

(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 1

C07D 417/04	(2006.01)	C07D 417/04	C S P
C07D 417/14	(2006.01)	C07D 417/14	
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	101
A61K 31/427	(2006.01)	C07D 471/04	106A
A61K 31/454	(2006.01)	C07D 471/04	108A

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) 國際出願番号	PCT/US2005/046161
(87) 國際公開番号	W02006/069063
(87) 國際公開日	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) 優先権主張國	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	コーベン、 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, マカリスター スト リート 2001

最終頁に続く

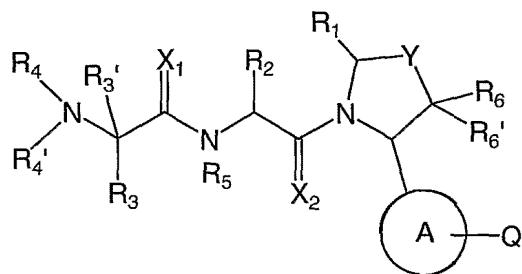
(54) 【発明の名称】 IAPのピロリジンインヒビター

(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 C H 2 又は C H 基は、 -O-、 -S-、 -S(O)-、 S(O)2、 -N(R8)-、 -C(O)-、 -C(O)-N R8-、 -N R8-C(O)-、 -S O2-N R8-、 -N R8-S O2-、 -N R8-C(O)-N R8-、 -N R8-C(NH)-N R8-、 -N R8-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；

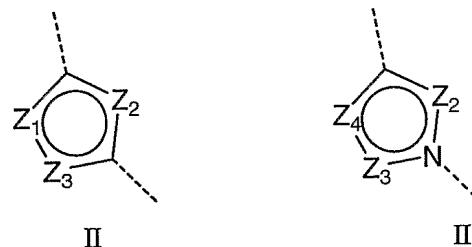
R_8 は、H、アルキル又はアシルである】

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】



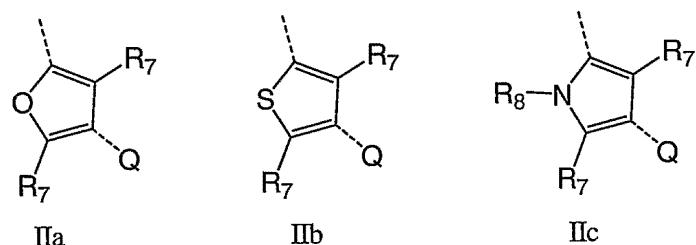
[上式中、 Z_1 は NR_8 、O 又は S であり； Z_2 、 Z_3 及び Z_4 はそれぞれ独立して、N 又は CR_7 であり；ここで R_7 は H、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル又はアラルキルである]

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】

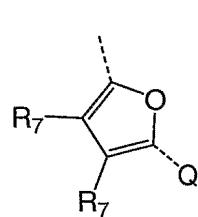


10

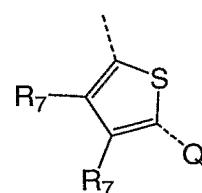
20

30

40



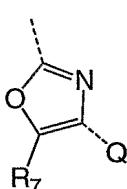
IIc



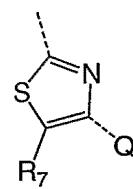
IIId



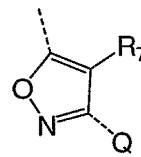
IIe



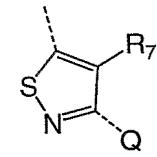
IIIf



IIIf

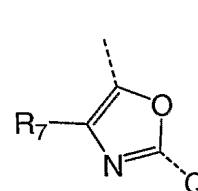


IIIf

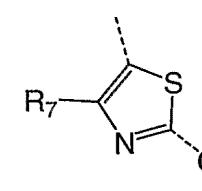


IIIf

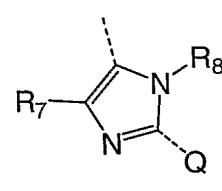
10



IIJ

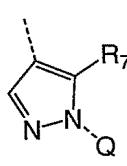


IIJ

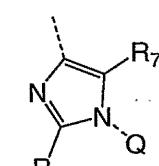


IIJ

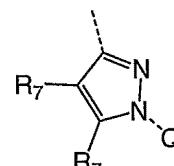
20



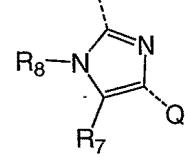
IIIm



IIIm

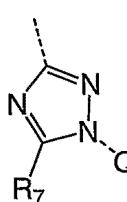


IIIm

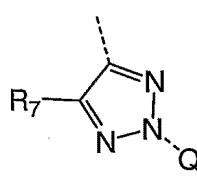


IIIm

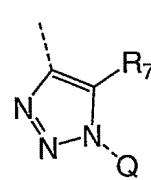
30



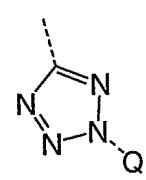
IIq



IIq

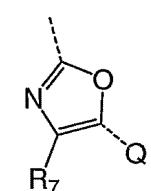


IIq

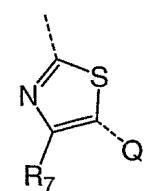


IIq

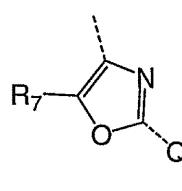
40



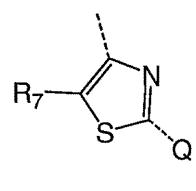
IIu



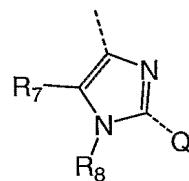
IIu



IIu



IIu



IIz

[上式中、R₇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】

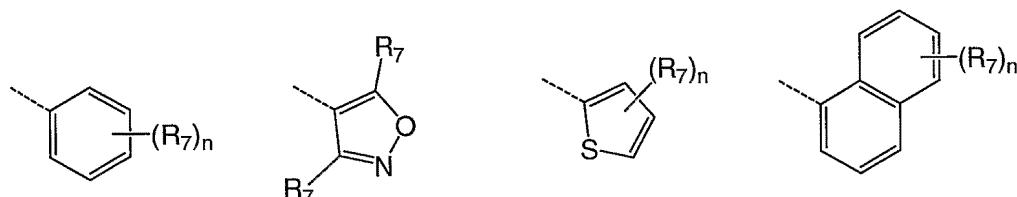
Qが、ハロゲン、アミノ、オキソ、アルキル、炭素環又はヘテロ環で置換されていてもよい炭素環又はヘテロ環であり：ここでアルキルの一又は複数のCH₂又はCH基は、-O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-N(R₈)-、-C(O)-、-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(O)-、-SO₂-NR₈-、-NR₈-SO₂-、-NR₈-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で置き換えられていてもよく；該アルキル、炭素環及びヘテロ環は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、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てもよい、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項5】

Qが次の式IIIa-IIIg及びIIIf-IIIIs：

【化4】



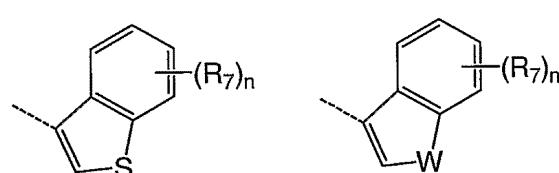
30

IIIa

IIIb

IIIc

IIId

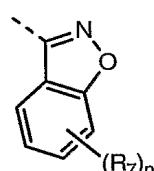


IIIe

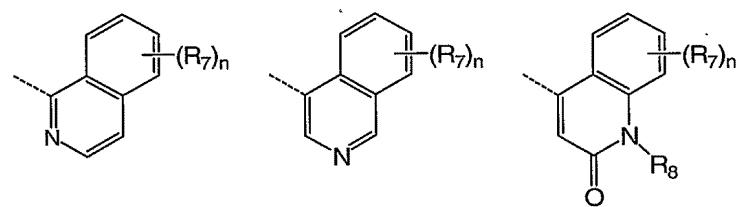
IIIf

IIIg

40



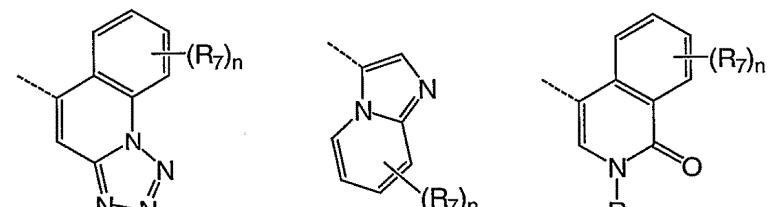
IIIj



IIIk

IIIl

IIIm

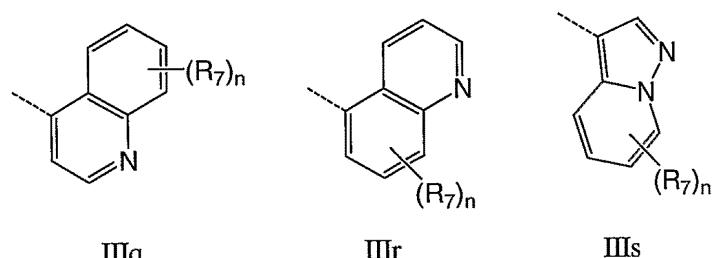


IIIn

IIIo

IIIp

10



IIIq

IIIr

IIIs

20

[上式中、nは1-4であり、TはO、S、NR₈又はCR₇R₇であり；WはO、NR₈又はCR₇R₇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】

R₁がHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R₂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】

R₂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SO₂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-ヒドロキシプロピ-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】

R₃がメチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

R₄がH又はメチルであり、R₄'がHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

R₅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】

R₆及びR₆'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】

X₁及びX₂が独立してOである、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

R₁がHであり；R₂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

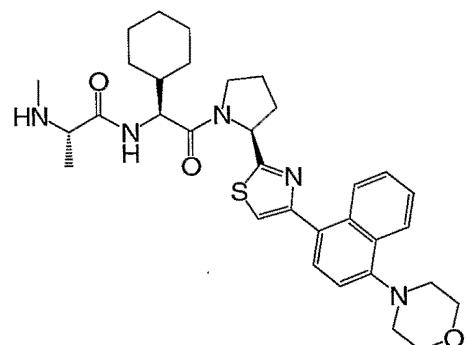
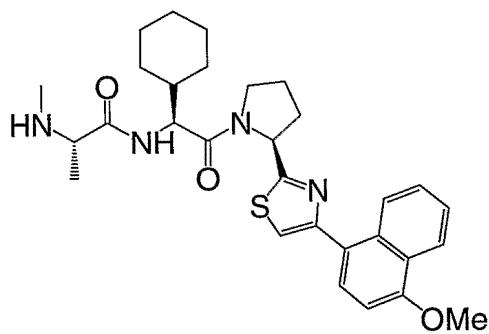
30

40

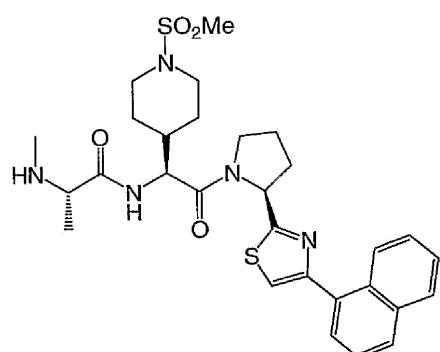
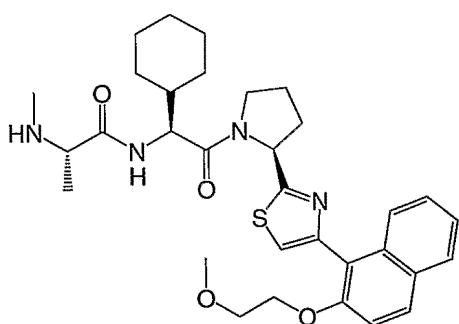
50

り；R₃がメチルであり；R₄がH又はメチルであり、R₄'がHであり；R₅がH又はメチルであり；X₁及びX₂が双方ともOである、請求項2に記載の化合物。

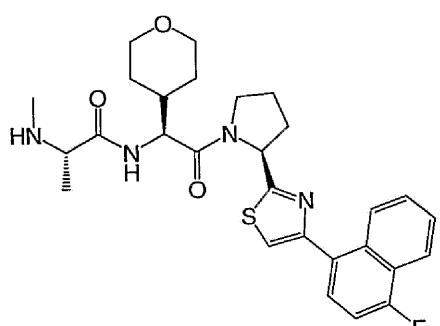
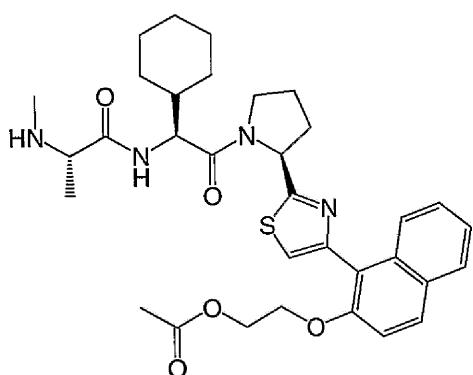
【請求項15】



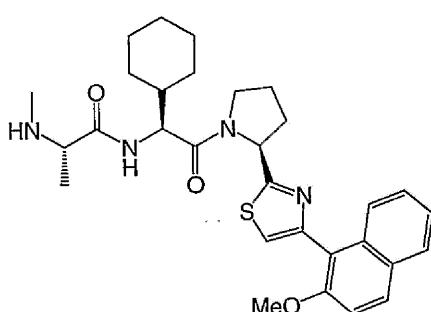
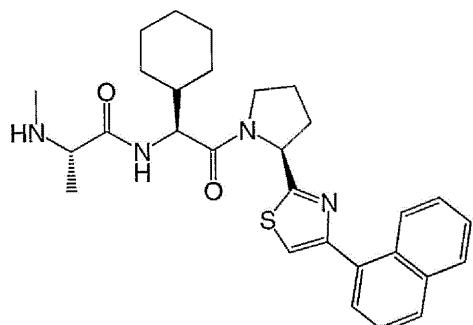
10



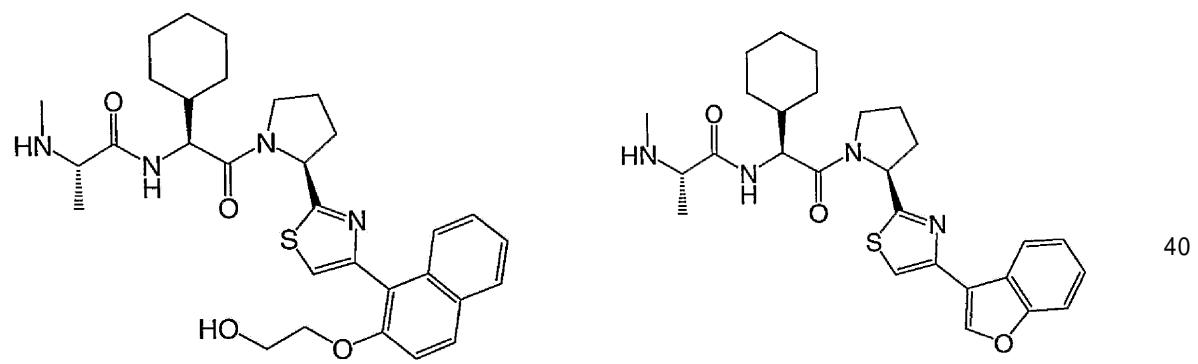
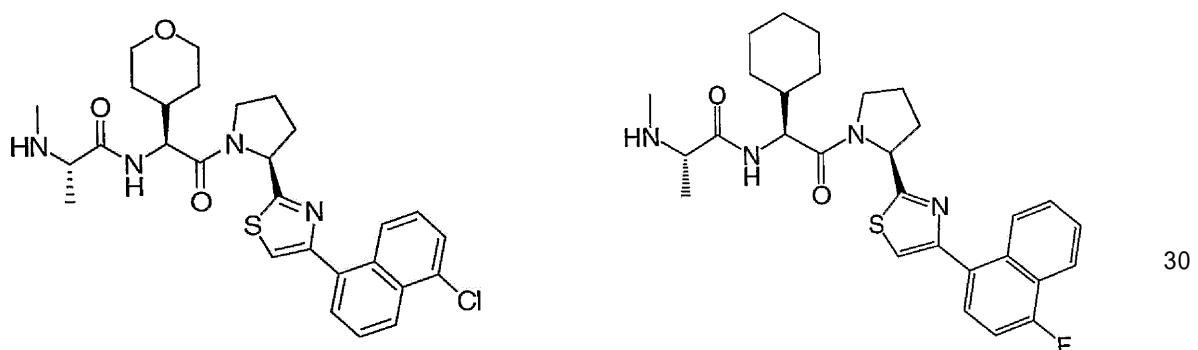
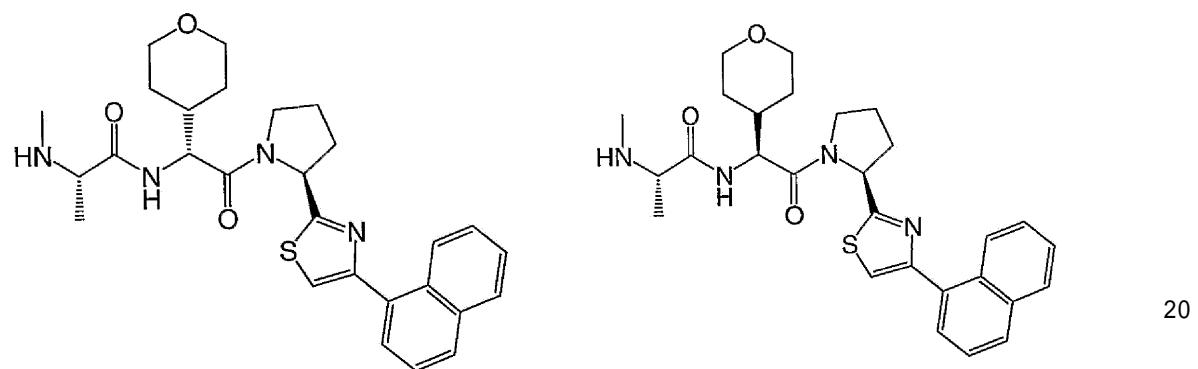
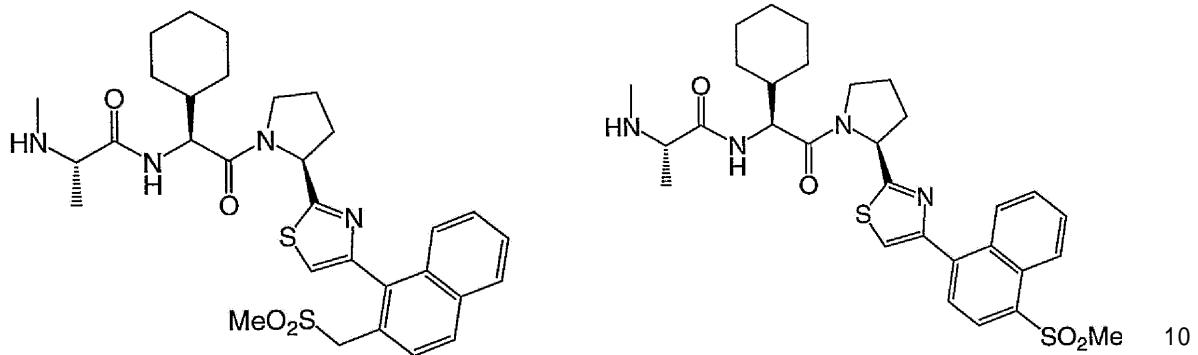
20

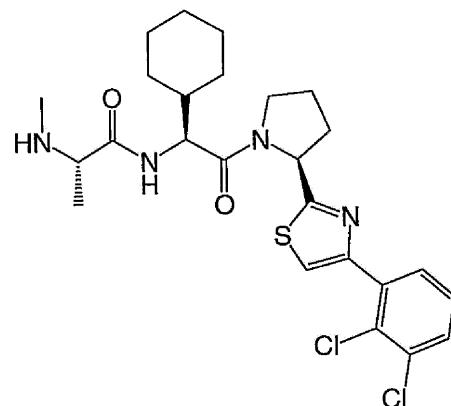
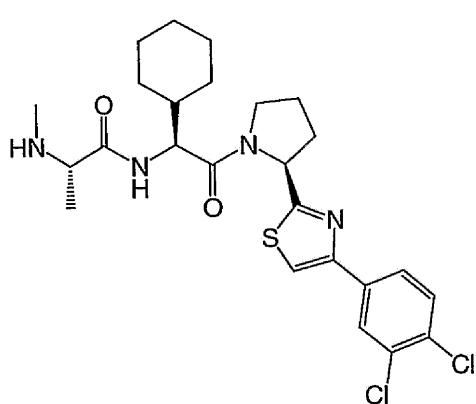


30

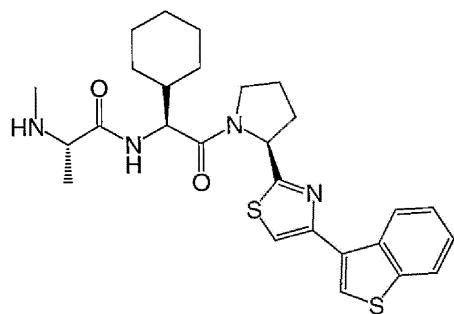
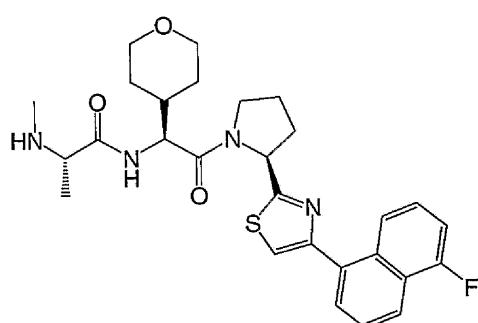


40

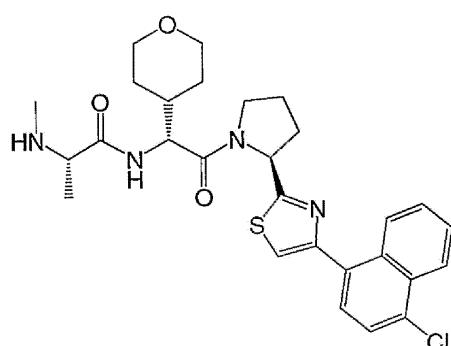
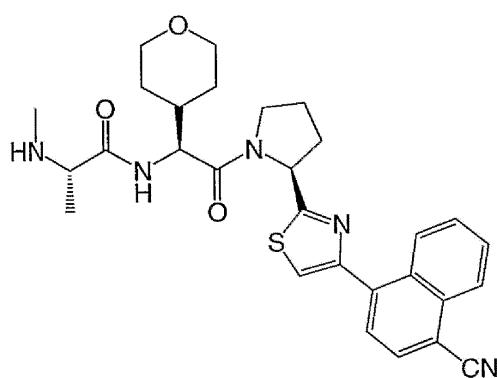




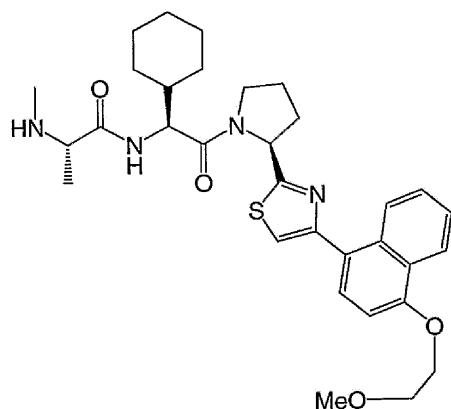
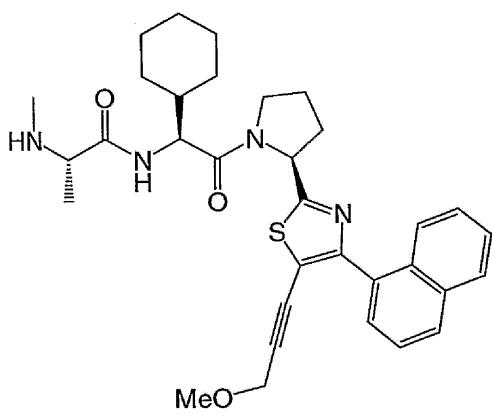
10



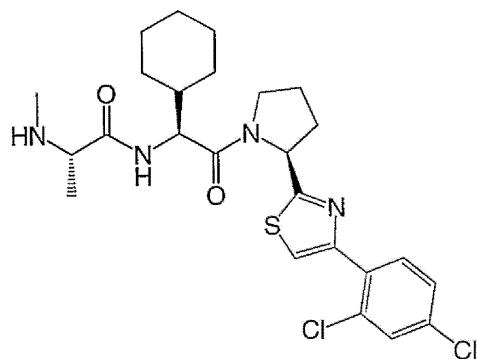
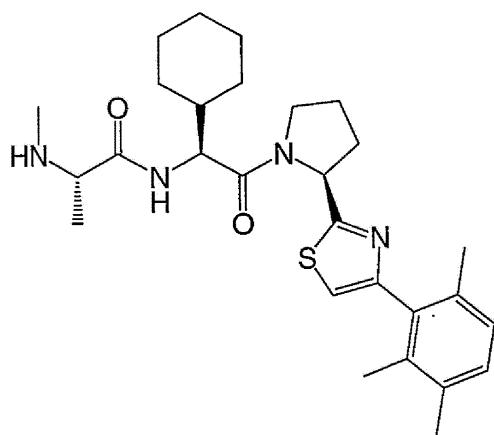
20



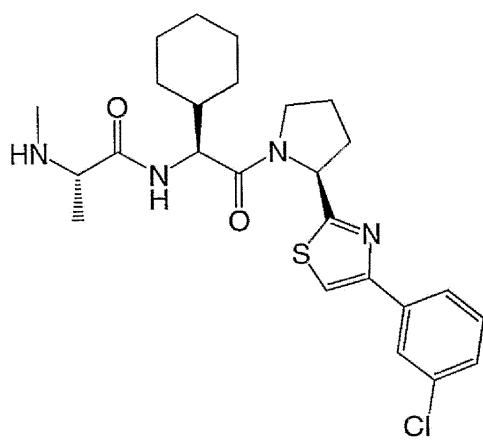
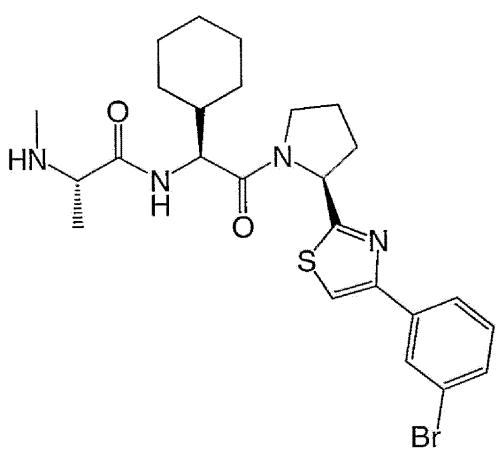
30



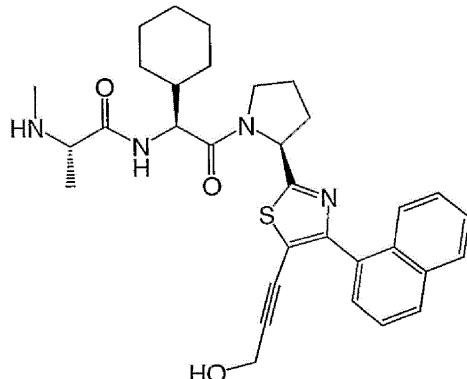
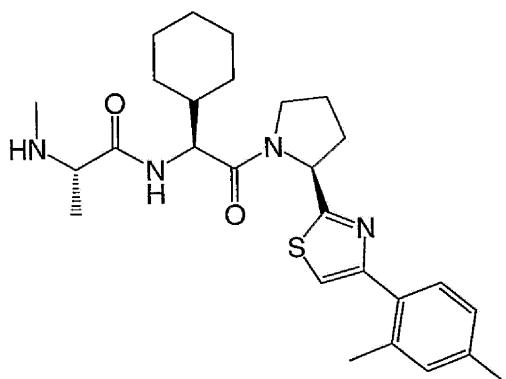
40



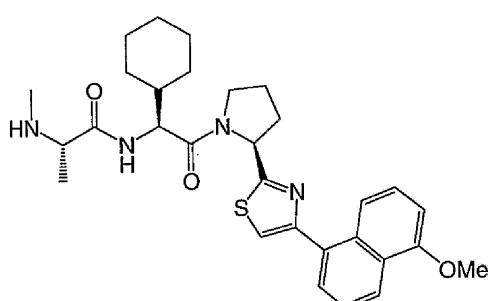
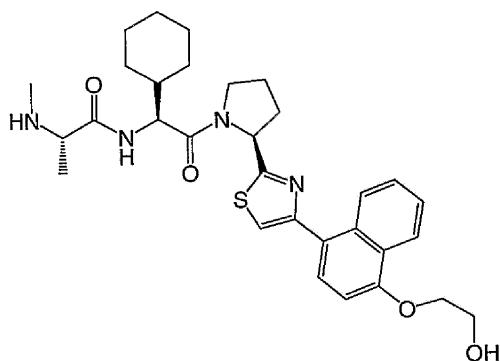
10



20

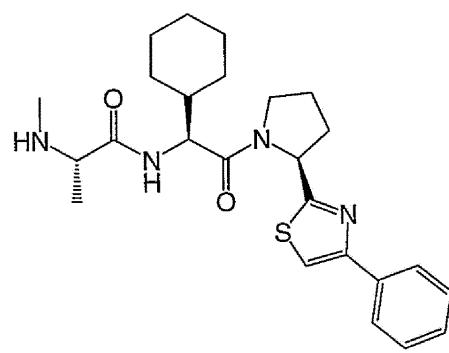
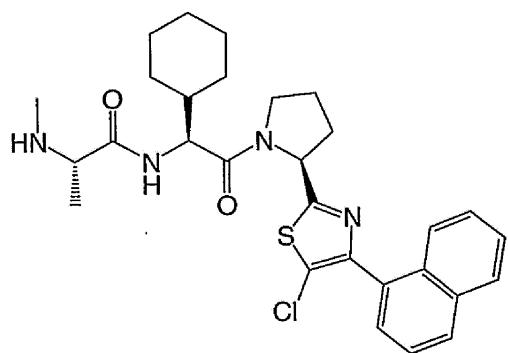


30

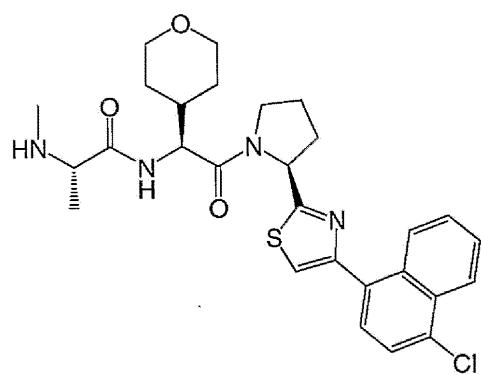
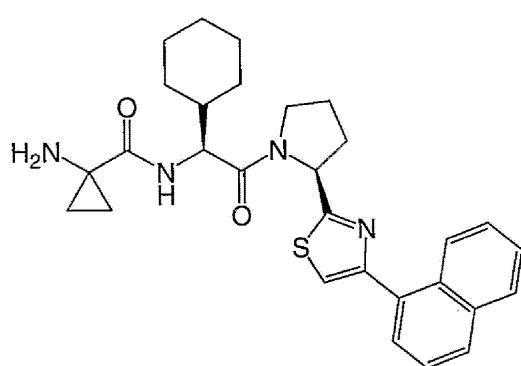


40

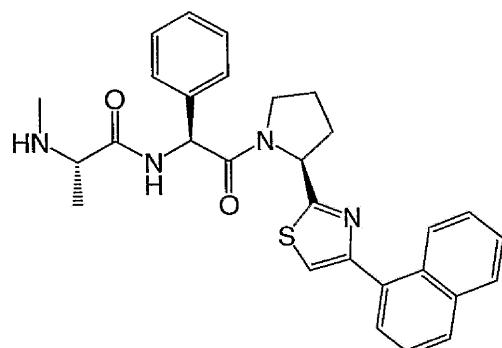
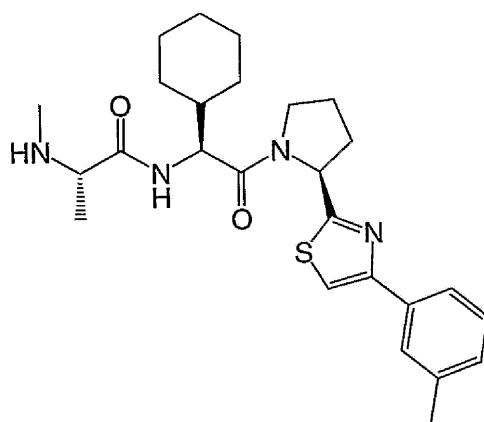
50



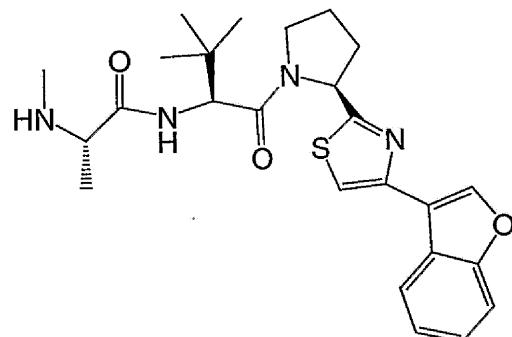
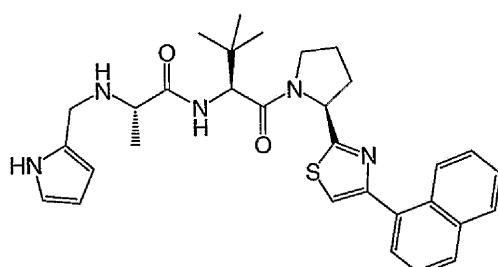
10



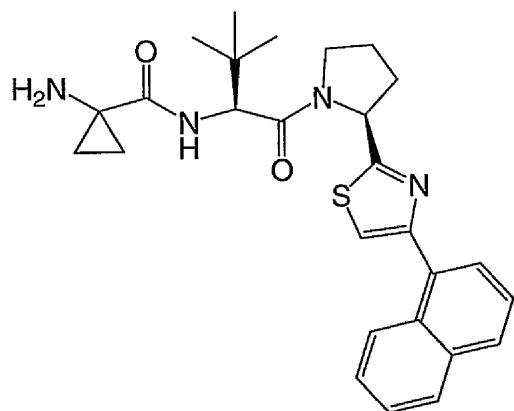
20



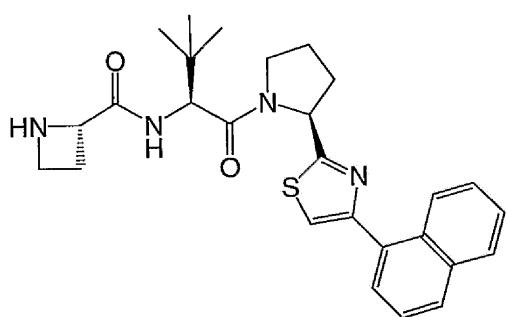
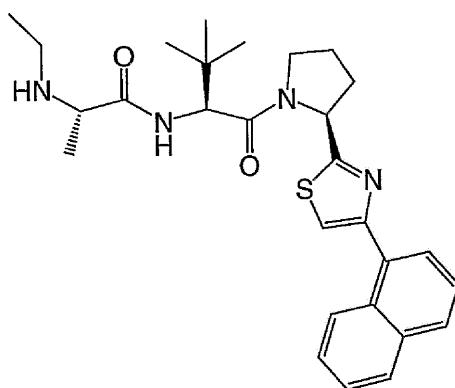
30



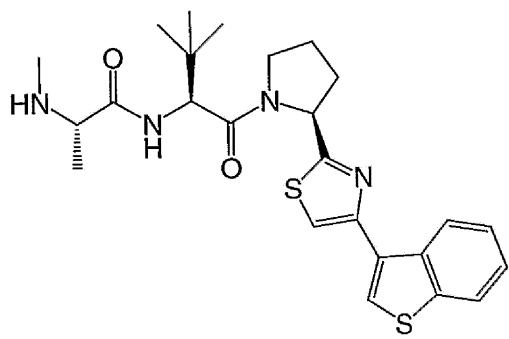
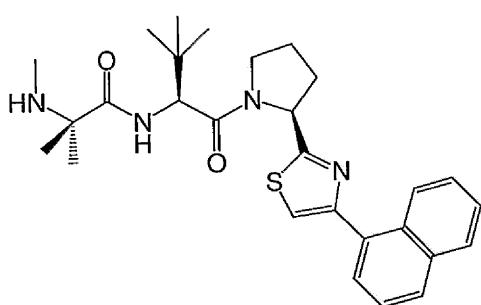
40



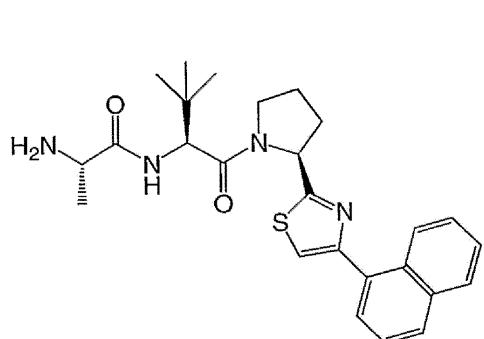
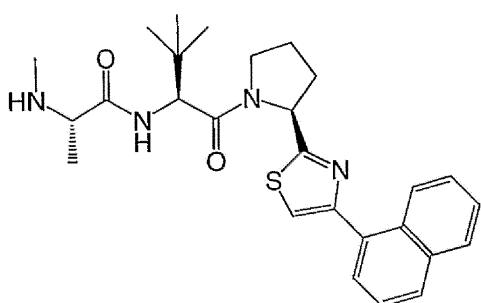
10



