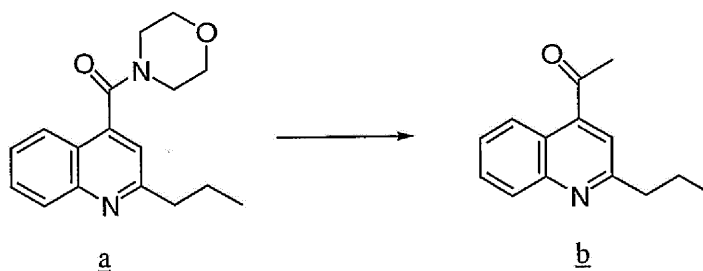
20

30

40

50

【化 1 7 2】



10

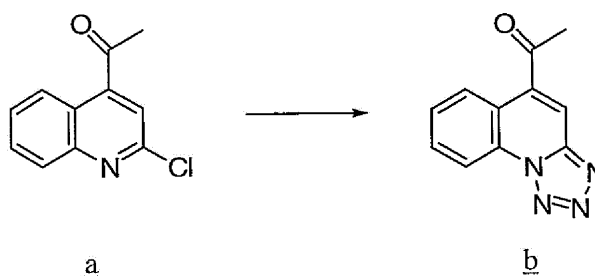
塩化メチルマグネシウム(T H F に 3 M を 7 . 3 m L 、 2 2 m m o l) を、アミド a (1 . 7 7 g 、 6 . 2 m m o l) と T H F (1 5 m L) の 0 溶液に添加した。溶液を放置して室温にし、ついでその温度で 4 時間保持した。反応を冷却した飽和 N H ₄ C l (1 0 0 m L) 中で停止させ、E t O A c (3 × 5 0 m L) で抽出した。組合せた有機相をブライン (1 × 5 0 m L) で洗浄し、乾燥させ(N a ₂ S O ₄)、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー I S C O C o m b i F l a s h 4 0 g カラム、0 - 3 0 % の酢酸エチル-ヘキサンにより精製し、無色の油として 1 . 1 4 g (8 5 %) のケトン b を得た。

【 0 2 2 0】

実施例 9 2

【化 1 7 3】

20



30

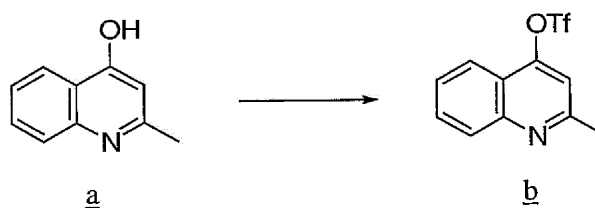
Angibaud[Angibaud, P; ら, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 4365-4369] の一般的手順に従い、塩化物 a (1 . 0 g 、 5 . 0 m m o l) N a N ₃ (1 . 6 g 、 2 5 m m o l) D M F (1 0 m L) 及び水 (1 . 0 m L) の混合物を、μ W 反応器において 2 時間、1 2 0 で加熱した。ついで、反応を水 (5 0 m L) 中で停止させ、E t O A c (3 × 2 0 m L) で抽出した。組合せた有機相を乾燥させ(N a ₂ S O ₄)、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー I S C O C o m b i F l a s h 4 0 g カラム、0 - 5 0 % の酢酸エチル-ヘキサンにより精製し、黄色の固形物として 3 0 0 m g (2 8 %) のテトラゾール b を得た。

【 0 2 2 1】

実施例 9 3

【化 1 7 4】

40



トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (5 . 0 g 、 1 7 . 7 m m o l) を、N ₂ 下、氷水浴の温度で、C H ₂ C l ₂ (2 5 m L) に 2 - メチル - 4 - ヒドロキシキノリン a (2 . 5 6 g

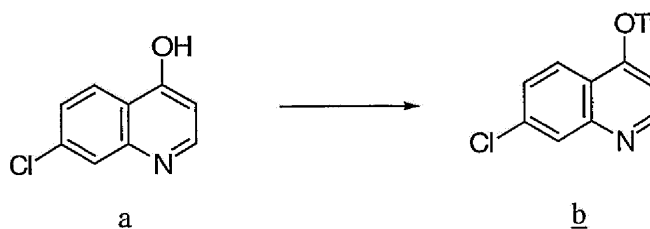
50

、 16.1 mmol)とピリジン(1.54 mL 、 17.7 mmol)の混合物が入ったものに滴下して加えた。混合物を放置して 10°C まで温めた。 CH_2Cl_2 (100 mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 ($3 \times 50\text{ mL}$)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、セライトに吸着させ、ISCOCOMBIFLASH 40 g カラム($0-30\%$ の酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、暗色の油として 2.57 g (54%)のトリフラートbを得た。

【0222】

実施例 9 4

【化175】

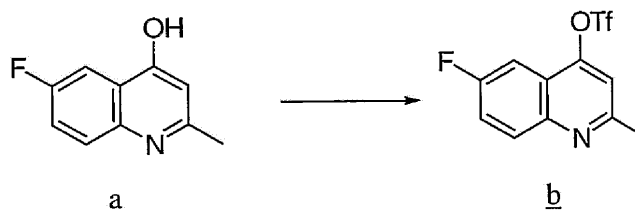


トリフラート化の一般的手順に従い、7-クロロ-4-ヒドロキシキノリン a (10.0 g 、 35.4 mmol)から、無色の固形物として 7.5 g (68%)のトリフラートbを得た。

【0223】

実施例 9 5

【化176】

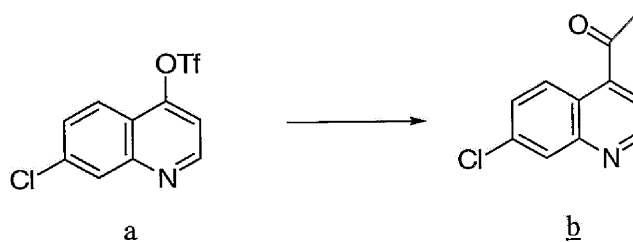


トリフラート化の一般的手順に従い、6-フルオロ-4-ヒドロキシキノリン a (5.0 g 、 28.2 mmol)から、無色の固形物として 6.6 g (75%)のトリフラートbを得た。

【0224】

実施例 9 6

【化177】



Legrosら[Tetrahedron 2001, 57, 2507-2514]の一般的手順に従い、DMF(50 mL)に、トリフラートa(7.5 g 、 24.1 mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(690 mg 、 1.2 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(546 mg 、 1.33 mmol)、及び Et_3N (10 mL 、 72.3 mmol)の混合物が入ったものを、 N_2 下、室温で15分攪拌した。DMF(15 mL)にn-ブチルビニル

10

20

30

40

50

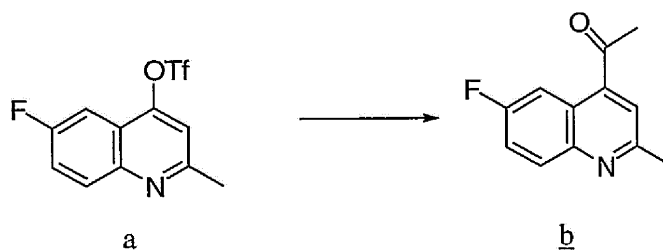
エーテル(15 mL、120 mmol)が入ったものを添加し、得られた混合物を80℃で24時間攪拌した。室温まで冷却し、1 NのHCl(150 mL)をゆっくりと添加し、室温で24時間攪拌した。混合物を1 NのNaOHで中和し、エーテル(3 × 100 mL)で抽出し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 120 g カラム(5 - 30%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、白色固形物として1.62 g(32%)のケトンbを得た。

【0225】

実施例97

【化178】

10



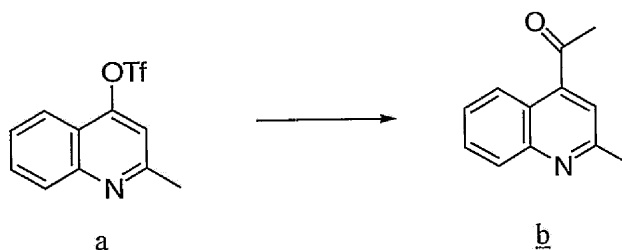
実施例96のケトンbを調製する一般的手順に従い、6.56 gのトリフラートaから、無色の固形物として3.14 g(73%)のケトンbを得た。

20

【0226】

実施例98

【化179】



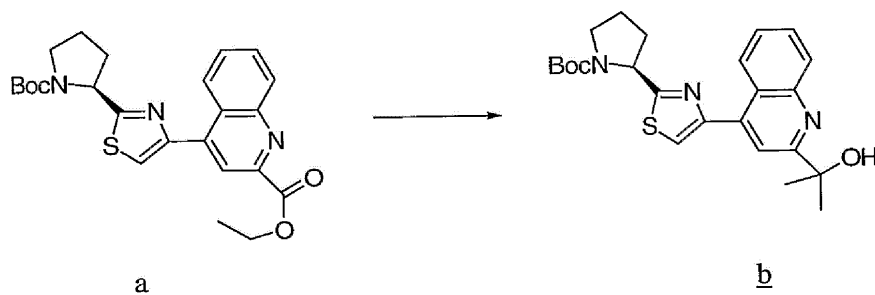
30

実施例96のケトンbを調製する一般的手順に従い、2.57 gのトリフラートaから、無色の固形物として820 mg(50%)のケトンbを得た。

【0227】

実施例99

【化180】



40

塩化メチルマグネシウム(THFに3 Mを0.5 mL、1.5 mmol)を、エステルa(230 mg、0.5 mmol)とTHF(5 mL)の0℃溶液に添加した。溶液を0℃で2時間保持した。反応を冷却された飽和NH₄Cl(50 mL)で停止させ、EtOAc(3 × 20 mL)で抽出した。組合せた有機相をブライン(1 × 50 mL)で洗浄し、乾燥させ(

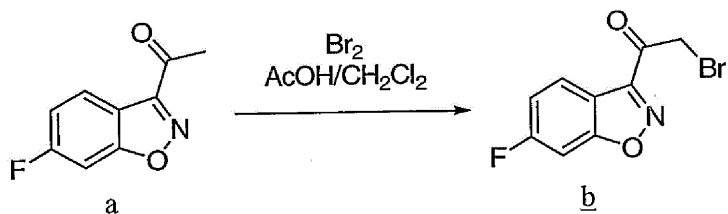
50

Na_2SO_4)、セライトに吸着させ、クロマトグラフィーISCO CombiFlash 12 g カラム、0 - 50 %の酢酸エチル-ヘキサンにより精製し、無色の油として135 mg (61 %)のアルコールbを得た。

【0228】

実施例100

【化181】



10

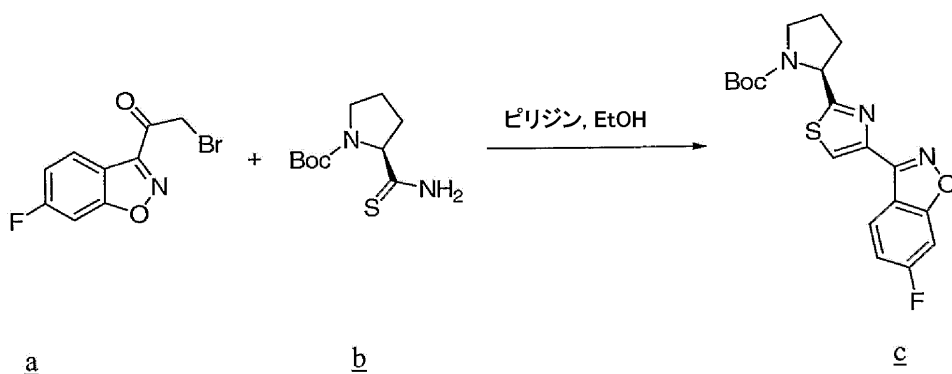
臭素(122 μL 、2.4 mmol)を、AcOH(1.5 mL)と CH_2Cl_2 (6 mL)にベンゾイソオキサゾールケトンa(390 mg、2.2 mmol)が入った溶液に滴下して加えた。室温で1時間後、LCMSは反応がないことを示した。4滴の濃HClを反応混合物に添加し、室温で一晩攪拌した。10 %の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ でクエンチし、 CH_2Cl_2 (100 mL)と水で希釈し、分離させ、有機層を5 %の NaHCO_3 で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濃縮し、オフホワイト色の固形物として537 mg (95 %)のプロモケトンbを得た。

20

【0229】

実施例101

【化182】



30

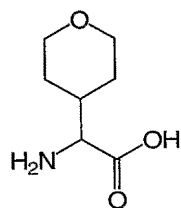
EtOH(15 mL)に、プロモケトンa(537 mg、2.1 mmol)、チオアミドb(718 mg、3.1 mmol)、及びピリジン(153 μL 、1.9 mmol)の混合物が入ったものを、70 °Cで1時間加熱した。真空で濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO CombiFlash 40 g カラム(3 - 30 %の酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、淡黄色のガムとして190 mg (23 %)のチアゾールcを得た。