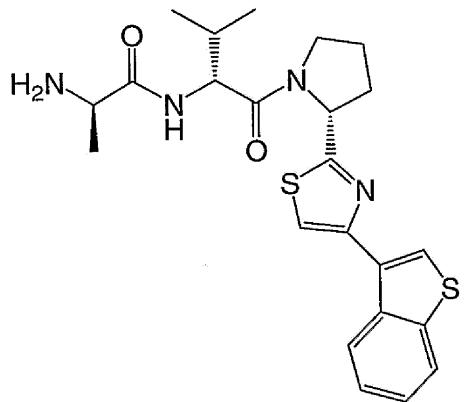
20

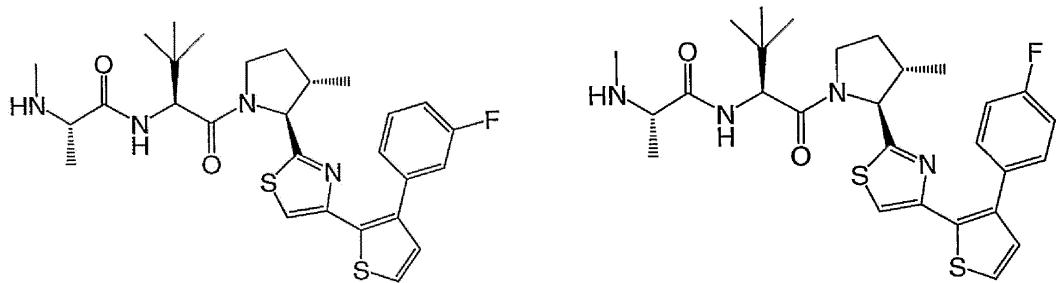


30

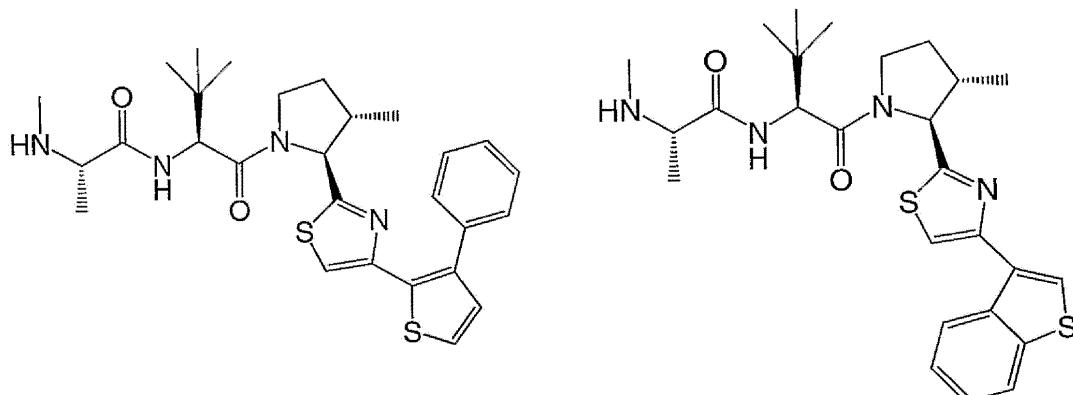


40

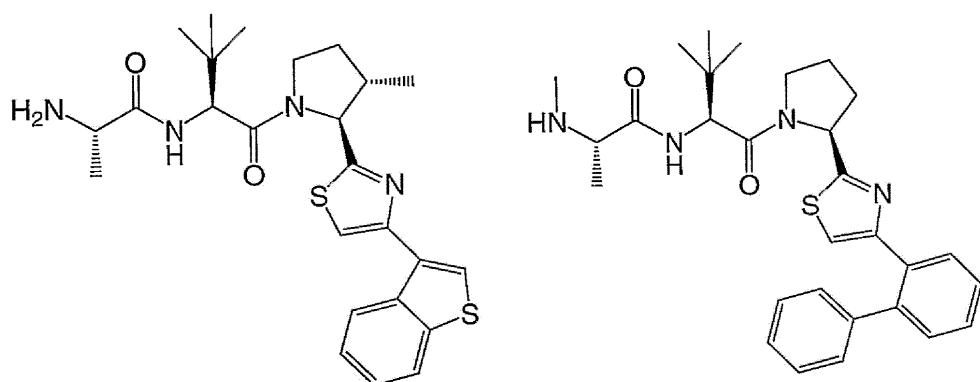




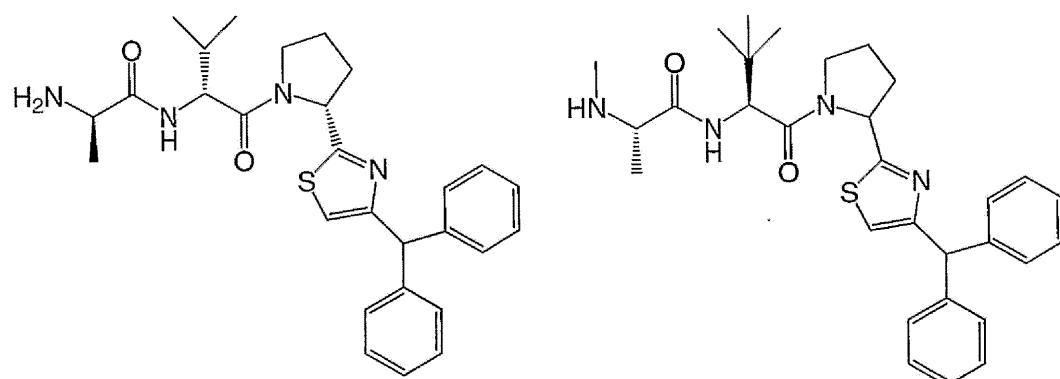
10



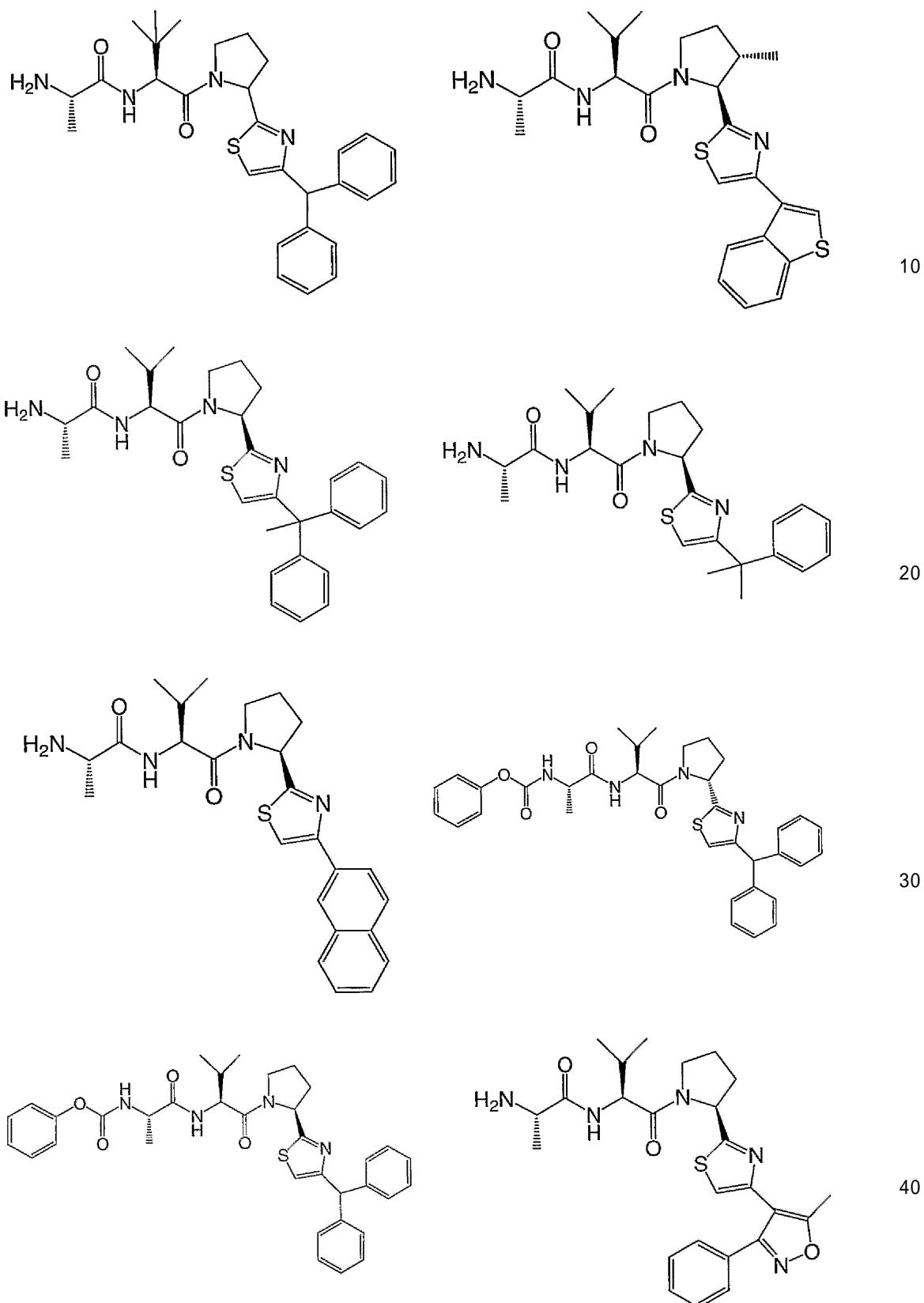
20

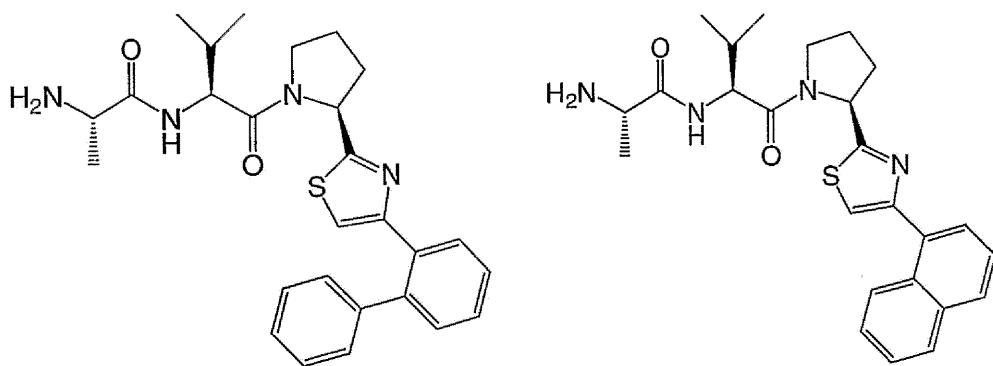


30

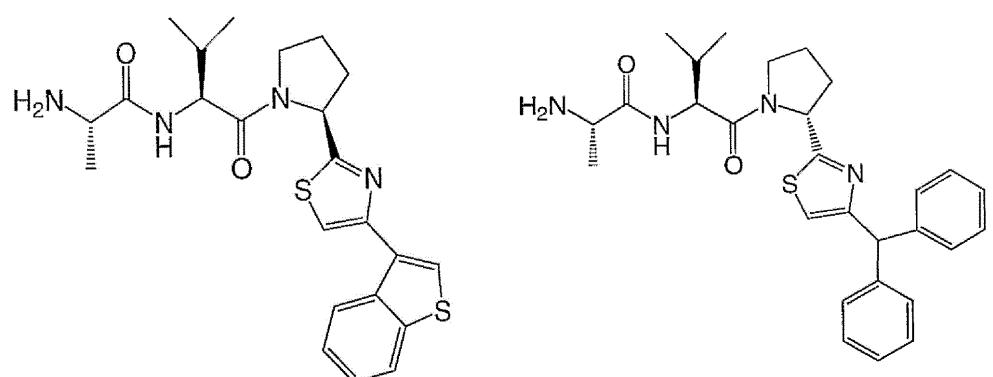


40

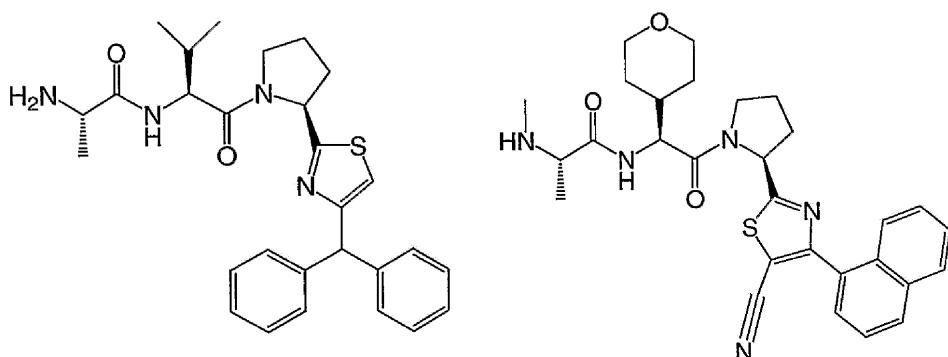




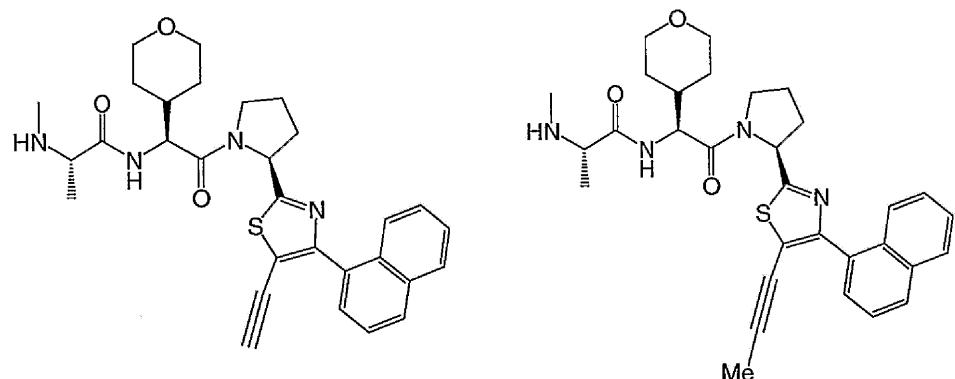
10



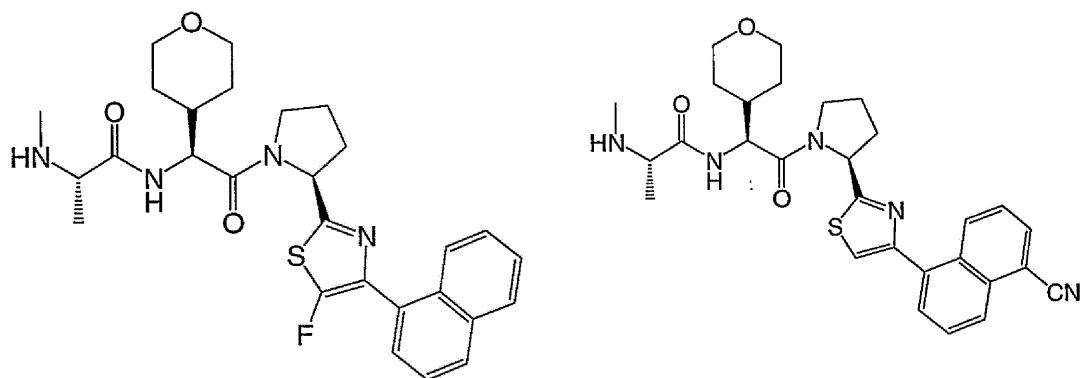
20



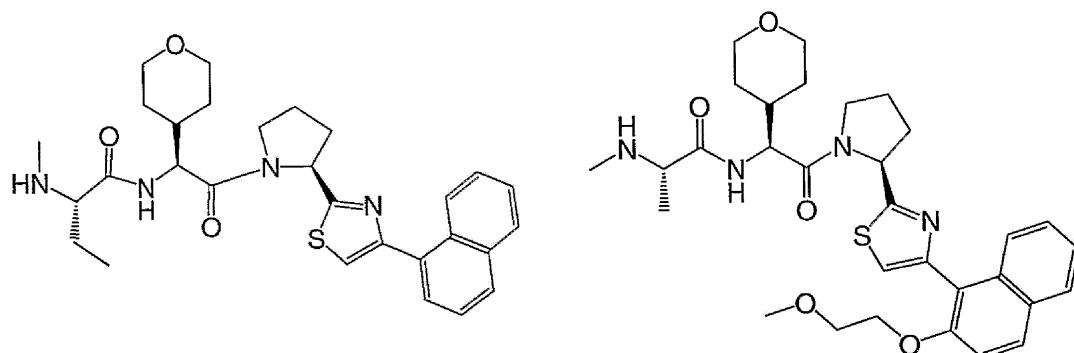
30



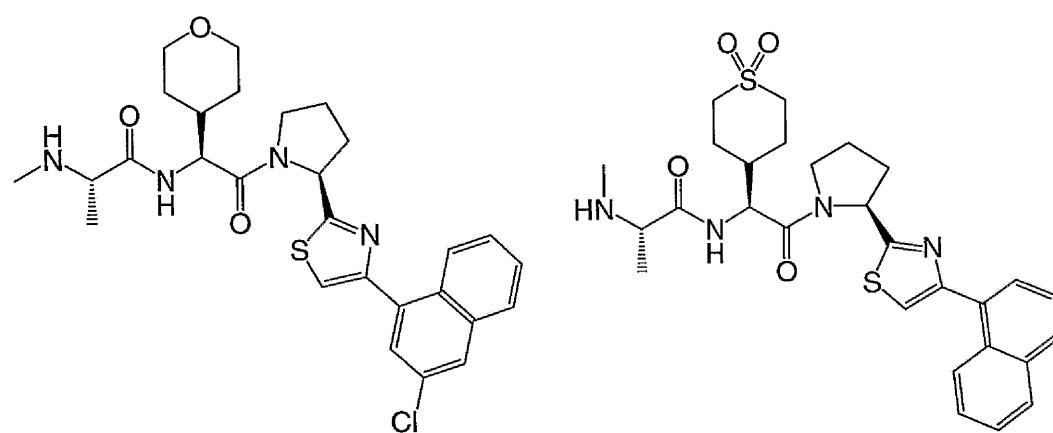
40



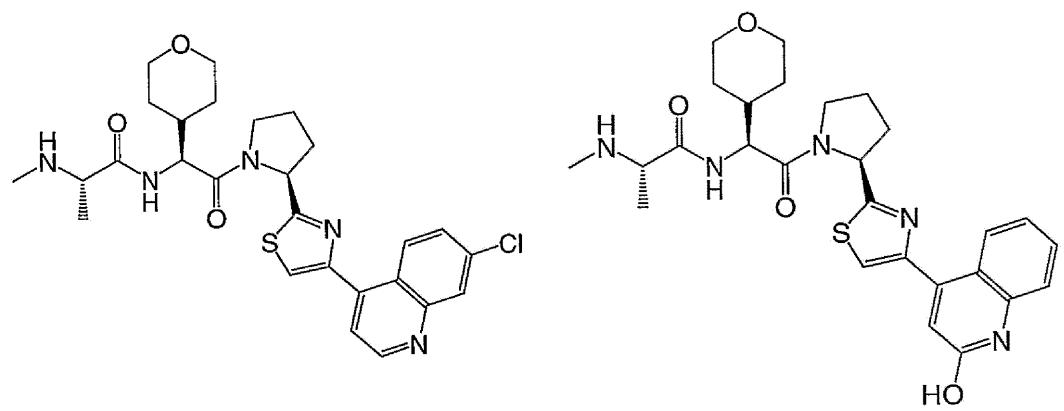
10



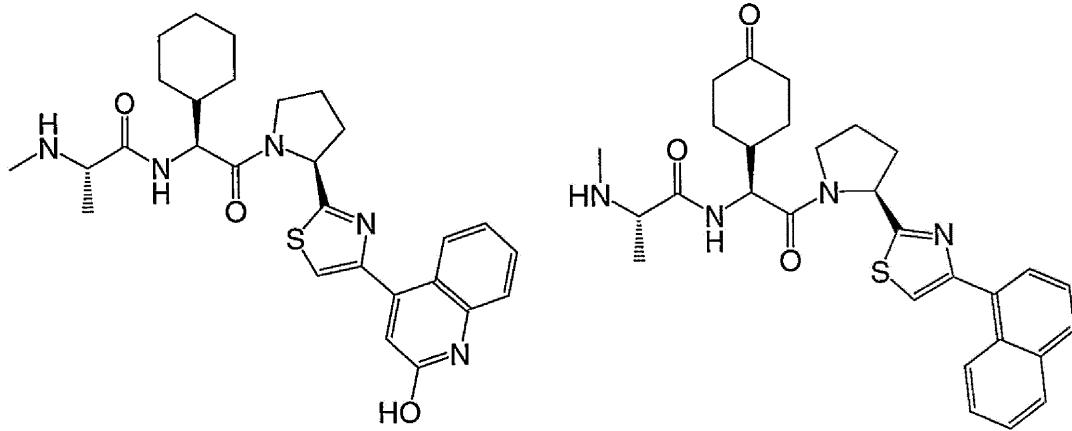
20



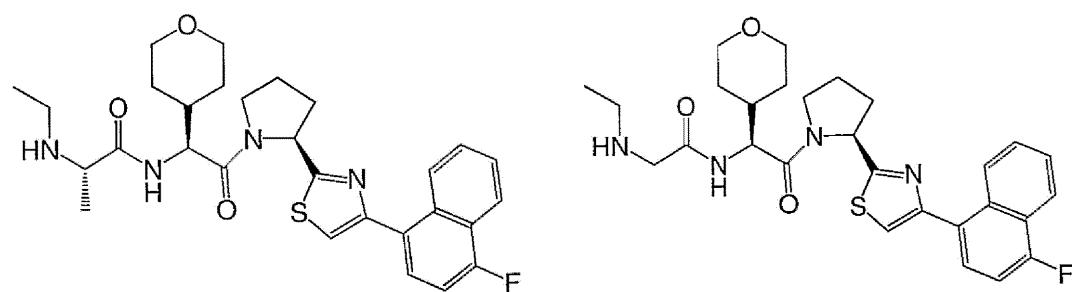
30



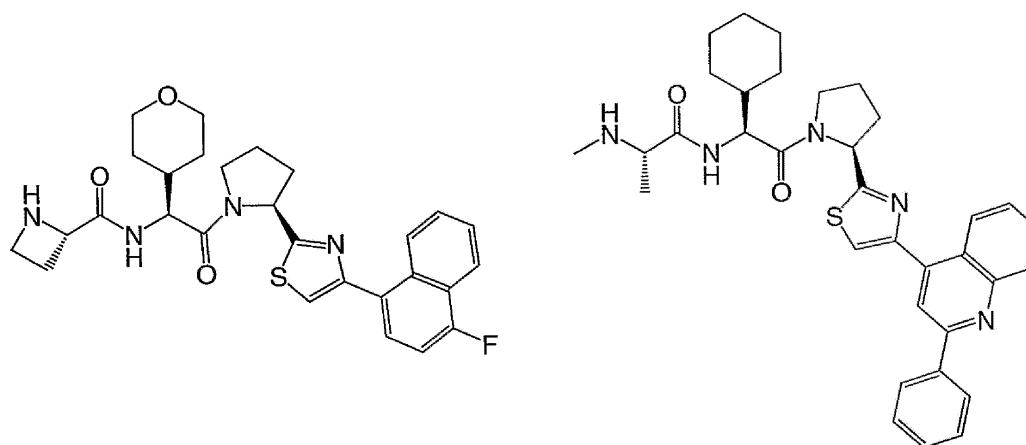
40



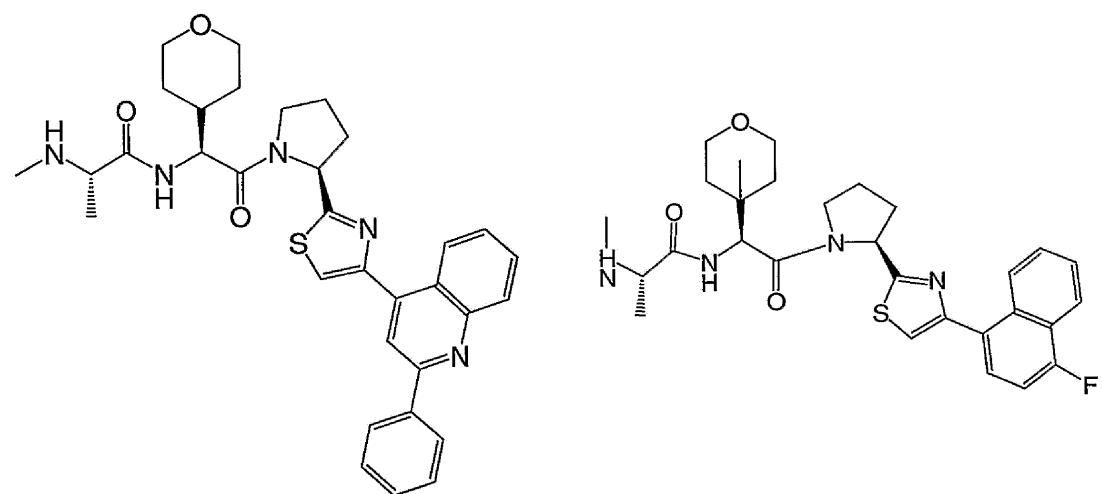
10



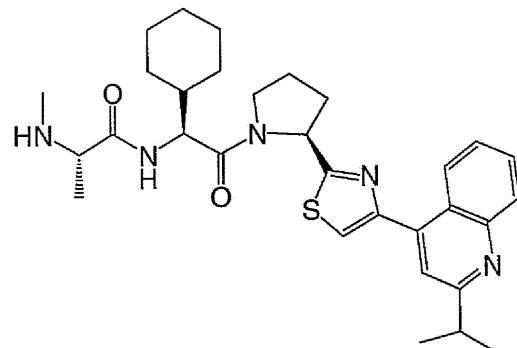
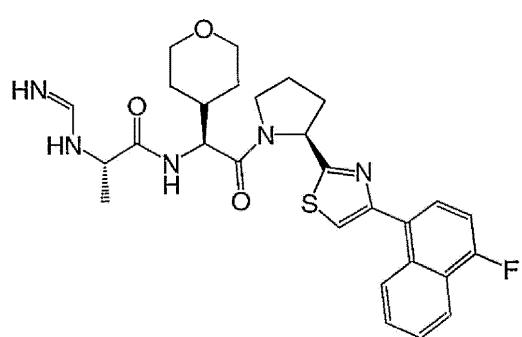
20



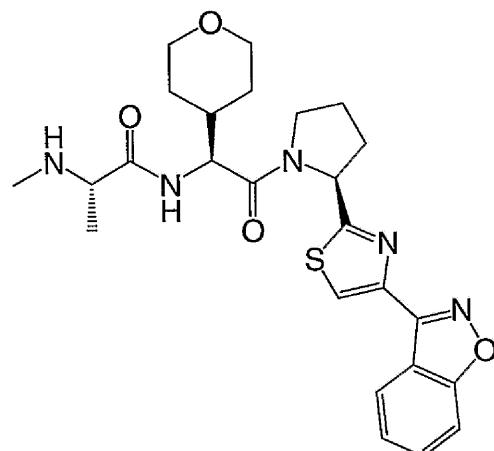
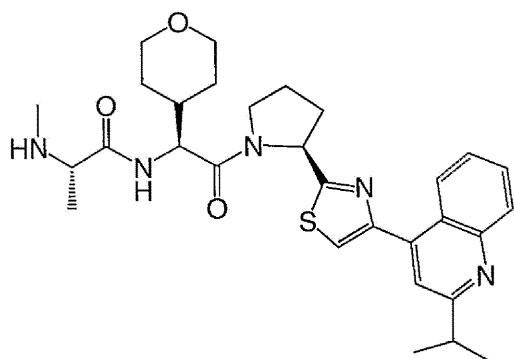
30



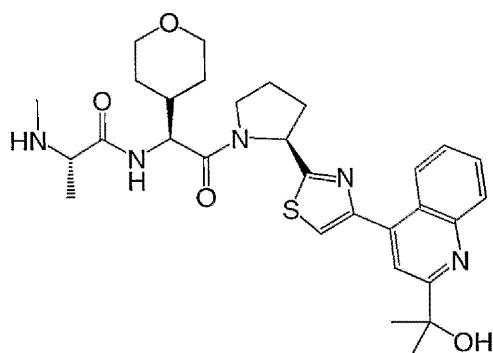
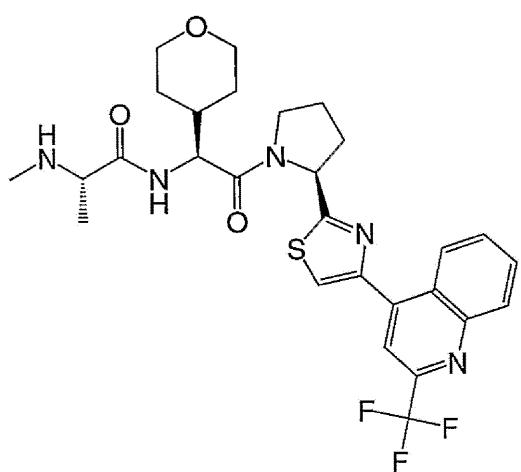
40



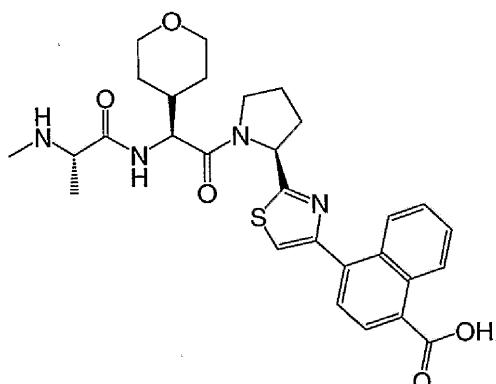
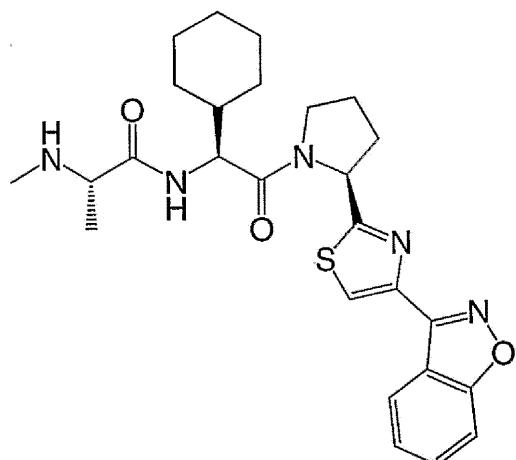
10



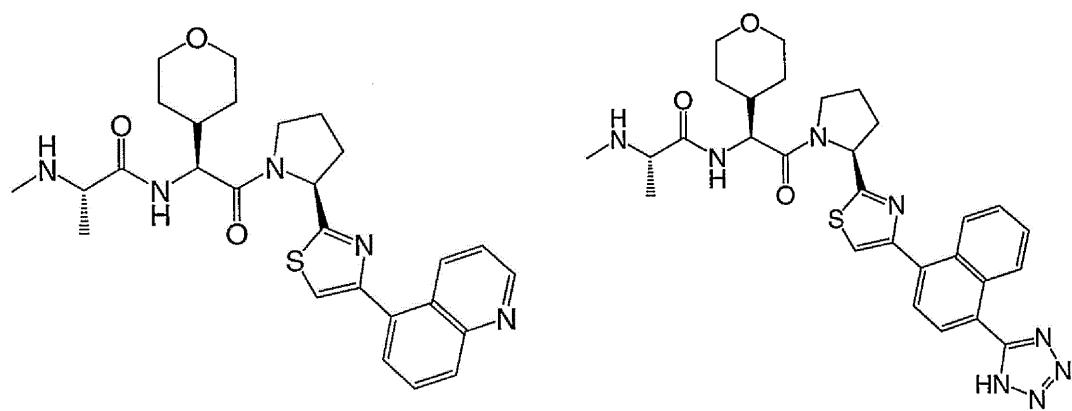
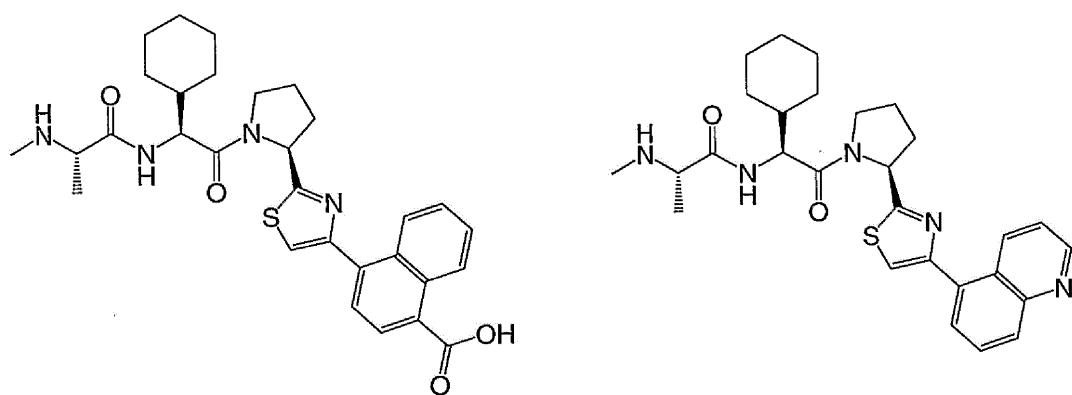
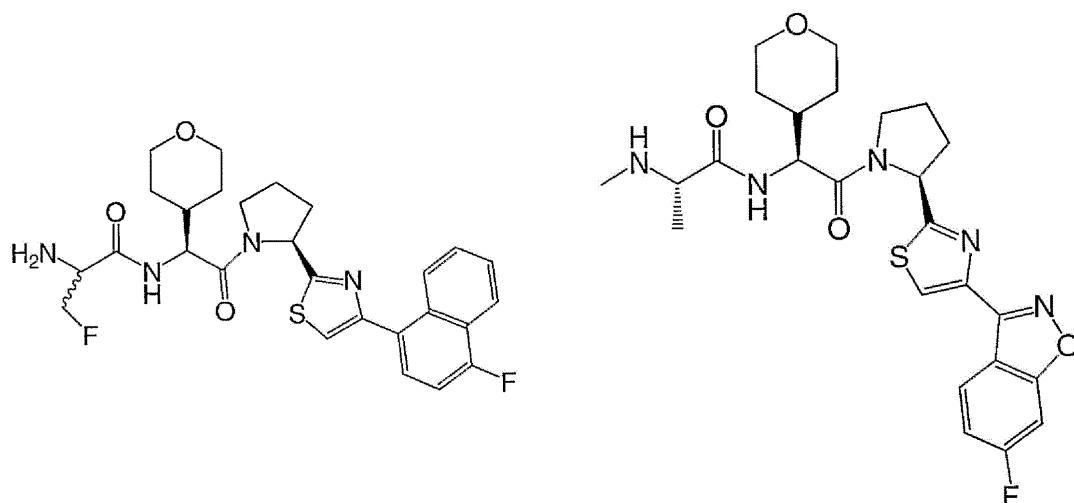
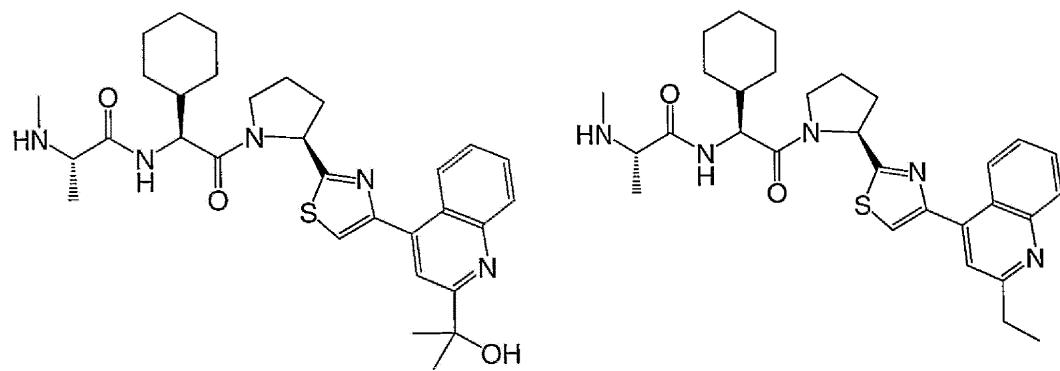
20

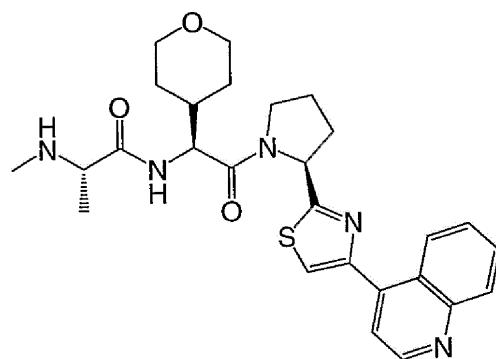
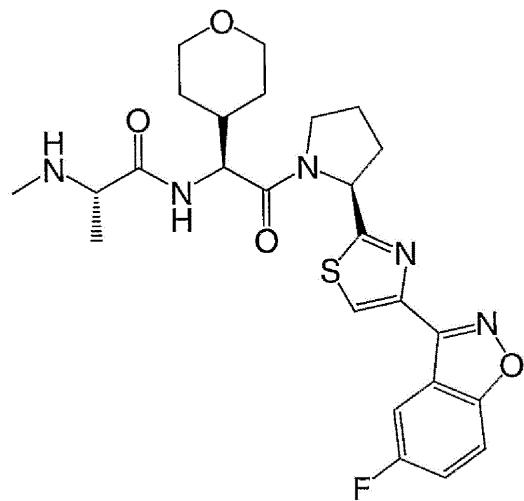


30

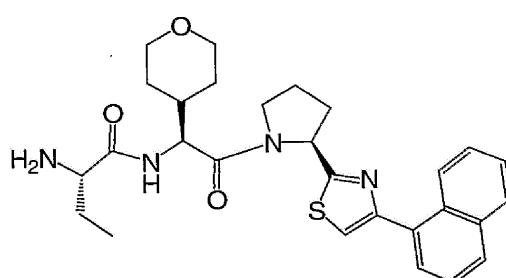
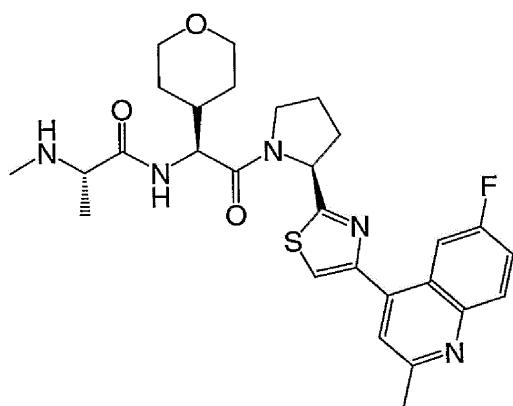