40

【0230】

実施例102 テトラヒドロピラニルグリシン

【化 1 8 3】

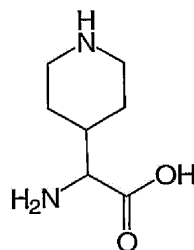


テトラヒドロピラニルグリシンを、NovaBiochemから購入するか、又は文献：Ghosh, A. K.; Thompson, W. J.; holloway, M. K.; McKee, S. P.; Duong, T. T.; Lee, H. Y.; Munson, P. M.; Smith, A. M.; Wai, J. M; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Emini, E. A.; Schleife, W. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S. J. Med. Chem, 1993, 36, 2300-2310 に従い合成した。 10

【 0 2 3 1】

実施例 1 0 3 ピペリジニルグリシン

【化 1 8 4】

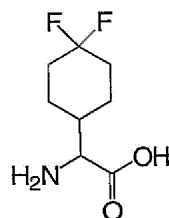


ピペリジニルグリシンを、Shiehら (Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2421-2425)により記載の手順に従い合成した。 20

【 0 2 3 2】

実施例 1 0 4 4,4-ジフルオロシクロヘキシルグリシン 30

【化 1 8 5】

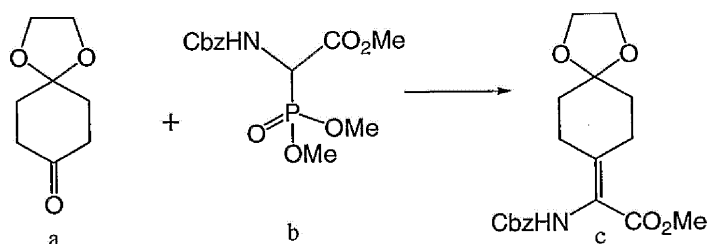


4,4-ジフルオロシクロヘキシルグリシンを、米国特許第 2 0 0 3 / 0 2 1 6 3 2 5 号 に記載の手順に従い作製した。 40

【 0 2 3 3】

実施例 1 0 5 B o c (S) - 2 - アミノ - 2 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸

【化 1 8 6】



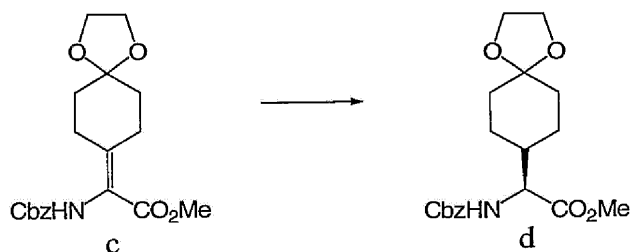
10

Sheihら (Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2421-2425) により記載の手順に従い、ケトン a (8.4 g) と EtOAc (30 mL) の溶液を、N-Cbz-ホスホノグリシンメチルエステル b、TMG (4.5 mL) 及び EtOAc (30 mL) の溶液に添加した。溶液を室温で 48 時間維持し、ついで、1 N の HCl (3 × 50 mL)、ブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をセライトに吸着させ、クロマトグラフィーにより精製し、ついで、EtOAc / ヘキサンから再結晶させてさらに精製して、5.2 g の生成物 c を得た。

【 0 2 3 4】

【化 1 8 7】

20

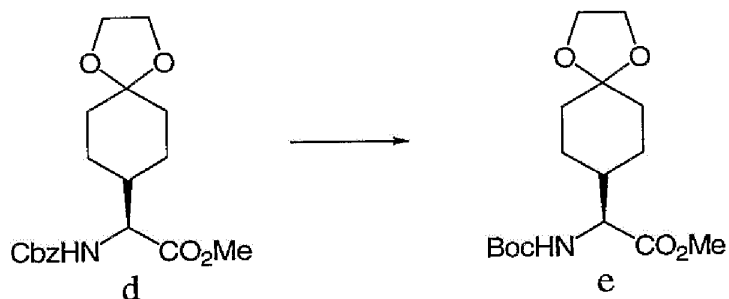


Sheih (Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2421-2425) により記載の手順に従い、エネアミド c (5.0 g)、(S,S)-Me-BPE-Rh(I) (1.5 g、Strem Chemicals, Newburyport, MA)、及び MeOH (100 mL) の溶液を、70 psi の H₂ 下、48 時間激しく振盪した。減圧下で溶媒を除去した。残渣を EtOAc に溶解させ、さらなる EtOAc と共に SiO₂ を通して濾過した。減圧下で溶媒を除去し、無色の固形物として 4.0 g の生成物 d を得た。

30

【 0 2 3 5】

【化 1 8 8】

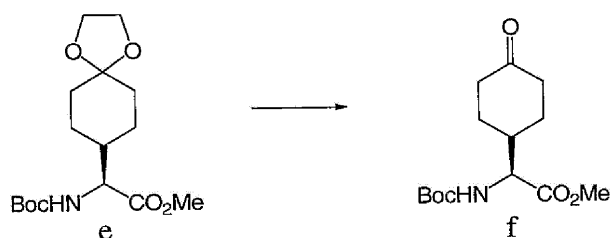


40

Cbz-カルバマート d (4.0 g) Boc₂O、(2.9 g)、20% の Pd(OH)₂・C (1.0 g) 及び MeOH (30 mL) の混合物を、H₂ 雰囲気下、6 時間保持した。混合物を、MeOH と共にセライトを通して濾過した。減圧下で溶媒を除去し、4.5 g の残渣 e を得、これを直接取り上げた。

【 0 2 3 6】

【化 1 8 9】

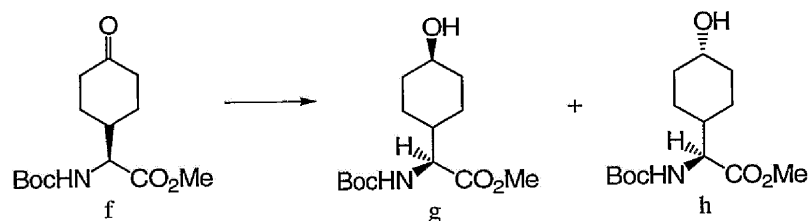


上からの残渣 e を、 H_2O (10 mL)、 AcOH (30 mL)、 THF (5 mL)、及びジクロロ酢酸 (3 mL) に溶解させ、室温で一晩保持した。水 (5 mL) を添加し、HPLC-MS によりモニターして、加水分解が完了するまで保持した。ガスの発生が止まるまで、固体状の Na_2CO_3 を注意深く添加し、混合物を NaHCO_3 水で希釈し、10% の EtOAc/DCM で抽出した。組合せた有機相をブラインで 1 回洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製し、2.9 g の生成物 f を得た。

10

【0 2 3 7】

【化 1 9 0】



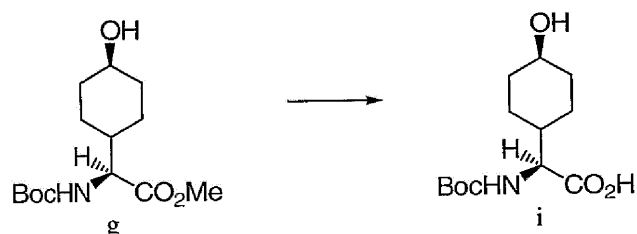
20

ケトン f (1.5 g) MeOH (50 mL) の混合物を、0 で 20 分、 NaBH_4 (290 mg) で処理した。10% のクエン酸水を用いて、混合物を $\sim \text{pH} 1$ まで酸性化させ、減圧下で MeOH を除去した。残渣を水で希釈し、20% の EtOAc/DCM で抽出した。組合せた有機相をブラインで 1 回洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製し、1.17 g の生成物 g と 0.23 g の生成物 h を得た。

30

【0 2 3 8】

【化 1 9 1】



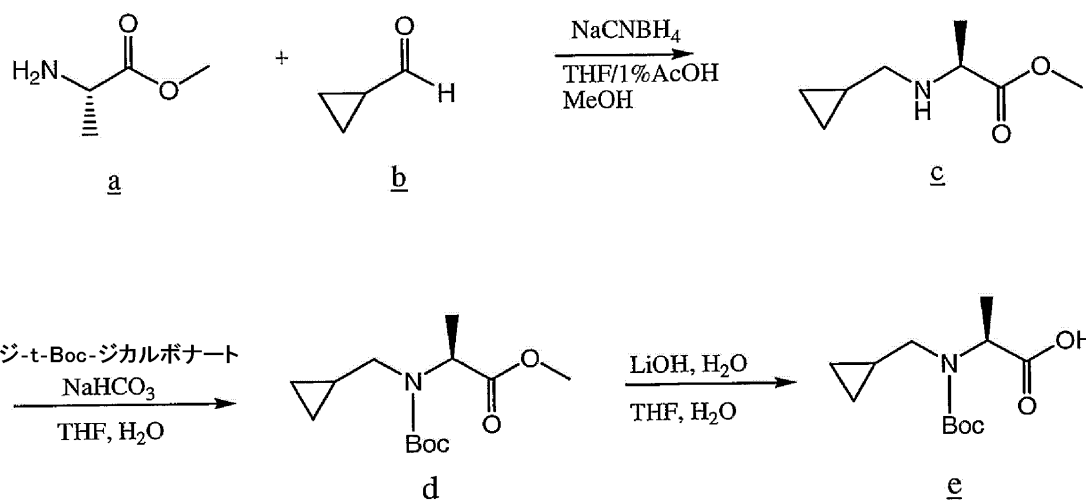
エステル g (1.17 g) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (160 mg)、 THF (3 mL) 及び水 (4.5 mL) の混合物を、室温で一晩激しく攪拌した。混合物をブラインで希釈し、 EtOAc で徹底して抽出した。組合せた有機相をブラインで 1 回洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮し、酸 i (525 mg) を得た。

40

【0 2 3 9】

実施例 106 N-Boc-N-シクロプロピルメチル-L-アラニン

【化 1 9 2】



10

L-アラニンメチルエステルヒドロクロリド **a** (5 g、35.8 mmol) とシクロプロパンカルボキシアリデヒド **b** (2.67 ml、35.8 mmol) を、50 ml の THF/w / 1% の AcOH に懸濁させた。5 ml の CH₃OH を添加すると、濁った溶液が透明になった。NaCNBH₄ (2.25 g、35.8 mmol) を添加し、反応混合物を一晩攪拌した。1 N の NaOH 水を添加することにより反応を停止させ、EtOAc で 2 回抽出し、有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮乾固させた。30% の EtOAc / ヘキサンを使用するクロマトグラフィー(ニンヒドリンにより染色)により粗物質を精製し、化合物 **c** (1 g、18%) を得た。化合物 **c** (1 g、6.37 mmol) 及びジ-*t*-*boc* ジカルボナート (2.1 g、9.55 mmol) を THF (20 ml) と H₂O (20 ml) で希釈し、NaHCO₃ (1.3 g、15.9 mmol) を添加した。完全になるまで反応混合物を一晩攪拌した。減圧下で THF を除去し、水性層を EtOAc で 3 回抽出した。組合せた有機層を 1 N の NaOH、飽和 NH₄Cl、続いてブラインにより洗浄し、乾固させた。Boc 保護化合物 **d** (1.39 g、5.40 mmol) を、THF (20 ml) と H₂O (20 ml) に LiOH·H₂O (1.14 g、2.7 mmol) が入ったものと共に、室温で一晩攪拌した。THF を取り除き、10% のクエン酸を添加することにより、水性層を pH = 4 に調節し、ついで EtOAc で 3 回抽出した。組合せた有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。0% - 50% のアセトニトリル / H₂O により溶離する逆相 C-18 カラムにより、粗物質を精製し、白色の固形物として純粋な化合物 **e** (794 mg) を得た。

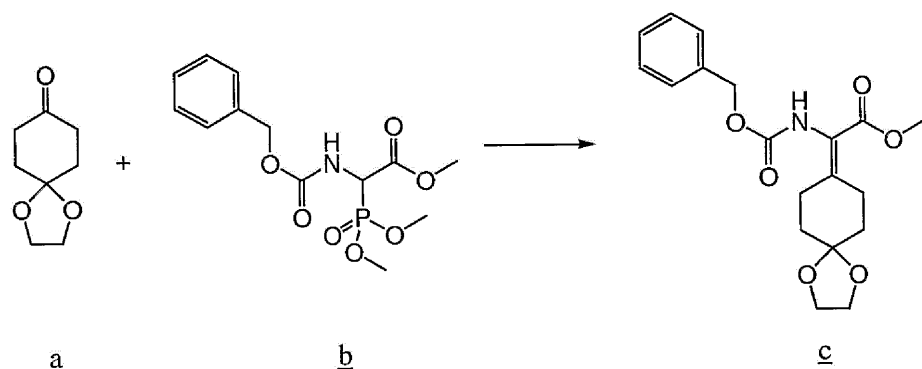
20

30

【0240】

実施例 107

【化 1 9 3】



10

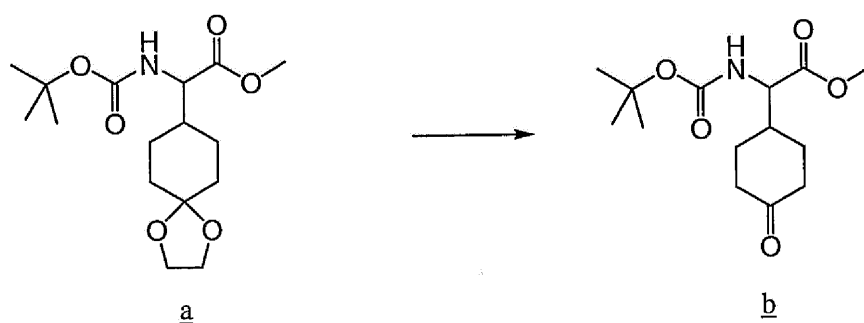
ホスホナート **b** (7.2 g、21 mmol) を、室温で、THF (25 mL) に溶解させ、TMG (3.6 mL、29 mmol、1.3 当量) を滴下して加えた。混合物を室温で 15 分攪拌した。商業的に入手可能なケトン **a** (6.7 g、43 mmol) を THF (25 mL) に溶解させ、ホスホナートと塩基の混合物に滴下して加えた。反応を、室温で 24 時間攪拌し、約 200 mL の 1 N の HCl を添加することにより停止させた。有機生成物を 80 % の酢酸エチル-ヘキサン (全体で 400 mL) 中で素早く抽出した。組合せた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー ISCO Combiflash 120 g カラム、0 - 55 % の酢酸エチル-ヘキサンで 20 分以上かけて、続いて 55 % の酢酸エチル-ヘキサンで 5 分、2 回精製することにより、白色固形物として 3.83 g (10.6 mmol、50 %) の生成物アミノエステル **c** を得た。