40

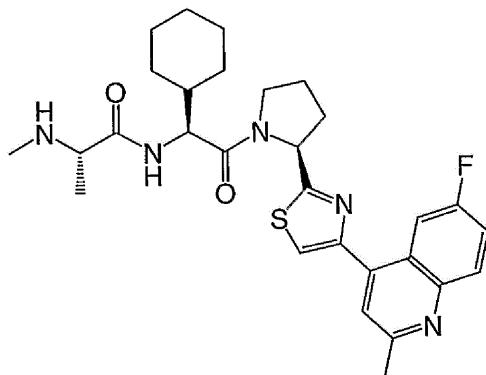
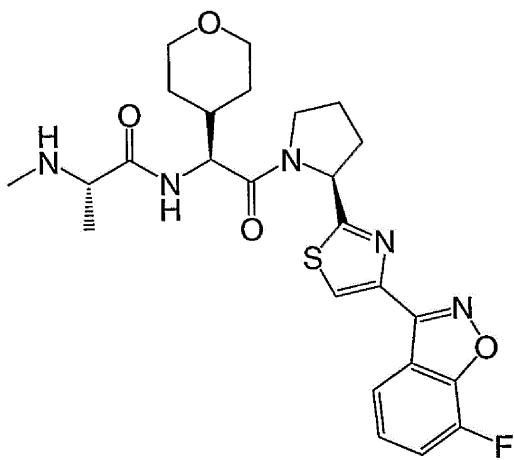




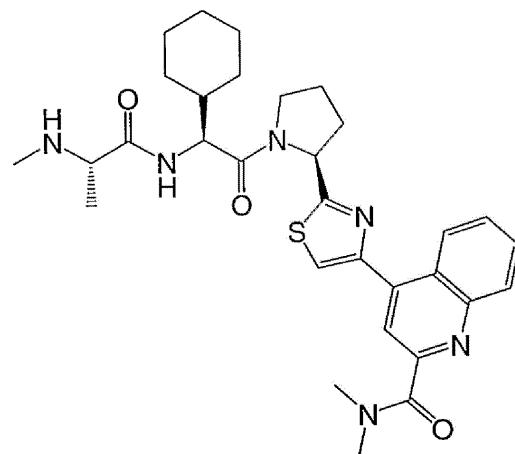
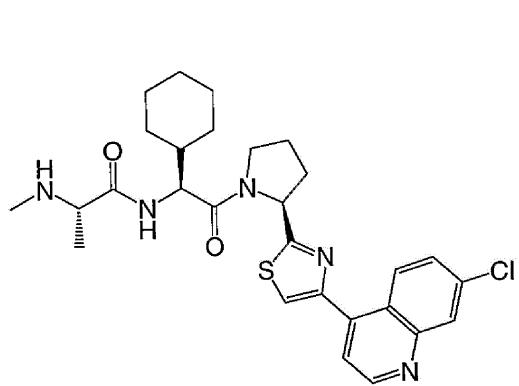
10



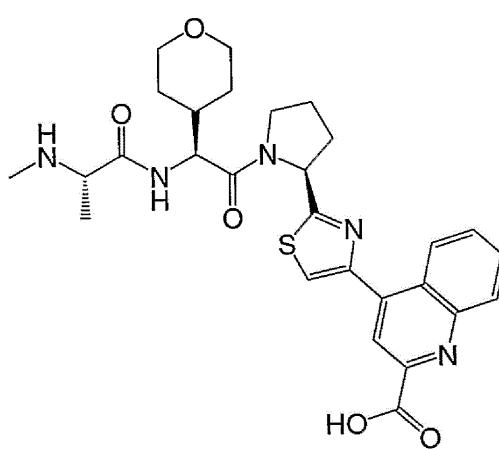
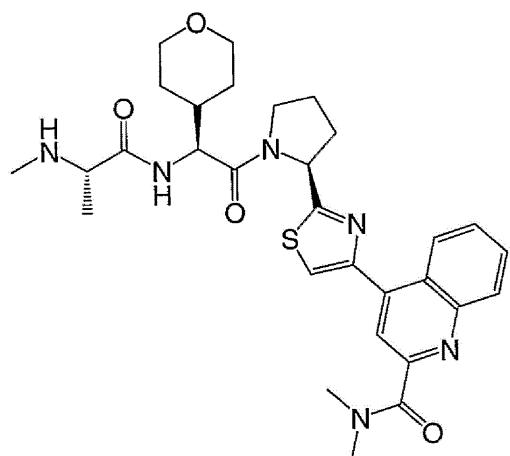
20



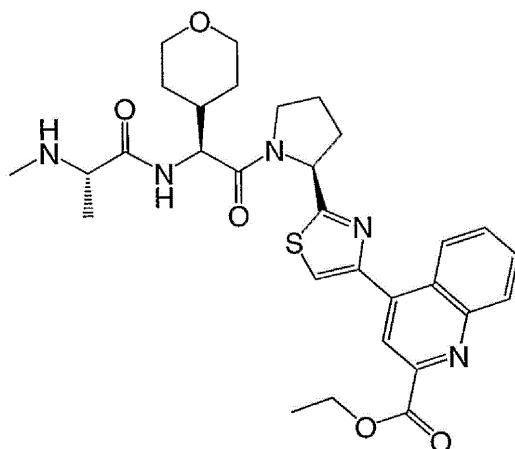
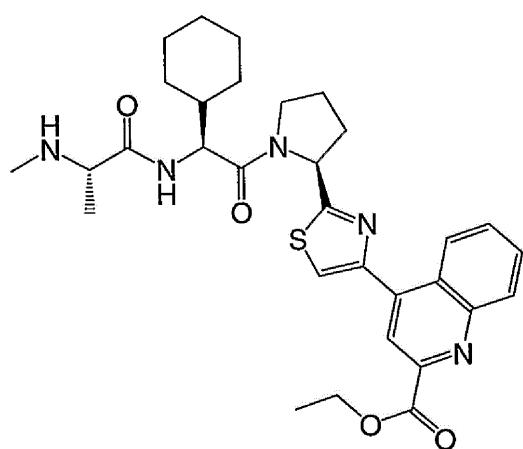
30



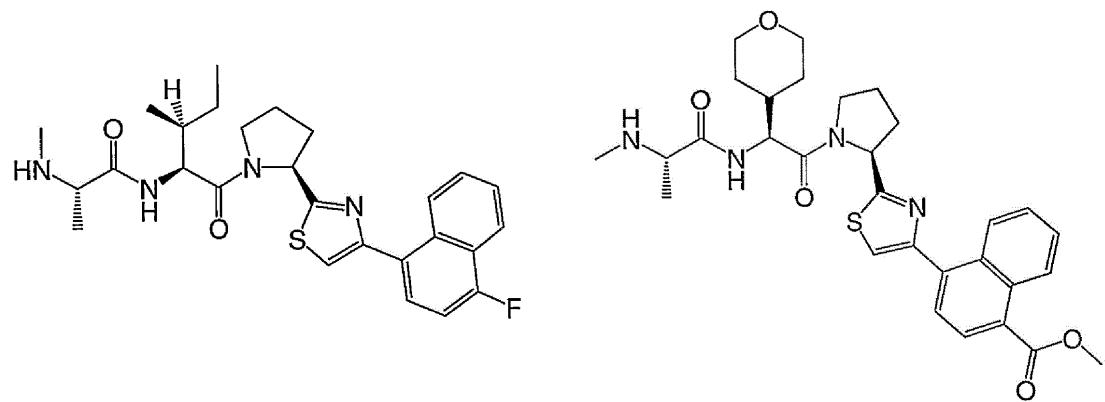
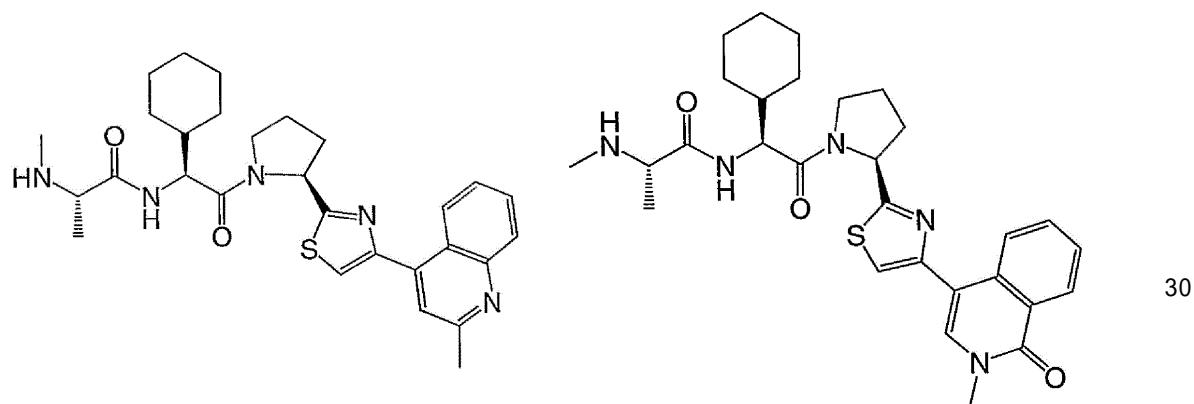
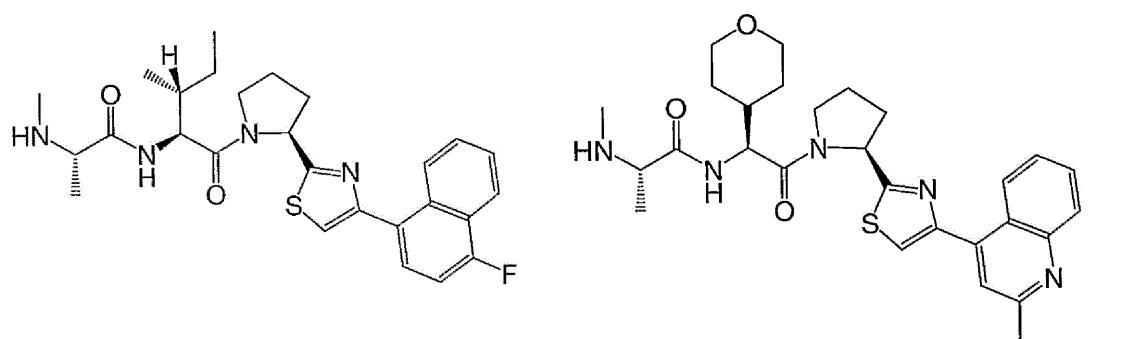
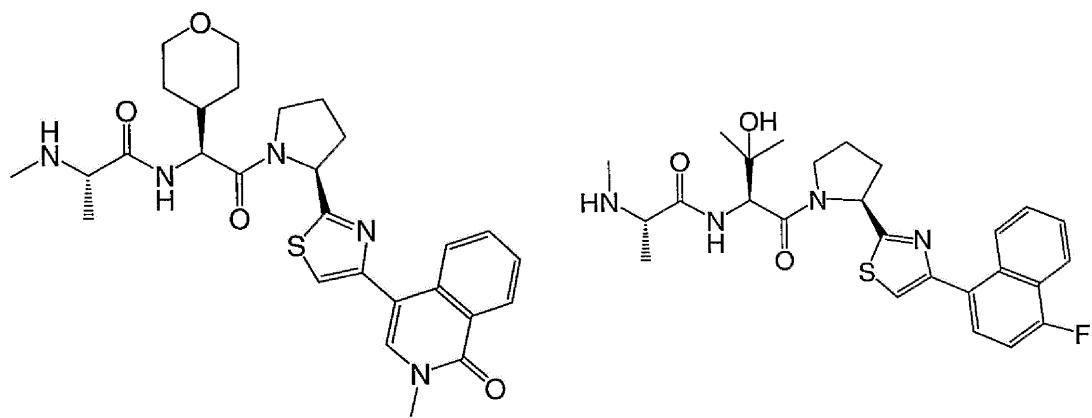
10

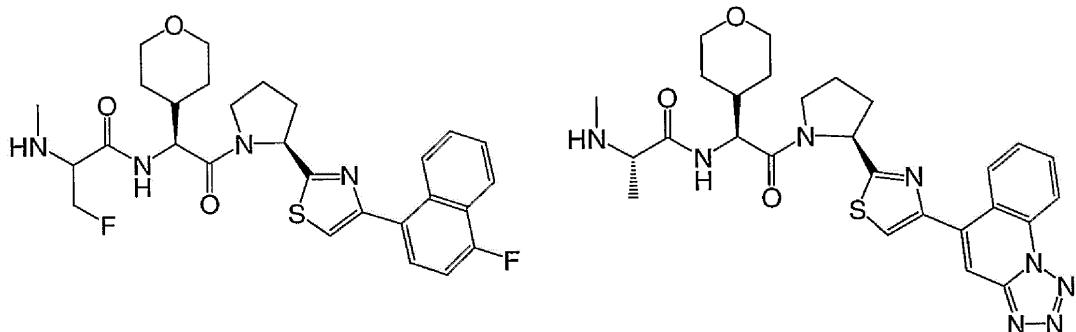


20

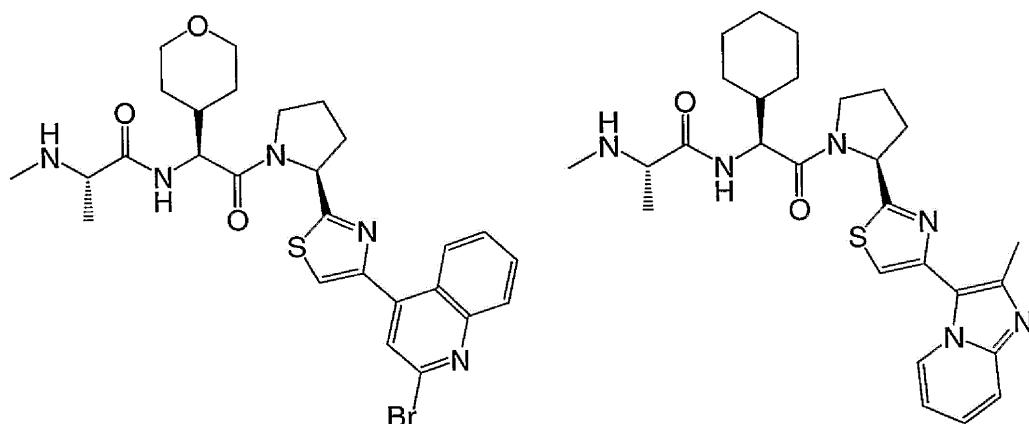


30

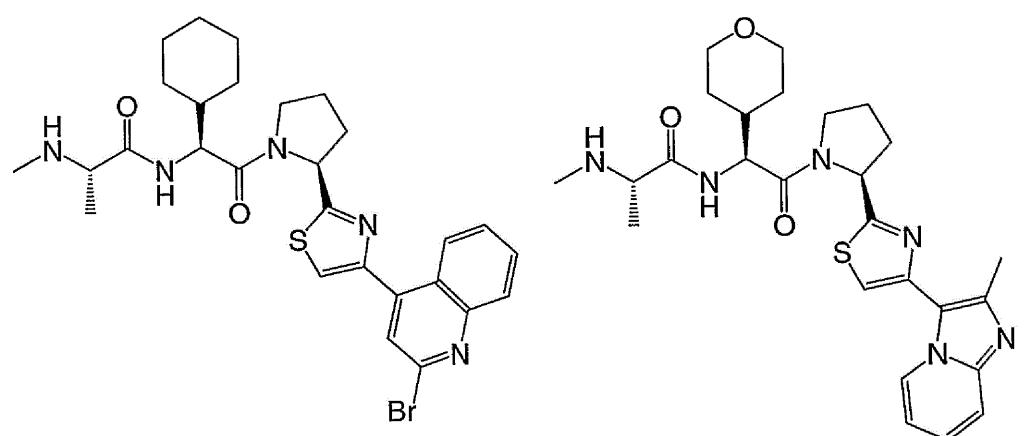




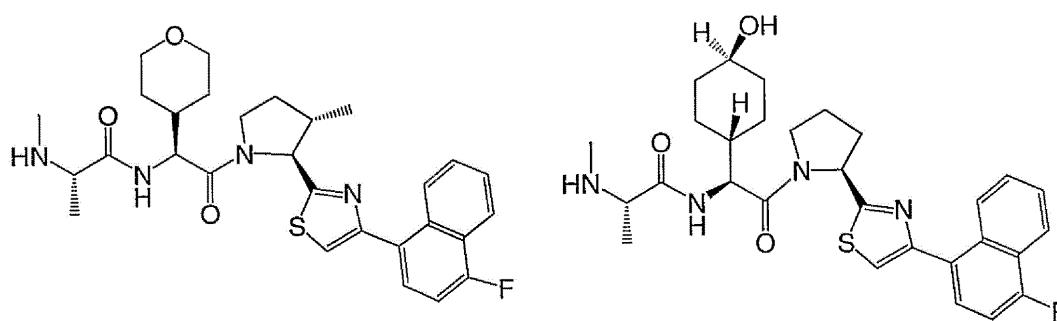
10



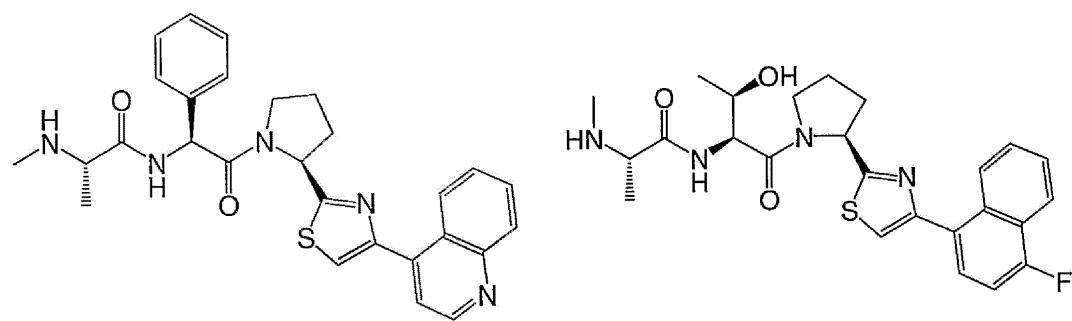
20



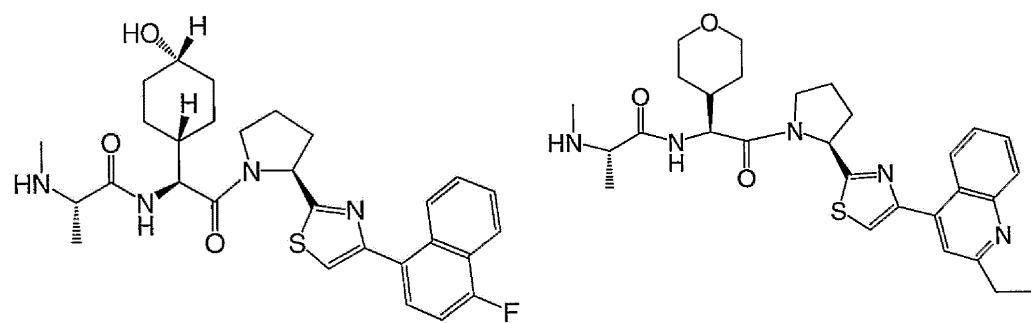
30



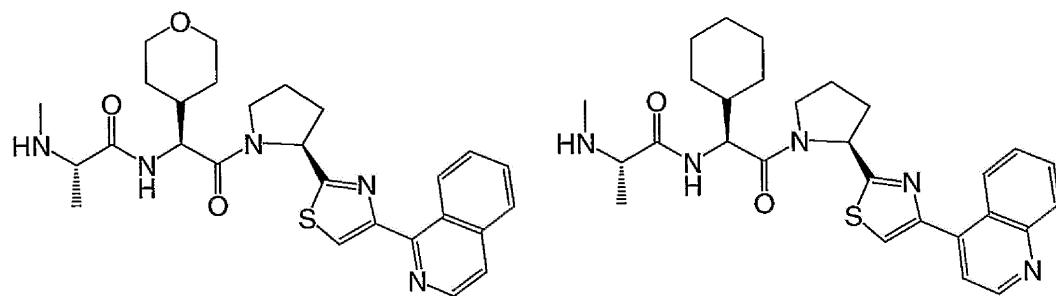
40



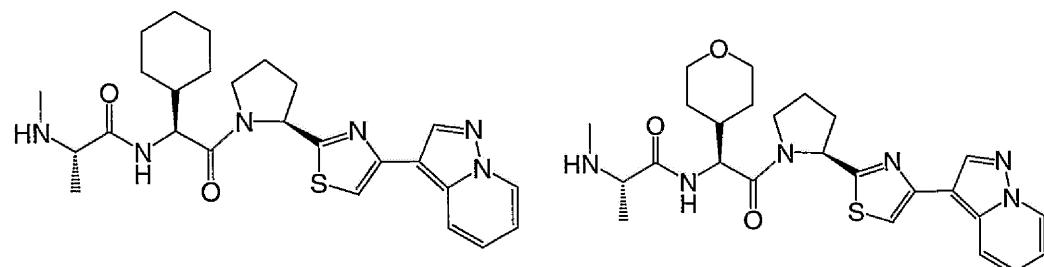
10



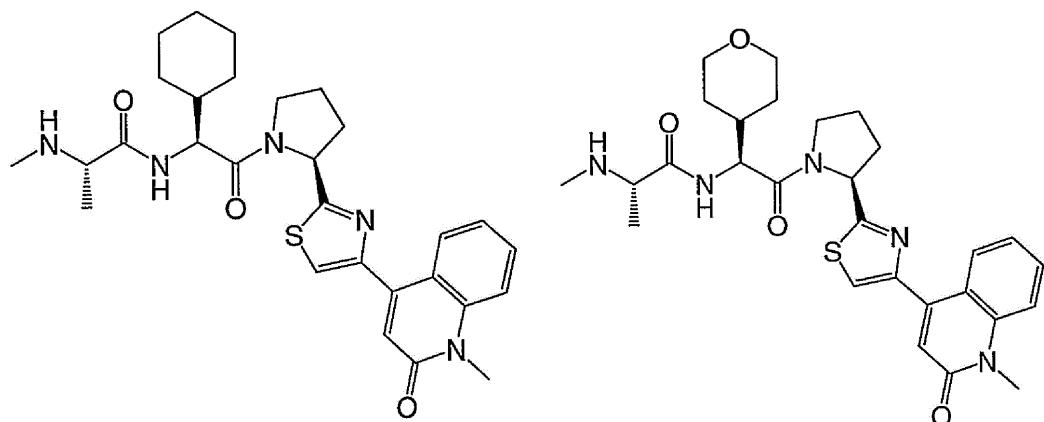
20

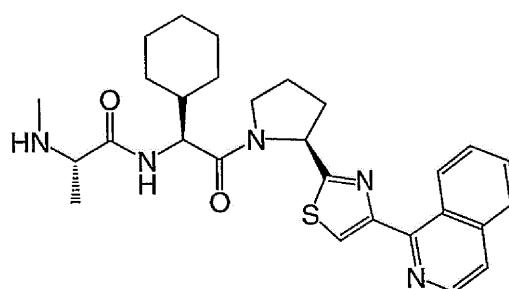
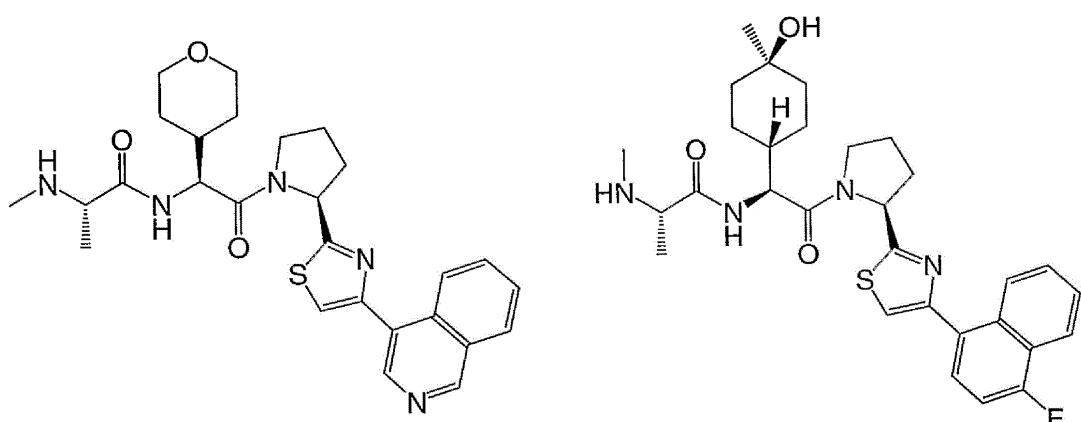
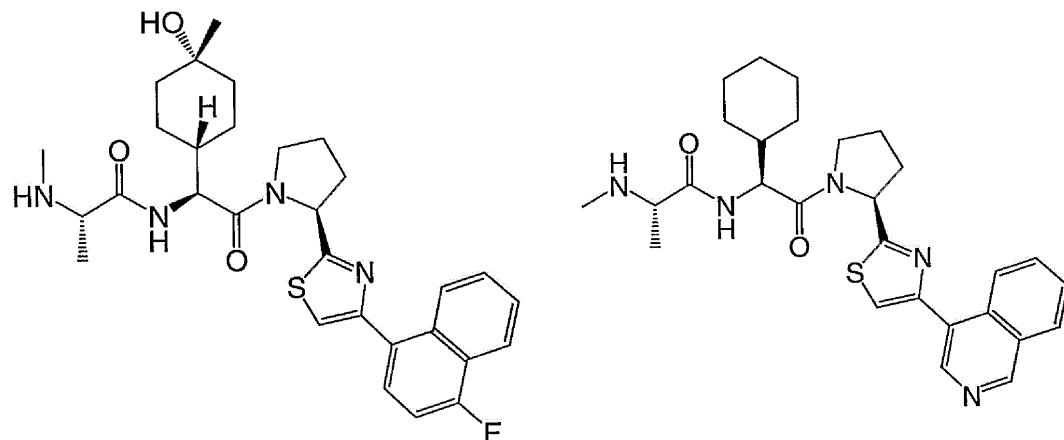


30



40





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。

【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

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、カスパーーゼは、活性であるためには、タンパク質プロセ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シングは、カスパー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、カスパーーゼ3、カスパーーゼ7、及びカスパーーゼ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遍在的に発現しており(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し、化学療法に対する耐性を促進させることができ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、急性骨髓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できている(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できている(Arndt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 Biol* 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

10

20

30

40

50

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、M L - 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。アドリアマイシン及び4-tertブチルフェノール(4-T B P)等の薬剤を、M L - 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。M L - 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。M L - 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意では、プロセ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

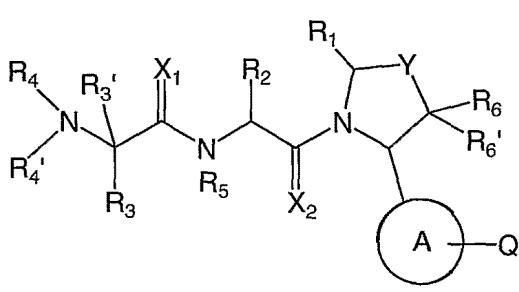
【0008】

(発明の概要)

本発明の一態様では、次の一般式I:

【化1】

30



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、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C H₂又はC H基は、-O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-N(R₈)-、-C(O)-、-C(O)-N R₈-、-N R₈-C(O)-、-S O₂-N R₈-、-N R₈-S O₂-、-N R₈-C(O)-N R₈-、-N R₈-C(NH)-N R₈-、-N R₈-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、(C R₇ R₇)_n、O又はSであり；ここでnは1又は2であり、R₇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；

R₁はHであるか、又はR₁とR₂は共同して5-8員のヘテロ環を形成し；

R₂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；

R₃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R₃とR₄は共同して3-6のヘテロ環を形成し；

R₃'はHであり；又はR₃とR₃'は共同して3-6の炭素環を形成し；

R₄とR₄'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R₄とR₄'は共同してヘテロ環を形成し；

R₅は、H又はアルキルであり；

R₆とR₆'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；

R₇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(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(R₈)-、-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；

R₈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(R₈)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。

10

20

30

40

50

本発明の他の態様では、哺乳動物における IAP 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。

10

【 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、シクロブロピル、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、同一でも異なっていてもよい1、例えば2、3又は4の置換基を有していてよい。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、ブロモメチル、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、ブロモメチル及びヨードメチル等の基が含まれる。

20

【 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)-NH₂ 基を意味する。特定のアミジンは-NH-C(NH)-NH₂ 基である。

30

「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

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、ジプ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. H. Aslam, 「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(naphthacenyl)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-プロモフェニル、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-プロモフェニル、4-プロモフェニル、3,4-ジプロモフェニル、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(Carbocyclicl)」、「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单環式、20
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-フェニルプロブ-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)プロブ-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。セファロスボリン、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.

, 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)-NH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(heterocyclil)」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、

10

20

30

40

50

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、ヒドロキシリル、アルキル、アルコキシ、アシリル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシリル、アシリル、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、窒素又は酸素へ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]ピリダジニル及びブリニル、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。「ヘテロアリール」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-4-(2-ホルミルメチル)-5,6-ジオキソ-4-メチル-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。ヘテロアリール基は、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いてもよい。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、アリール脂肪族(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(hydramine)

10

20

30

40

50

)、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、テオプロミン、プリン、ピペリジン(piperazine)、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、-SO₂-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-SO₂-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；アラルキルスルホニル、例えばベンジルスルホニルである。

10

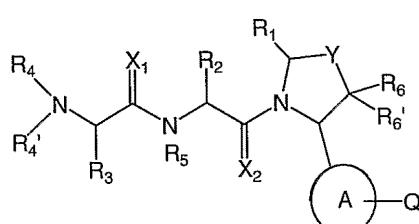
【0025】

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

[上式中、A、Q、X₁、X₂、Y、R₁、R₂、R₃、R₄、R₄'、R₅、R₆及びR₆'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。

20

【0027】

環Aは、基Qで置換され、一又は複数のR₇(環の炭素原子で置換)及び一又は複数のR₈(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R₇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(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(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、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

30

40

50

、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカブト、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、R₇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。

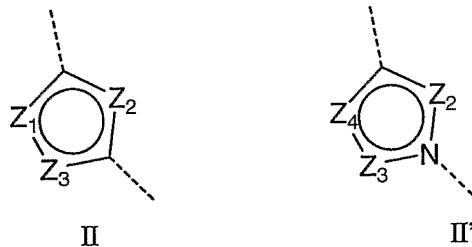
【0029】

R₈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(R₈)又は-C(O)-で置き換えられてもよく；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、メルカブト、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、メルカブト、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、R₈は、H、アルキル又はアシルである。一実施態様において、R₈はメチルである。他の実施態様では、R₈はアセチルである。特定の実施態様において、R₈はHである。一実施態様では、R₇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。特定の実施態様では、R₇はハロゲン、例えばCl又はFである。特定の実施態様では、R₇はHである。R₇及びR₈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

【化3】



30

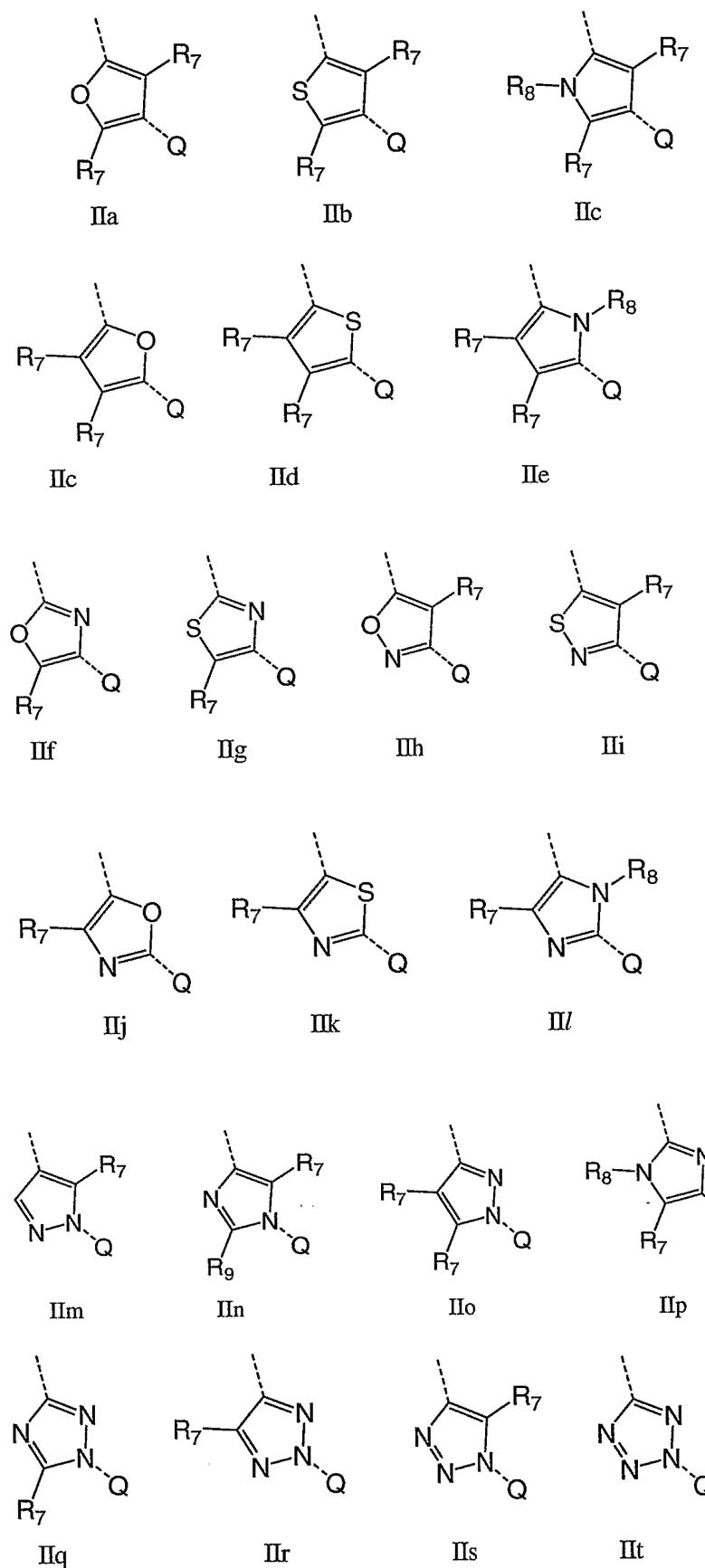
を有する。上式において、Z₁はNR₈、O又はSであり；Z₂、Z₃及びZ₄はそれぞれ独立して、N又はCR₇である。基QはZ₂とZ₃の間の環メンバーにて、式II及びII'の環Aに結合している。特定の実施態様では、Z₁はSである。特定の実施態様では、Z₁はOである。他の特定の実施態様では、Z₁はNR₈であり、R₈はここで記載したものである。特定の実施態様では、Z₁はNR₈であり、R₈はHである。他の特定の実施態様では、Z₁はNR₈であり、R₈はMeである。他の実施態様では、Z₁はO又はSであり、Z₂はNであり、Z₃はN又はCR₇である。特定の実施態様では、Z₁はSであり、Z₂はNであり、Z₃はCR₇である。特定の実施態様では、Z₁はSであり、Z₂はNであり、Z₃はCHである。

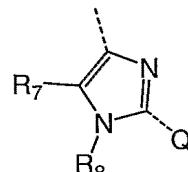
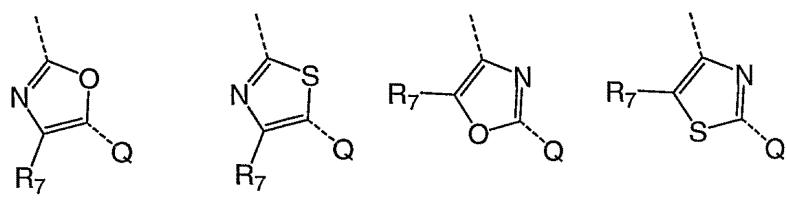
【0031】

特定の実施態様では、環Aは次の式IIa-IIc：

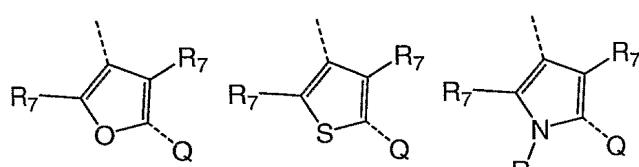
40

【化4】





10



20

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、R₇ 及び R₈ 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 I I a - I I z の任意の一つであり、ここで R₈ は H であり、R₇ は H、C1、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 I I a - I I z の任意の一つであり、ここで R₇ 及び R₈ は双方とも H である。他の実施態様では、環 A は I I g である。他の実施態様では、環 A は I I g であり、R₇ 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 C H₂ 又は C H 基は、-O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-N(R₈)-、-C(O)-、-C(O)-N R₈-、-N R₈-C(O)-、-S O₂-N R₈-、-N R₈-S O₂-、-N R₈-C(O)-N R₈-、-N R₈-C(NH)-N R₈-、-N R₈-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、メルカブト、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、メルカブト、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 C H₂ 又は C H 基は、-O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-N(R₈)-、-C(O)-、-C(O)-N R₈-、-N R₈-C(O)-、-S O₂-N R₈-、-N R₈-S O₂-、-N R₈-C(O)-N R₈-、-N R₈-C(NH)-N R₈-、-N R₈-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、メルカブト、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