20

【0 2 4 1】

実施例 108

【化 1 9 4】



30

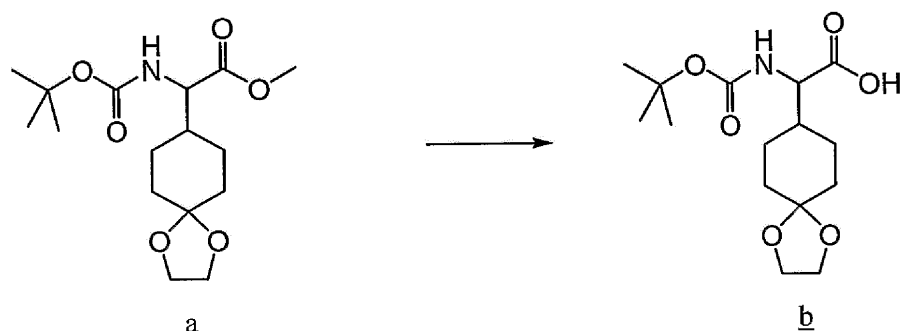
ケタール **a** (1.56 g、4.73 mmol) を 6 mL の THF に溶解させた。この溶液に、脱イオン水 (15 mL)、氷酢酸 (6 mL)、及びジクロロ酢酸 (1 mL) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。1 N の水酸化ナトリウム水 (約 100 mL) を添加し、粗生成物をジクロロメタン (約 200 mL) において抽出した。有機生成物を、溶媒を蒸発させることによりセライトに吸着させ、0 - 40 % の酢酸エチル-ヘキサンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィー ISCO Combiflash 80 g カラムにより、20 分以上かけて精製し、452 mg (1.58 mmol、33 %) のケトン **b** を得た。

40

【0 2 4 2】

実施例 109

【化 1 9 5】



10

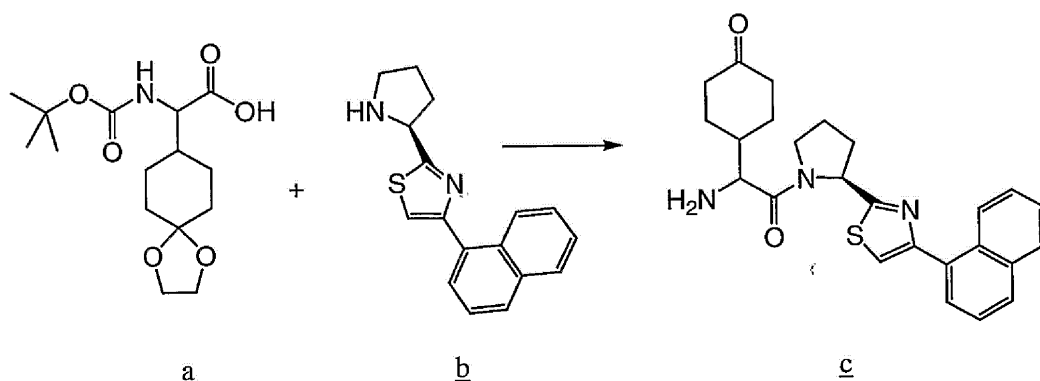
エステル a (184 mg、0.55 mmol) を 2 mL の THF に溶解させた。脱イオン水 (1 mL)、続いて水酸化リチウム水和物 (42 mg、1.0 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、1 N の HCl を用いて酸性化させ、ジクロロメタン中で抽出した。乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、溶媒を蒸発させ、175 mg (定量的収率) のカルボン酸 b を得た。

【0 2 4 3】

実施例 1 1 0

【化 1 9 6】

20



30

小さなバイアルに、アミン b (130 mg、0.46 mmol)、酸 a (175 mg、0.55 mmol) 及び EDC · HCl (135 mg、0.70 mmol) を充填した。混合物をジクロロメタン (3 mL) に溶解させ、室温で一晩攪拌した。反応物にセライトを添加し、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物を、10 分以上かけて 0 - 45 % の酢酸エチル-ヘキサン、ついで 5 分、45 % の酢酸エチル-ヘキサンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィ-ISCO Combiflash 40 g カラムにより精製した。このカップリング反応で得られた BOC 保護アミンを、ジクロロメタン (2 mL)、脱イオン水 (0.5 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (1 mL) に溶解させ、放置し、室温で 3 時間攪拌した。減圧下で有機溶媒を除去し、1 N の NaOH を少量使用して、水性層を塩基性にし、生成物をジクロロメタン中で抽出した。有機溶媒を除去し、110 mg (0.25 mmol、45 % のアミン #) の遊離アミン # を得た。

40

【0 2 4 4】

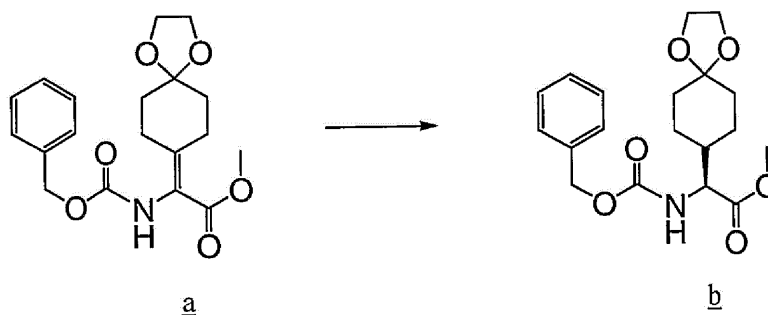
実施例 1 1 1

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10. The reaction involves the coupling of a tert-butyl ester derivative of L-alanine with a complex amide containing a 1,2,3,4-tetrahydrophthalazine-5-thione moiety and a naphthalen-1-yl group. The product is the corresponding amide where the tert-butyl group has been removed and the alanine is in its free form.

10

20

【化 1 9 8】

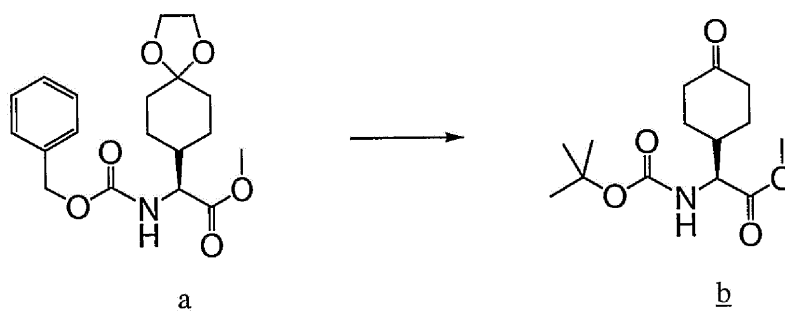


30

40

实施例 1 1 3

【化 1 9 9】



10

Z 保護されたアミノエステル a (4.0 g、11 mmol) を、メタノール (30 mL) に溶解させた。この溶液に、BOC-無水物 (2.9 g、13.5 mmol)、続いて 20 % の $\text{Pd}(\text{OH})_2 \cdot \text{C}$ (1.0 g) を添加した。家の掃除機 (vacuum) により反応フラスコから全ての空気を除去し、混合物を、5 分激しく攪拌した。ついで、フラスコに水素ガスを満たし、室温で 6 時間、激しく攪拌した。水素雰囲気気を排出した後、メタノールを使用し、セライトを通して混合物を濾過し、溶媒を蒸発させ、粗生成物を得た。

生成物 BOC 保護アミン b を、5 mL の THF に溶解させた。ついで、次の溶媒：脱イオン水 (15 mL)、氷酢酸 (30 mL)、及びジクロロ酢酸 (3 mL) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、ガスの放出が見えなくなるまで、激しく攪拌しつつ、固体状の炭酸ナトリウムをゆっくりと添加することにより、反応を停止させた。粗生成物を、10 % の酢酸エチル-ジクロロメタン中で抽出した。生成物を、溶媒を蒸発させることによりセライトに吸着させ、20 分以上かけて、0 - 36 % の酢酸エチル-ヘキサン溶媒勾配を有するクロマトグラフィー ISCO Combiflash 1200 g カラムにより、ついで、5 分、36 % の酢酸エチル-ヘキサンを用いたフラッシングにより精製し、2.86 g (10.0 mmol、91 %) のケトン b を得た。

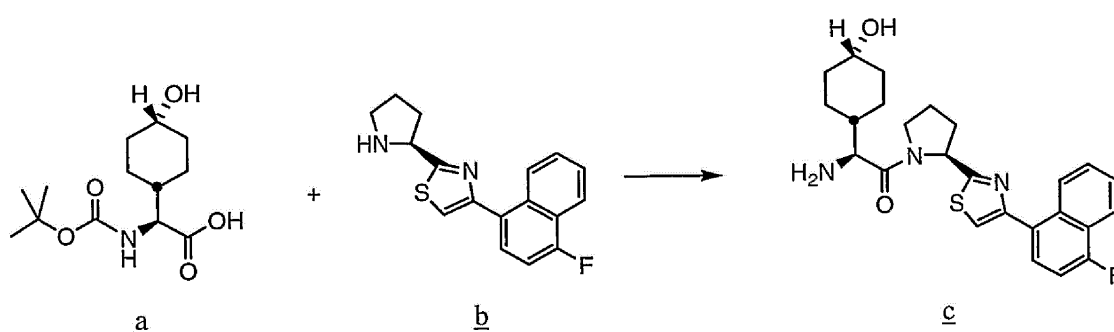
20

【0 2 4 7】

実施例 1 1 4

【化 2 0 0】

30



40

アミン b (46 mg、0.15 mmol)、カルボン酸 a (42 mg、0.15 mmol、syn-ジアステレオマー) 及び EDC (33 mg、0.17 mmol) を使用し、標準的な EDC カップリングを実施した。BOC 保護された最終生成物を、15 分以上かけて 0 - 28 % の酢酸エチル-ジクロロメタン、ついで 3 分、28 % の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィー ISCO Combiflash スタッカ-2 × 4 g カラムにより精製した。数滴の水と共に、2 : 1 の DCM : TFA を使用し、標準的な BOC 脱保護を実施した。TFA 塩を塩基 (1 N の NaOH 水) で処理し、ジクロロメタン中で抽出した。

【0 2 4 8】

実施例 1 1 5

50

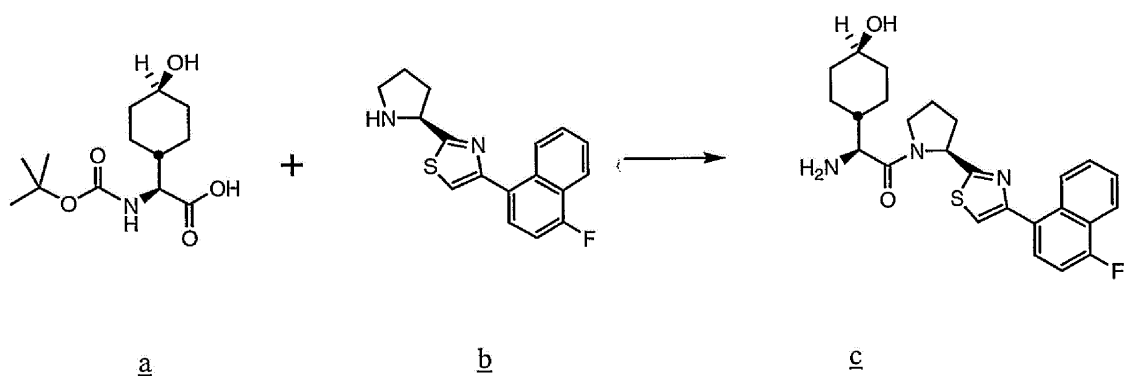
Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound **10** from compound **9** and L-proline.

Compound **9** (a) is a cyclohexane derivative with a 2-amino-2-hydroxyethyl group and a 2-(2-(2-fluorophenyl)thiazol-5-yl)ethyl group. It reacts with L-proline (b) to form compound **10** (c), where the amino group of **9** is acylated with the carboxylic acid group of proline.

10

20

【化 2 0 2】

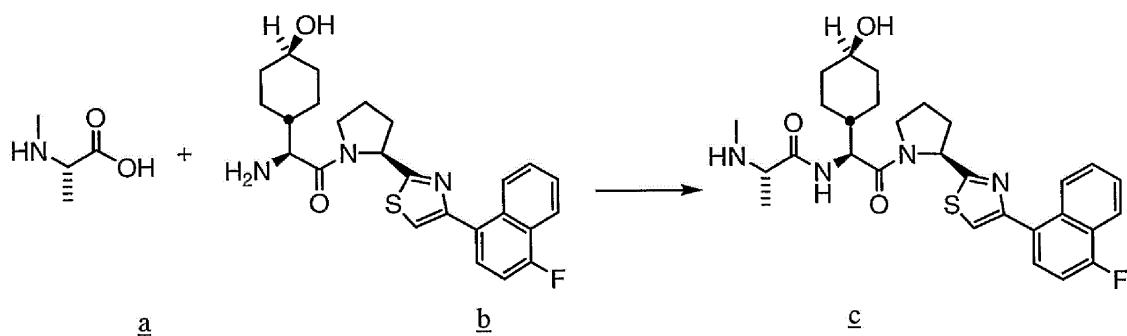


30

40

实施例 1 1 7

【化 2 0 3】



10

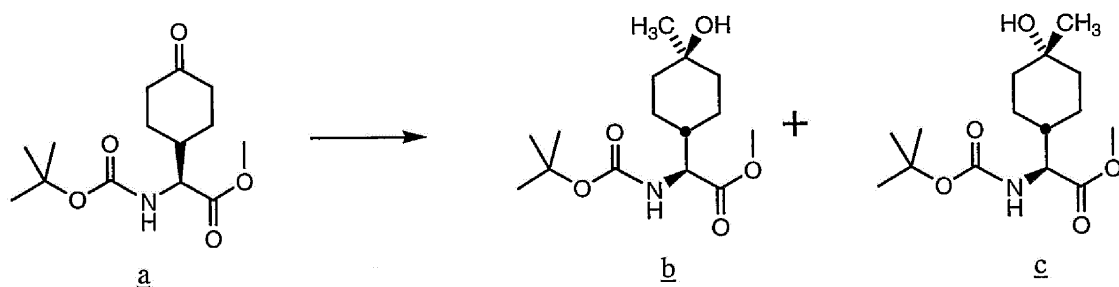
L-BOC-N-メチルアラニン a (81 mg、0.40 mmol) への生成物第 1 級アミン b (170 mg、0.35 mmol) のカップリングを、EDC (77 mg 0.40 mmol) を添加し、ジクロロメタン (2 mL) に溶解させることにより実施した。BOC 保護された最終生成物を、20 分以上かけて 0 - 70 % の酢酸エチル-ジクロロメタン、ついで 5 分、70 % の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィー ISCO CombiFlash スタッカ-2 × 12 g カラムにより精製した。数滴の水と共に、2 : 1 の DCM : TFA を使用し、標準的な BOC 脱保護を実施した。20 分以上かけて、5 - 50 % のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相 HPLC C₁₈ カラムにより、最終生成物 c を精製した。

20

【 0 2 5 1】

実施例 118

【化 2 0 4】



30

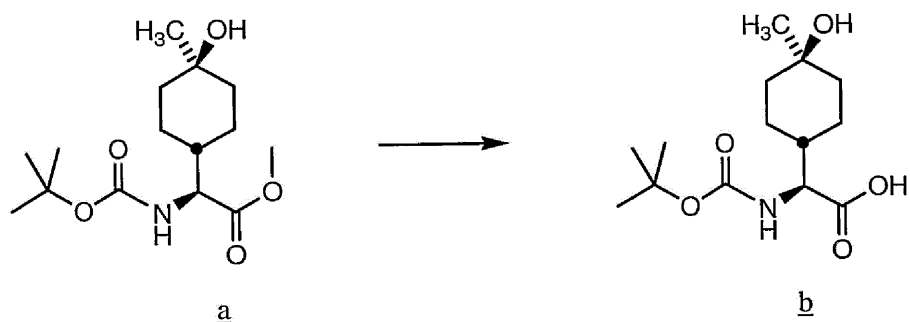
ケトン a (1.45 g、5.3 mmol) を乾燥ジエチルエーテル (20 mL) に溶解させ、-78 °C まで冷却した。反応混合物にメチルリチウム (Et₂O に 1.6 M、9.5 mL、15 mmol) を滴下して加え、低温で 1 時間激しく攪拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液に冷混合物を注いで反応を停止させ、ジクロロメタン中で有機物を抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー ISCO CombiFlash 120 g カラム、25 分以上かけて 0 - 50 % の酢酸エチル-ヘキサン、ついで 3 分、50 % の酢酸エチル-ヘキサンによるフラッシング、さらに 3 分、90 % の酢酸エチル-ヘキサンにより精製した。この精製により、344 mg (1.1 mmol、42 %) の syn-ジアステレオマー c と、299 mg (0.99 mmol、37 %) の anti-ジアステレオマー b を得た。

40

【 0 2 5 2】

実施例 119

【化 2 0 5】



10

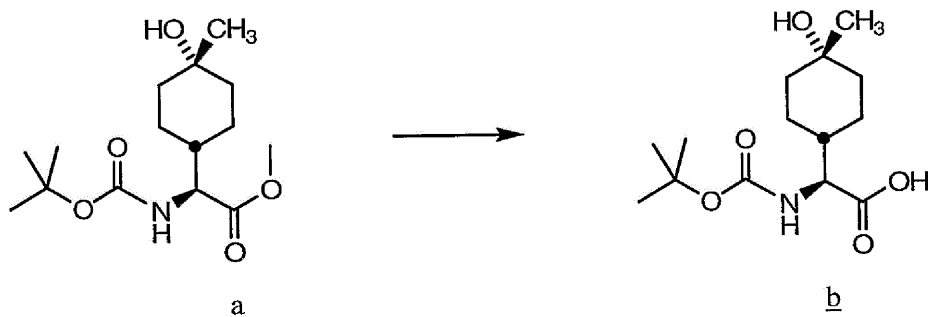
メチルエステル a (300 mg、0.99 mmol) の加水分解を、THF (0.8 mL) に溶解させ、脱イオン水 (1.2 mL) 及び LiOH · H₂O (47 mg、1.1 mmol) を添加することにより実施した。混合物を室温で2時間攪拌し、ついで1 NのHCl水を使用して再酸性化させ、90%の酢酸エチル-ジクロロメタン中で抽出した。抽出を助けるため、酸性水溶液層にブラインを添加した。乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を蒸発させ、カルボン酸 b (79 mg、0.28 mmol) を得た。

【 0 2 5 3】

実施例 1 2 0

【化 2 0 6】

20



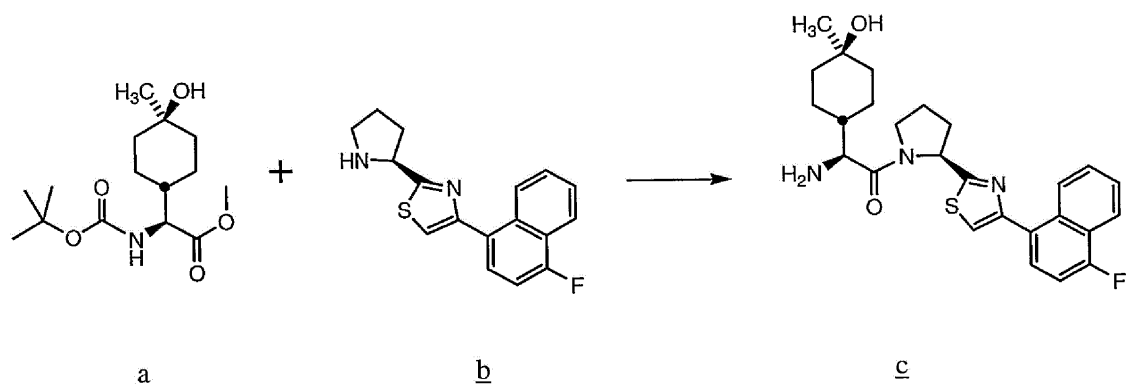
30

メチルエステル a (340 mg、1.1 mmol) の加水分解を、THF (0.9 mL) に溶解させ、脱イオン水 (1.4 mL) 及び LiOH · H₂O (50 mg、1.2 mmol) を添加することにより実施した。混合物を室温で2時間攪拌し、ついで1 NのHCl水を使用して再酸性化させ、90%の酢酸エチル-ジクロロメタンにおいて抽出した。抽出を助けるため、酸性水溶液層にブラインを添加した。乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を蒸発させ、精製をすることなく次の工程で使用するのに十分清浄なカルボン酸 b (254 mg、0.88 mmol) を得た。

【 0 2 5 4】

実施例 1 2 1

【化 2 0 7】



10

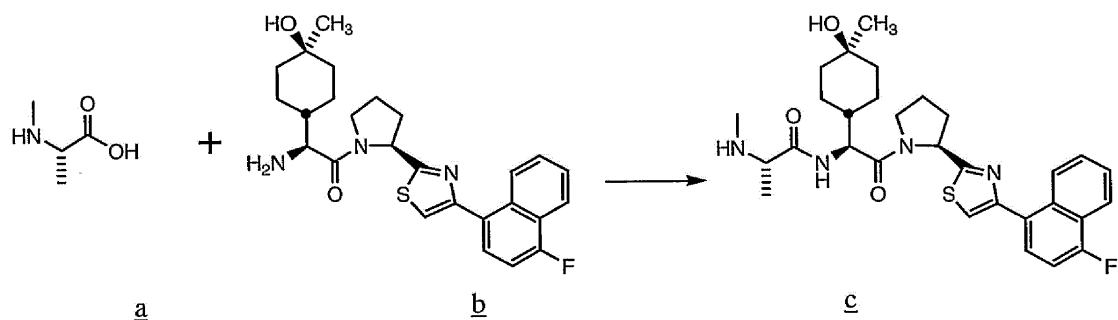
アミン **b** (62 mg、0.21 mmol)、カルボン酸 **a** (32 mg、0.11 mmol) 及び EDC (21 mg、0.11 mmol) を使用し、標準的な EDC カップリングを実施した。BOC 保護された最終生成物を、22 分以上かけて 0 - 40 % の酢酸エチル-ジクロロメタン、ついで 3 分、67 % の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィー ISCO CombiFlash 12 g カラムにより精製した。数滴の水と共に、2 : 1 の DCM : TFA を使用し、標準的な BOC 脱保護を実施した。TFA 塩を塩基 (1 N の NaOH 水) で処理し、10 % のジクロロメタンを含む酢酸エチル中で抽出した。

20

【 0 2 5 5】

実施例 1 2 2

【化 2 0 8】



30

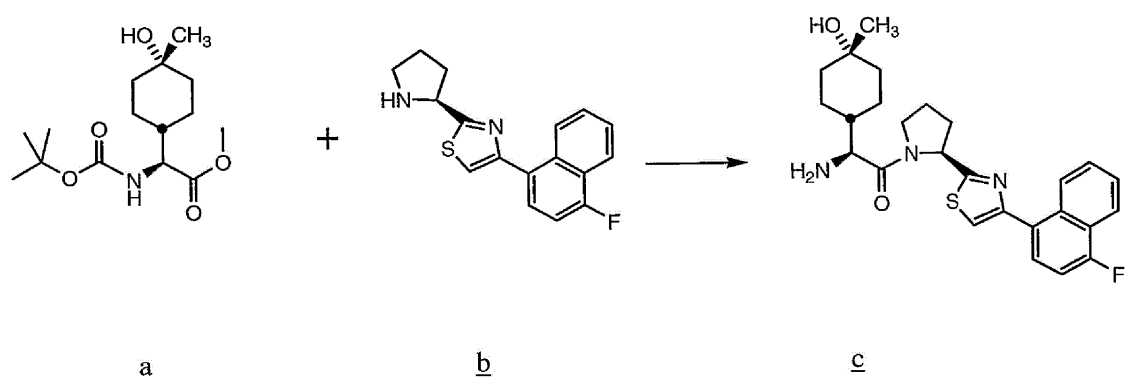
L-BOC-N-メチルアラニン **a** (65 mg、0.30 mmol) への第 1 級アミン **b** (47 mg、0.1 mmol) のカップリングを、EDC (61 mg、0.32 mmol) を添加し、ジクロロメタン (2 mL) に溶解させることにより実施した。BOC 保護された最終生成物を、25 分以上かけて 5 - 65 % の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィー ISCO CombiFlash 12 g カラムにより精製した。2 : 1 の DCM : TFA + 数滴の水を使用し、標準的な BOC 脱保護を実施した。20 分以上かけて、5 - 50 % のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相 HPLC C_{18} カラムにより、最終生成物 **c** を精製した。anti-ジアステレオマー生成物 **c** の収量は、22 mg (プロリンアミン出発物質から 31 %) であった。