30

40

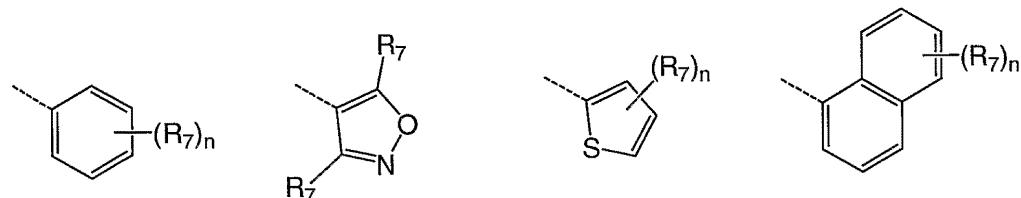
50

ルアルキルで置換されていてもよい。

【0033】

特定の実施態様では、Qは次の式IIIa-IIIIs：

【化5】



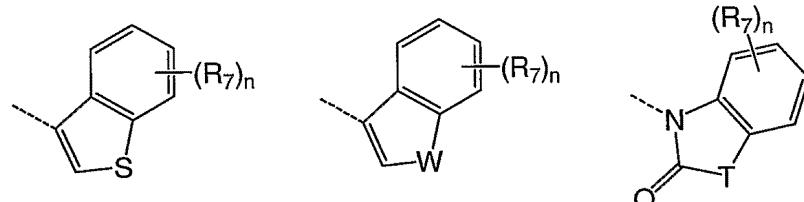
10

IIIa

IIIb

IIIc

IIId

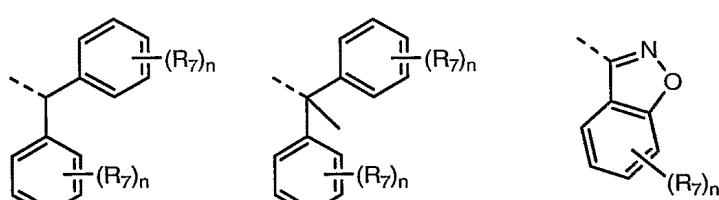


20

IIIe

IIIf

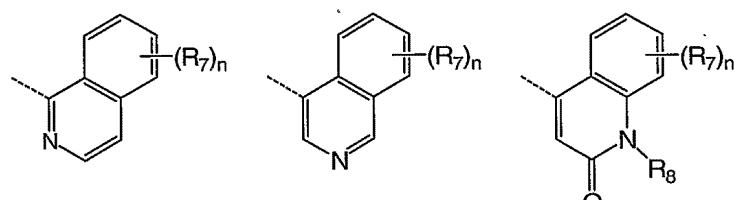
IIIg



IIIh

IIIi

IIIj

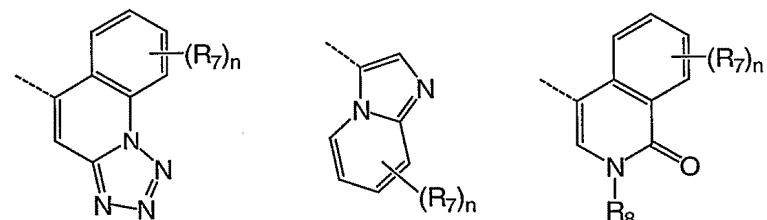


IIIk

IIIl

IIIm

30

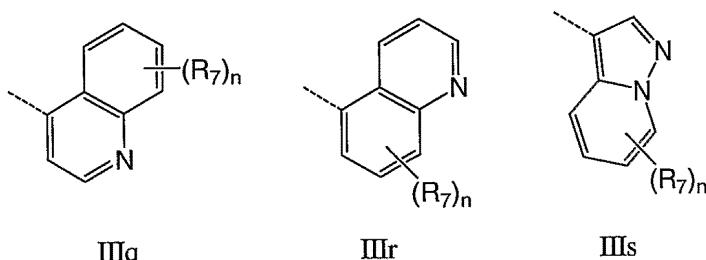


40

IIIn

IIIo

IIIp



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、NR₈ 又は CR₇R₇ であり；W は O、NR₈ 又は CR₇R₇ であり；R₇ 及び R₈ はここで定義した通りである。特定の実施態様では、Q は III I a - III I i の任意の一つであり、ここで R₈ は H であり、R₇ 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 I d である。特定の実施態様では、Q は、4-位が R₇ で置換された III I d である。他の特定の実施態様では、Q は、5 位が R₇ で置換された III I d である。

【0034】

X₁ 及び X₂ 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、X₁ 及び X₂ は双方とも O である。他の特定の実施態様では、X₁ 及び X₂ は双方とも S である。他の特定の実施態様では、X₁ は S であり、X₂ は O である。他の特定の実施態様では、X₁ は O であり、X₂ は S である。

【0035】

Y は、結合、(CR₇R₇)_n、O 又は S であり；ここで、n は 1 又は 2 であり、R₇ 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 (CH₂R₇)_n、O 又は S であり；ここで n は 1 又は 2 であり、R₇ 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 CH₂ 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 CH₂R₇ であり、ここで R₇ 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 CH₂R₇ であり、ここで R₇ は F である。特定の実施態様では、n は 1 であり、Y は CH₂R₇ であり、ここで R₇ 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】

R₁ は H であるか、又は R₁ 及び R₂ は共同して、5 - 8 員環を形成する。特定の実施態様では、R₁ は H である。特定の実施態様では、R₁ 及び R₂ は共同して、6 員環を形成する。特定の実施態様では、R₁ 及び R₂ は共同して、7 員環を形成する。他の特定の実施態様では、R₁ 及び R₂ は共同して、8 員環を形成する。他の特定の実施態様では、R₁ 及び R₂ 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、R₁ は H であり、Y は CH₂ である。他の特定の実施態様では、R₁ は H であり、Y は S である。他の特定の実施態様では、R₁ は H であり、Y は O である。

【0037】

R₂ 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、R₂ 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、

10

20

30

40

50

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、R₂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、R₂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、R₂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、R₂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SO₂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-ヒドロキシプロピ-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、R₂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、R₂はフェニルである。特定の実施態様では、R₂はシクロヘキシルである。他の実施態様では、R₂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、R₂はイソプロピル(すなわち、バリンアミノ酸側鎖)である。他の特定の実施態様では、R₂はt-ブチルである。特定の実施態様では、R₂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】

R₃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R₃及びR₄は共同して、3-6のヘテロ環を形成する。一実施態様では、R₃はH又はアルキルであり；又はR₃及びR₄は共同して、3-6のヘテロ環を形成する。一実施態様では、R₃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、R₃はH又はメチルである。他の特定の実施態様では、R₃はメチルである。他の特定の実施態様では、R₃はエチルである。特定の実施態様では、R₃はフルオロメチルである。特定の実施態様では、R₃はヒドロキシエチルである。他の実施態様では、R₃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、R₃及びR₄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、R₃及びR₄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、R₃及びR₄は共同してピロリジンを形成する。

R₃'はHであり、又はR₃及びR₃'は共同して3-6の炭素環を形成する。一実施態様では、R₃'はHである。他の実施態様では、R₃及びR₃'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、R₃及びR₃'は双方ともメチルである。

【0039】

R₄及びR₄'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R₄及びR₄'は共同してヘテロ環を形成する。一実施態様では、R₄及びR₄'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

10

20

30

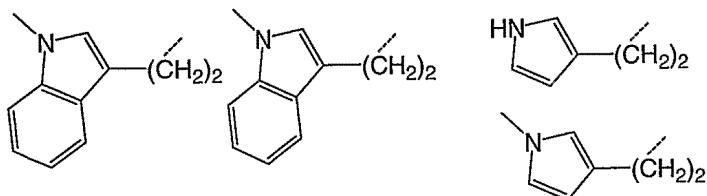
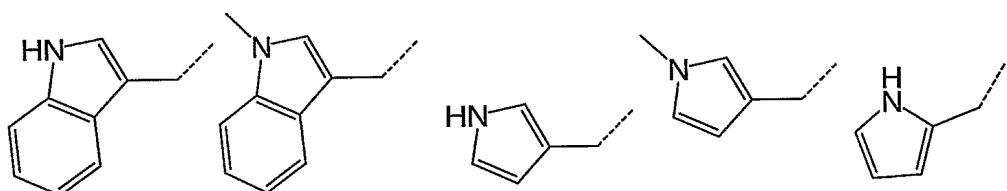
40

50

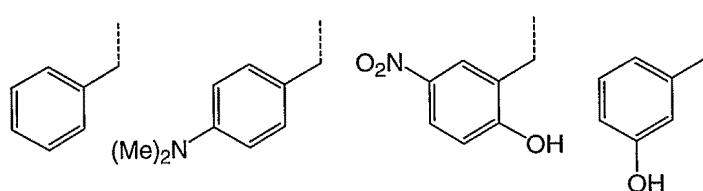
ミノ及びニトロで置換されていてもよく；又はR₄及びR₄'は共同して、ヘテロ環を形成する。特定の実施態様では、R₄及びR₄'は共同して、ヘテロ環、例えばアゼチジン環又はピロリジン環を形成する。特定の実施態様では、R₄及びR₄'は双方ともHである。他の特定の実施態様では、R₄はメチルであり、R₄'はHである。特定の実施態様では、R₄及びR₄'の一方はヒドロキシル(OH)であり、他方はHである。他の実施態様では、R₄及びR₄'の一方はアミノ、例えばNH₂、NHMe及びNHEtであり、他方はHである。特定の実施態様では、R₄'はHであり、R₄はH、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、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、R₄は、次の式：

【化6】

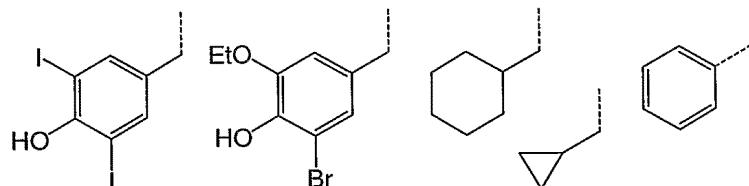
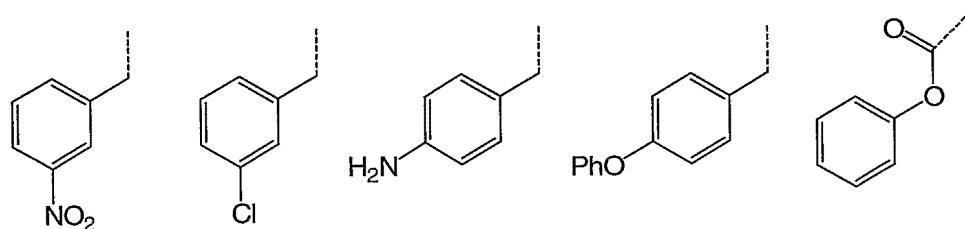
10



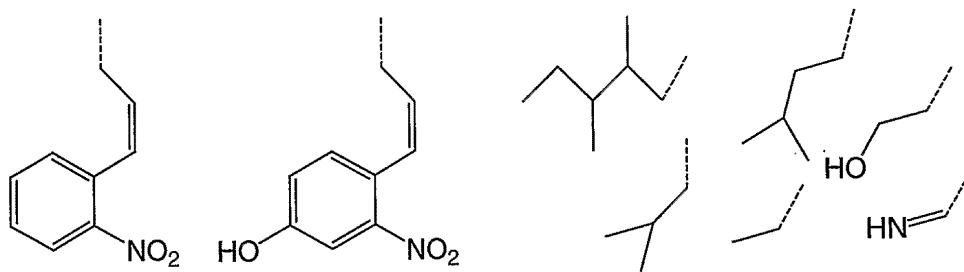
20



30



40



からなる群から選択される基である。

【0040】

R₅ は H 又はアルキルである。特定の実施態様では、R₅ は H 又はメチルである。特定の実施態様では、R₅ は H である。他の特定の実施態様では、R₅ はメチルである。

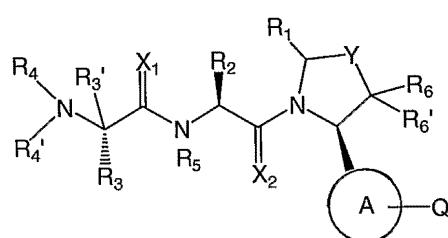
【0041】

R₆ 及び R₆' 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、R₆ 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、R₆ 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、R₆ 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、R₆ 及び R₆' 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、R₆ はメチルであり、R₆' は H である。他の実施態様では、R₆ 及び R₆' は双方とも H である。

【0042】

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】



[上式中、A、Q、X₁、X₂、Y、R₁、R₂、R₃、R₄、R₄'、R₅、R₆ 及び R₆' 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。

【0043】

一実施態様では、本発明の化合物は、次の一般式 I V :

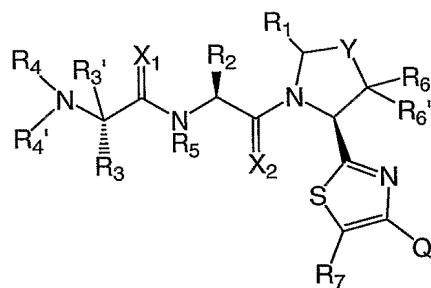
10

20

30

40

【化 8】



IV

10

を有し、ここで、Q、X₁、X₂、Y、R₁、R₂、R₃、R₄、R_{4'}、R₅、R₆、R_{6'}及びR₇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)-、-NR₈-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I I I aないしI I I sであり、R₇、R₈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I I I qである。特定の実施態様では、QはI I I dである。特定の実施態様では、Qは、I I I b、I I I c、I I I e、I I I f、I I I j、I I I k、I I I l、I I I n、I I I o、I I I q、I I I r又はI I I sである。

【 0 0 4 4 】

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、R₁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、R₂は、それぞれハロゲン、ヒドロキシリ、メルカプト、カルボキシリ、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、R₃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、R₄はメチルであり、R₄'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、R₅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、R₆及びR₆'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、R₇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、X₁及びX₂は双方ともOである。一実施態様では

、本発明の化合物が一般式 I V を有する場合、Y は CH_2 である。

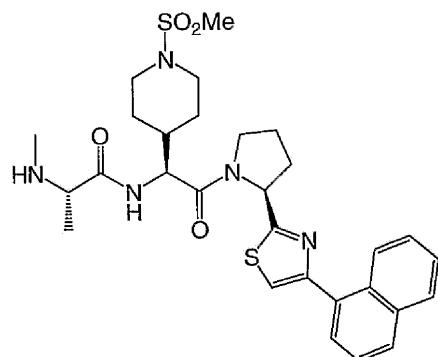
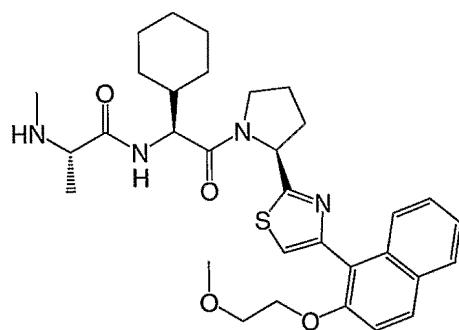
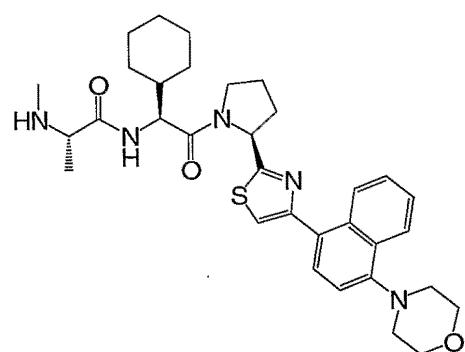
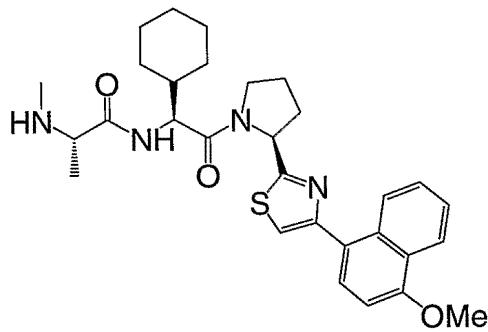
【0045】

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(- CO-R)基、アルコキシカルボニル(- CO-O-R)、アシルオキシアルキル-アルコキシカルボニル(- CO-O-R-O-CO-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- $\text{C}(\text{O})-\text{O-C P 1 P 2 -H}$ 口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9846576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。

【0046】

式 I の特定の化合物には、次のものが含まれる：

【化9】

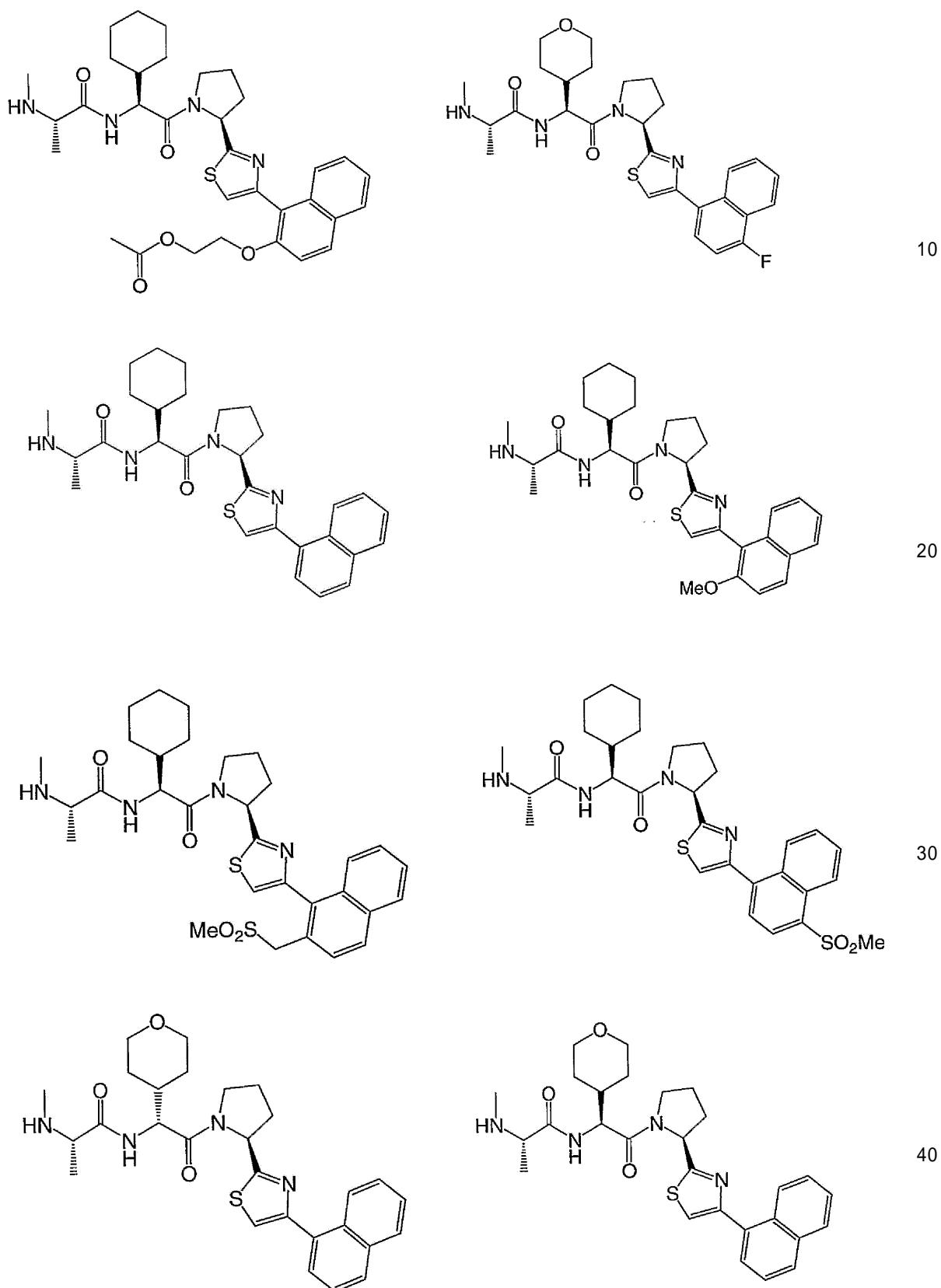


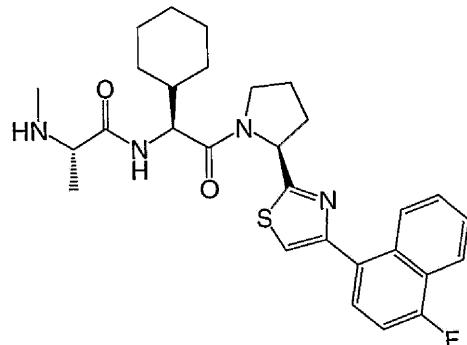
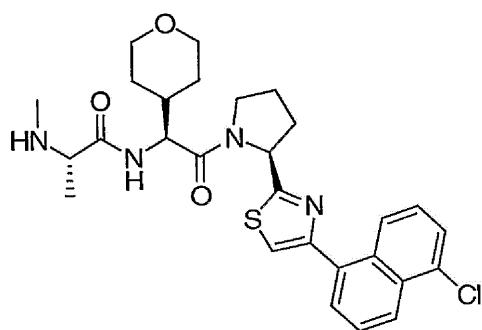
10

20

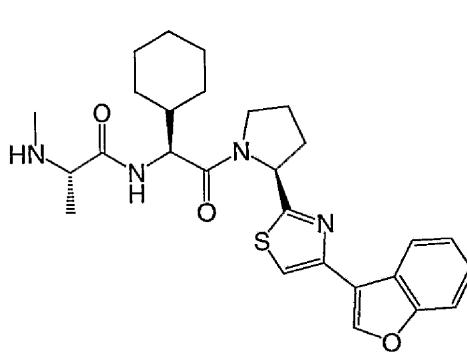
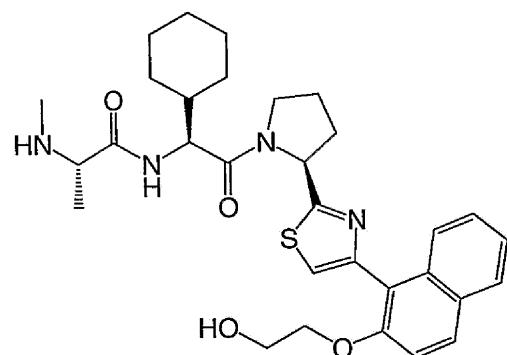
30

40

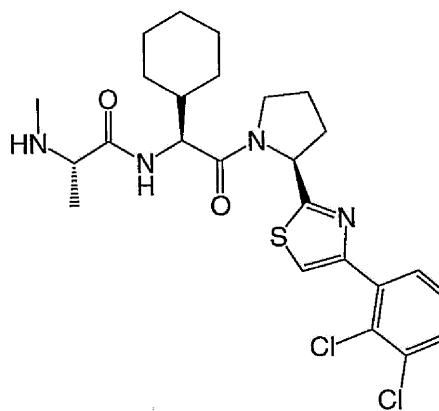
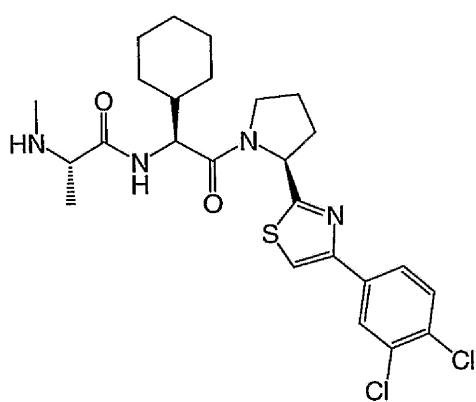




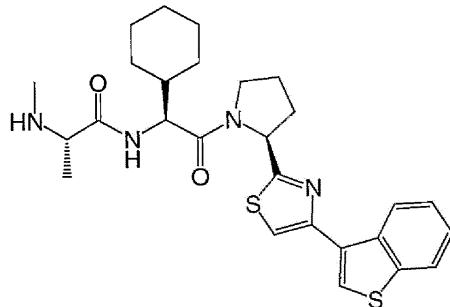
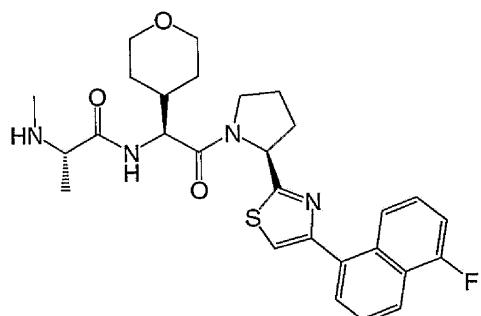
10



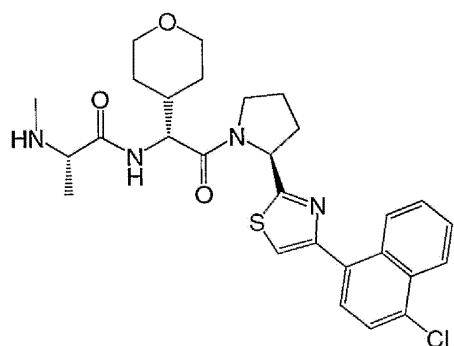
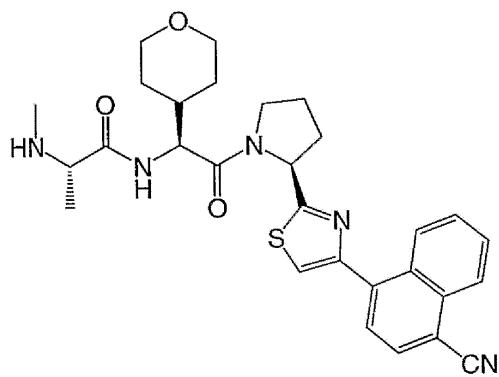
20



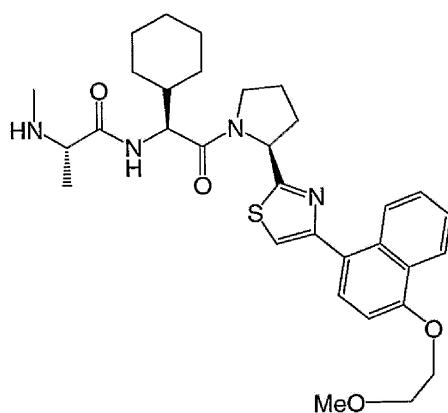
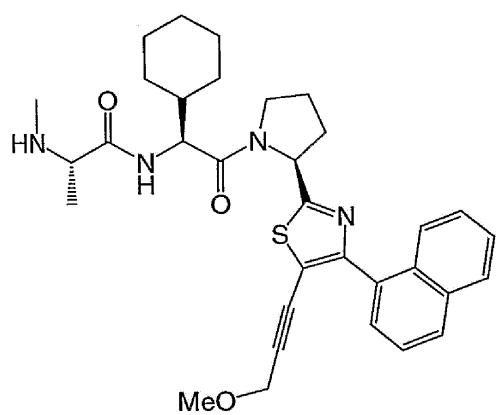
30



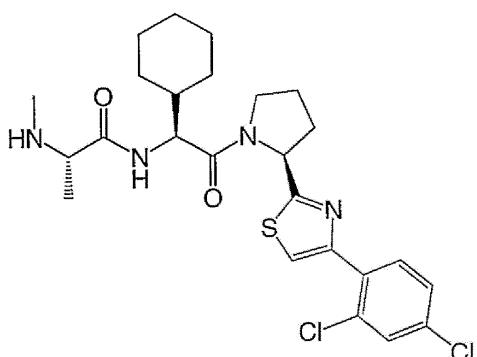
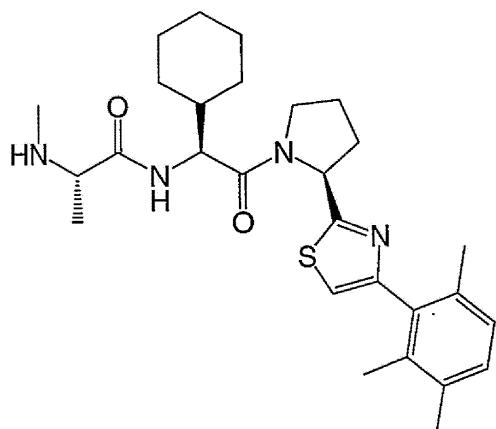
40



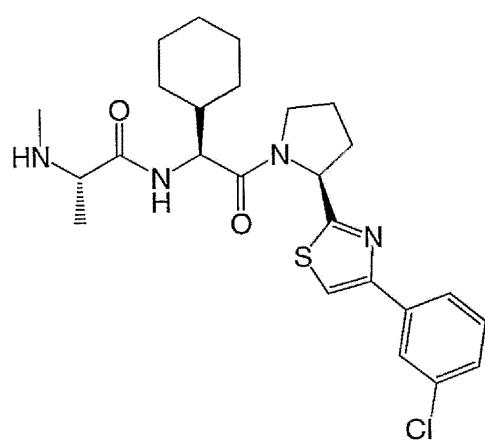
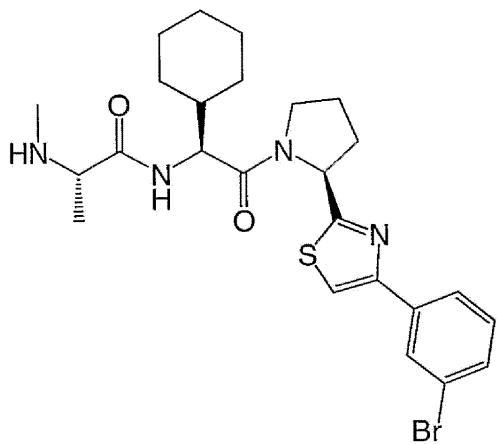
10



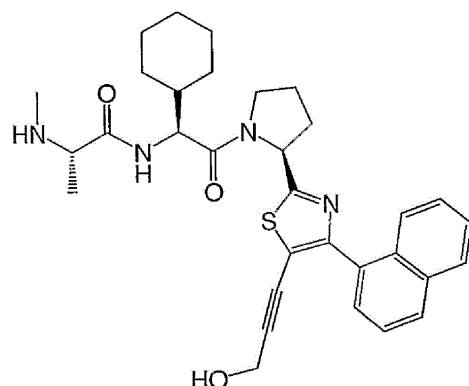
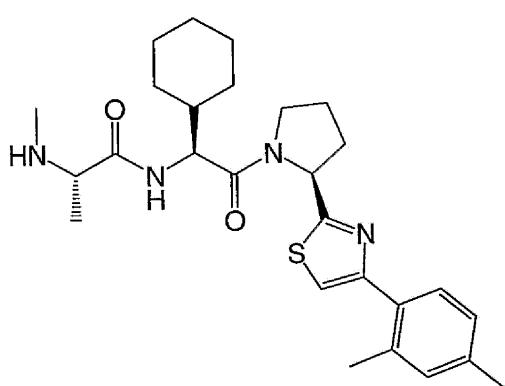
20



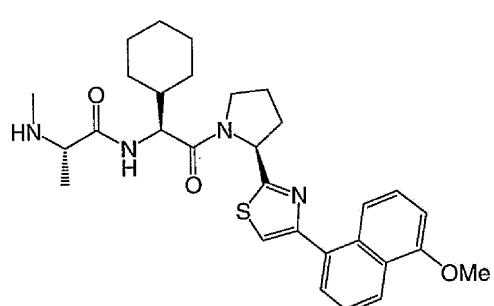
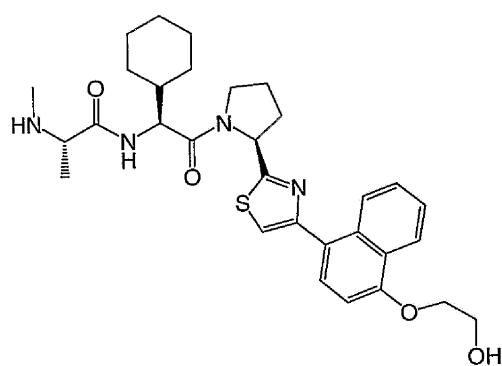
30



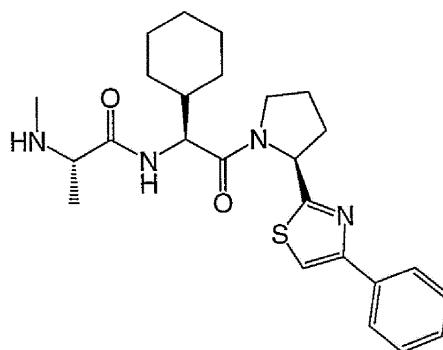
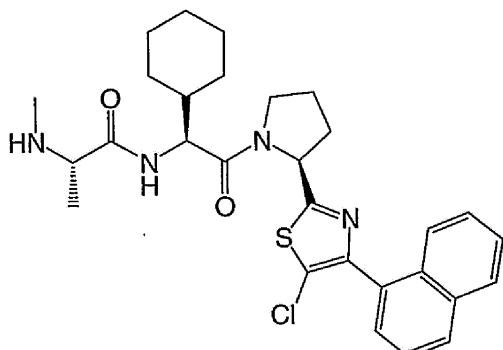
10