40

【 0 2 5 6】

実施例 1 2 3

【化 2 0 9】



10

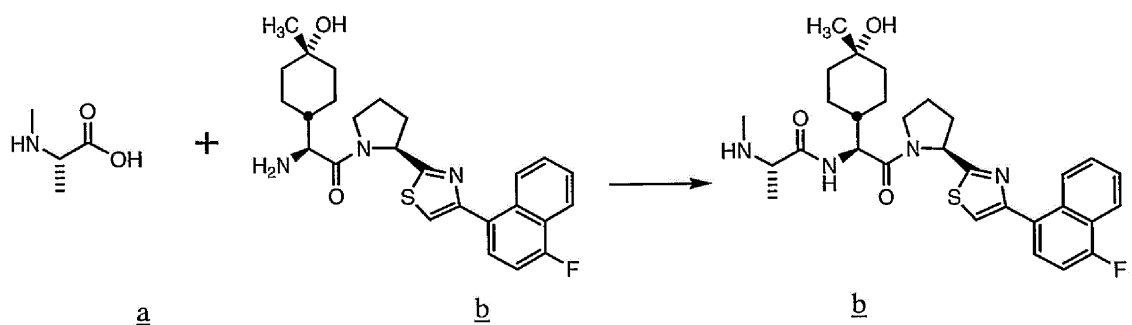
アミン b (82 mg、0.27 mmol)、カルボン酸 a (95 mg、0.33 mmol) 及び EDC (65 mg、0.34 mmol) を使用し、標準的な EDC カップリングを実施した。BOC 保護された最終生成物を、22 分以上かけて 0 - 40 % の酢酸エチル-ジクロロメタン、ついで 3 分、67 % の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィー ISCO CombiFlash 12 g カラムにより精製した。数滴の水と共に、2 : 1 の DCM : TFA を使用し、標準的な BOC 脱保護を実施した。TFA 塩を塩基 (1 N の NaOH 水) で処理し、10 % のジクロロメタンを含む酢酸エチル中で抽出した。

20

【 0 2 5 7】

実施例 1 2 4

【化 2 1 0】



30

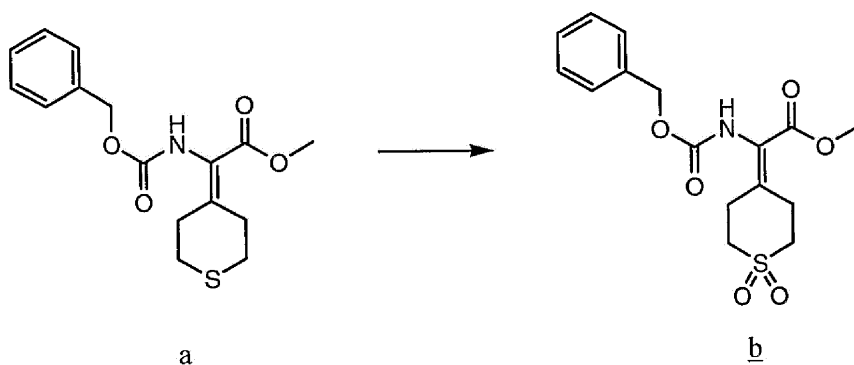
L-BOC-N-メチルアラニン a (37 mg、0.18 mmol) への生成物第 1 級アミン b (70 mg、0.15 mmol) のカップリングを、EDC (36 mg 0.19 mmol) を添加し、ジクロロメタン (2 mL) に溶解させることにより達成した。BOC 保護された最終生成物を、20 分以上かけて 1 - 51 % の酢酸エチル-ジクロロメタン、ついで、3 分、51 % の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィー ISCO CombiFlash 12 g カラムにより精製した。2 : 1 の DCM : TFA + 数滴の水を使用し、標準的な BOC 脱保護を実施した。20 分以上かけて、5 - 50 % のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相 HPLC C_{18} カラムにより、最終生成物 b を精製した。生成物 b の収量は 49 mg であった。

40

【 0 2 5 8】

実施例 1 2 5

【化 2 1 1】



10

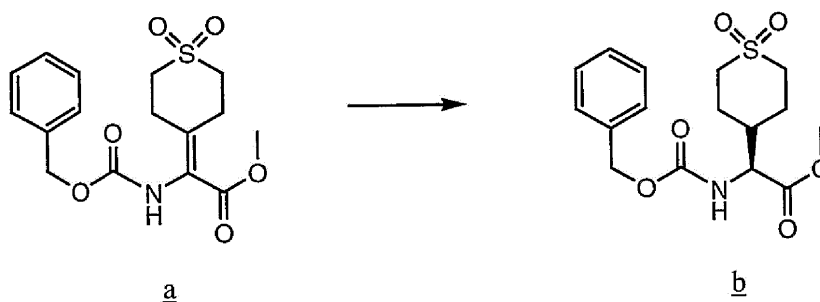
Shieh[Shieh, W-C.; Xue, S.; Reel, N.; Wu, R.; Fitt, J.; Repic, O. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12, 2421-2425]の一般的手順に従い合成された硫化物 **a** (810 mg、2.5 mmol)を、メタノール(25 mL)に溶解させた。オキシソ(4.5 g)を脱イオン水(25 mL)に溶解させた。基質のメタノール溶液を -10℃ に冷却し、オキシソ水溶液を反応物にゆっくりと添加した。反応を氷上で維持し、一晩攪拌しつつ、徐々に室温まで温めた。脱イオン水を使用し、反応物を約150 mLに希釈し、抽出のため90%の酢酸エチル-ヘキサンに注いだ。有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、セライトに吸着させ、30分以上かけて、クロマトグラフィーISCO Combiflash 40 gカラム、5 - 90%の酢酸エチル-ヘキサンにより精製し、804 mg (2.27 mmol、91%)の生成物スルホン **b**を得た。

20

【0259】

実施例 126

【化 2 1 2】



30

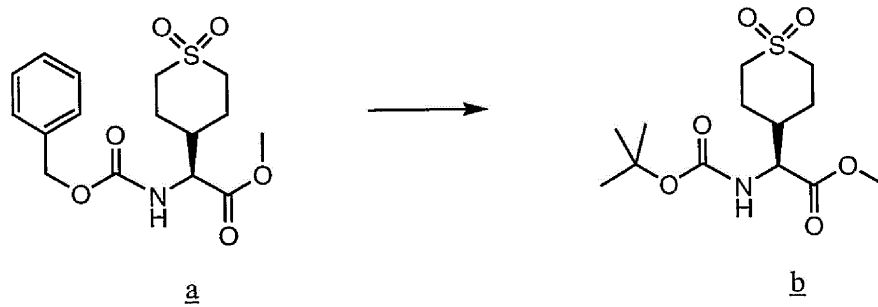
Burk[Burk, M. J.; Gross, M. F.; Martinez, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 9375-9376]の一般的手順に従い、アルケン **a** (774 mg、2.19 mmol)、ドライメタノール(40 mL)、及び[(S,S)-Me-BPE-Rh(COD)]⁺OTf⁻ (500 mg、0.8 mmol)を、窒素バージがなされたParr振盪フラスコ中で混合した。Parr振盪器を空にし、その後、60 psiの水素ガスを充填し、一晩激しく振盪した。減圧下でメタノールを除去し、酢酸エチルを使用し、シリカゲルの小栓を通して、粗生成物を濾過した。溶媒を蒸発させ、>98%の収率で、730 mg (2.0 mmol、94%)の生成物 **b**を得た。

40

【0260】

実施例 127

【化 2 1 3】



10

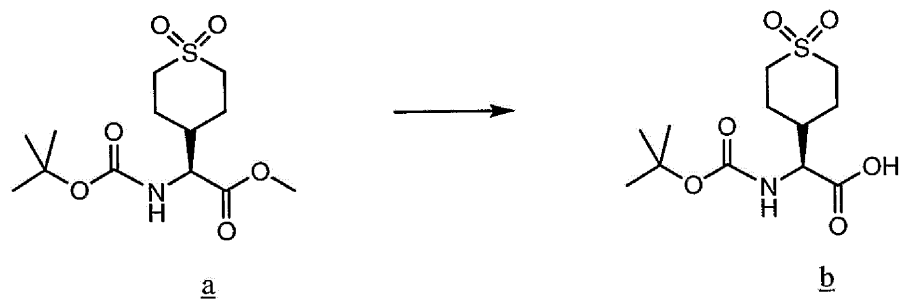
Z 保護されたアミノエステル a (804 mg、2.27 mmol) を、メタノール (16 mL) に溶解させた。この溶液に、BOC 無水物 (1.5 g、6.8 mmol)、続いて 20% の $\text{Pd}(\text{OH})_2 \cdot \text{C}$ (250 mg) を添加した。家の掃除機により反応フラスコから全ての空気を除去し、混合物を、5 分激しく攪拌した。ついで、フラスコに水素ガスを満たし、室温で 6 時間、激しく攪拌した。水素雰囲気を排出した後、メタノールを使用し、セライトを通して混合物を濾過し、溶媒を蒸発させ、粗生成物を得た (508 mg、1.56 mmol、収率 70%)。

【 0 2 6 1】

実施例 128

【化 2 1 4】

20



30

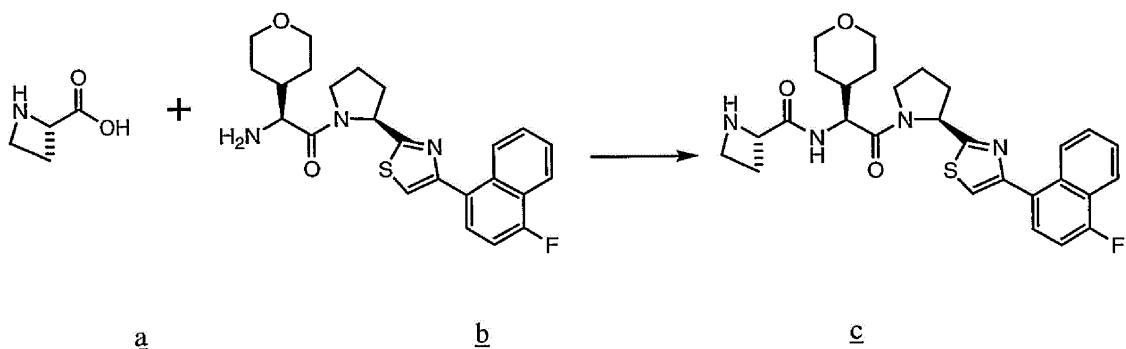
エステル a (508 mg、1.56 mmol) を 8 mL の THF に溶解させた。脱イオン水 (4 mL)、続いて $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (120 mg、2.8 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、1 N の HCl 水を使用して酸性化させ、酢酸エチル中で抽出した。乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、溶媒を蒸発させ、精製をすることなく次の工程で使用するのに十分清浄なカルボン酸 b を 372 mg (1.21 mmol、収率 78%) 得た。

【 0 2 6 2】

実施例 129

【化 2 1 5】

40



アミン b (100 mg、0.2 mmol)、カルボン酸 a (58 mg、0.29 mmol)

50

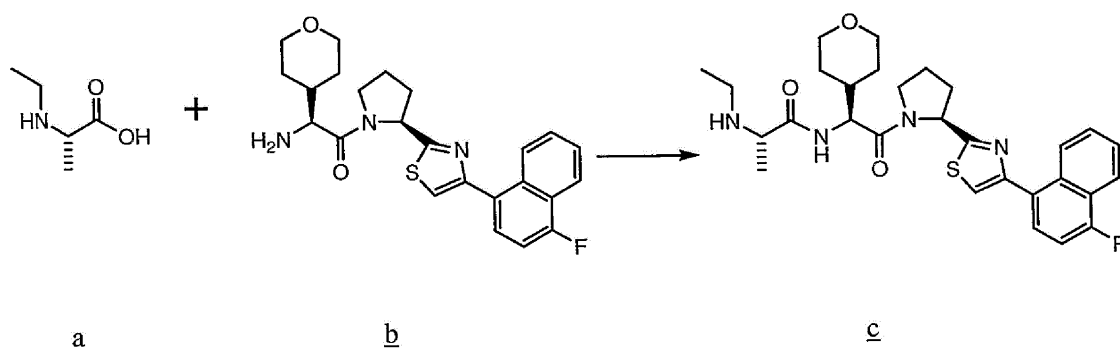
及びEDC(56mg、0.29mmol)を使用し、標準的なEDCカップリングを実施した。BOC保護された最終生成物を、15分以上かけて0-65%の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィーISCO CombiFlash 12gカラムにより精製した。数滴の水と共に、2:1のDCM:TFAを使用し、標準的なBOC脱保護を実施した。18分以上かけて、5-50%のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相HPLC C₁₈カラムにより、最終生成物cを精製した。生成物cの収量は132mgであった。

【0263】

実施例130

【化216】

10



20

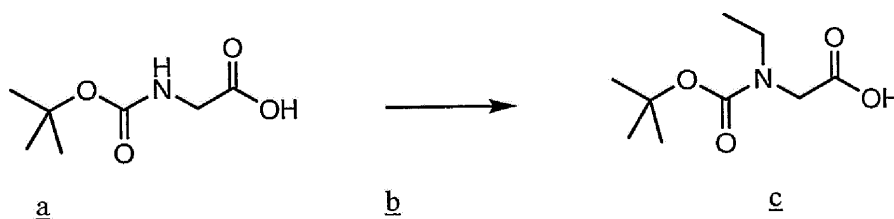
アミンb(130mg、0.3mmol)、カルボン酸a(60mg、0.28mmol)及びEDC(60mg、0.3mmol)を使用し、標準的なEDCカップリングを実施した。BOC保護された最終生成物を、15分以上かけて0-65%の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィーISCO CombiFlash 12gカラムにより精製した。数滴の水と共に、2:1のDCM:TFAを使用し、標準的なBOC脱保護を実施した。18分以上かけて、5-50%のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相HPLC C₁₈カラムにより、最終生成物cを精製した。生成物cの収量は78mgであった。

【0264】

実施例131

【化217】

30



40

Grigg[Blaney, P.; Grigg, R.; Rankovic, Z.; Thornton-Pett, M.; Xu, J. Tetrahedron, 2002, 58, 1719-1737]の一般的手順に従い、丸底フラスコに水素化ナトリウム(油に480mg、60%分散、12.0mmol、4.0当量)を充填し、15分、窒素でパージした。フラスコにTHF(6.0mL)を添加し、氷水浴を使用して懸濁液を0に冷却した。分離用フラスコに、BOCグリシンa(525mg、3.0mmol)、乾燥THF(6.0mL)及びヨウ化エチル(1.0mL、12mmol、4当量)を充填した。この混合物を、0で激しく攪拌しつつ、THFにNaHが入った懸濁液に滴下して加えた。攪拌1時間後、反応物を室温まで温め、一晚攪拌した。再度、反応物を0まで冷却し、メタノール(4mL)を非常にゆっくりと添加し、過剰の水素化物をクエンチした。脱イ

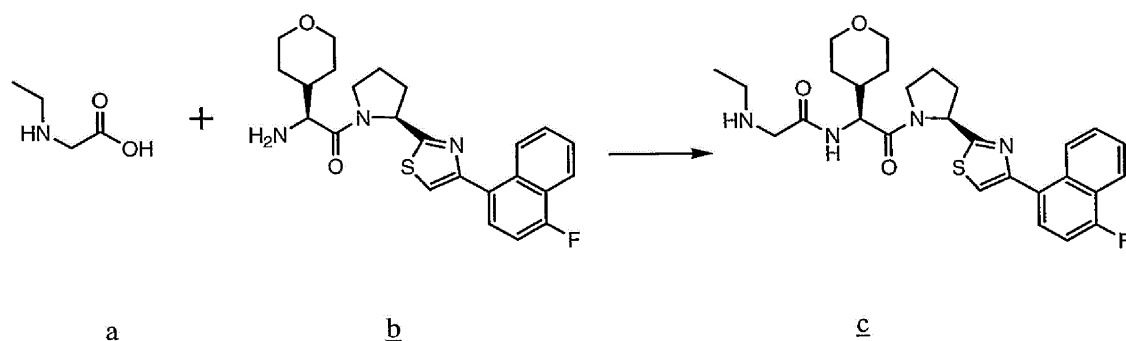
50

オン水を添加して、混合物を希釈し、減圧下でメタノールを除去した。不純物を 90 % の酢酸エチル-ヘキサン中で抽出し、ついで水性層を、pH が 2 - 3 に達するまで、固体状のクエン酸を添加することにより酸性化させた。生成物を 90 % の酢酸エチル-ヘキサンにおいて抽出した。この有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過した。減圧下で溶媒を除去し、定量的収率の生成物 **b** を得た。

【 0 2 6 5 】

実施例 1 3 2

【 化 2 1 8 】

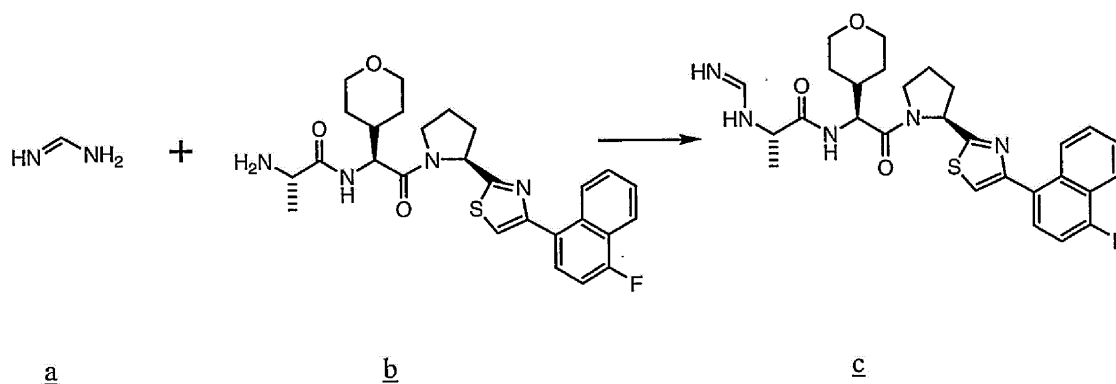


アミン **b** (70 mg、0.16 mmol)、カルボン酸 **a** (49 mg、0.24 mmol) 及び EDC (46 mg、0.24 mmol) を使用し、標準的な EDC カップリングを実施した。BOC 保護された最終生成物を、15 分以上かけて 0 - 55 % の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィー ISCO Combiflash 12 g カラムにより精製した。数滴の水と共に、2 : 1 の DCM : TFA を使用し、標準的な BOC 脱保護を実施した。18 分以上かけて、5 - 50 % のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相 HPLC C_{18} カラムにより、最終生成物 **c** を精製した。生成物 **c** の収量は 82 mg であった。

【 0 2 6 6 】

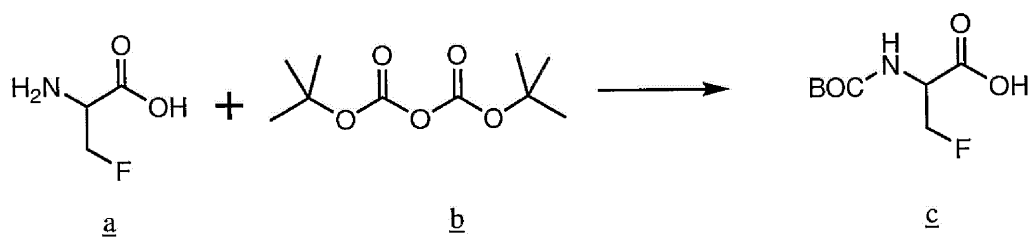
実施例 1 3 3

【 化 2 1 9 】



遊離の第 1 級アミン **b** (35 mg、0.056 mmol)、無水炭酸カリウム (70 mg、0.5 mmol) 及び塩酸ホルムアミジン **a** (30 mg、0.37 mmol) をバイアルにおいて混合し、メタノール (1.2 mL) に溶解させた。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。ガスの放出が見えなくなるまで、氷酢酸を添加し、混合物を濾過した。0.1 % の TFA と共に、25 分以上かけて、5 - 50 % のアセトニトリル-水の溶媒勾配と、 C_{18} カラムを使用する逆相 HPLC により、所望の生成物 **c** を分離させ、凍結乾燥後に 8.2 mg (0.015 mmol、収率 27 %) の TFA 塩を得た。

【 0 2 6 7 】
 実施例 1 3 4
 【 化 2 2 0 】

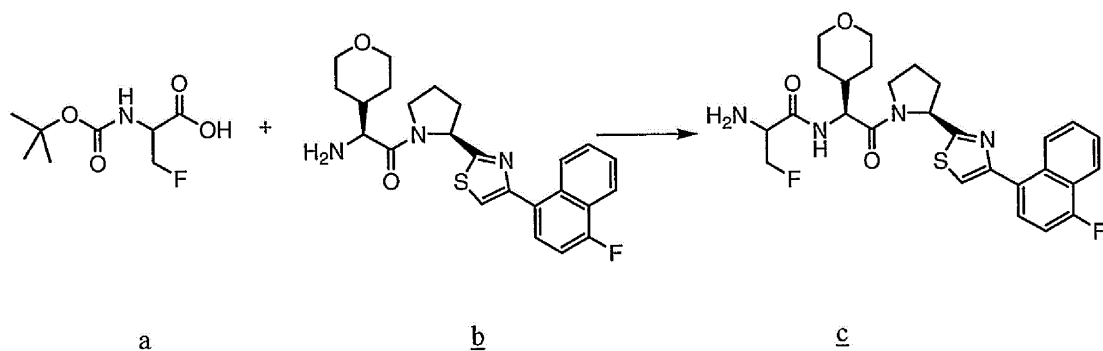


10

保護されていないアミノ酸 a (775 mg、7.24 mmol) と炭酸ナトリウム (1.69 g、16.0 mmol) の混合物を、脱イオン水と THF (それぞれ 15 mL) の 1 : 1 溶液に溶解させた。この混合物に BOC 無水物 b (1.73 g、7.96 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で THF を除去した。ついで、クエン酸飽和水溶液を用いて、混合物を pH 2 - 3 に酸性化させ、生成物を 10 % の酢酸エチル-ジクロロメタンにおいて抽出した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮し、さらなる精製をすることなく使用される清浄な BOC 保護アミノ酸 c (1.40 g、6.7 mmol、93 %) を得た。

20

【 0 2 6 8 】
 実施例 1 3 5
 【 化 2 2 1 】



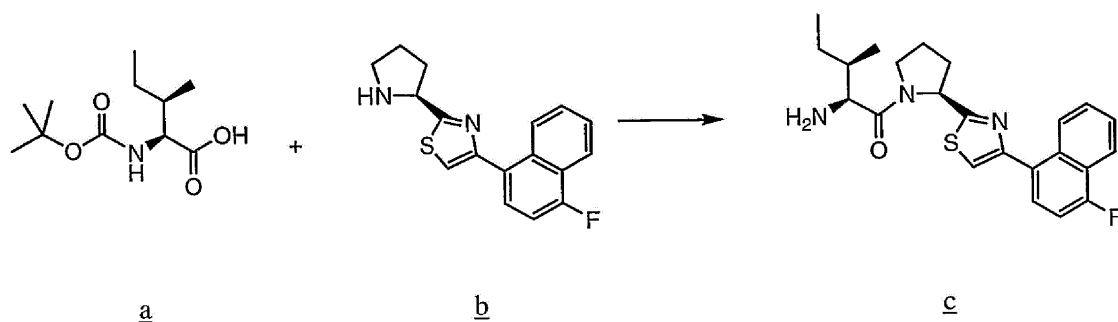
30

アミン b (64 mg、0.14 mmol)、カルボン酸 a (41 mg、0.2 mmol) 及び EDC (38 mg、0.2 mmol) を使用し、標準的な EDC カップリングを実施した。BOC 保護された最終生成物を、10 分以上かけて 0 - 55 % の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有し、ついで 3 分、55 % の酢酸エチル-ジクロロメタンの定常流によるクロマトグラフィー ISCO Combiflash 12 g カラムにて精製した。2 : 1 の DCM : TFA + 数滴の水を使用し、標準的な BOC 脱保護を実施した。18 分以上かけて、5 - 50 % のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相 HPLC C_{18} カラムにより、最終生成物 c を精製した。生成物 c の収量は 70.2 mg であった。

40

【 0 2 6 9 】
 実施例 1 3 6

【化 2 2 2】



10

塩酸アミン b (250 mg、0.67 mmol)、カルボン酸 a (187 mg、0.81 mmol)、DIPEA (0.35 mL、2.0 mmol) 及び EDC (157 mg、0.81 mmol) を使用し、標準的な EDC カップリングを実施した。反応物を室温で 48 時間攪拌した。BOC 保護された最終生成物を、10 分以上かけて 0 - 25 % の酢酸エチル-ヘキサンの溶媒勾配を有し、ついで 3 分、26 % の酢酸エチル-ヘキサンの定常流によるクロマトグラフィー ISCO CombiFlash 12 g カラムにて精製した。ジオキサンに HCl が入ったもの (4.0 M、3.0 mL) を使用し、標準的な BOC 脱保護を実施した。

第 1 級塩酸アミン c (170 mg、0.38 mmol) と L-BOC-N-メチルアラニン (91 mg、0.45 mmol) に、ジクロロメタン (2 mL)、DIPEA (0.20 mL、1.1 mmol) 及び EDC (86 mg、0.45 mmol) を添加し、室温で 24 時間攪拌した。BOC 保護された最終生成物を、13 分以上かけて、0.5 - 52 % の酢酸エチル-ヘキサン、ついで 3 分、52 % の酢酸エチル-ヘキサンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィー ISCO CombiFlash 12 g カラムにより精製した。数滴の水と共に、2 : 1 の DCM : TFA を使用し、標準的な BOC 脱保護を実施した。20 分以上かけて、5 - 60 % のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相 HPLC C₁₈ カラムにより、最終生成物を精製した。最終生成物の収量は 90 mg であった。

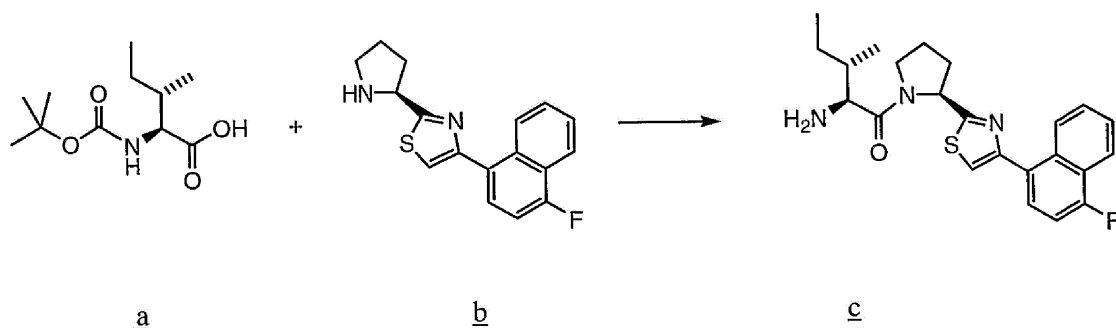
20

【 0 2 7 0】

実施例 137

30

【化 2 2 3】



40

塩酸アミン # (250 mg、0.67 mmol)、カルボン酸 a (187 mg、0.81 mmol)、DIPEA (0.350 mL、2.0 mmol) 及び EDC (157 mg、0.81 mmol) を使用し、標準的な EDC カップリングを実施した。反応物を室温で 3 時間攪拌した。BOC 保護された最終生成物を、10 分以上かけて 0 - 25 % の酢酸エチル-ヘキサンの溶媒勾配を有し、ついで 3 分、26 % の酢酸エチル-ヘキサンの定常流によるクロマトグラフィー ISCO CombiFlash 12 g カラムにて精製した。ジオキサン (4.0 M、3.0 mL) に HCl が入ったものを使用し、標準的な BOC 脱保護を実施した。