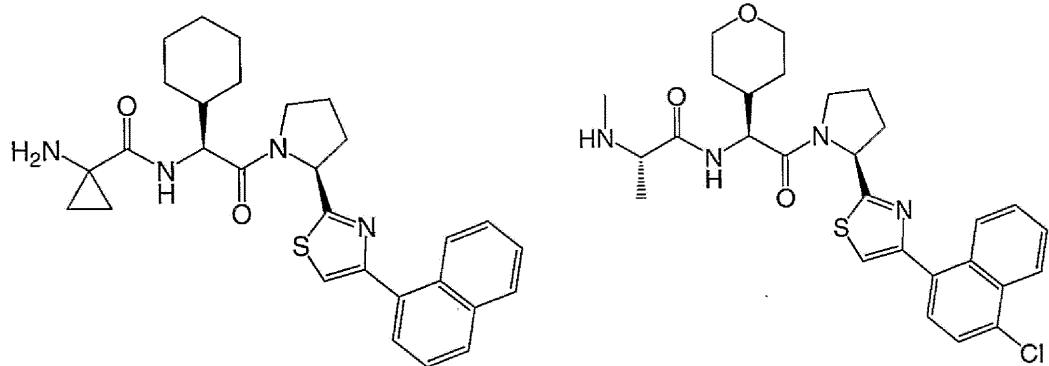
20



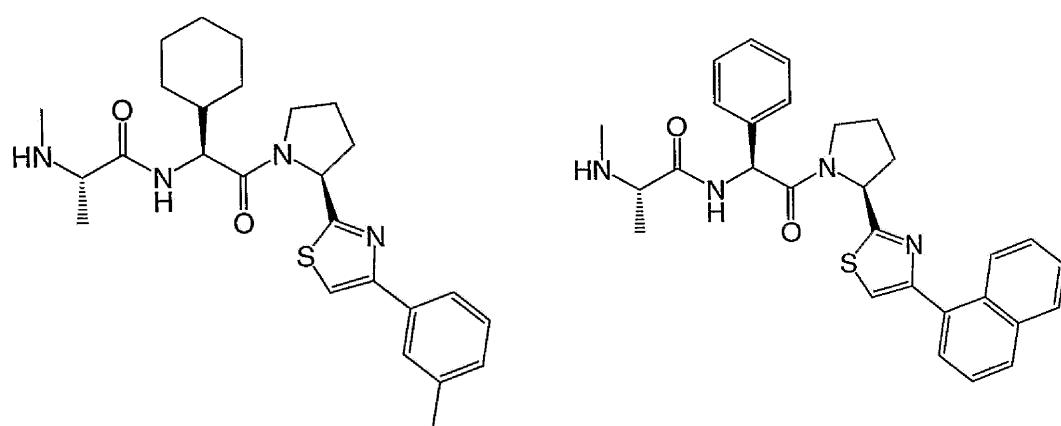
30



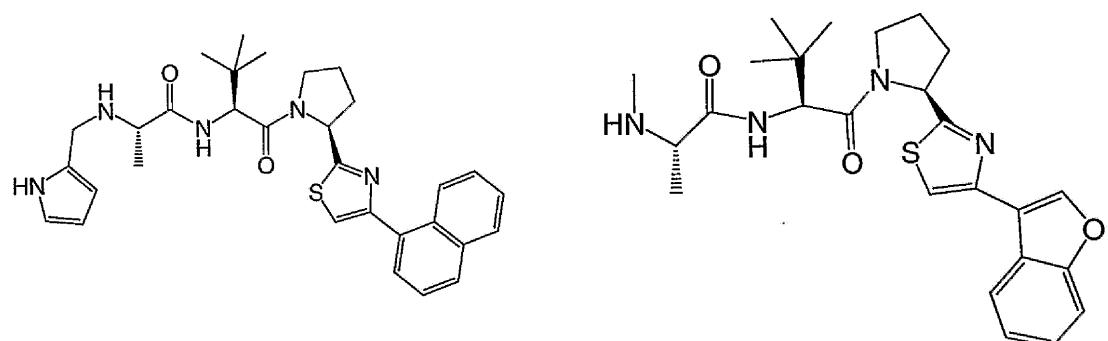
40



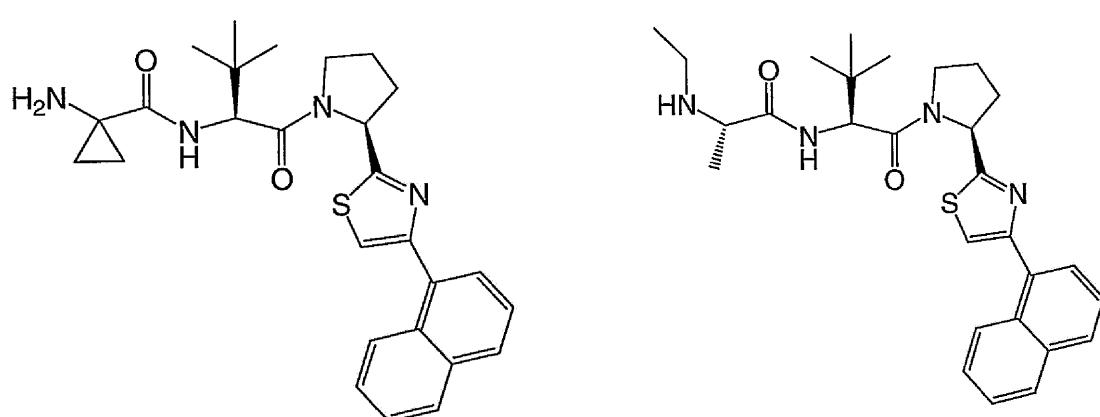
10



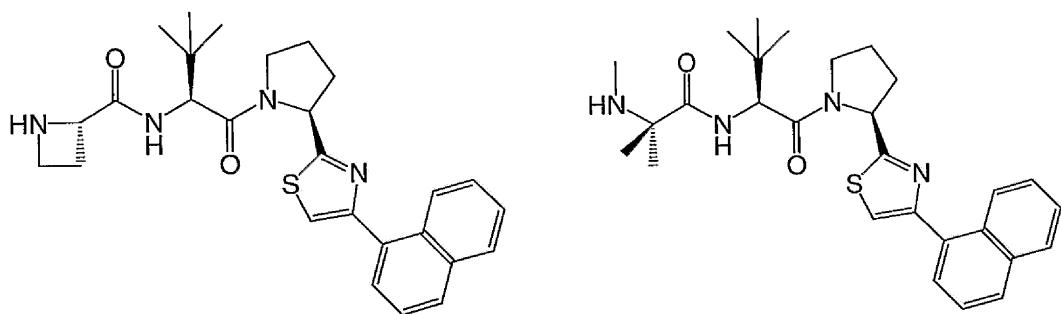
20



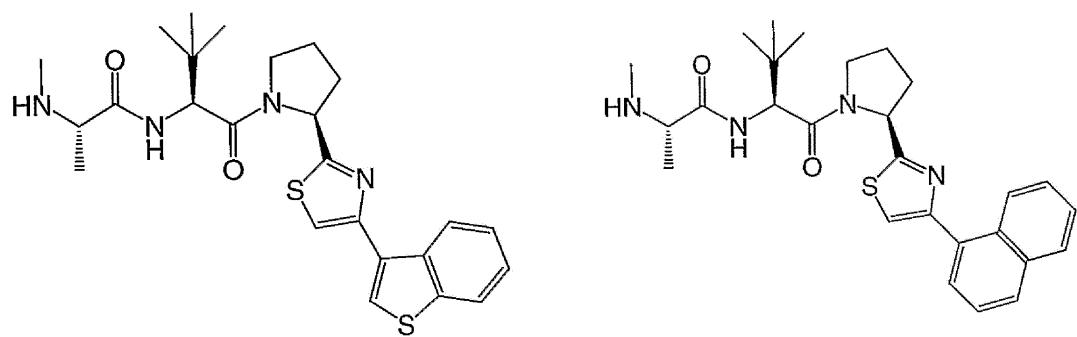
30



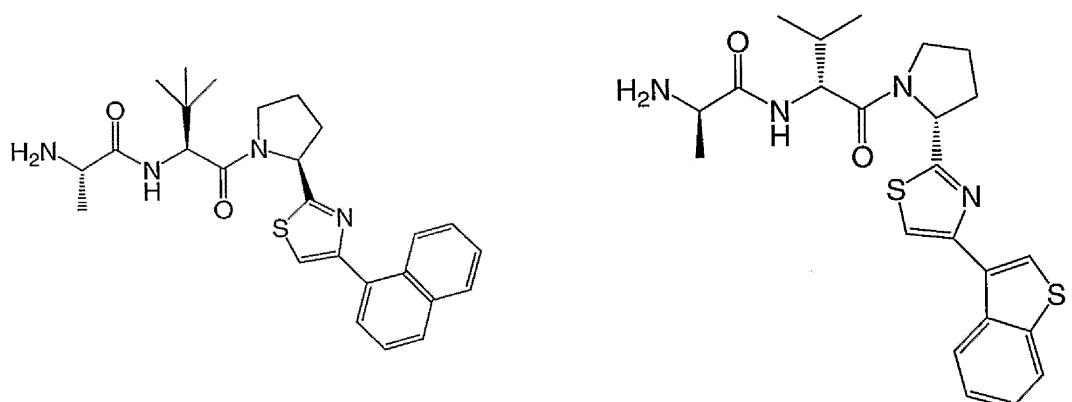
40



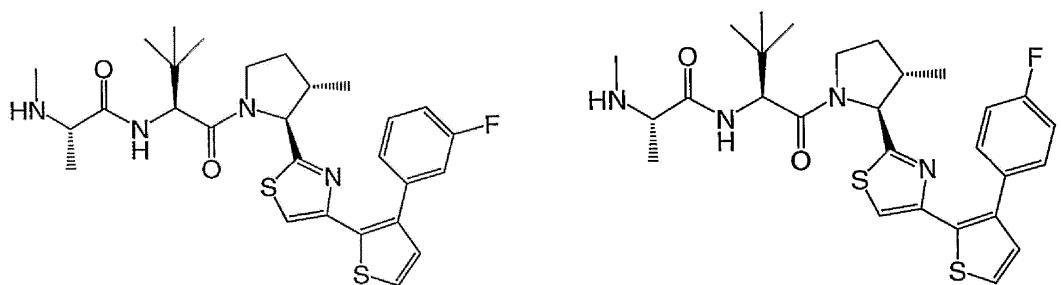
10



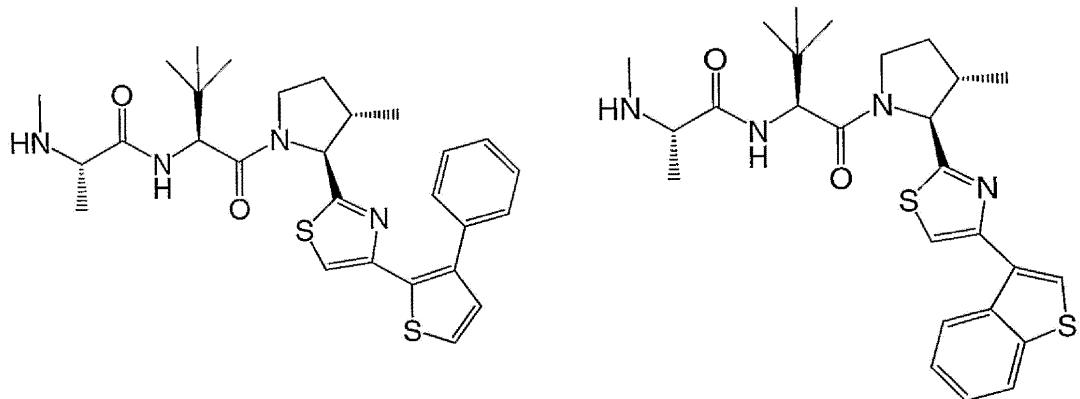
20



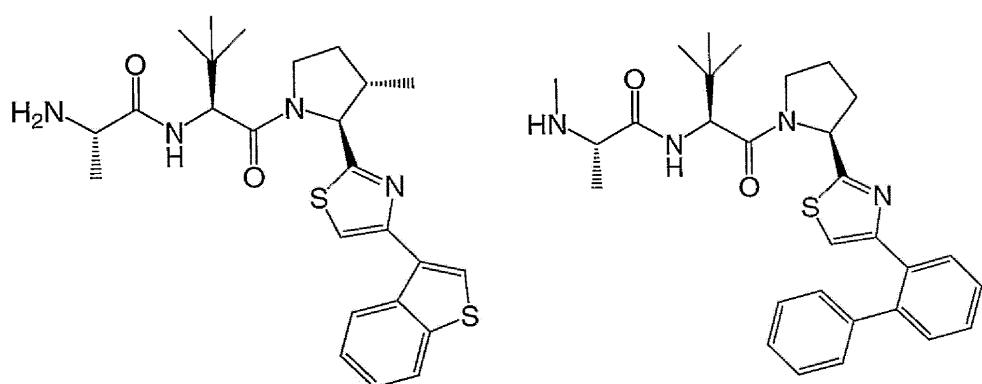
30



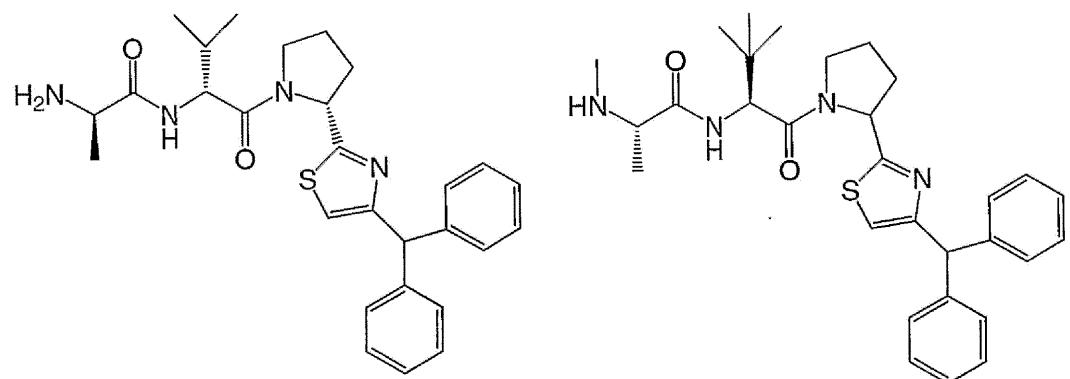
40



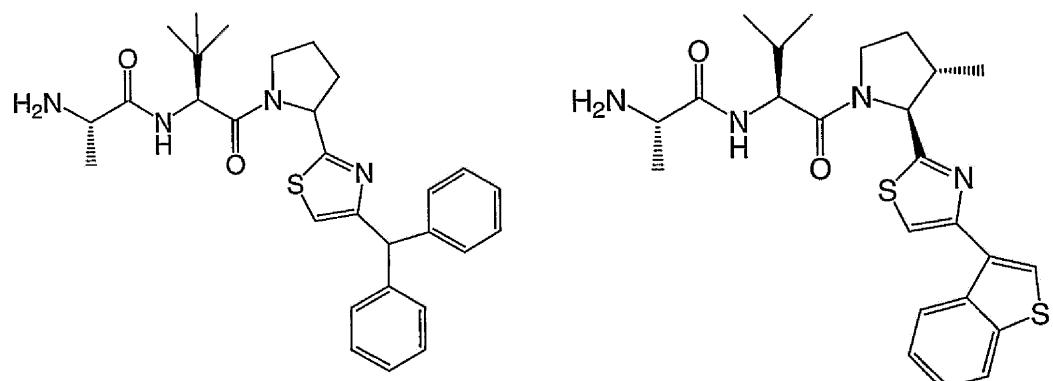
10



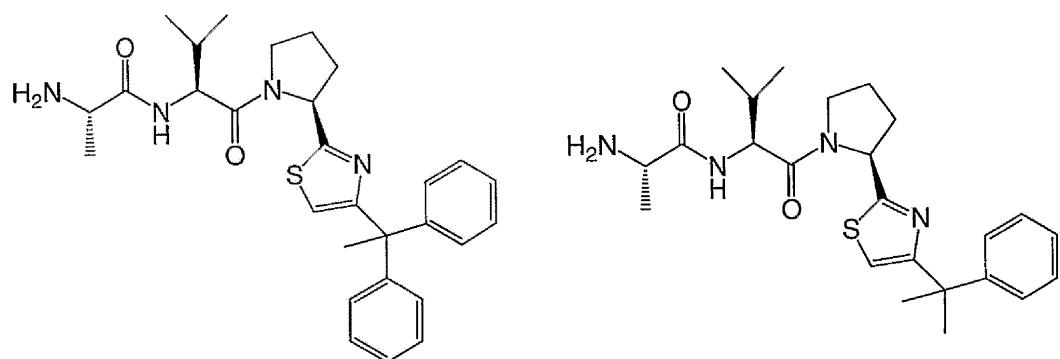
20



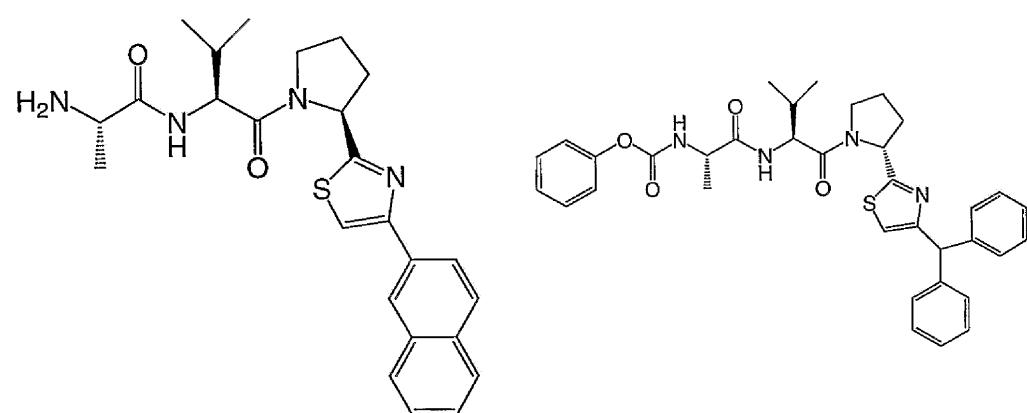
30



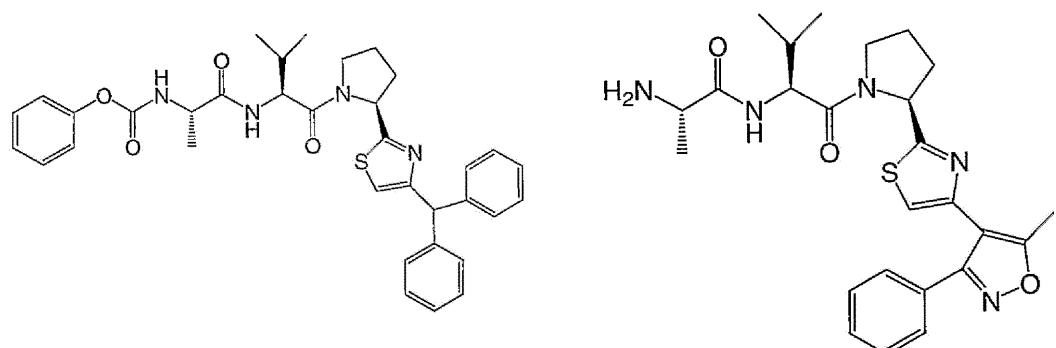
40



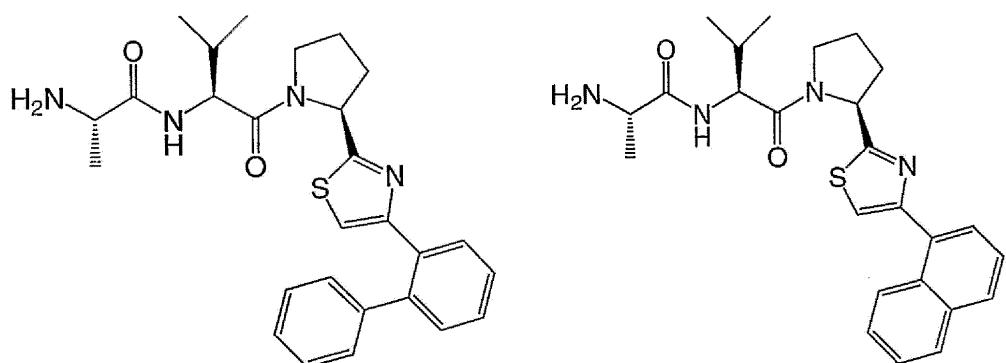
10



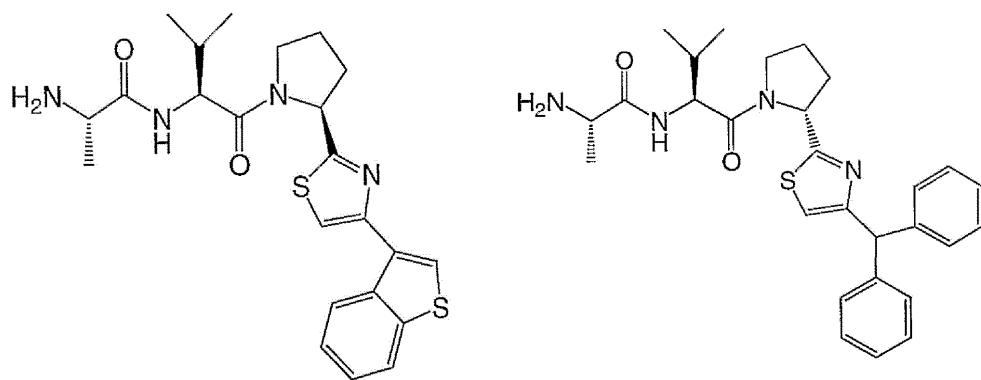
20



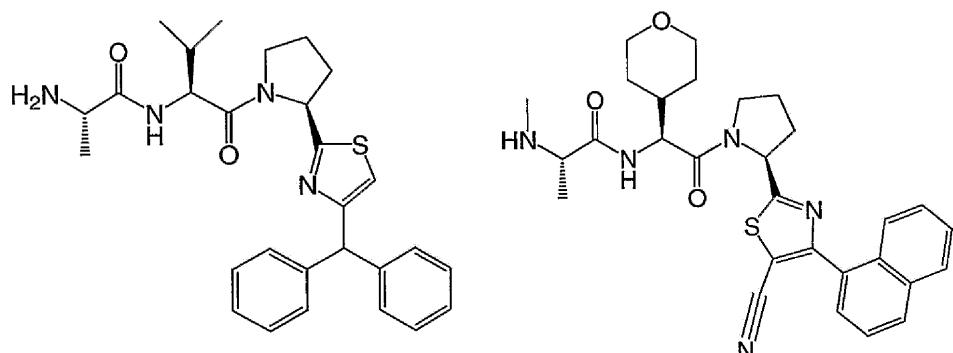
30



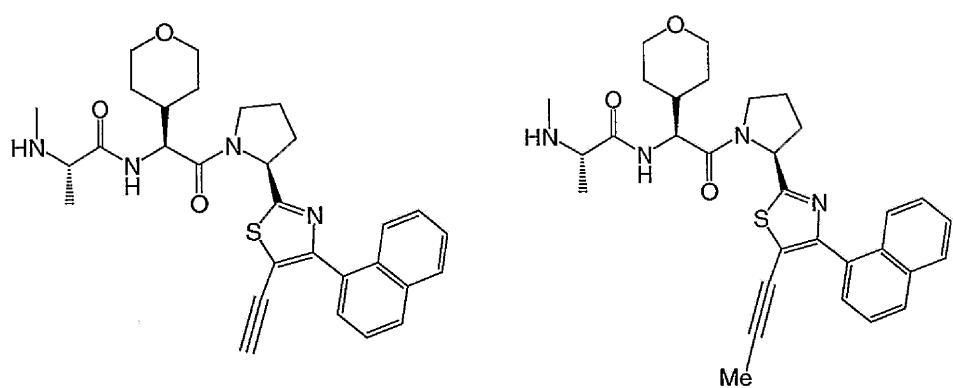
40



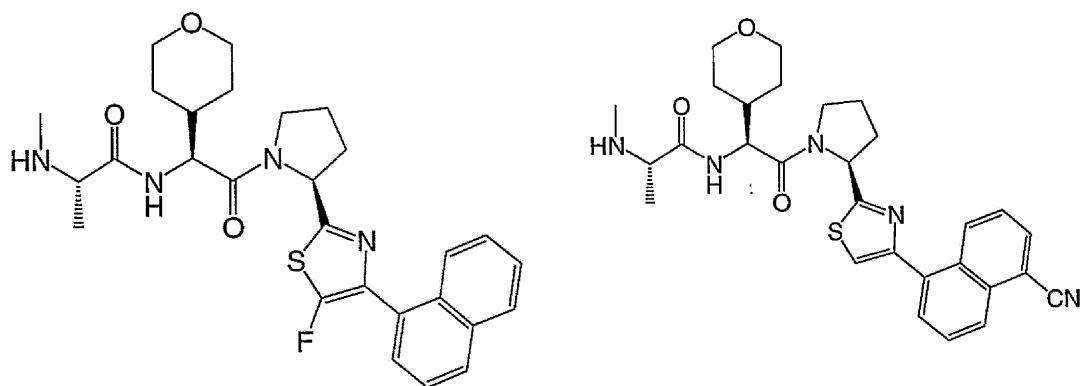
10



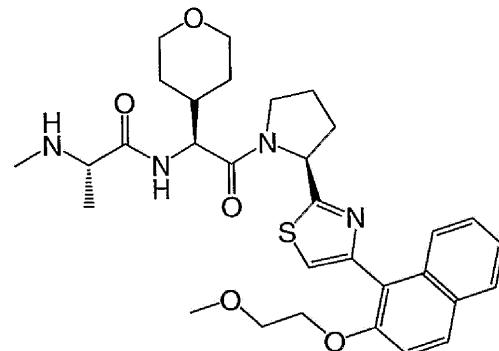
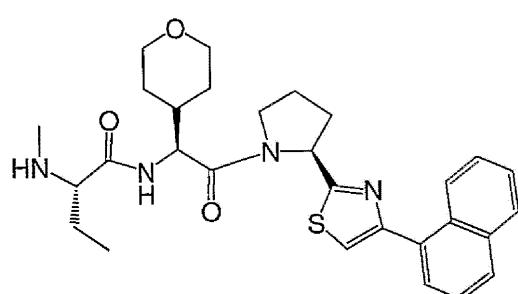
20



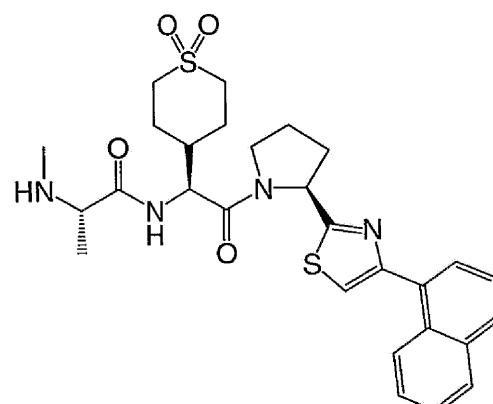
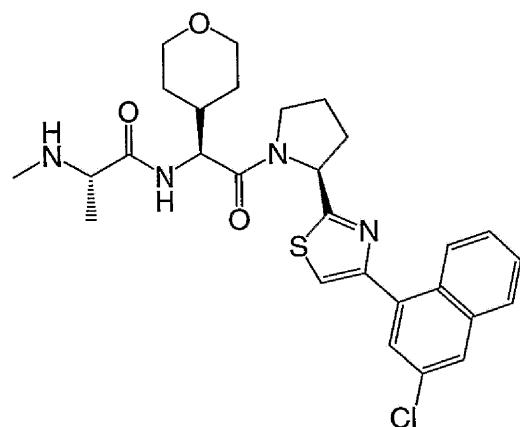
30



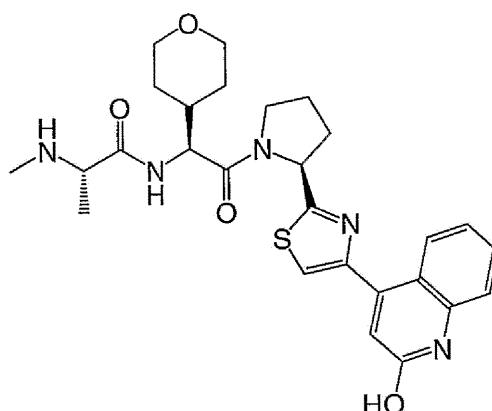
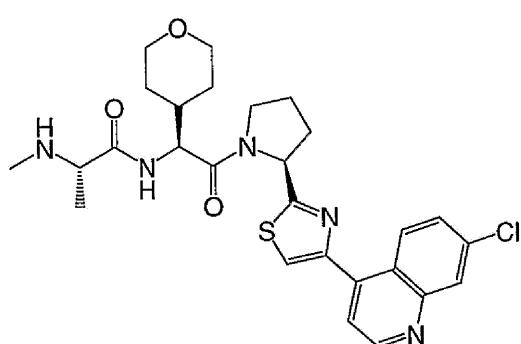
40



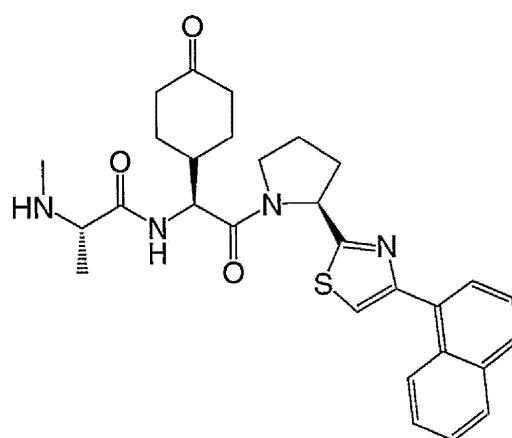
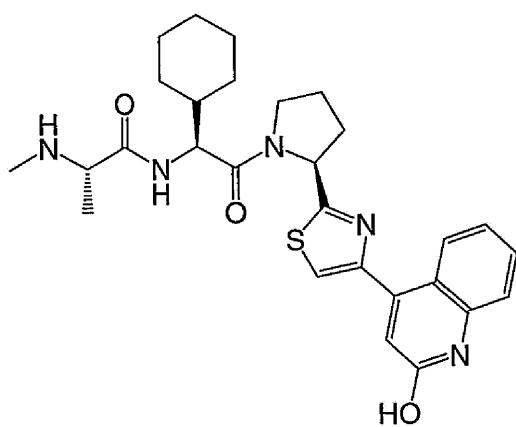
10



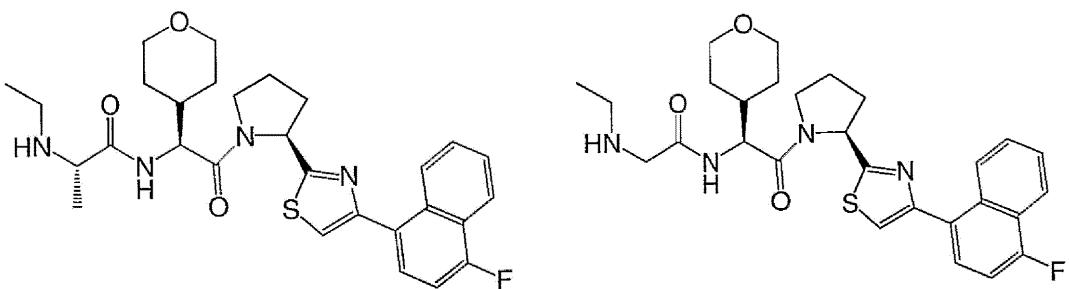
20



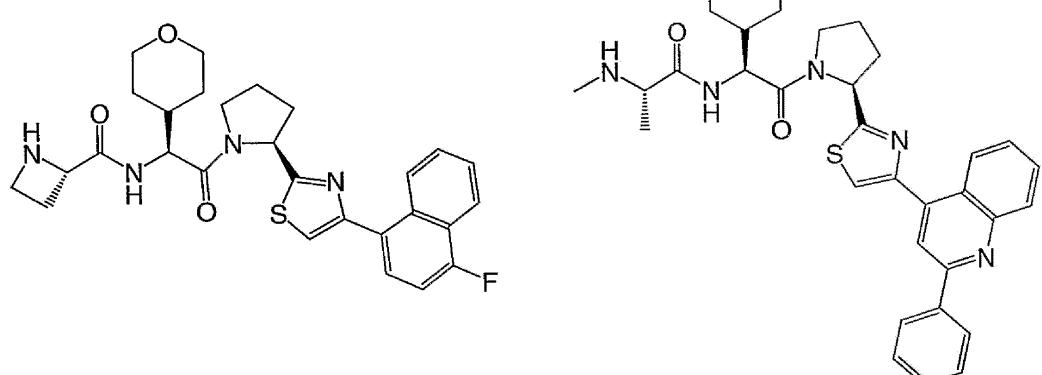
30



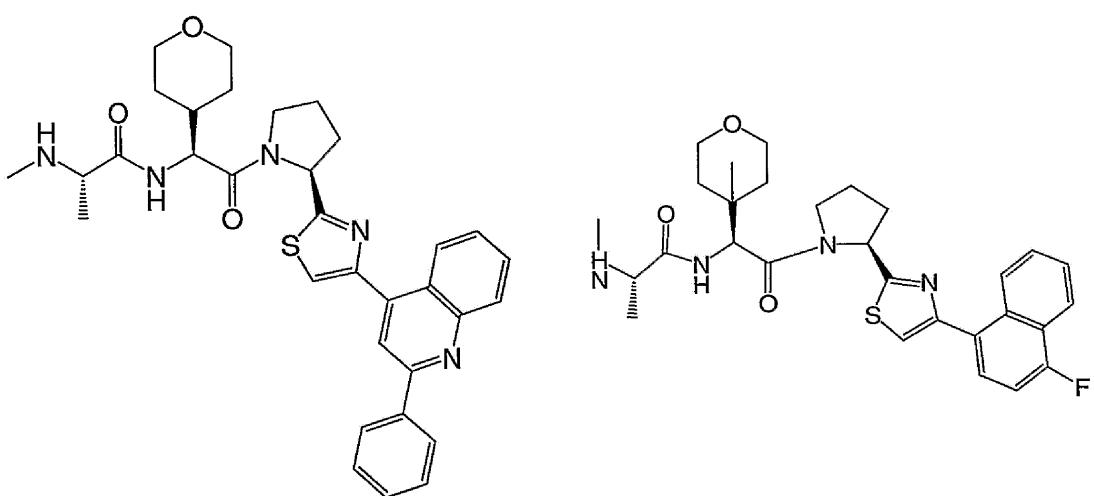
40



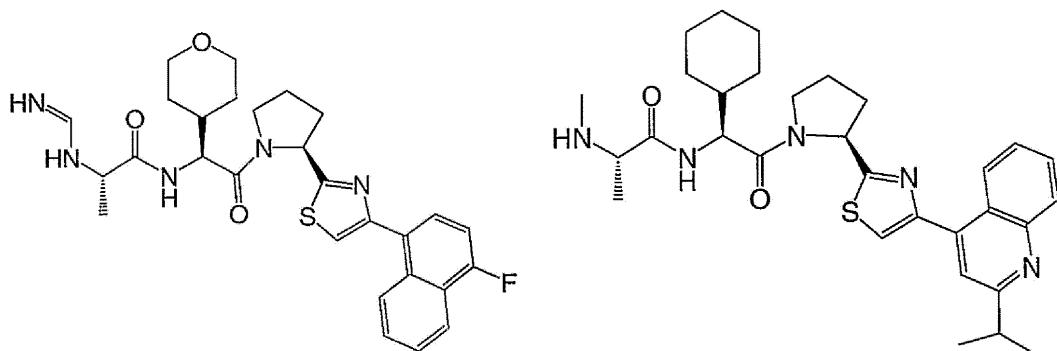
10



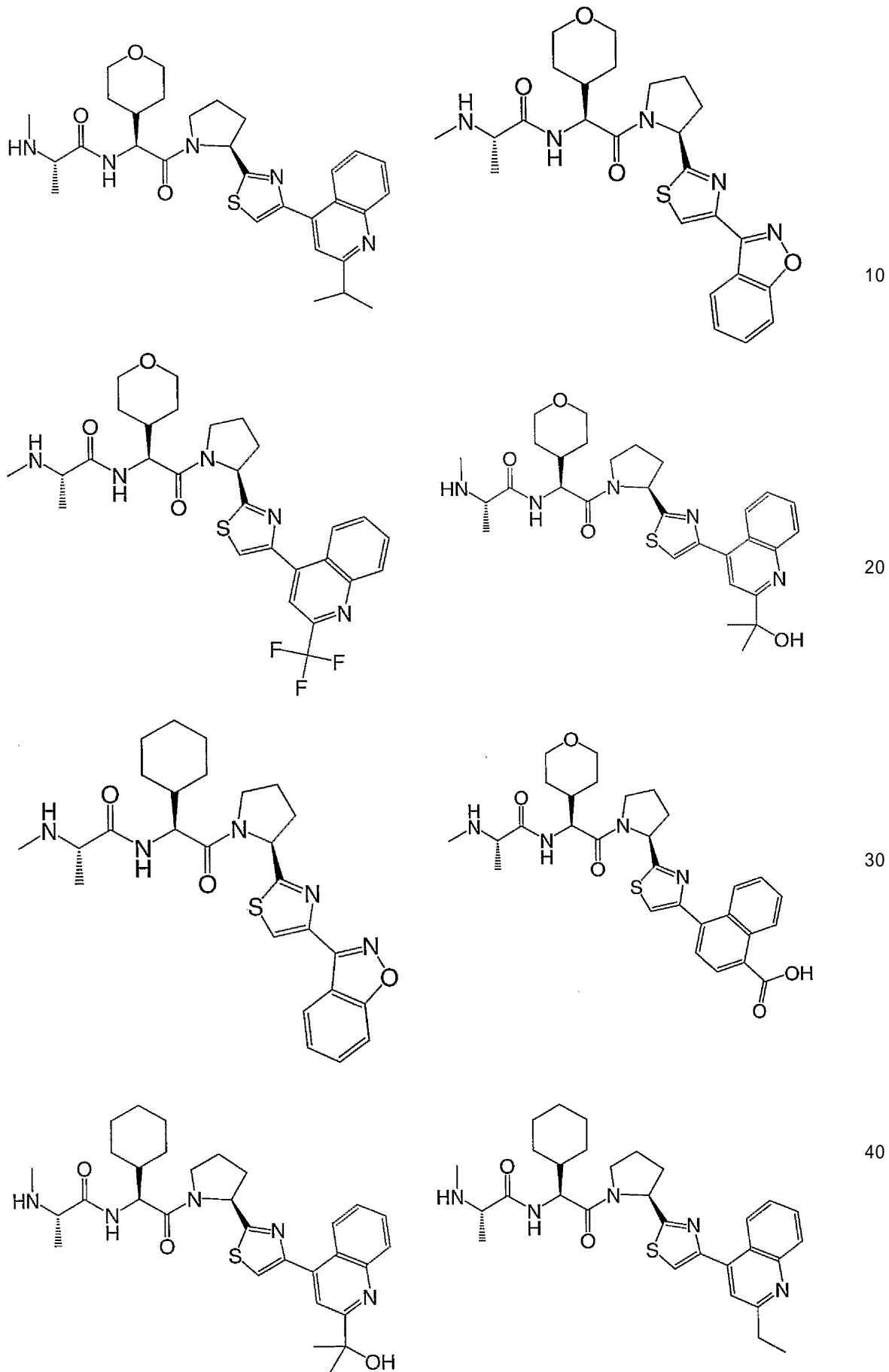
20

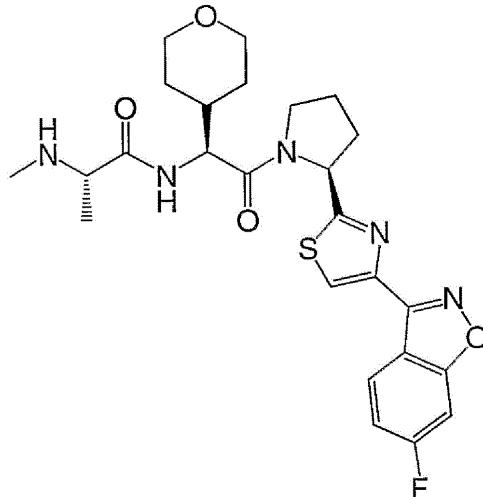
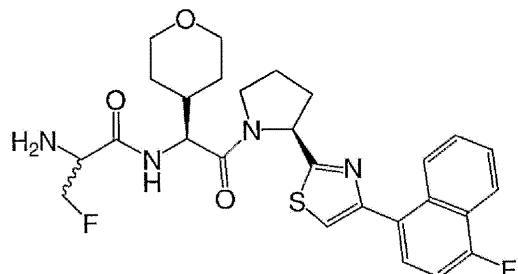


30

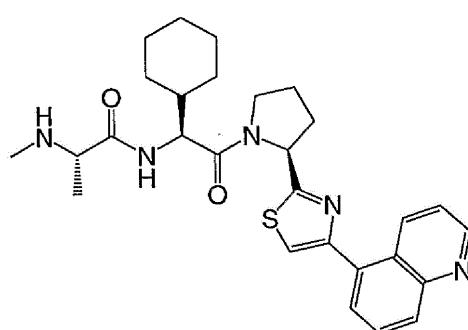
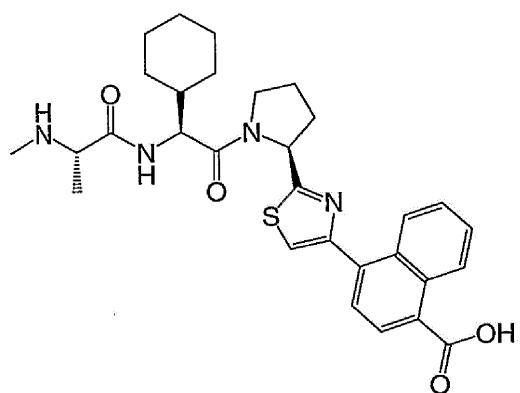


40

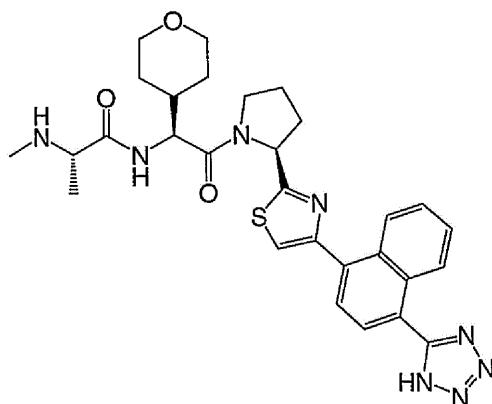
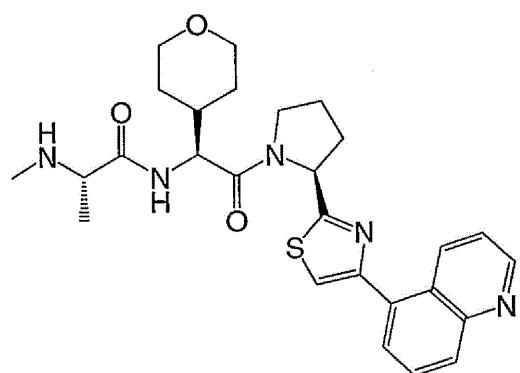




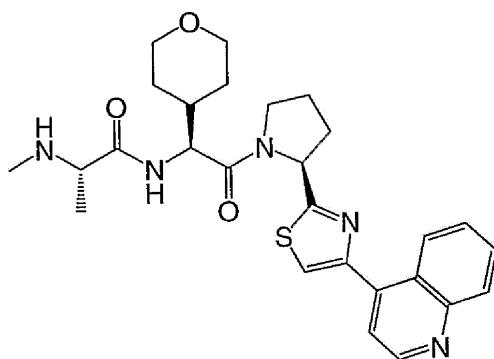
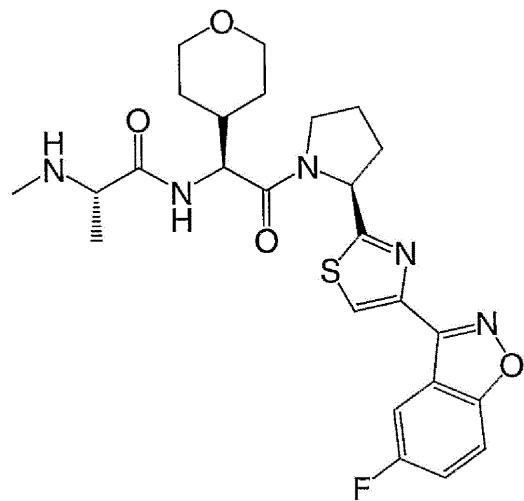
10