第 1 級塩酸アミン (160 mg、0.35 mmol) と L-BOC-N-メチルアラニン (9

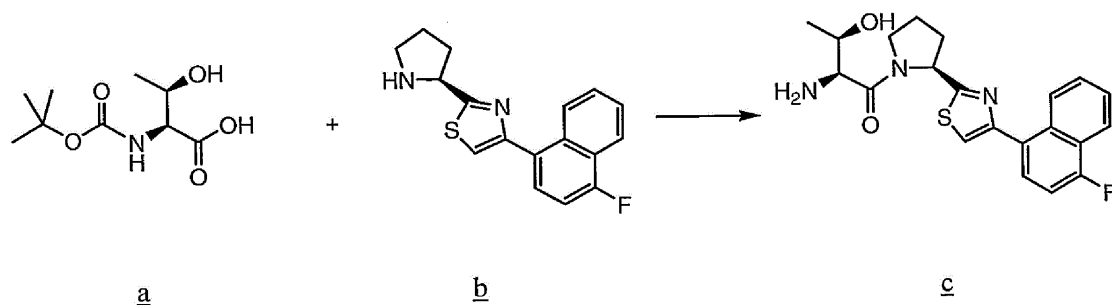
50

1 mg、0.45 mmol)に、ジクロロメタン(2 mL)、DIPEA(0.200 mL、1.1 mmol)及びEDC(86 mg、0.45 mmol)を添加し、室温で24時間攪拌した。BOC保護された最終生成物を、13分以上かけて、0.5 - 52%の酢酸エチル-ヘキサン、ついで3分、52%の酢酸エチル-ヘキサンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィーISCO CombiFlash 12 gカラムにより精製した。数滴の水と共に、2:1のDCM:TFAを使用し、標準的なBOC脱保護を実施した。20分以上かけて、5 - 60%のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相HPLC C₁₈カラムにより、最終生成物を精製した。生成物cの収量は79 mgであった。

【0271】

実施例138

【化224】

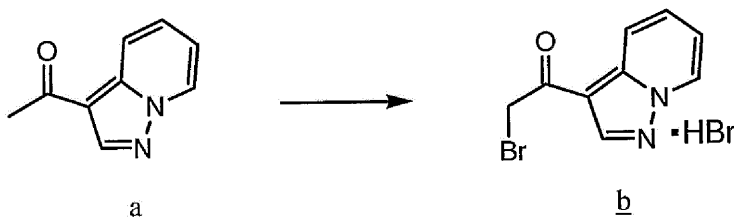


塩酸アミンb(230 mg、0.61 mmol)、カルボン酸a(165 mg、0.75 mmol)、DIPEA(0.350 mL、2.0 mmol)及びEDC(157 mg、0.81 mmol)を使用し、EDCカップリングを実施した。反応物を室温で3時間攪拌し、LC/MSで半分のみが完了したことが示された。さらなるカルボン酸(160 mg)とEDC(150 mg)を反応に添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。BOC保護された最終生成物を、17分以上かけて0 - 55%の酢酸エチル-ヘキサンの溶媒勾配を有し、ついで5分、56%の酢酸エチル-ヘキサンの定常流によるクロマトグラフィーISCO CombiFlash 40 gカラムにて精製した。2:1のDCM:TFA + 数滴の水を使用し、標準的なBOC脱保護を実施した。L-BOC-N-メチルアラニン(140 mg、0.7 mmol)への生成物第1級アミンc(199 mg、0.5 mmol)のカップリングを、EDC(135 mg、0.7 mmol)とジクロロメタン(3 mL)を用いて実施した。BOC-保護された最終生成物を、15分以上かけて0 - 40%の酢酸エチル-ジクロロメタン、ついで3分、40%の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィーISCO CombiFlash 12 gカラムにより精製した。数滴の水と共に、2:1のDCM:TFAを使用し、標準的なBOC脱保護を実施した。20分以上かけて、5 - 50%のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相HPLC C₁₈カラムにより、最終生成物cを精製した。最終生成物の収量は178 mgであった。

【0272】

実施例139

【化225】

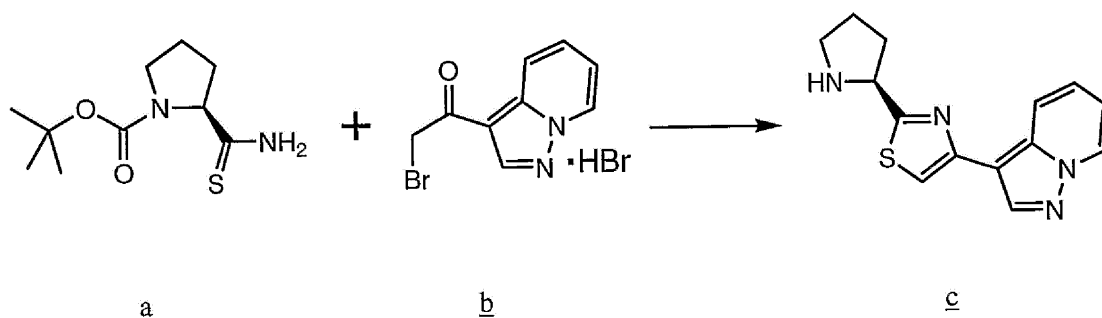


， 1989， 26， 1739-1745]の一般的手順に従い合成されたメチルケトン a (480 mg、3.0 mmol)を、酢酸(6 mL)に33%のHBrが入ったものに懸濁させた。室温で激しく攪拌しつつ、基本的に臭素を6度で添加した(6 × 0.025 mL、全体で0.15 mL、3.0 mmol)。ジエチルエーテルを添加した(10 mL)場合、10分の攪拌後、反応物が明色を有するようになった。室温での攪拌を30分続けた。フリットを通して混合物を濾過し、残された固形物を20 mLのエーテルですすぎ、バイアルに移し、高真空下で乾燥させた。得られた固形物(840 mg)は、チアゾール形成工程においてさらなる精製をすることなく使用される、出発物質のHBr塩と所望の生成物bの混合物であった。

【0273】

実施例140

【化226】

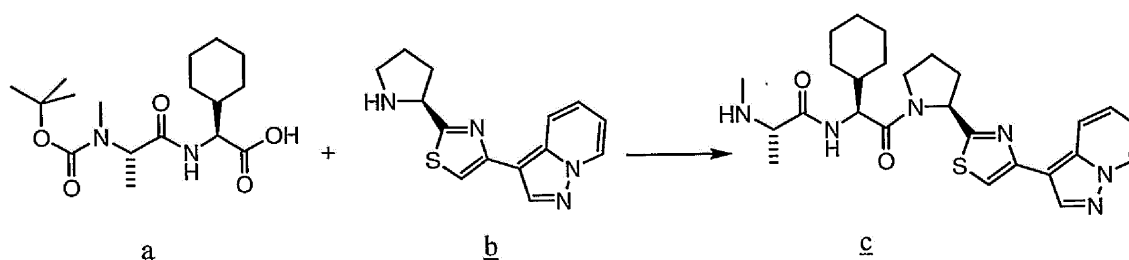


丸底フラスコにおいて、チオアミド a (2.26 mg、9.8 mmol)を、プロモメチルケトン b とメチルケトン (1.44 g)の混合物に添加した。エタノール(30 mL)を添加し、チオアミドを溶解させ、塩を懸濁させた。ついで、ピリジン(0.4 mL、5.0 mmol)を滴下して加え、混合物を室温で5分攪拌した。次に、油浴にて、激しく攪拌しつつ、反応用フラスコを70℃まで加熱した。10分後、塩の懸濁はもはや見えなくなり、反応物は均質になった。反応物を放置して室温まで45分冷却し、トルエン(20 mL)と共にセライトを添加した。減圧下で溶媒を除去した。セライトに吸着させた粗生成物を、20分以上かけて、0 - 30%の酢酸エチル-ジクロロメタンの勾配のクロマトグラフィー ISCO Combiflash 120 g カラムにより精製して、518 mg (1.4 mmol、47%)のチアゾール生成物を得た。プロリンアミンからのBOCの除去を、標準的な手順に従い、数滴の水と共に、2:1のDCM: TFAに基質を溶解させることにより遂行した。1 Nの水酸化ナトリウム水でTFA塩を処理し、ジクロロメタン中でアミンを抽出することにより、遊離の塩基を得た。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で溶媒を除去し、356 mg (1.3 mmol、93%)の遊離のアミン c を得た。

【0274】

実施例141

【化227】



上のジペプチドをアミンにカップリングさせるため、H O A t、D I C 手順を使用した

10

20

30

40

50

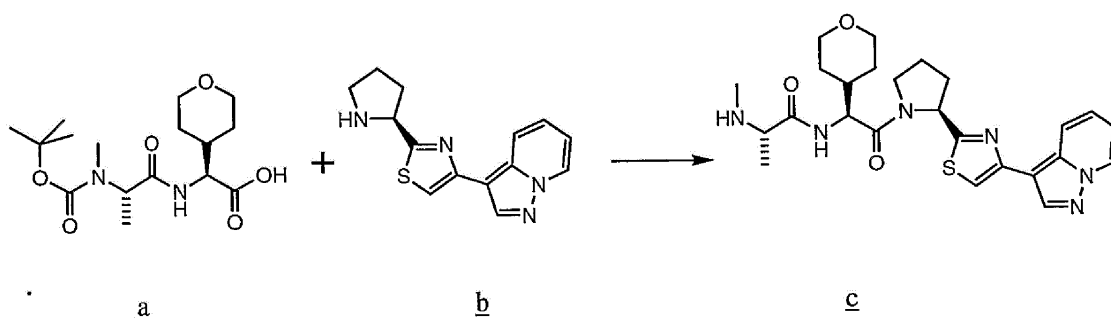
。第2級アミン**b**(65 mg、0.25 mmol)、カルボン酸**a**(97 mg、0.28 mmol)、HOAt(53 mg、0.4 mmol)及びDIC(50 mg、0.4 mmol)。BOC保護された最終生成物を、15分以上かけて、0 - 65%の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィーISCO CombiFlash 12 gカラムにより精製した。2 : 1のDCM : TFA + 数滴の水を使用し、標準的なBOC脱保護を実施した。18分以上かけて、5 - 50%のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相HPLC C₁₈カラムにより、最終生成物**c**を精製した。生成物**c**の収量は98 mgであった。

【0275】

実施例142

【化228】

10



20

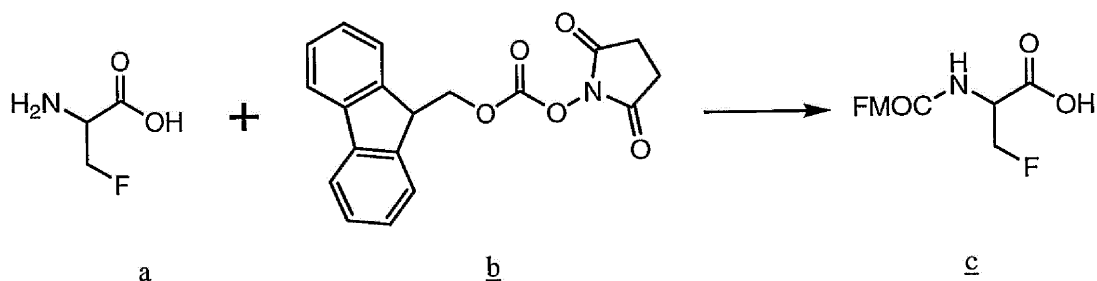
上のジペプチドをアミンにカップリングさせるため、HOAt、DIC手順を使用した。第2級アミン**b**(50 mg、0.2 mmol)、カルボン酸**a**(72 mg、0.21 mmol)、HOAt(40 mg、0.3 mmol)及びDIC(38 mg、0.3 mmol)。BOC保護された最終生成物を、20分以上かけて、10 - 85%の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィーISCO CombiFlash 12 gカラムにより精製した。2 : 1のDCM : TFA + 数滴の水を使用し、標準的なBOC脱保護を実施した。20分以上かけて、3 - 40%のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相HPLC C₁₈カラムにより、最終生成物**c**を精製した。最終生成物**c**の収量は25 mgであった。