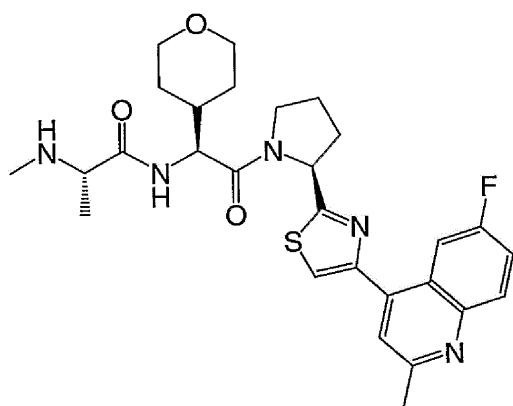
20



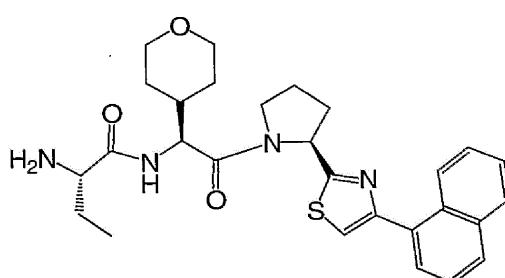
30



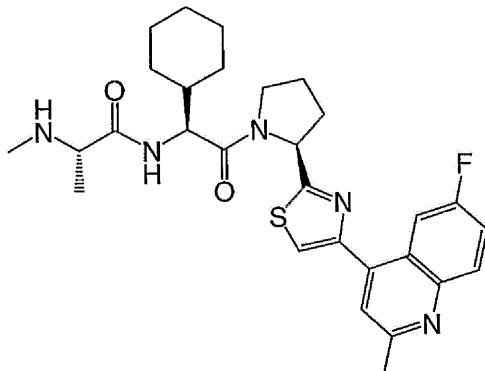
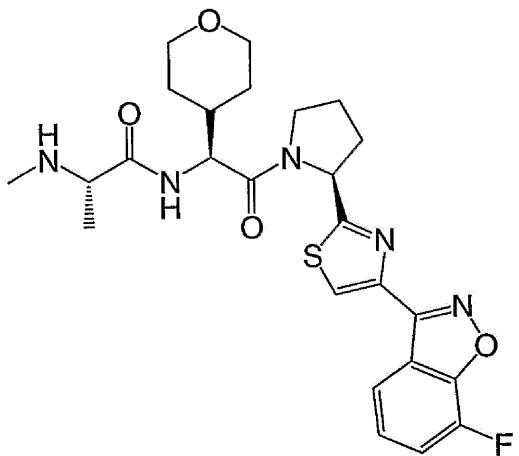
10

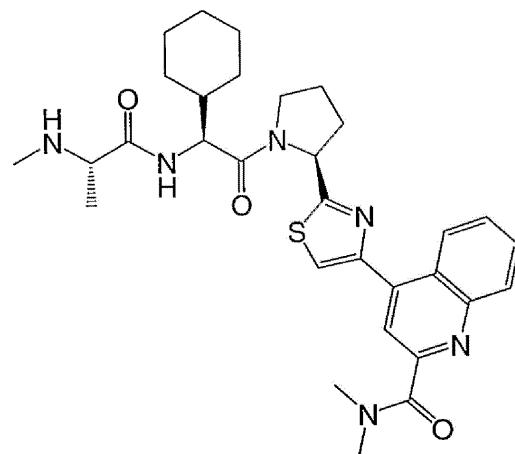
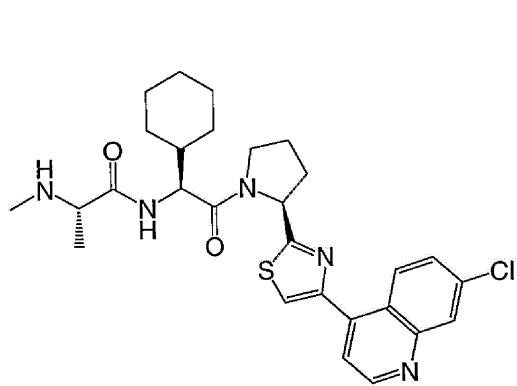


20

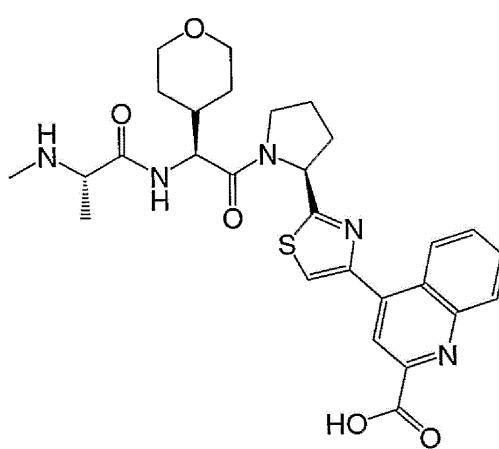
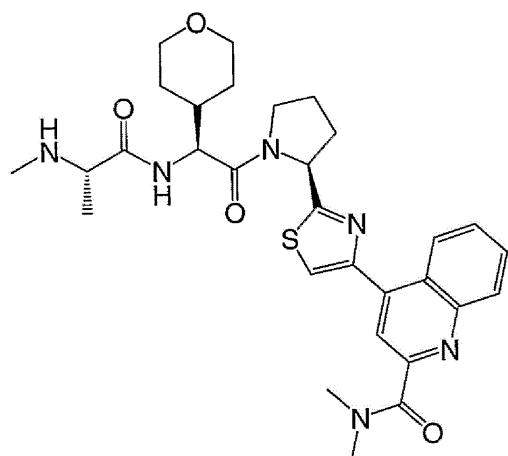


30

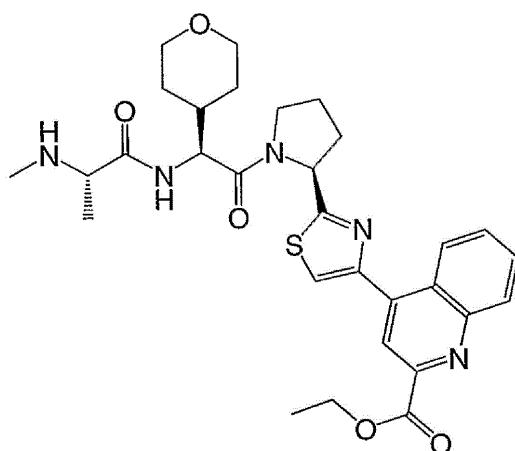
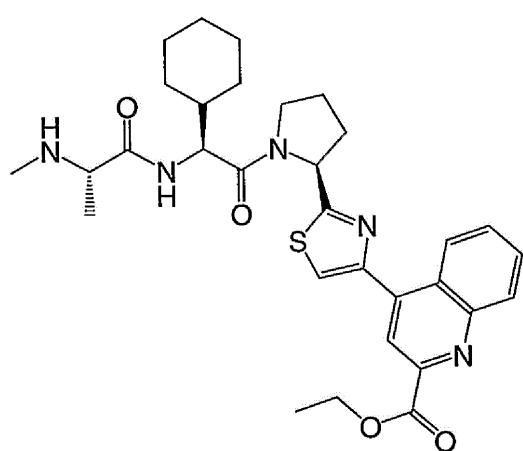




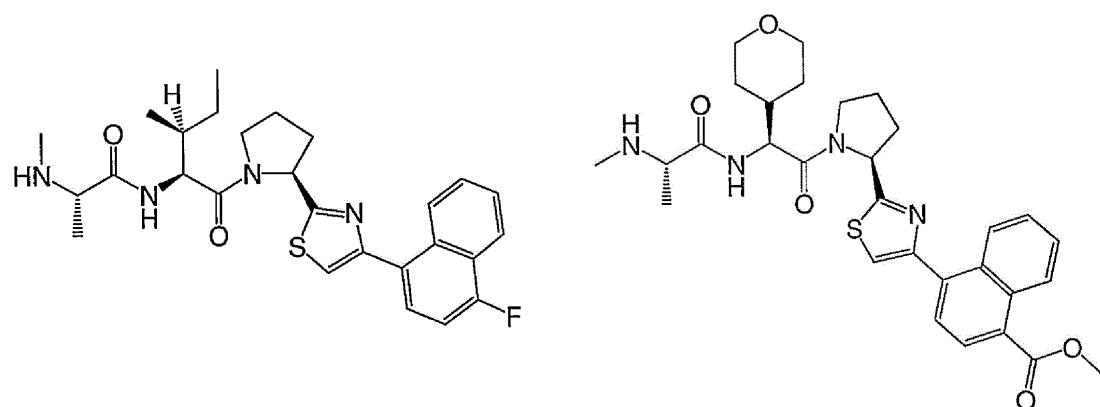
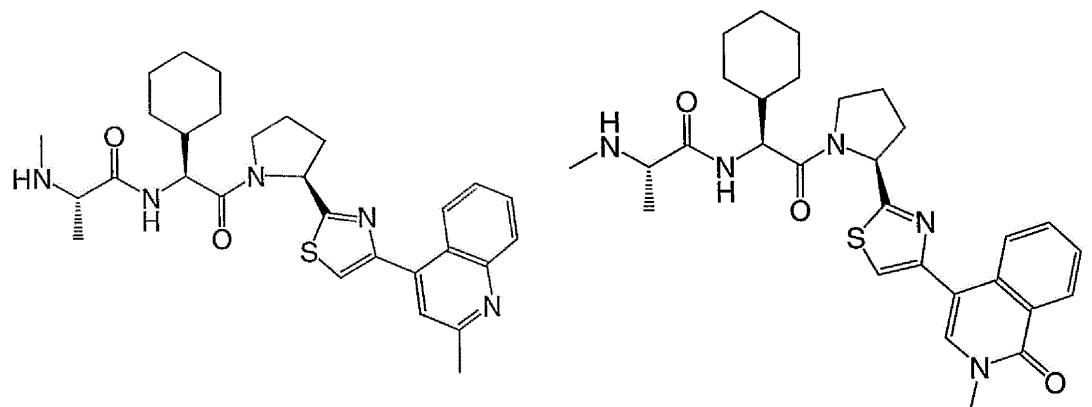
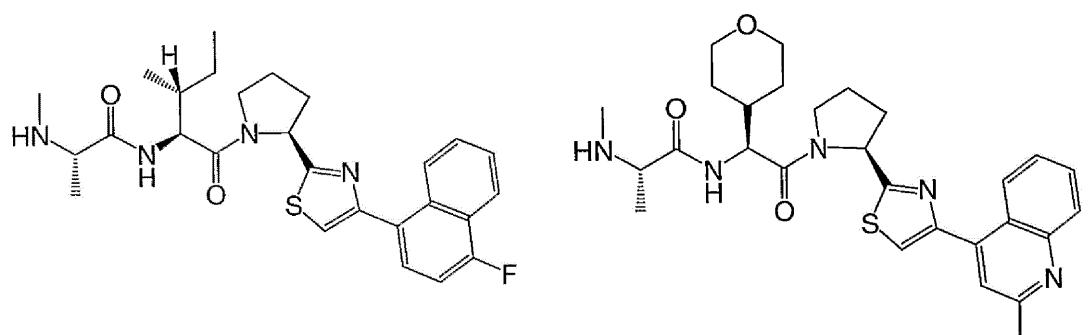
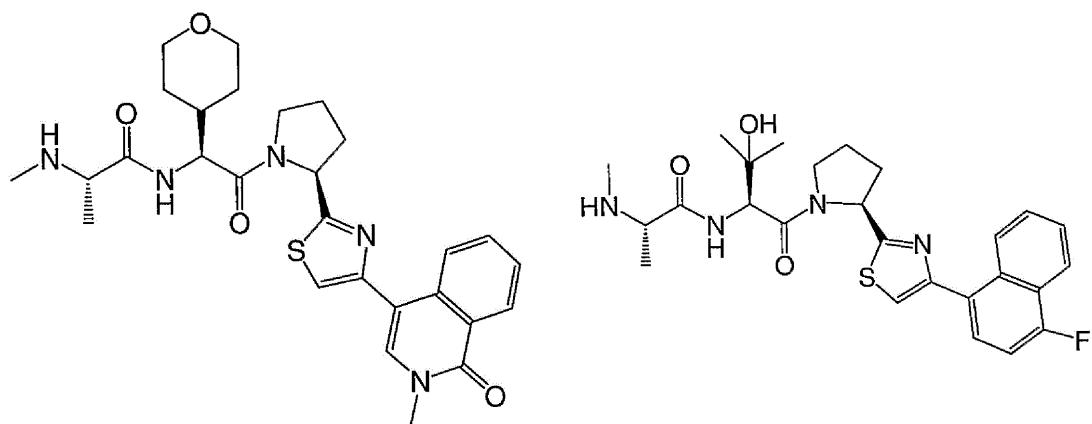
10

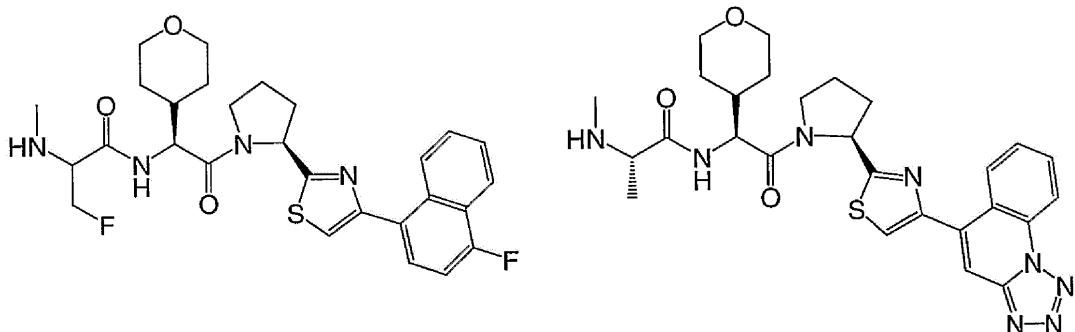


20

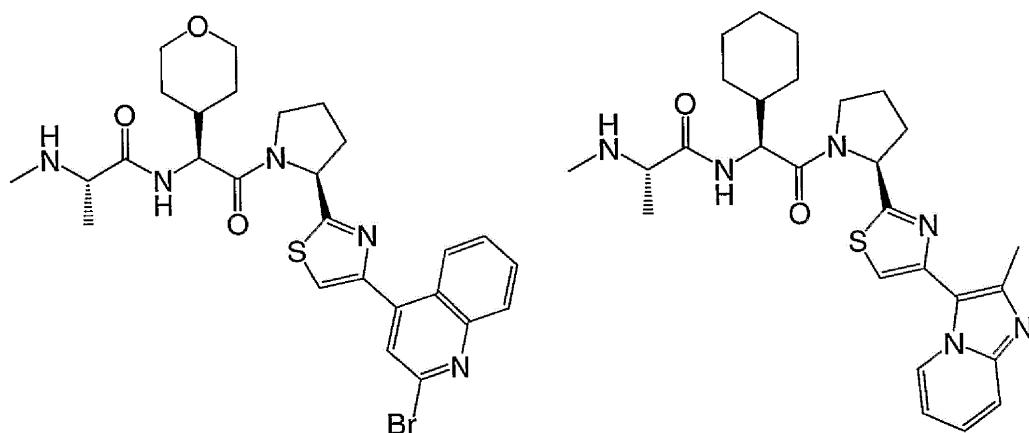


30

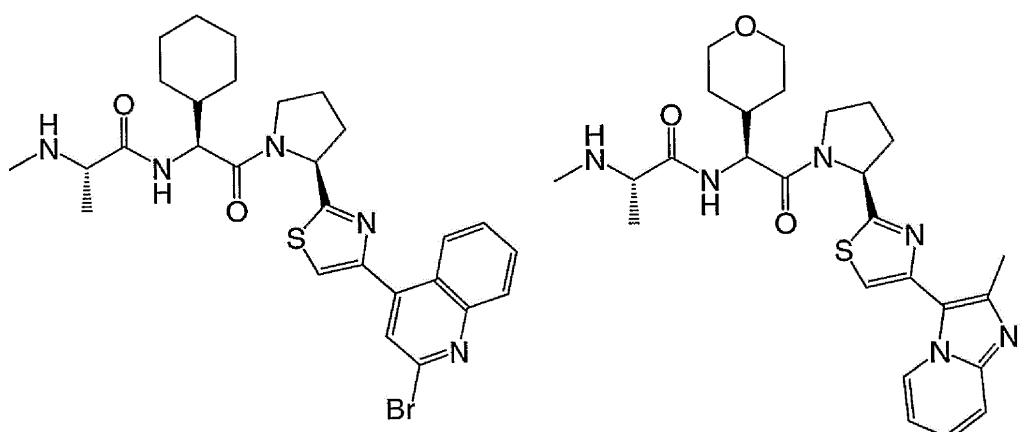




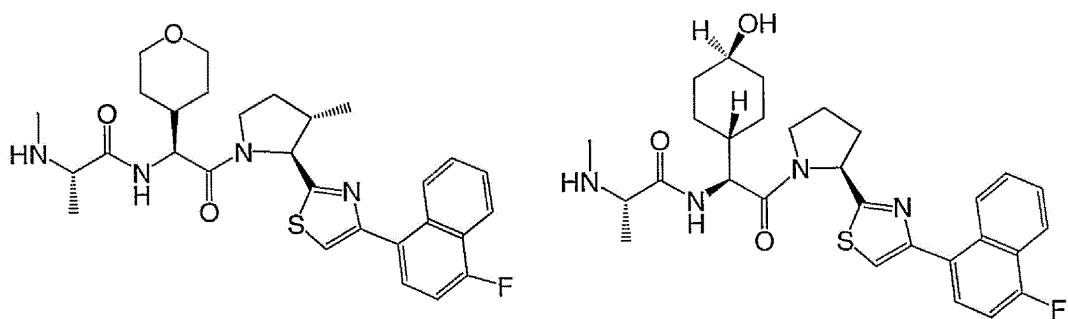
10



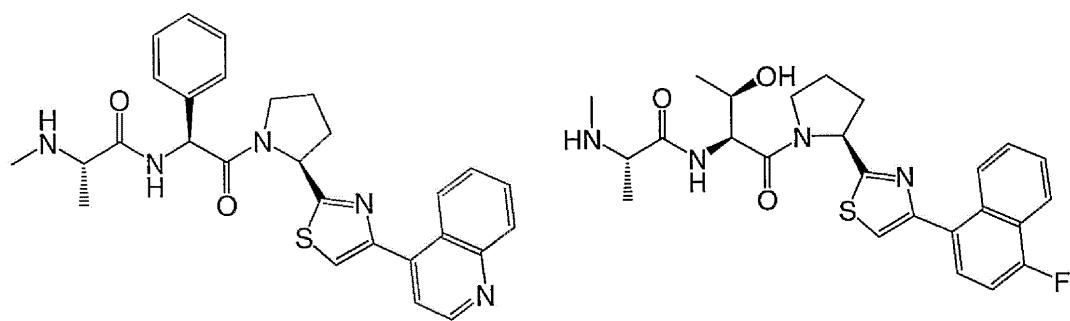
20



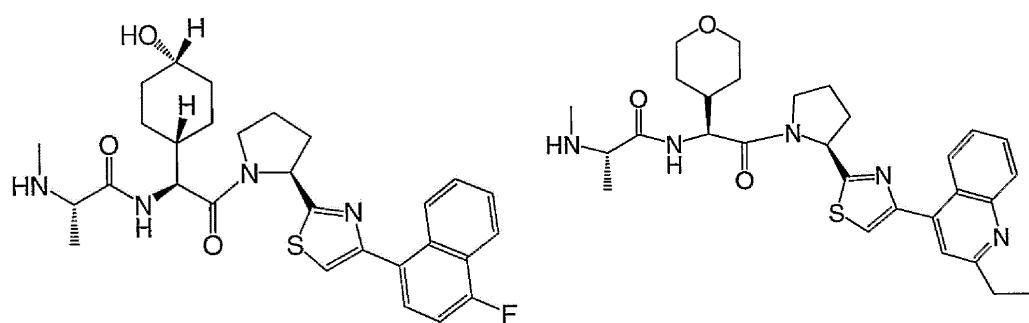
30



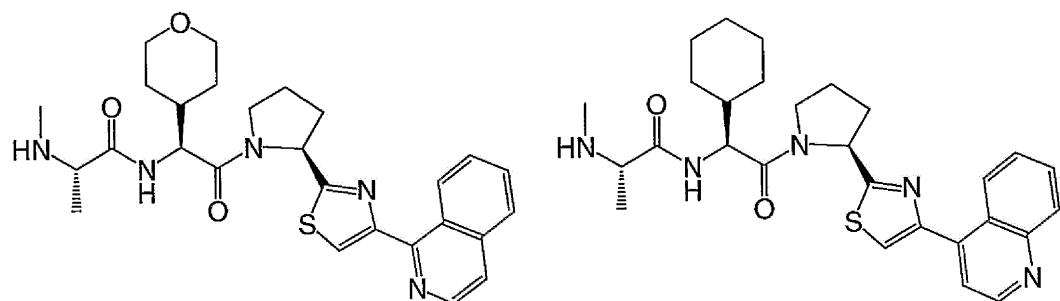
40



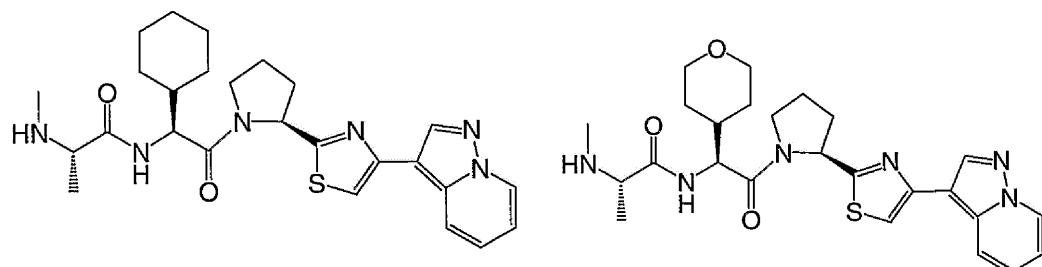
10



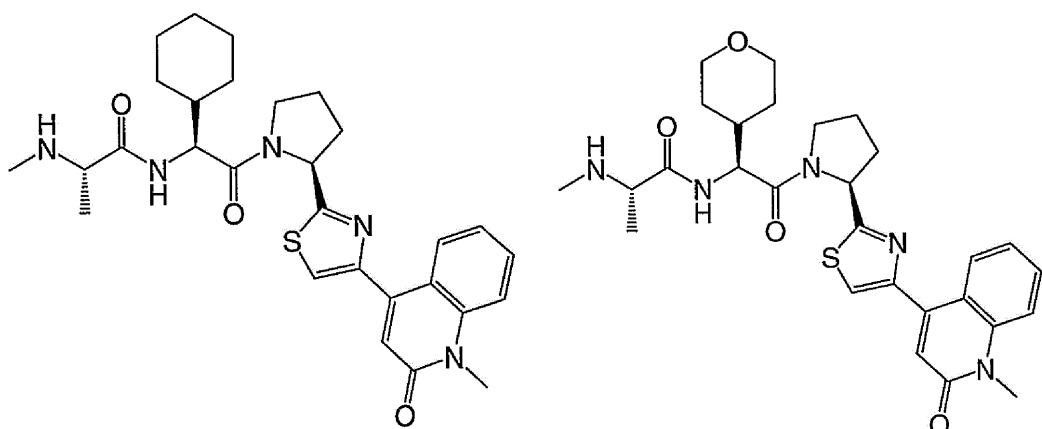
20

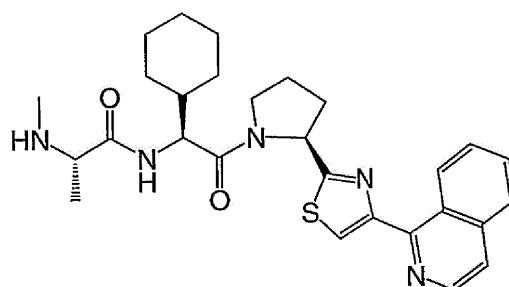
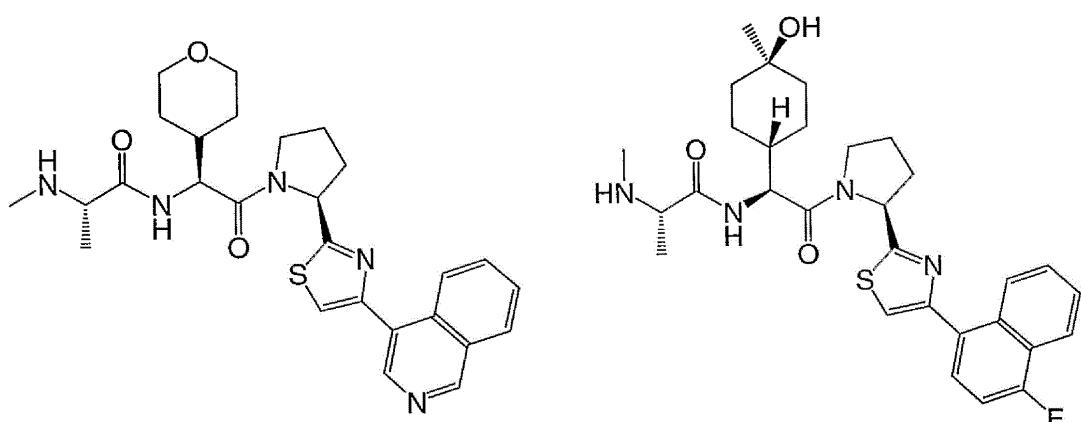
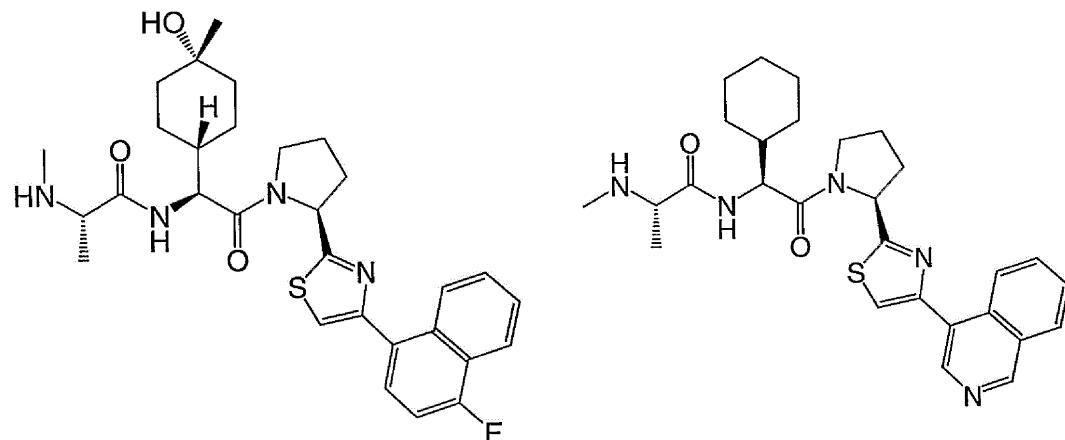


30



40





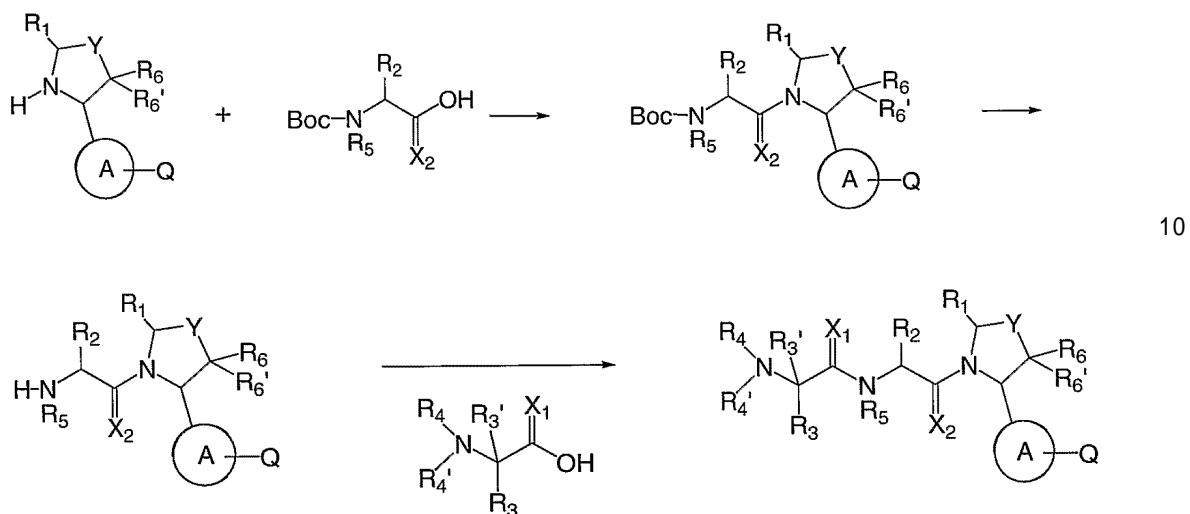
【0047】

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、次的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行い、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。

【化10】

スキーム1

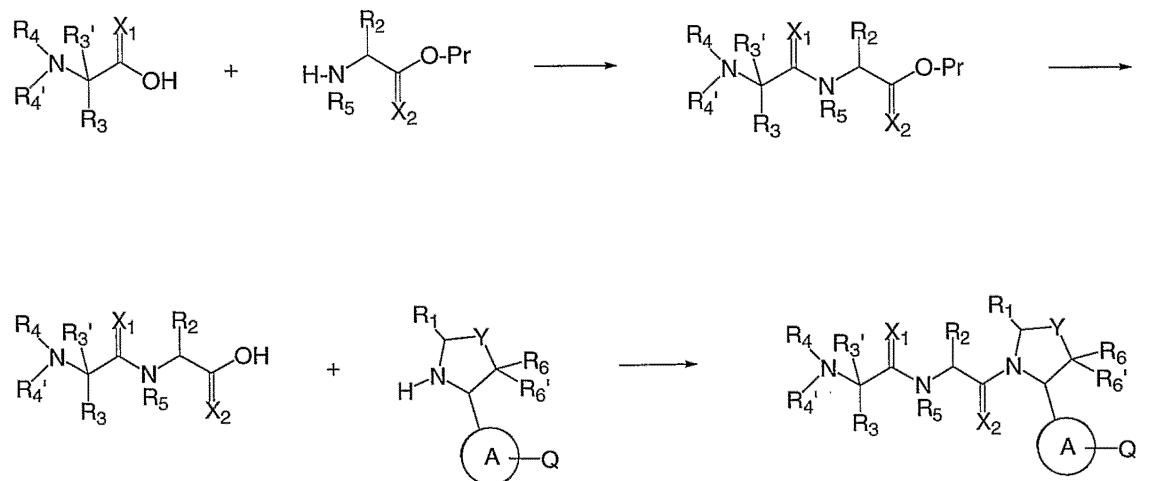


【0048】

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。

【化11】

スキーム2



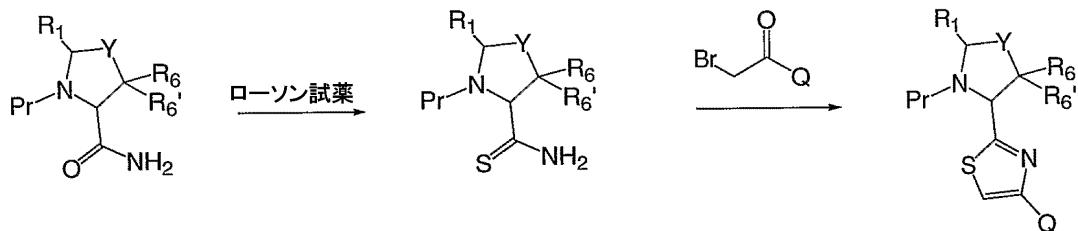
【0049】

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12】

スキーム3



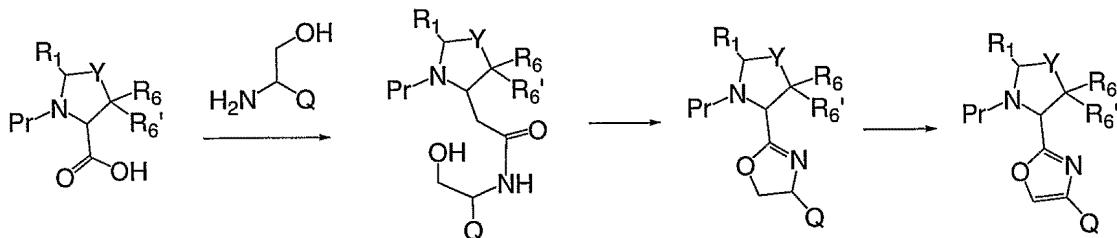
ここで、Q、Y、R₁、R₆及びR₆'はここで定義した通りであり、Prはアミン保護基である。窒素が、例えばBoc又はCbzで保護され(Pr)、アミド化されているプロリン類似体は、例えばWilliamsら(J. Org. Chem., 2001, 66:8463)に記載された手順に従い、ローソン(Lawesson's)試薬を使用し、対応するチオアミドに転換される。ついで、適切な臭化物を用いて、チアミドが環化され、例えばCiufoliniら(J. Org. Chem., 1997, 62: 3804)に記載されている手順を使用し、基Qで置換された所望のチアゾールが得られる。あるいは、本スキーム中の臭化物は、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に従い調製されうる。

【化13】

スキーム4



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うる官能基をQの代わりに含んでいてもよい。

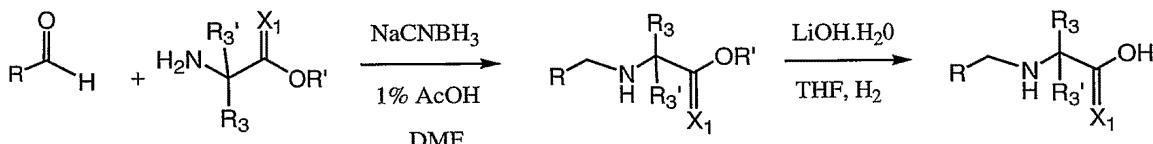
【0051】

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N-H₂-C₆H(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は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。

40

【化14】

スキーム5

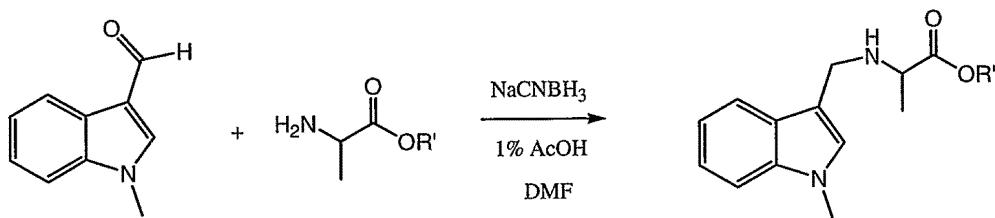


【0052】

特定の実施態様では、アラニンを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。

【化15】

スキーム6



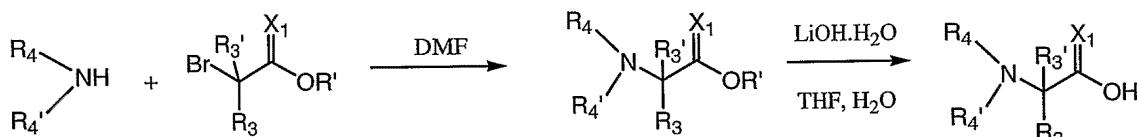
【0053】

あるいは、R₄ / R₄'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R₄又はR₄'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-C(=O)-OHは、スキーム7に従い、アミンR₄-NH₂又はR₄-NH-R₄'で置換される。

【化16】

スキーム7

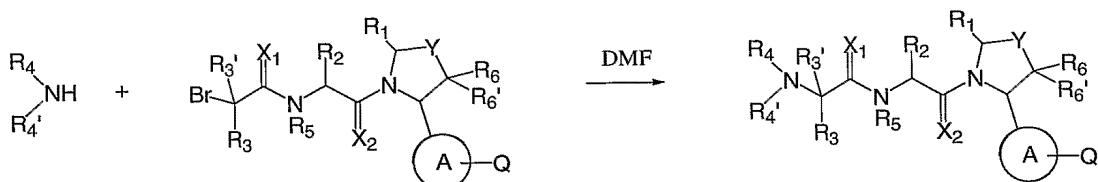


【0054】

あるいは、R₄又はR₄'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。

【化17】

スキーム8



【0055】

10

20

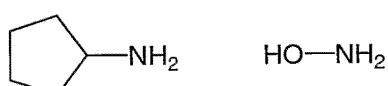
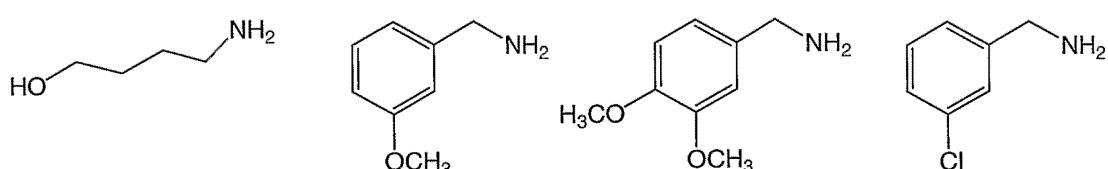
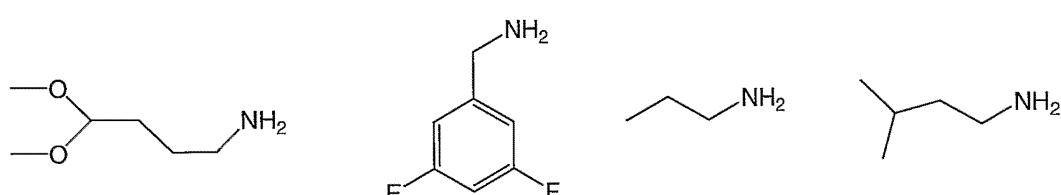
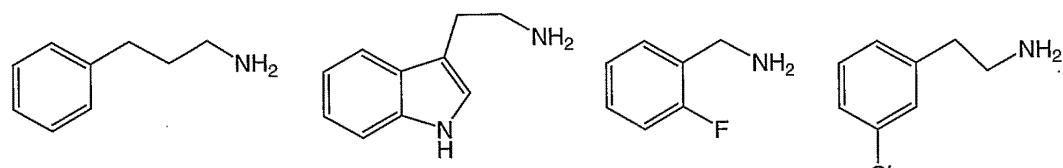
30

40

50

特定の実施態様では、2-ブロモプロピオン酸を、D M F 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カップリングする。

【化18】



【0056】

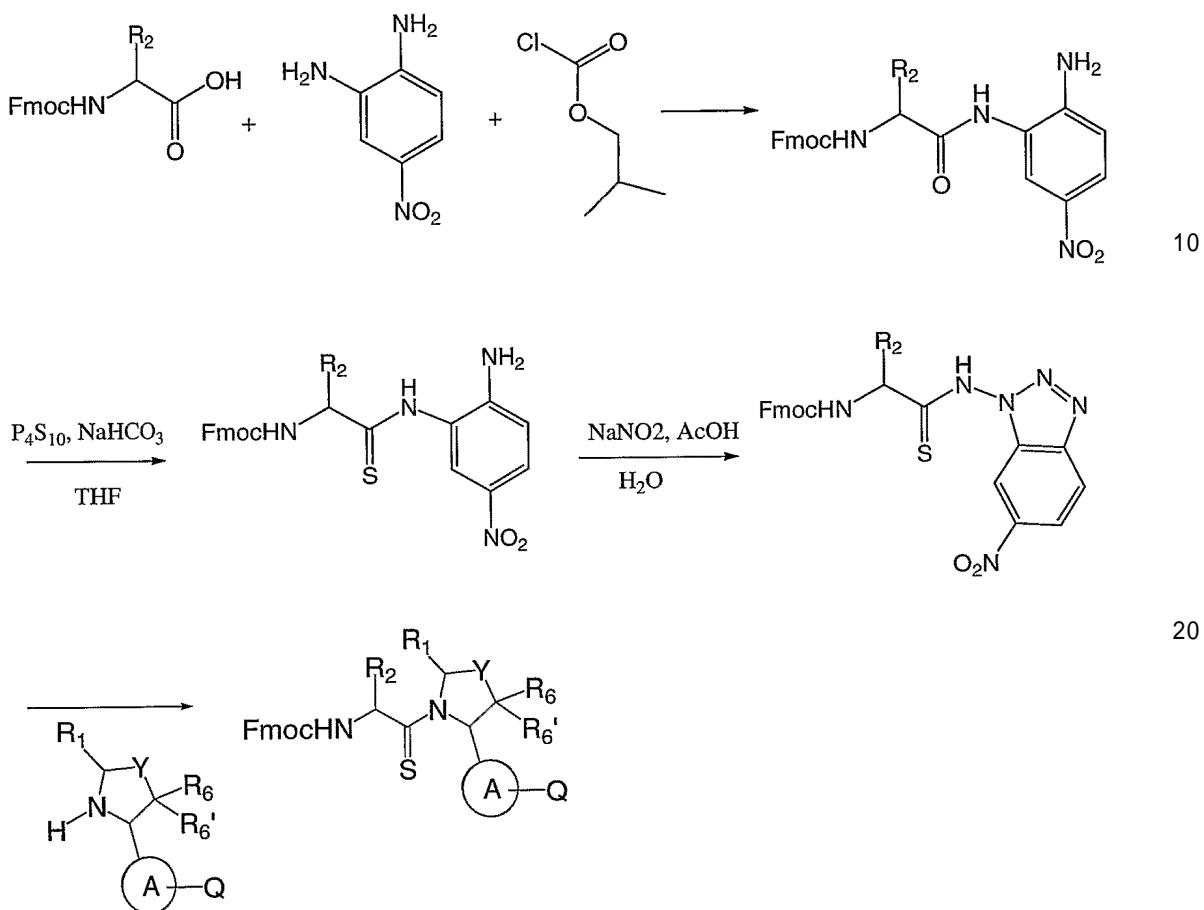
X_1 又は X_2 のいずれかが硫黄である本発明の化合物、すなわちチオアミドが組み込まれた化合物は、確立された有機化学技術に従い調製することができる。例えば、 X_2 が硫黄である化合物は、T H F に溶解したF m o c 保護アミノ酸残基類似体 $NH_2 - CH(R_2) - COOH$ から出発するスキーム9に従い、D I P E A の添加、続いてイソブチルクロロホルマートの添加を伴い、-25℃まで冷却することで調製可能である。10分後、ジアミン、4-ニトロベンゼン-1,2-ジアミンを添加し、反応混合物を-25℃で2時間、ついで室温で一晩攪拌し続ける。T H F を減圧吸引し、ついで、混合物を50%のE t O A c / 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。F m o c -アラニン誘導体、五硫化リン及び炭酸ナトリウムをT H F 中にて混合し、一晩攪拌する。溶液を濃縮し、80%のE t O A c / 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、H₂O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、D M F 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P I P / D M A 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、F m o c 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F m o c 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



【0057】

(有用性)

30

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、神経芽細胞種、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ラス大腸癌、食道癌、口唇癌、咽頭癌、下咽頭癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺臓様癌、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、膜癌、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、髓膜腫、髓芽腫、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)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(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、多発性骨髓腫、基底細胞腫、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜黑色腫、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、

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。

【0058】

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；(i i)DNA断片化剤、例えばブレオマイシン、(i i i)DNA架橋剤、例えばクロランブシリル、シスプラチン、シクロホスファミド又はナイトロジエンマスター；(i v)挿入剤、例えばアドリアマイシン(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；(v i)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；(v i i)トポイソメラーゼII毒素、例えばエトポシド(VP-16)又はテニボシド；(v i i i)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、ビンプラスチニン又はビンクリスチニン；(i x)キナーゼインヒビター、例えばフラボピリドール(flavopiridol)、スタウロスボリン、ST 571(CPG 57148B)又はUCN-01(7-ヒドロキシスタウロスボリン)；(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-OCH₃、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、ベツリニン酸及びその誘導体；(x i)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)；(x i i)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、タキソテール、及びマイトイシン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。

【0059】

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、例えば腫瘍壞死因子α(TNF-α)、腫瘍壞死因子β(TNF-β)、リンホトキシン-LT-β(リンホトキシン-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。

【0060】

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 I 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 (典型的には組織内で数ミリメートル) 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、全種類の放射体が本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用組成物又は医薬、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の酢酸バッファー中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効量は、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含みうる。

【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、局部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うる。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

10

20

30

40

50

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、次の実施例を参考することにより、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。ISCOクロマトグラフィーとは、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：シクロヘキシリグリシン；

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；

EDQ：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カート；

TEA：トリエチルアミン；

40

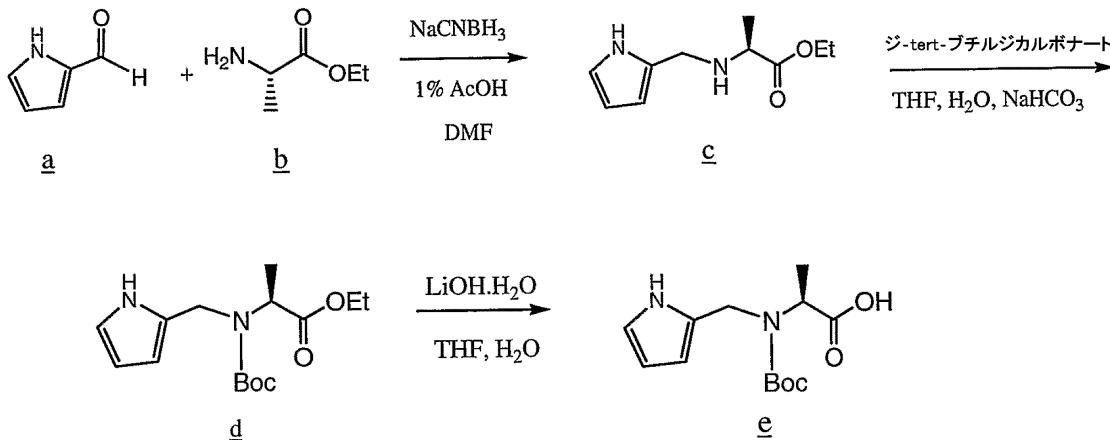
TFA：トリフルオロアセタート；

THF：テトラヒドロフラン。

【0067】

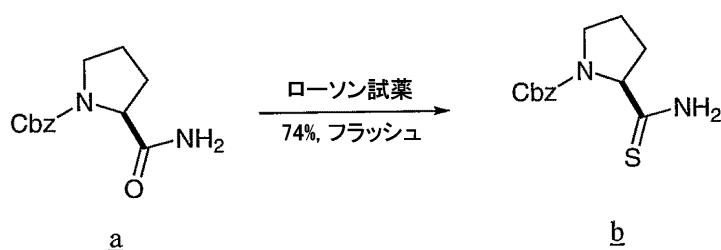
実施例 1 2-[tert-ブトキシカルボニル-(1H-ピロール-2-イルメチル)-アミノ]-プロピオン酸

【化20】



アラニンエチルエステル **b** (5 g、32.5 mmol)、ピロール-2-カルボキシアルデヒド **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、0.1NのNaOHで洗浄し、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、1NのNaOH、飽和NH₄Cl及びブラインで洗浄した。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 mol)、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。

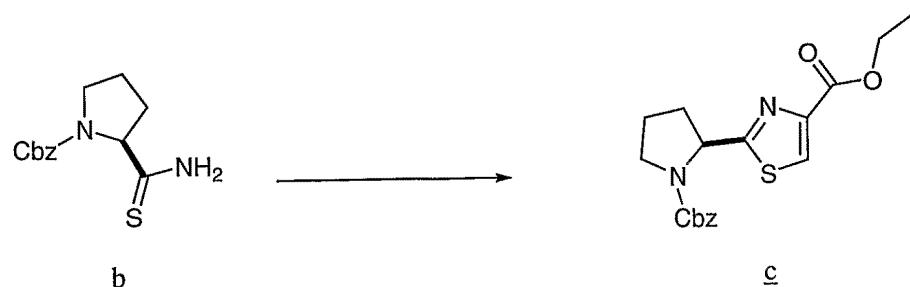
【0068】
実施例2 チアゾール置換ピロリジン
【化21】



Williams(Williams, D. Rら, M. J. Org. Chem. 2001, 66, 8463)の一般的手順に従い、N-Cbz-プロリンアミド **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、無色の固体として393 mg(74%)の化合物 **b**を得た。

【0069】

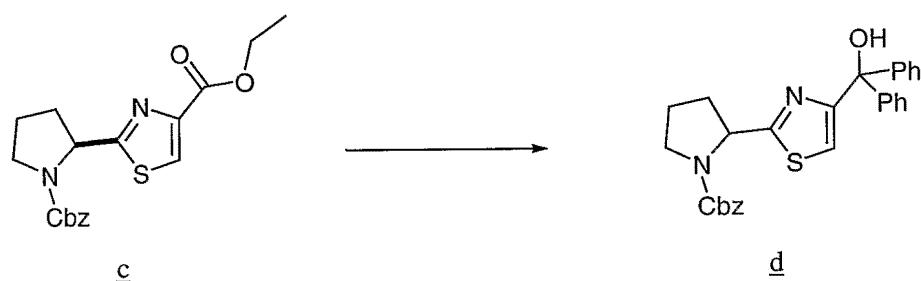
【化 2 2】



Ciufolini (Ciufolini, M. Aら, 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 °C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(SiO₂、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、無色の固体として、393 mg (74%)のチアゾール cを得た。

(0070)

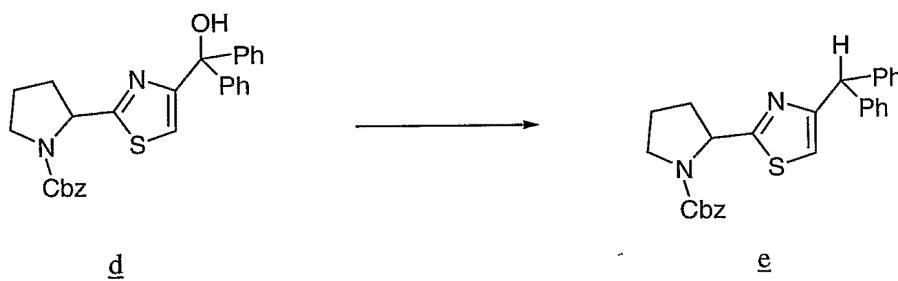
【化 2 3】



フェニルマグネシウムプロミド(THFにおける1.0M溶液を2.1mL、2.1mmol)を、5分以上かけて、THF(5mL)にエステルc(360mg、1.0mmol)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、その時点ではNH₄Cl飽和水溶液(50mL)に注いだ。水性層を50%の酢酸エチル-ヘキサン(3×10mL)で抽出した。組合せた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、勾配溶離、30-40%の酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、無色の固体として404mg(84%)のチアゾールdを得た。

(0 0 7 1)

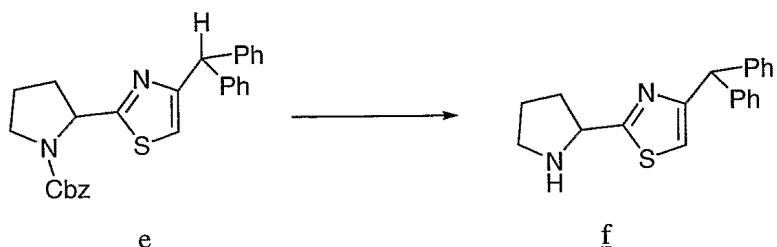
【化 2 4】



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(SiO₂、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。

〔 0 0 7 2 〕

【化25】



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 μ L、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1N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1Nの NaOH (2 × 5 mL)で洗浄した。組合せた水性層を CH_2Cl_2 (2 × 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、無色の固体として122 mg(61%)のアミンfを得た。

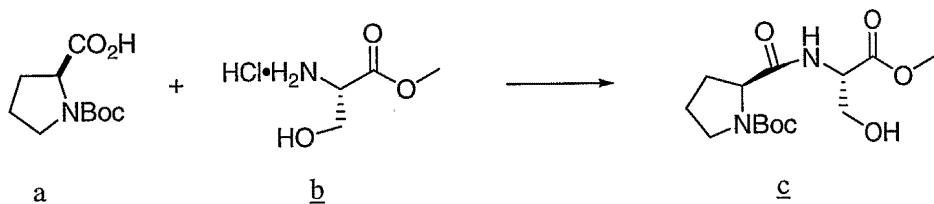
【0073】

実施例3 オキサゾール置換ピロリジン

【化26】

10

20

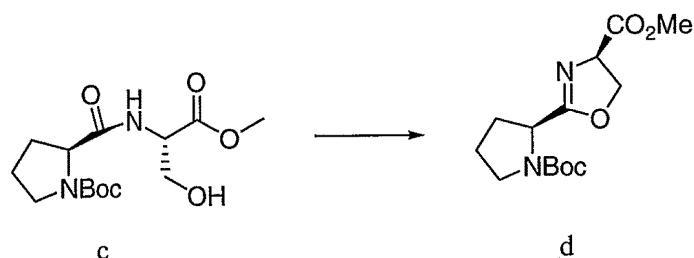


N-Boc-2-プロリン a(5.35 g、24.9 mmol)、 セリンメチルエステルヒドロクロリド b(3.50 g、22.5 mmol)、 EDC (4.76 g、24.85 mmol)、 DIPPEA (4.0 mL、22.5 mmol)及び CH_2Cl_2 (90 mL)の混合物を一晩保持した。混合物を CH_2Cl_2 (200 mL)で希釈し、1Nの HCl (3 × 100 mL)、0.1Nの NaOH (3 × 100 mL)及びブライン(1 × 100 mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、無色の泡状体として5.2 g(73%)のジペプチドcを得た。

30

【0074】

【化27】



40

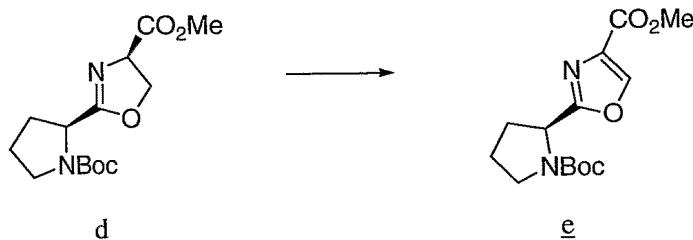
ジペプチドc(4.57 g、14.4 mmol)と THF (100 mL)の冷(0)溶液に、30分以上かけて、3回に分けてバージェス試薬(Pihko, P. M.; Koskinen, A. M. P.; Nissinen, M. J.; Rissanen, K. J. *Org. Chem.* 1999, 64, 652、及びその点での参考文献)(3.77 g、15.8 mmol)を添加した。冷浴を取り除き、溶液を放置して室温に到達せしめ、ついで、還流にて1時間加熱した。室温まで冷却した後、 THF を減圧下で除去し、残渣を EtOAc (200 mL)と NH_4Cl 飽和水溶液(200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

50

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。残渣をフラッショ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、無色の固体として 2.94 g (68%)の化合物 d を得た。

【0075】

【化28】



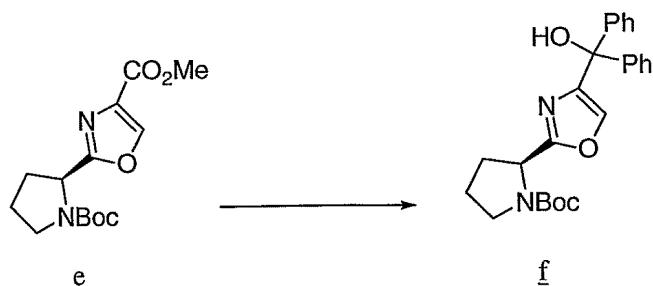
10

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アミン (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。残渣をフラッショ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、無色の固体として 1.1 g (38%)のオキサゾール e を得た。

20

【0076】

【化29】



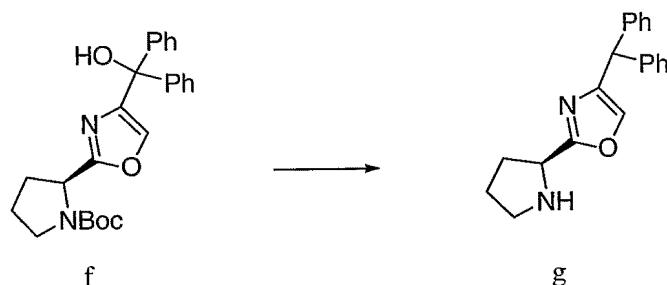
30

フェニルマグネシウムプロミド(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。残渣をフラッショ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、無色の固体として 443 mg (52%)のオキサゾール f を得た。

40

【0077】

【化30】



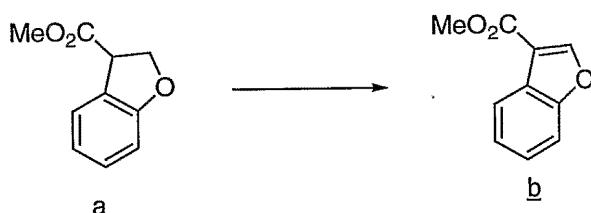
トリエチルシラン(20 μ L)とTFA(1 mL)をアルコールf(50 mg、0.1 mmol)とCH₂Cl₂(1 mL)の溶液に連続的に添加した。得られた溶液を室温で1時間放置した。溶媒を蒸発させ、残渣を、EtOAc(200 mL)と1NのNaOH(20 mL)の間で分配した。有機相を1NのNaOH(2×20 mL)で洗浄した。組合せた水性相をEtOAc(1×20 mL)で抽出し、組合せた有機相をブライン(1×20 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、残余のトリエチルシランで汚染された無色の油としてアミンgを得た。この物質を、次のカップリングで直接使用した。

【0078】

実施例4 メチルケトン類の合成

【化31】

10

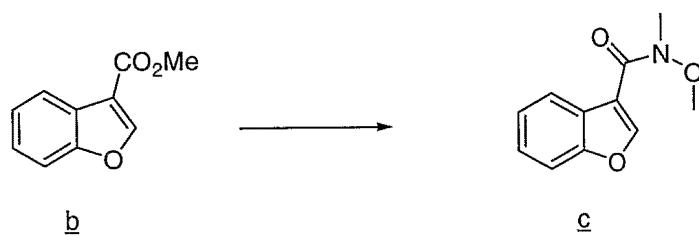


ジヒドロベンゾフランa(Davies, H. M. L.; Grazini, M. V. A.; Aouad, E. Org. Lett. 2001, 3, 1475)(160 mg、0.9 mmol)、DDQ(300 mg)及びCH₂Cl₂(11 mL)の混合物を、室温で2日保持した。溶液を50%の酢酸エチル-ヘキサンで希釈し、0.5NのNaOH(3×10 mL)、ブライン(1×10 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、150 mg(93%)のベンゾフランbを得た。

【0079】

【化32】

30



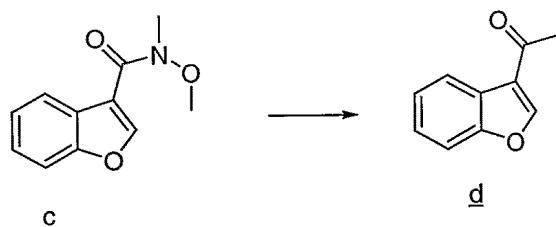
40

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℃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℃まで温め、ついで、50 mLのNH₄Cl飽和水溶液に注いだ。水性相をEtOAc(3×20 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577 mg(85%)のアミドcを得た。

【0080】

50

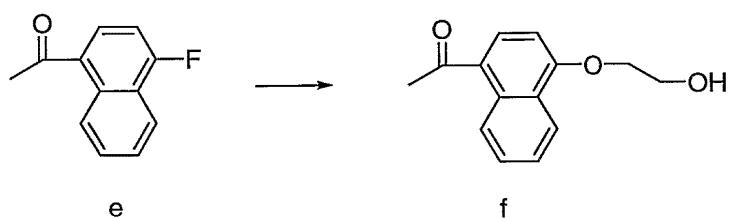
【化33】



アミドc(660mg、3.22mmol)とTHF(6mL)の溶液に、MeMgBr(THF中3.0M溶液を3mL、9mmol)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、この時点では沈殿物が形成された。混合物を100mLのNH₄C1飽和水溶液に注いだ。水性相をEtOAc(3×50mL)で抽出し、組合せた有機相をブライン(1×50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、無色の油として460mg(89%)のケトンdを得た。

【0081】

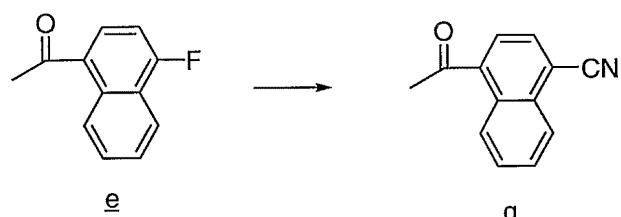
【化34】



カリウム-tert-ブトキシド(2.2g、17.5mmol)、フルオロケトンe(3.0g、15.9mmol)及びエチレングリコール(30mL)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500mLのNH₄C1飽和水溶液に注いだ。水性相をEt₂O(3×150mL)で抽出し、組合せた有機相を水(3×150mL)、ブライン(1×50mL)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、120gのシリカカラム、10-60%のEtOAc-ヘキサン)にかけ、無色の固体として2.23g(61%)のヒドロキシエーテルfを得た。

【0082】

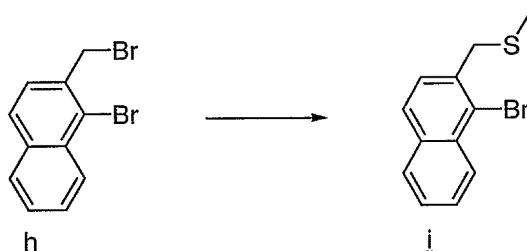
【化35】



シアノ化カリウム(6.9g、106mmol)、フルオロケトンe(2.0g、10.6mmol)及びDMSO(20mL)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500mLの1NのNaOHに注いだ。水性相をEt₂O(3×150mL)で抽出し、組合せた有機相を、水(3×150mL)、ブライン(1×50mL)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、120gのシリカカラム、0-20%のEtOAc-ヘキサン)にかけ、黄色の固体として1.15g(55%)のニトリルgを得た。

【0083】

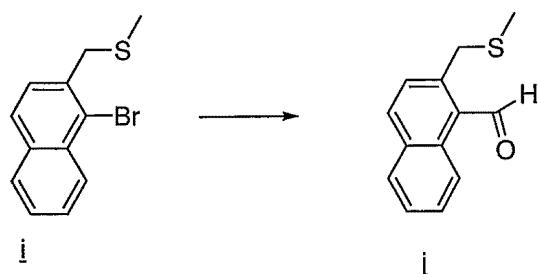
【化36】



ジブロミド **h** (2.33 g, 7.78 mmol)、NaSMc (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1NのNaOHに注ぎ、EtOAc (3 × 50 mL)で抽出した。組合せた有機相を、1N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】

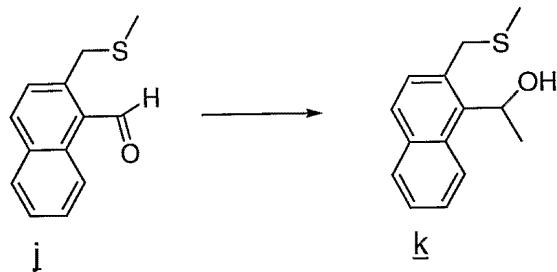
【化37】



臭化物 **i** (500 mg, 1.87 mmol)とTHF (15 mL)の-78℃溶液に、5分以上かけて、sec-BuLi (シクロヘキサンにおける1.4M溶液を1.6 mL、2.25 mmol)を添加した。-78℃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℃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)にかけ、透明の油として260 mg (64%)のアルデヒド **j**を得た。

【0085】

【化38】



アルデヒド **j** (400 mg, 1.86 mmol)とTHF (5 mL)の溶液に、0℃で、MgCl (THF中3.0M溶液を0.9 mL、2.8 mmol)を添加した。溶液を0℃で30分保持し、ついで放置して、20℃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

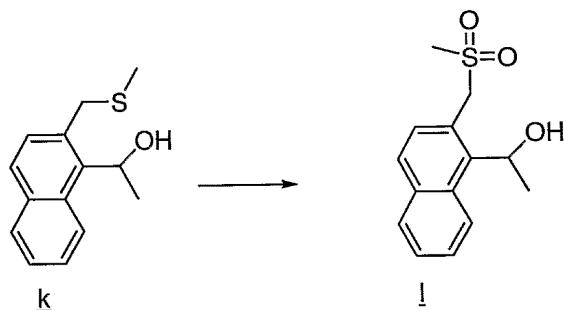
20

30

40

50

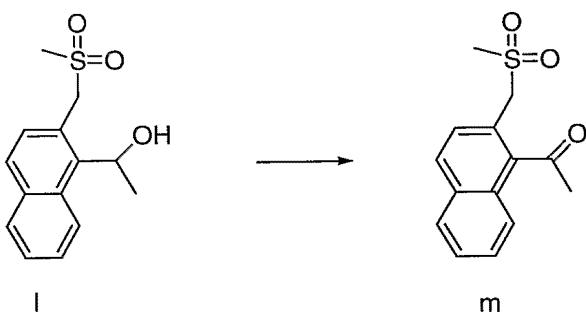
【化39】



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(ISC、12 g のシリカカラム、0-50% の EtOAc -ヘキサン)にかけたところ、無色の固体として、380 mg (69%) のケトン **m** を得た。

【0088】

【化41】

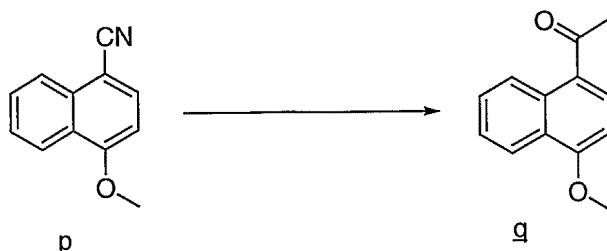


塩化チオニル(26 mL、365 mmol)を、2-メトキシ-1-ナフト酸 **n** (4.5 g、22.3 mmol)とトルエン(45 mL)の混合物に添加した。得られた混合物を、75で3時間加熱した。減圧下で溶媒を蒸発させ、中間酸塩化物を高真空中で1時間乾燥させた。THF(50 mL)に溶解させ、 N_2 下、0まで冷却した。ジメチル亜鉛(ヘプタンにおける 1.0 M 溶液を 45 mL、44.6 mmol)を 15 分以上かけて添加した。反応混合物を 0 で 5 分維持し、放置して室温まで温めた。反応を飽和した NH_4Cl 50

(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、白色の固体として 1.96 g (44%) のケトン oを得た。

【0089】

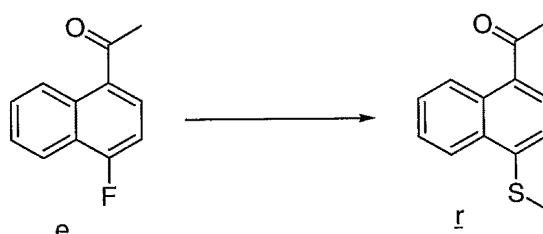
【化42】



Caldwell (Ichinose, N.; Mizuno, K.; Otsuji, Y.; Caldwell, R.A.; Helms, A.M. J. Org. Chem. 1998, 63, 3176-84) の一般的な手順に従い、THF (20 mL) に CH₃MgC_l 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。

【0090】

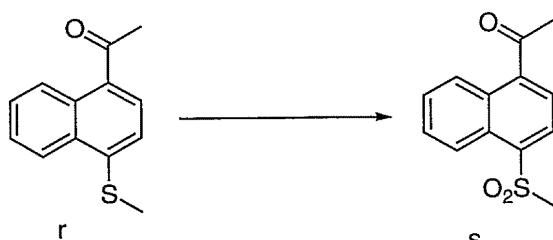
【化43】



Boswell (Boswell, E.G.; Licause, J.F. J. Org. Chem. 1995, 60, 6592-94) の一般的な手順に従い、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、淡黄色の固体として 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】



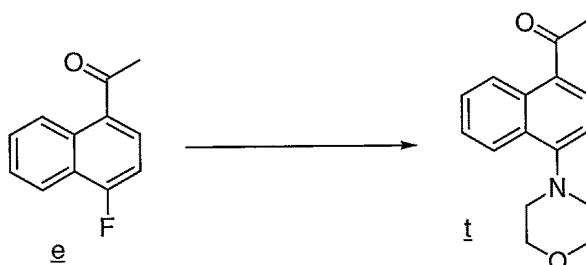
Trost (Trost, B.M.; Curran, D.P. Tetrahedron Lett. 1981, 22, 1287-90) の一般的な手順に従い、メタノール (50 mL) に硫化物 r (2.3 g、10.6 mmol) が入った冷(

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(オキソン、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、CH₂Cl₂(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(MgSO₄)、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、白色の固体として2.32 g(88%)のスルホン^sを得た。

【0092】

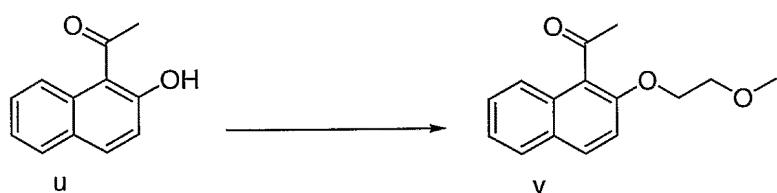
【化45】



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)、K₂CO₃(5.21 g、37.8 mmol)、DMSO(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、CH₂Cl₂(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(MgSO₄)、濾過し、真空で濃縮し、粗生成物を得た。それを水と共に粉碎し、濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、黄色の固体として6.40 g(99%)のモルホリニルケトン^tを得た。

【0093】

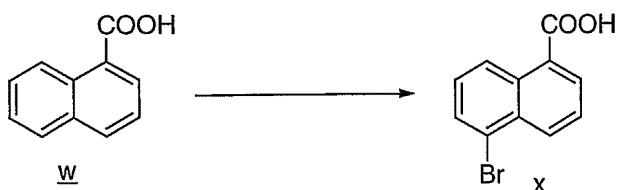
【化46】



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K₂CO₃(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、プロモエチルメチルエーテル(3.8 mL、39.5 mmol)及び触媒K^I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(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 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。

【0094】

【化47】

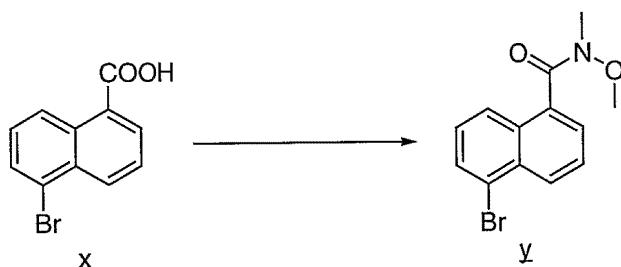


Short(Short, W.F.; Wang, H. J. Chem. Soc. 1950, 991-4)の一般的手順に従い、還流冷却器、滴下漏斗及びNaOH水溶液トラップを具備する三つ口丸底フラスコに、1-ナ

フト工酸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、黄色の固体物が沈殿)、ついで室温で24時間攪拌した。混合物を氷水に注いだ。固体物を濾過し、水で洗浄し、酢酸(250 mL)から結晶化させ、白色の固体物として8.9 g(61%)のブロモ酸(bromo acid)Xを得た。

【0095】

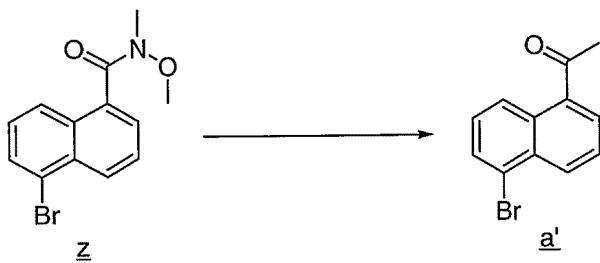
【化48】



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DIPSEA(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、CH₂Cl₂(2×200 mL)で抽出した。組合せた有機層を、0.5NのHCl水、0.5NのNaOH水で洗浄し、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 120 gカラム(2-10%の酢酸エチル-CH₂Cl₂)により精製し、油として4.6 g(65%)のアミドYを得た。

【0096】

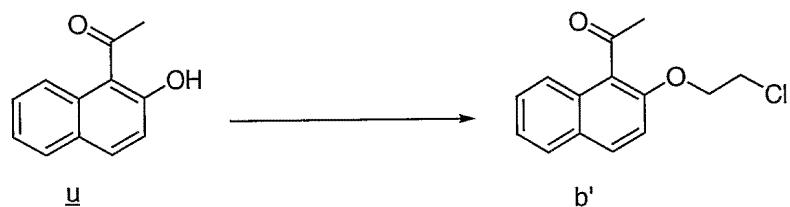
【化49】



塩化メチルマグネシウム(THF中3M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ൻで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空で濃縮し、黄色固体物として1.9 g(90%)のケトンa'を得た。

【0097】

【化50】



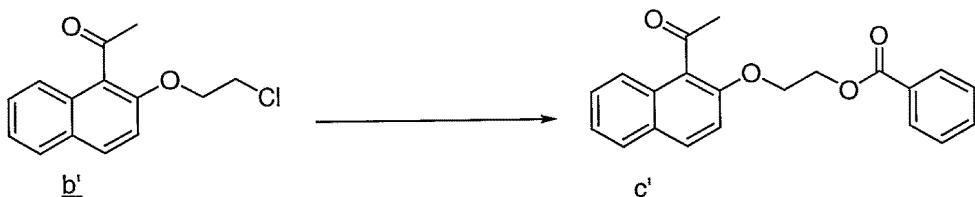
DMF(70 mL)に、2'-ヒドロキシ-1'-アセトナフトンu(5.0 g、26.9 mm

50

0.1)、 K_2CO_3 (7.41 g、53.7 mmol)、及び1-プロモ-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、淡黄色固体として1.6 g(24%)のクロロエトキシケトンb'を得た。

【0098】

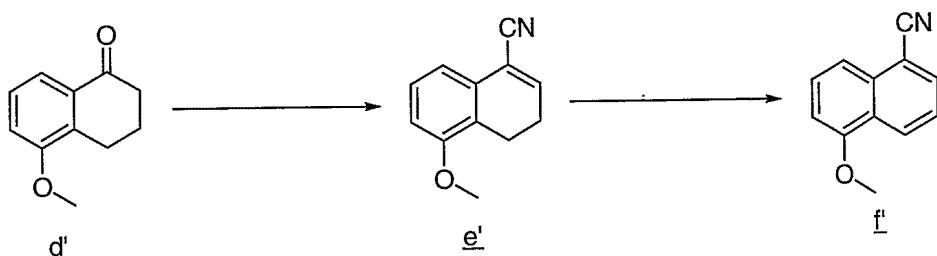
【化51】



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。

【0099】

【化52】

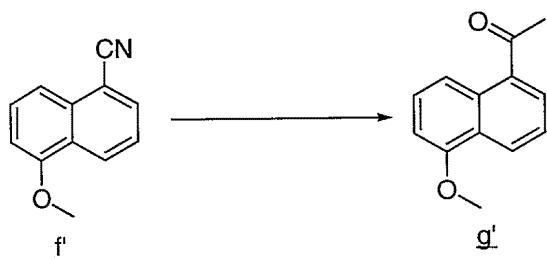


Oda(Oda, M.; Yamamuro, A.; Watabe, T. Chem. Lett. 1979, 1427-30)の一般的手順に従い、トリメチルシリルシアニド(4.5 mL、34.1 mmol)を、トルエン(12 mL)に5-メトキシ-1-テトラロンd'(5.0 g、28.4 mmol)、触媒 ZnI_2 の混合物が入ったものにゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で24時間攪拌した。ピリジン(40 mL)と $POCl_3$ (8.0 mL、85.2 mmol)を添加し、混合物を8時間加熱して還流させた。冷却された暗色溶液を、攪拌しつつ氷水(300 mL)及び濃 HCl (10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

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、黄色固体として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】

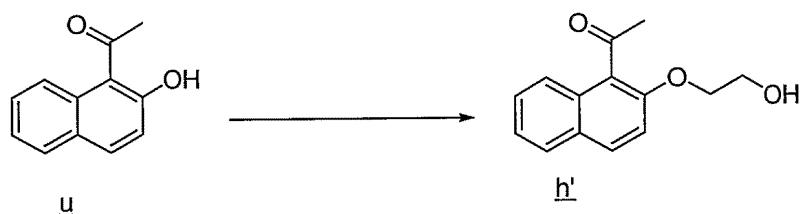
【化53】



pをqに転換させる一般的手順に従い、ニトリル f' (2.20 g、12.0 mmol) から、褐色の油として 1.64 g (68%) のケトン g' を得た。 10

【0101】

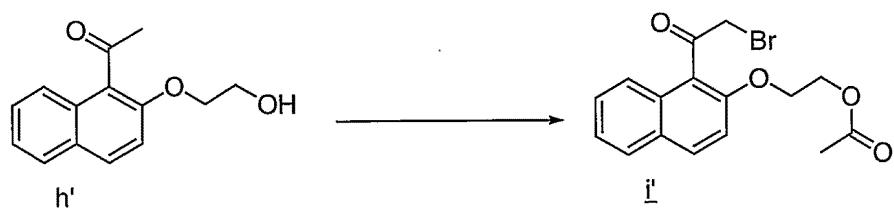
【化54】



(2-クロロエトキシ)トリメチルシラン (8.70 mL、53.8 mmol) を、DMSO (6.0 mL) 及び水 (2.0 mL) に、2'-ヒドロキシ-1'-アセトナフトン u (5.0 g、26.9 mmol)、KOH (3.0 g、53.8 mmol) の混合物が入ったものに添加した。得られた混合物を 80 °C で 24 時間加熱した。混合物を水 (400 mL) 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、褐色固体として 5.21 g (84%) のヒドロキシケトン h' を得た。 20