【0276】

実施例143

【化229】

30



40

保護されていないアミノ酸**a**(1.1 g、10 mmol)と炭酸ナトリウム(850 mg、10 mmol)の混合物を、脱イオン水とTHF(それぞれ13 mL)の1 : 1溶液に溶解させた。この混合物に、1時間以上かけて、FMOC-OSu(6 x 550 mg、全体で3.3 g、9.8 mmol)を添加した。FMOC-OSuの各添加後、1 Mの重炭酸ナトリウム水を2 - 3 mL添加し、反応混合物を塩基性のpHに維持した。混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下でTHFを除去した。ついで、混合物を脱イオン水で希釈し、分液漏斗にて酢酸エチルに注ぎ、6 NのHClの添加により酸性にした。酢酸エチル中で抽出した後、有機層を脱イオン水、ついでブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂S

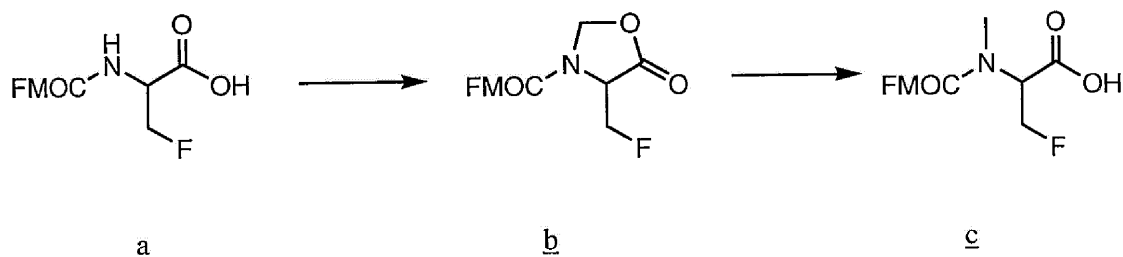
50

O₄)、濾過し、減圧下で濃縮し、さらなる精製をすることなく使用されるFmoc保護されたアミノ酸c(1.05g、3.19mmol、32%)を得た。

【0277】

実施例144

【化230】



10

Freidinger[Freidinger, R. M.; Hinkle, J. S.; Perlow, D. S.; Arison, B. H. J. Org. Chem., 1983, 48, 77-81]の一般的手順に従い、Fmoc保護された第1級アミンa(1.04g、3.17mmol)を、トルエン(60mL)に溶解させた。パラホルムアルデヒド(630mg)、ついで触媒量のp-トルエンスルホン酸(70mg、0.37mmol)を添加した。混合物を還流温度で45分、激しく攪拌し、Dean Starkトラップにおいて、発生した水を収集した。ついで、反応混合物を放置して室温まで冷却し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液(2×30mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮し、910mg(2.7mmol)のオキサゾリジノンbを得た。オキサゾリジノン(337mg、0.99mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解させた。この溶液に、無水三塩化アルミニウム(260mg、2.0mmol)、ついでトリエチルシラン(0.32mL、2.0mmol)を添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌し、ついで、1NのHCl水20mLでクエンチした。カルボン酸生成物を、25%の酢酸エチル-ジクロロメタンにおいて抽出し、1NのHCl水(20mL)、ついでブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過した。セライトを添加し、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をセライトに吸着させ、25分以上かけて、クロマトグラフィーISCO Combiflash 40gカラム、1-55%の酢酸エチル-ジクロロメタンにより精製し、272mg(0.79mmol、Fmoc第1級アミンからの収率25%)のFmoc保護されたN-メチルアミノ酸cを得た。

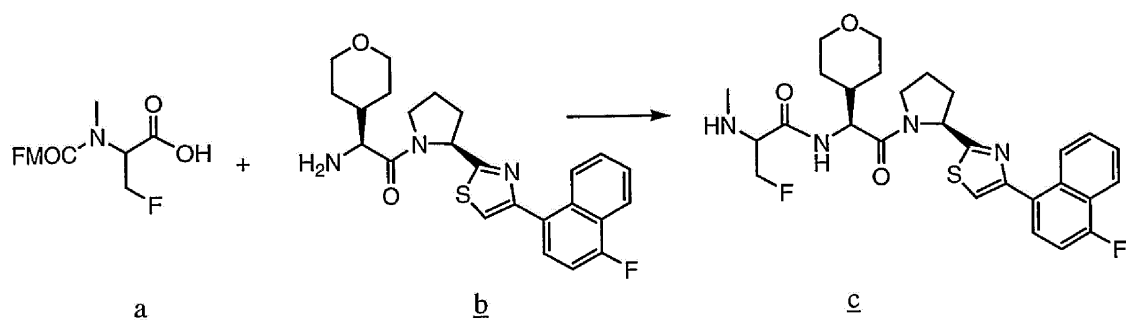
20

30

【0278】

実施例145

【化231】



40

アミン#(140mg、0.4mmol)、粗カルボン酸a(176mg、0.4mmol)及びEDC(80mg、0.4mmol)を使用し、標準的なEDCカップリングを実施した。BOC保護された最終生成物を、20分以上かけて1-40%の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィーISCO Combiflash 40gカラムにより精製した。Fmoc基を除去するために、所望のBOC保護された生成

50

物を2つの部分に分割した。第1の部分(50 mg、0.065 mmol)をジクロロメタン(1.0 mL)に溶解させ、ピペリジン(0.10 mL、1.0 mmol)で処理し、室温で2時間攪拌した。第2の部分(100 mg、0.13 mmol)をDMF(1.0 mL)に20%のピペリジンが入ったものに溶解させ、室温で一晩攪拌した。双方の反応を、数滴のTFAを添加することにより停止させた。20分以上かけて、3-40%のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相HPLC C₁₈カラムにより、最終生成物を精製した。最終生成物cの組合せた収量は55 mgであった。

【0279】

実施例146 IAP阻害アッセイ

以下の実験では、110残基の11がXIAP-BIR3に見出されるものに対応し、残りがML-IAP-BIRに対応するMLXBIR3SGと称されるキメラBIRDメインを使用した。キメラタンパク質MLXBIR3SGは、天然BIRDメインのいずれかよりも著しく良好にカスパーゼ-9に結合して阻害することが示されているが、天然ML-IAP-BIRのものに類似した親和性でSmacベースのペプチド及び成熟Smacに結合した。キメラBIRDメインMLXBIR3SGのカスパーゼ-9阻害の改善は、MCF7細胞に形質移入した場合のドキソルビシン誘導性アポトーシスの阻害の増加と関連している。

MLXBIR3SG配列：

M G S S H H H H H S S G L V P R G S H M L E T E E E E E G A G A T L S R G P
A F P G M G S E E L R L A S F Y D W P L T A E V P P E L L A A A G F F H T G H Q
D K V R C F F C Y G G L Q S W K R G D D P W T E H A K W F P G C Q F L L R S K G
Q E Y I N N I H L T H S L (配列番号：1)

【0280】

TR-FRETペプチド結合アッセイ

時間分解蛍光共鳴エネルギー転移競合実験を、Kolbら(Journal of Biomolecular Screening, 1996, 1(4):203)の手順に従い、Wallac Victor2 Multilabeled Counter Reader(Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Inc.)で実施した。300 nMのhis-タグMLXBIR3GS；200 nMのピオチン化SMACペプチド(AVPPI)；5 µg/mLの抗hisアロフィコシアニン(XL665)(CISBio International)；及び200 ng/mLのストレプトアビジン-ユーロピウム(Perkin Elmer)を含む試薬カクテルを、試薬バッファー(50 mMのトリス[pH 7.2]、120 mMのNaCl、0.1%のウシグロブリン、5 mMのDTT及び0.05%のオクチルグルコシド)中で調製した。(あるいは、このカクテルは、それぞれ6.5 nM及び25 nM濃度のユーロピウム標識抗His(Perkin Elmer)及びストレプトアビジン-アロフィコシアニン(Perkin Elmer)を使用して作製することもできる)。試薬カクテルを室温で30分インキュベートした。インキュベート後、384ウェルの黒色のFIAプレート(Greiner Bio-One, Inc.)中で、アンタゴニスト化合物(出発濃度は50 µM)の1：3連続希釈液に、混合物を添加した。室温でのインキュベートの90分後、ユーロピウムの励起(340 nm)用、及びユーロピウム(615 nm)及びアロフィコシアニン(665 nm)の発光波長用のフィルターを用いて、蛍光を読み取った。615 nmでのユーロピウムの発光に対する665 nmでのアロフィコシアニンの発光シグナルの比率として、アンタゴニストデータを算出した(データ操作を容易にするために、これらの比率には1000の因数をかけた)。得られた値を、アンタゴニスト濃度の関数としてプロットし、Kaleidographソフトウェア(Synergy Software, Reading, PA)を使用し、4パラメータ等式にあてはめた。アンタゴニスト能の表示はIC₅₀値から決定した。このアッセイで試験した本発明の化合物は、LAP阻害活性を示す200 µM未満のIC₅₀値を示した。

【0281】

蛍光偏光ペプチド結合アッセイ

偏光実験を、Keating, S.M., Marsters, J., Beresini, M., Ladner, C., Zioncheck, K., Clark, K., Arellano, F., 及びBodary, S.(2000), Proceedings of SPIE : In Vi

10

20

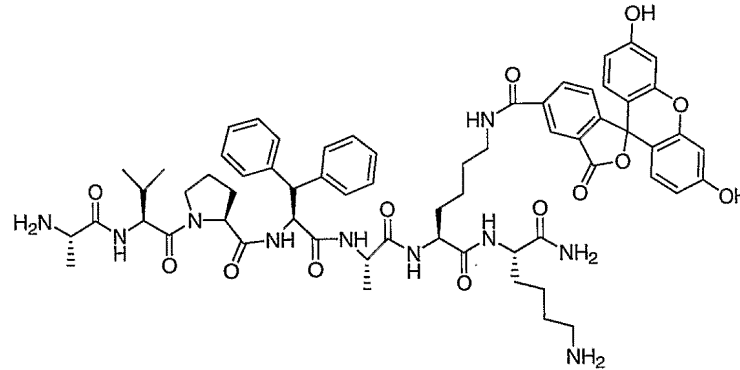
30

40

50

tro Diagnostic Instrumentation (Cohn, G.E. 編) pp128-137, Bellingham, WAの手順に従い、アナリストHT 96-384 (Molecular Devices Corp.)で実施した。蛍光偏光親和測定のためのサンプルは、偏光用バッファー(50 mMのトリス[pH 7.2]、120 mMのNaCl、1%のウシグロブリン、5 mMのDTT及び0.05%のオクチルグルコシド)中、最終濃度5 μ MのMLXBIR3SGで出発して、最終濃度5 nMの5-カルボキシフルオレセイン-結合AVP-di-Phe-NH₂ (AVP-diPhe-FAM)まで、1:2連続希釈液を添加することにより調製した。

【化232】



AVP-ジPhe-FAM プローブ

【0282】

96ウェルの黒色のHE96プレート(Molecular Devices Corp)において、フルオレセインフルオロフォア($\lambda_{ex} = 485 \text{ nm}$; $\lambda_{em} = 530 \text{ nm}$)用の標準的なカットオフフィルターを用い、室温で10分のインキュベーション時間の後、反応を読み取った。蛍光値をタンパク質濃度の関数としてプロットし、Kaleidographソフトウェア(Synergy Software, Reading, PA)を使用し、データを4パラメータ等式にあてはめることで、IC₅₀を得た。偏光用バッファー中に、300 μ M濃度で出発するアンタゴニスト化合物の1:3連続希釈液、並びに5 nMのAVP-diPhe-FAMプローブを含むウェルに、30 nMのMLXBIR3SGを添加することにより、競合実験を実施した。10分のインキュベーション後、サンプルを読み取った。蛍光偏光値をアンタゴニスト濃度の関数としてプロットし、Kaleidographソフトウェア(Synergy Software, Reading, PA)を使用し、データを4パラメータ等式にあてはめることでIC₅₀を得た。アンタゴニストに対する阻害定数(K_i)をIC₅₀値から決定した。このアッセイで試験した本発明の化合物は、100 μ M未満のK_iを示した。

【配列表】

0005007235000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725
	A 6 1 K 31/5377
	A 6 1 P 35/00

(72)発明者 ツイ, ヴィッキー, シャオ - ウエイ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 3 3, サン フランシスコ, アパートメント 1 0
 8号, チェスナット ストリート 6 5 0

(72)発明者 ライ, クウォン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 1 5, ダリー シティ, ウェストデイル アヴェ
 ニュー 4 5

(72)発明者 フライゲール, ジョン, エー.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 1 0, バーリングーム, ヴァンクーヴァー アヴェ
 ニュー 1 4 1 9

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 特表2007-532504(JP,A)
 国際公開第2004/005248(WO,A1)
 国際公開第2004/007529(WO,A1)
 特表2007-523061(JP,A)
 LAWTON,L.A. et al, A bioactive modified peptide, aeruginosamide, isolated from the cya
 nobacterium Microcystis aeruginosa, Journal of Organic Chemistry, 1999年, Vol.64,
 No.14, p.5329-5332
 YOKOKAWA,F. et al, Total synthesis and conformational studies of ceratospongamide, a b
 ioactive cyclic heptapeptide from marine origin, Tetrahedron, 2002年, Vol.58, No.4
 0, p.8127-8143
 LI,L. et al, A Small Molecule Smac Mimic Potentiates TRAIL- and TNF -Mediated Cell De
 ath, Science(Washington, DC, United States), 2004年, Vol.305, No.5689, p.1471-1474

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C07D 417/,471/
 REGISTRY/CAPLUS(STN)