【0102】

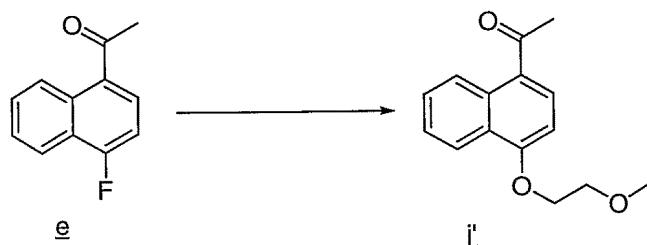
【化55】



臭素 (610 μl、11.9 mmol) を、CH₂Cl₂ (30 mL) と AcOH (8.0 mL) に、ヒドロキシケトン h' (2.50 g、10.9 mmol) 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 (5 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (50 mL) で希釈した。層を分離させ、水性層を 50 mL 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 0.5 N 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 3.70 g (96%) のブロモケトン i' を得た。 30

【0103】

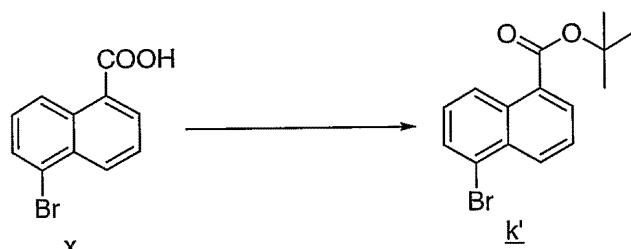
【化56】



10
T H F (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。T H F (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、高真空中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57】



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°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58】



Tagatの一般的手順に従い、無水T H F (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°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、T H F (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°で30分攪拌した後、NH₄Cl飽和水溶液を使用し、反応を-78°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、真空で濃縮した。粗物質をセライトに吸着させ

10

20

30

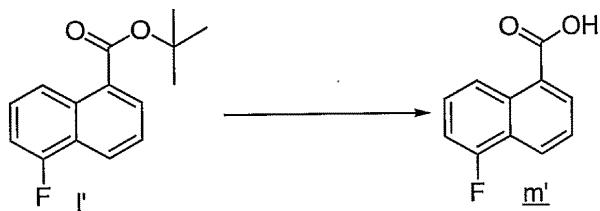
40

50

、 I S C O C o m b i F l a s h 4 0 g カラム(2-20%のE t O A c-ヘキサン)により精製して、無色の液体として0.57g(52%)のフルオロ化合物l'を得た。

【0106】

【化59】

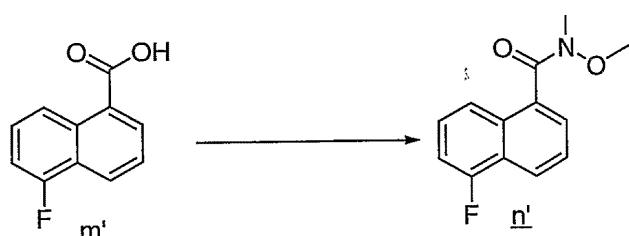


10

トリフルオロ酢酸(3.85mL、50mmol)を、C H₂ C l₂(50mL)にフルオロ化合物l'(1.23g、5.0mmol)が入った攪拌溶液に、室温で添加した。攪拌3時間後、溶液を真空で濃縮し、油として0.95g(100%)のフルオロ酸m'を得、これを処理した。

【0107】

【化60】



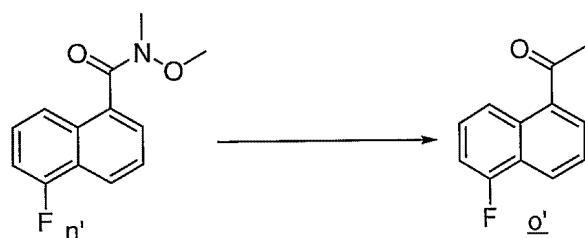
20

D M F(12mL)に、フルオロ酸m'(820mg、4.3mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシリルアミンヒドロクロリド(420mg、4.3mmol)、E D C(825mg、4.3mmol)、及びD I P E A(750μl、4.3mmol)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E t O A c(50mL)で希釈し、10%のクエン酸、0.5NのN a O Hで洗浄し、乾燥させ(M g S O₄)、濾過し、セライトに吸着させ、I S C O C o m b i F l a s h 12g カラム(2-10%のE t O A c-ヘキサン)により精製して、油として0.48g(48%)のフルオロアミドn'を得た。

30

【0108】

【化61】

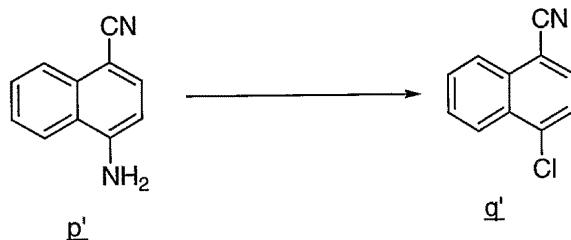


40

0で、T H Fにフルオロアミドn'(1.07g、4.6mmol)が入った溶液に、C H₃ M g C lの溶液(T H Fにおける3M溶液を4.6mL、13.8mmol)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A c O H水(10mL)でクエンチし、水(50mL)、E t O A c(50mL)で希釈し、分離した。水性層をE t O A c(50mL)で抽出した。組合せたE t O A c層を乾燥させ(M g S O₄)、濾過し、濃縮し、油として0.77g(89%)のフルオロケトンo'を得た。

【0109】

【化62】

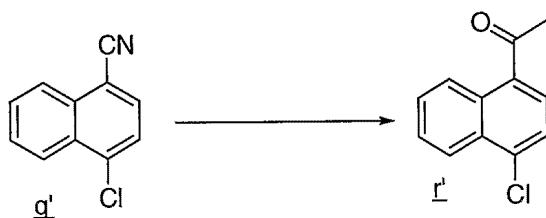


Coudret(Hortholary, C.; Coudret, C. J. Org. Chem. 2003, 68, 2167-74)の一般的手順に従い、0℃で、濃HCl(50mL)に4-アミノ-1-ナフタレンカルボニトリル p' (5.0g、29.7mmol)が入った溶液に、亜硝酸ナトリウム(3.07g、44.5mmol)を注意深く添加した。混合物を0℃で1時間攪拌し、ついで付加的な漏斗に移し、水(150mL)にCuCl(5.3g、53.5mmol)が入った氷冷溶液に滴下して加えた。添加後、CH₂Cl₂(80mL)を反応混合物に添加した。得られた混合物を放置して室温まで温め、4時間攪拌した。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

10

【0110】

【化63】

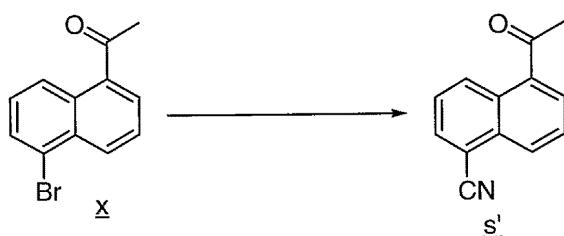


pをqに転換させる一般的手順に従い、クロロ化合物 q' (2.63g、14.1mmol)から、黄色の液体として2.1g(74%)のクロロケトン r'を得た。

30

【0111】

【化64】

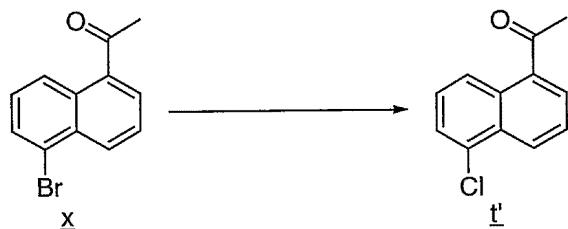


Hallberg(Alterman, M.; Hallberg, A. J. Org. Chem. 2000, 68, 7984-89)の手順に従い、プロモケトン x (1.40g、5.62mmol)、Zn(CN)₂ (790mg、6.74mmol)、Pd(PPh₃)₄ (216mg、0.19mmol)及びDMF(8mL)の混合物を、密封された肉厚チューブのマイクロ波反応器(Emry's Optimizer)中で180℃にて5分加熱した。冷却後、水(30mL)で希釈し、EtOAc(50mL)で抽出し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、セライトに吸着させ、ISCO CombiFlash 40gカラ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

40

【0112】

【化65】



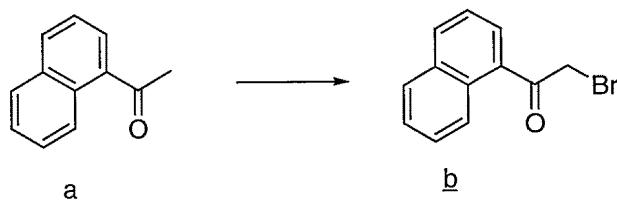
Leadbeater (Arvela, R.; Leadbeater, N.E. *SynLett.* 2003, 8, 1145-48) の手順に従い 10
、プロモケトン x (100 mg、0.40 mmol)、NiCl₂ (103 mg、0.80 mmol) 及び DMF (2 mL) の混合物を、密封された肉厚チューブのマイクロ波反応器 (Emry's Optimizer) 中で 200 °C にて 8 分加熱した。冷却後、水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL) で抽出し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、セライトに吸着させ、ISCO CombiFlash 40 g 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体物として 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66】

10

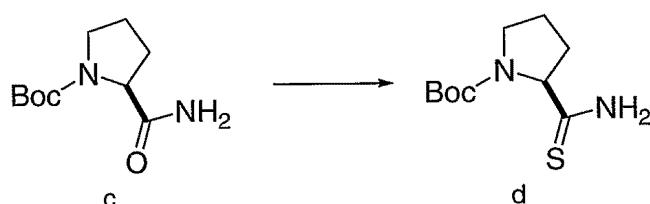


臭素 (260 μl、5.07 mmol) を、CH₂Cl₂ (10 mL) にケトン a (784 mg、4.6 mmol) が入った溶液に、20 分以上かけて添加した。溶液を室温で 1 時間保持し、ついで、10% の Na₂S₂O₃ 水 (10 mL) でクエンチし、20 分激しく攪拌した。層を分離させ、有機相を NaHCO₃ 飽和水溶液 (1 × 10 mL)、ブライン (1 × 10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、黄色の油として 1.15 g のプロモケトン b を得た。¹H NMR による分析は、70 : 15 : 15 の生成物 : 出発ケトン : 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

【0114】

【化67】

30

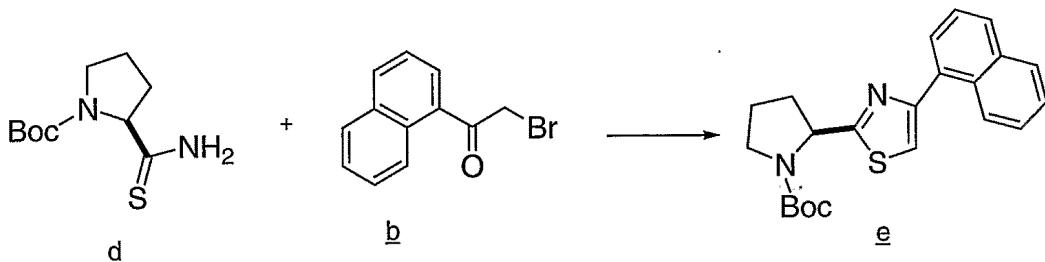


40

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、無色の固体物として 7.6 g (84%) のチオアミド d を得た。

【0115】

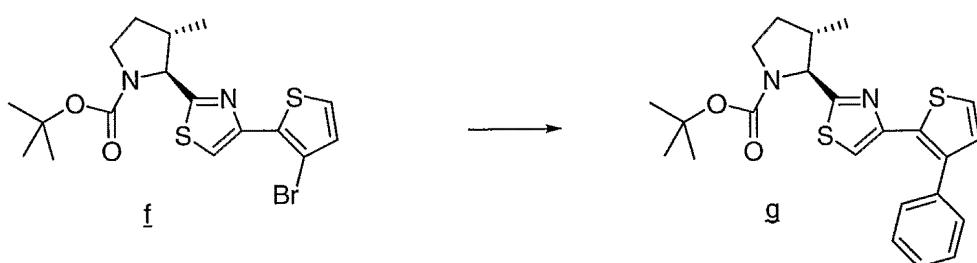
【化68】



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) にかけ、無色固体として 6.3 g (73%) のチアゾール e を得た。

【0116】

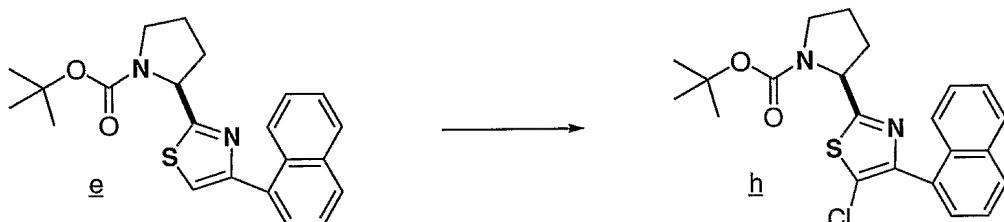
【化69】



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、1N 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、セライトに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、10 - 15 - 20% のアセトン-ヘキサン) により精製して、無色固体として 74 mg (52%) のチアゾール g を得た。

【0117】

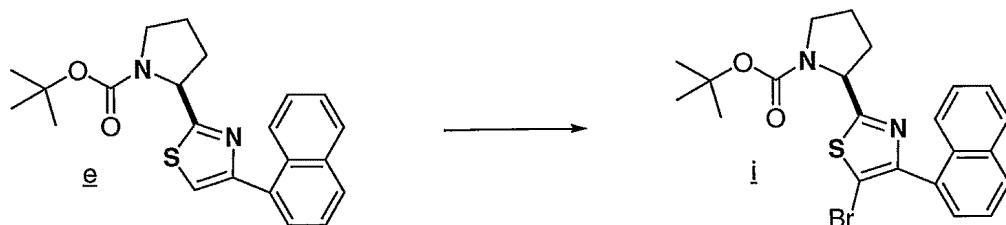
【化70】



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】

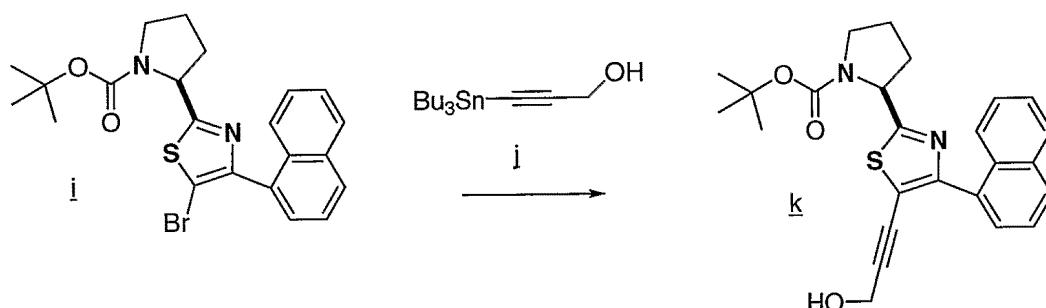
【化71】



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】

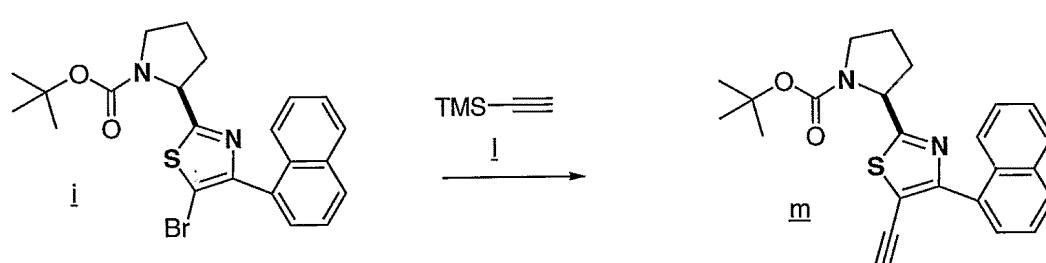
【化72】



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、ブロモチアゾール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73】



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

10

20

30

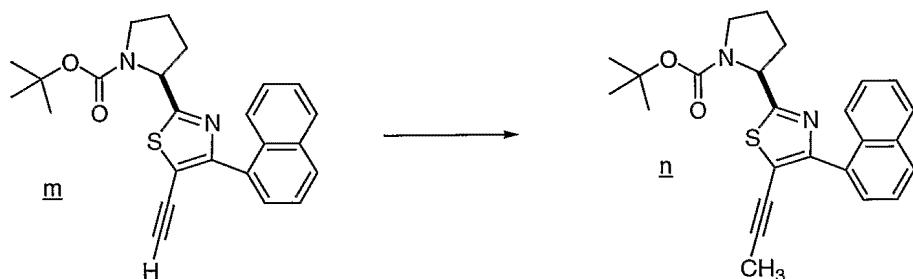
40

50

。この混合物を、30分、窒素で脱氣した。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド(4.6mg、0.07mmol)とヨウ化銅(I)(6.2mg、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(Na₂SO₄)、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】

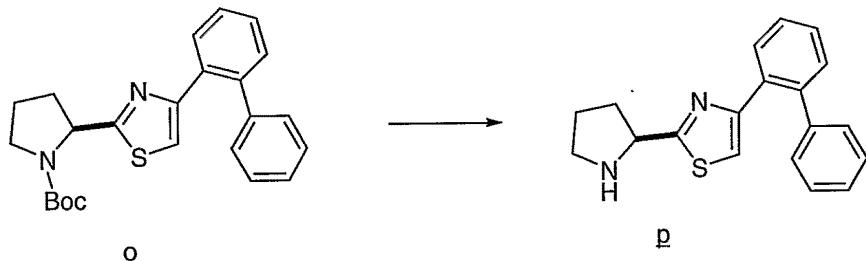
【化74】



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分攪拌した。ヨウ化メチル(0.1mL超)を添加し、反応物を-78℃で10分攪拌し、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】

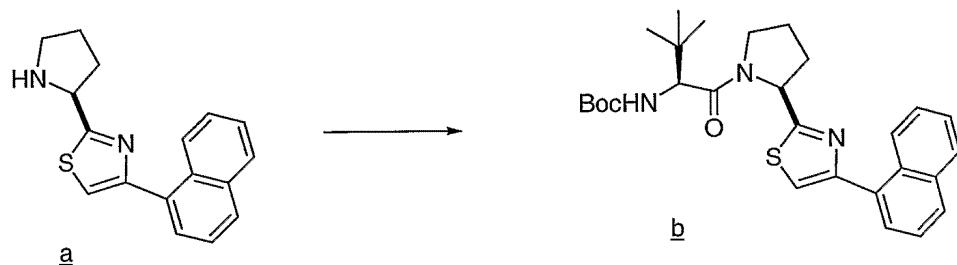


典型的なBoc脱保護：カルバマートo(75mg、0.18mmol)を、2時間、CH₂Cl₂(2mL)においてTFA(2mL)と水(2滴)で処理した。減圧下で揮発性物質を除去し、残渣を酢酸エチル(10mL)に溶解させ、1NのNaOH(3×3mL)で洗浄した。組合せた水性層を酢酸エチル(1×2mL)で抽出した。組合せた有機相をブライン(1×3mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、定量的収率のアミンpを得た。

【0123】

実施例6 線形カップリング手順

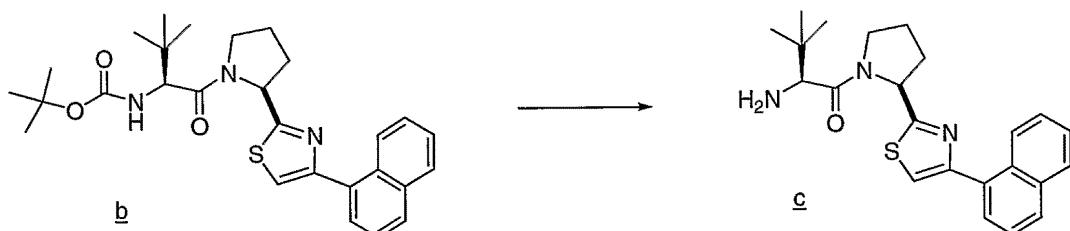
【化76】



典型的な HATU カップリング：アミン a (169 mg、0.59 mmol)、N-Boc-*t*-ブトライ(бутил)グリシン(150 mg、0.65 mmol)、HATU(450 mg、1.18 mmol)、DIPPEA(200 μ l、1.18 mmol)及びDMF(2 mL)の混合物を、室温で2時間保持した。溶液を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、1NのHCl(3 × 10 mL)、1NのNaOH(3 × 5 mL)、ブライン(1 × 10 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、10-15-20%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、無色の固体として286 mg(97%)のアミド bを得た。

【0124】

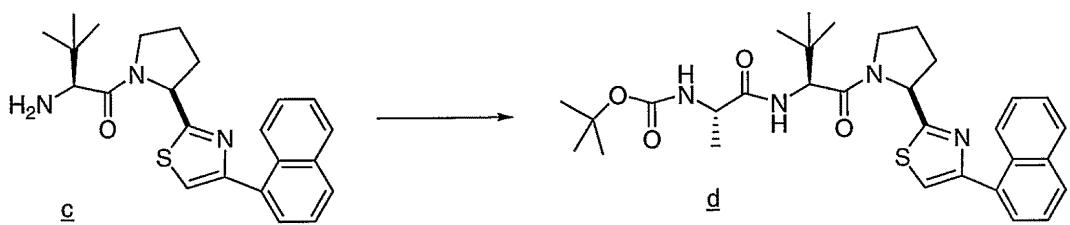
【化77】



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

【0125】

【化78】

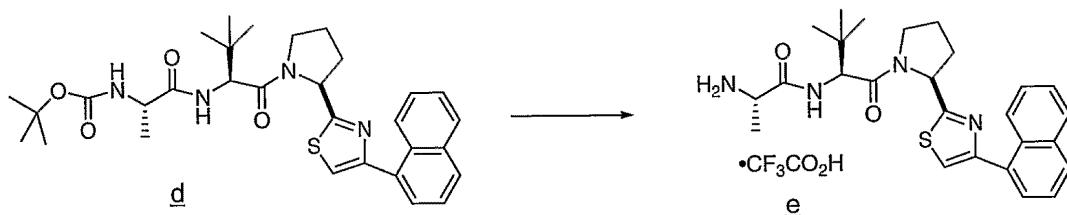


典型的な EDC カップリング：アミン c (300 mg、0.76 mmol)、N-Boc-アラニン(158 mg、0.84 mmol)、EDC(161 mg、0.84 mmol)、触媒 DMAP 及び MeCN(3 mL)の溶液を、室温で3時間保持した。溶液を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、1NのHCl(3 × 10 mL)、1NのNaOH(3 × 5 mL)、ブライン(1 × 10 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、453 mgの粗残渣 dを得、直接処理した：

【0126】

40

【化79】



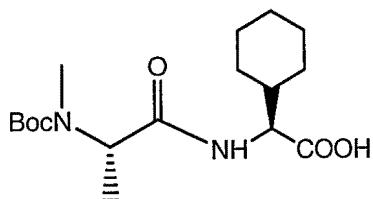
典型的な最終 Boc 除去及び精製：上述の粗残渣 d を、2 時間、CH₂Cl₂ (2 mL) において TFA (2 mL) と水 (2 滴) で処理した。減圧下で揮発性物質を除去した。残渣を逆相 HPLC (C₁₈、MeCN-H₂O、0.1% の TFA) により精製し、溶媒を凍結乾燥により除去し、無色のパウダーとして 166 mg (2 工程で 38%) のアミン e を得た。

10

【0127】

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

【化80】



DCM (50 mL) と DIPPEA (5.6 mL, 32 mmol) に Fmoc-L-シクロヘキシリグリシン (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 / DIPPEA (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 DIPPEA (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。固体残渣を逆相 HPLC (C₁₈、MeCN-H₂O、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-シクロヘキシリグリシンを得た。

20

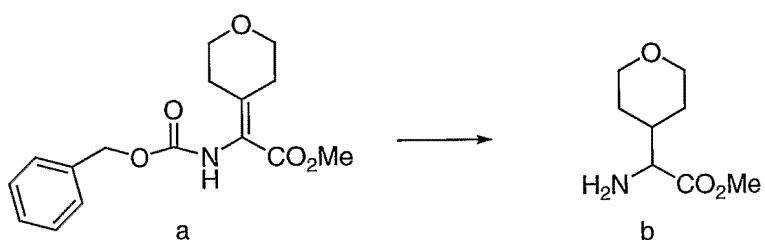
【0128】

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

30

40

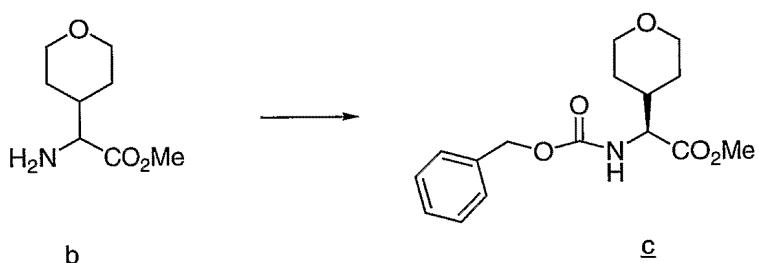
【化81】



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 霧囲気下で保持した。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】

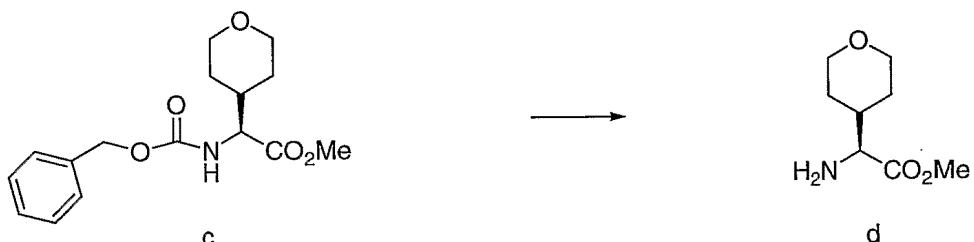
【化82】



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、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83】

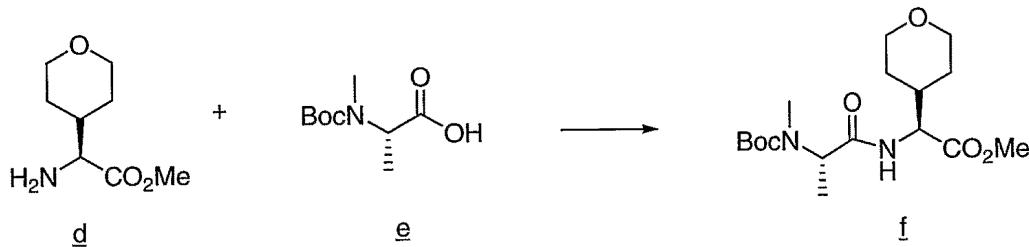


(S)-N-Cbz-ピラニルグリシン c メチルエステル (2.4 g、7.82 mmol) 10%のPd·C (700 mg)、MeOH (80 mL)の混合物を、24時間、H₂ 霧囲気下で保持した。混合物を、MeOHと共にセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮し、無色の油として 1.35 g (100%)のアミン dを得た。あるいは、ピラニルグリシンは、Ghosh (Ghosh, A. K.; Thompson, W. J.; Holloway, M. K.; McKee, S. P.; Duong, T. T.; Lee, H. Y.; Munson, P. M.; Smith, A. M.; Wai, J. M.; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Imini, E. A.; Schleif, W. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S. J. Med. Chem., 1995, 38, 1231-1235) で、セライトを用いてアミン化する。

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】

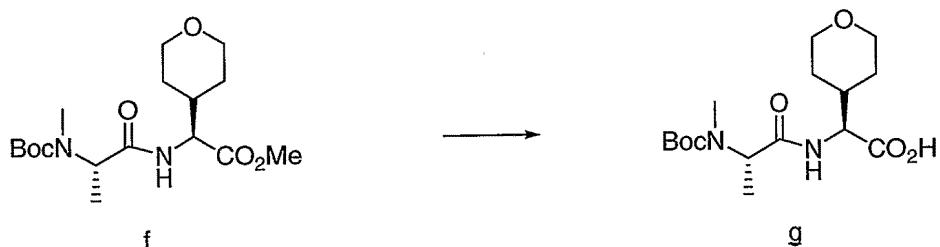


10

アミン d (1.35 g, 7.8 mmol)、N-Boc-N-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】



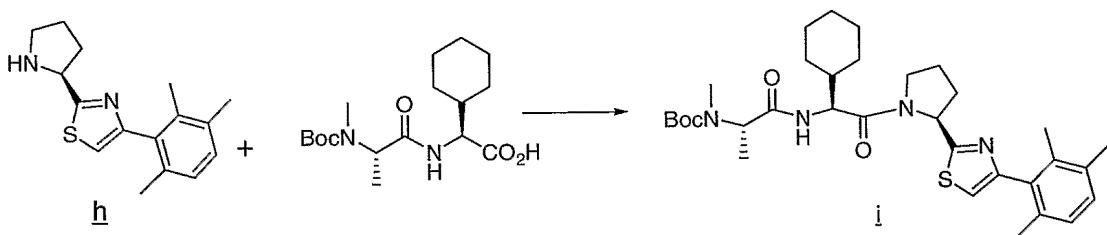
20

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、無色固体として 1.53 g (78%) のジペプチド-N-Boc-N-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】

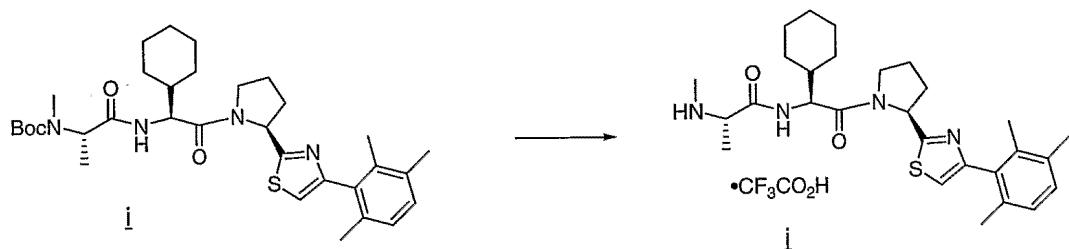


40

収束カップリングの特定の手順：アミン h (6.9 mg, 0.26 mmol)、実施例 7 のジペプチド-N-Boc-N-メチル-L-アラニン-L-シクロヘキシリグリシン (6.0 mg, 0.23 mmol)、HOAt (Carpino, L. A.; El-Faham, A. *Tetrahedron*, 1999, 55, 6813) (4.7 mg, 0.24 mmol)、DIC (5.3 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体として 9.4 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】

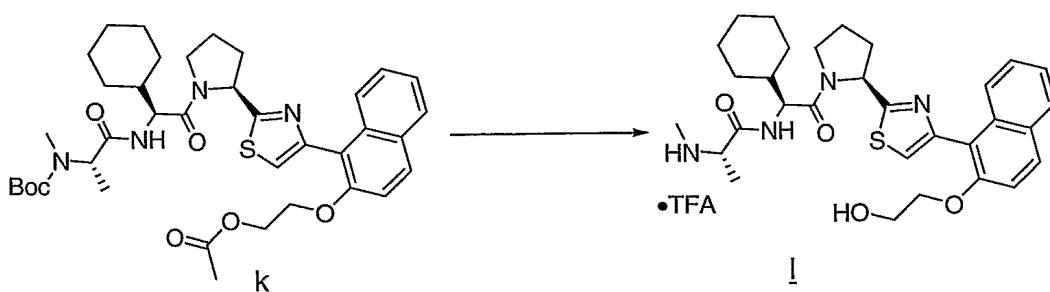
【化 8 7】



上からの粗生成物 i を、2時間、 CH_2Cl_2 (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た。残渣を逆相HPLC (C_{18} 、MeCN-H₂O、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77mg (2工程で54%)のアミン塩 jを得た。 10

【0135】

【化 8 8】



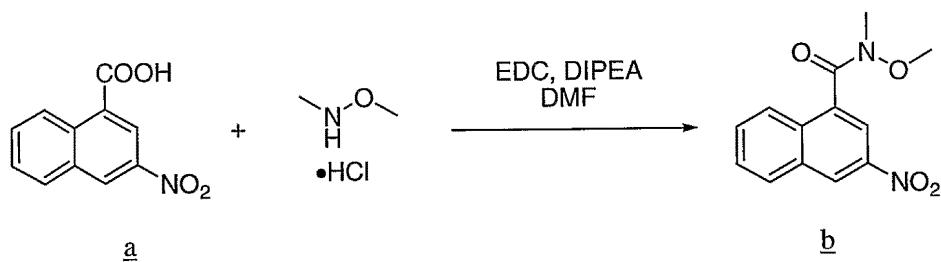
メタノール水(1:2、v:v、15mL)に、アセタート生成物 k (228mg、0.32mmol)、 K_2CO_3 (53mg、0.38mmol)の混合物が入ったものを、室温で1時間攪拌した。真空でメタノールを除去した。残渣を水で希釈し、 CH_2Cl_2 (1×50mL)で抽出し、有機相を乾燥させ(MgSO_4)、真空で濃縮し、粗生成物を得た。アミン塩 lへの転換は、一般的の手順に従い、18%の収率(3工程)で達成された。 20

【0136】

実施例 8

【化 8 9】

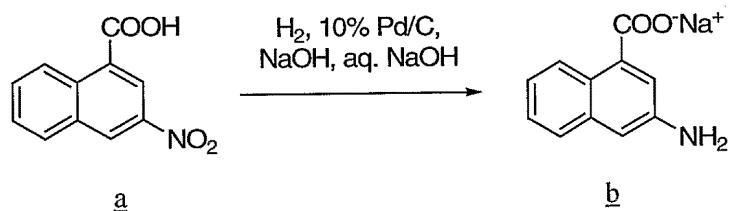
30



DMF (17mL)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 (1.5g、6.9mmol)、アミン HCl 塩 (868mg、8.9mmol)、EDC (1.3g、6.9mmol)、及び DIPEA (1.2mL、6.9mmol)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 (50mL)で希釈し、0.5NのHCl、0.5NのNaOHで洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、真空で濃縮し、黄色固体として1.3g (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。 40

【0137】

【化 9 0 】

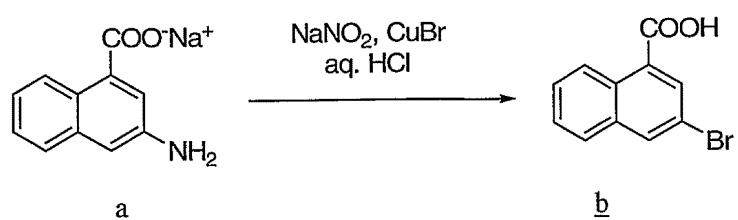


10 % の Pd/C (200 mg) を、Parr 反応器において、EtOH (25 mL) と水 (5 mL) に、酸 a (500 mg, 2.3 mmol)、NaOH (92 mg, 2.3 mmol) が入った溶液に添加した。この混合物を N₂ で 10 分バージし、50 psi、室温で 2.5 時間、Parr 水素化器 (hydrogenator) を用いて水素化した。得られた混合物をセライトを通して濾過し、真空で濃縮したところ、緑色がかかった褐色の固体物として、50 mg (10.4 %) のアミン塩 b を得た。

(0 1 3 8)

実施例 1 0

【化 9 1】

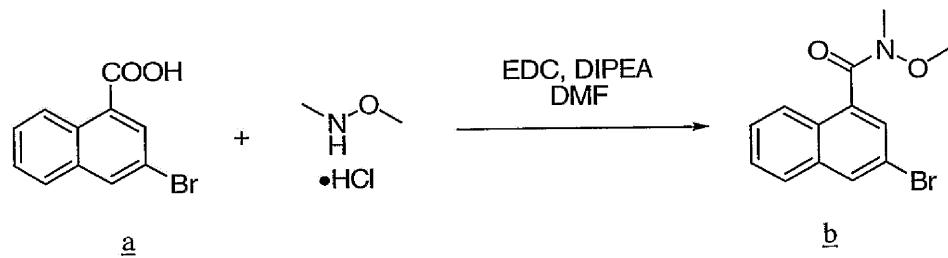


0 に冷却され、6 N の HCl (30 mL) にアミン塩 a (500 mg, 2.4 mmol) が入った攪拌混合物に、NaNO₂ (248 mg, 3.6 mmol) を一度に添加した(反応温度が上昇するため、使用に注意した)。0 で1時間攪拌した後、滴下漏斗を介し、20分以上かけて、水(30 mL)にCuBr (618 mg, 4.3 mmol) が入った氷冷水溶液に、この溶液を滴下して加えた。ついで、ジクロロメタン(40 mL)を反応混合物にゆっくりと添加した(発泡するため、注意して使用した)。得られた混合物を放置し、室温まで到達せしめ、4時間攪拌した。CH₂Cl₂ (100 mL)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

[0 1 3 9]

実施例 1 1

【化 9 2】



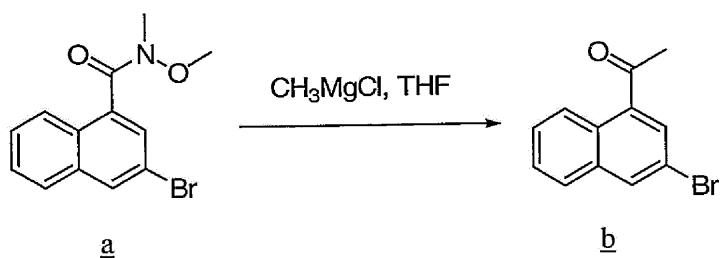
D M F (10 mL)に、プロモ酸a(680 mg、2.7 mmol)、アミンH C l 塩(264 mg、2.7 mmol)、E D C (520 mg、2.7 mmol)、及びD I P E A (472 μ L、2.7 mmol)の混合物が入ったものを、室温で一晩攪拌した。混合物は水(50 mL)とE t O A c (100 mL)の間で分配し、分離し、他の部分のE t O A c (100 mL)で水性層を洗浄した。組合せた有機物を1NのH C l (50 mL)、1NのN a O H (50 mL)で洗浄し、乾燥させ(Mg S O ₄)、濾過し、真空で濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、I S C O C o m b i F l a s h 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】

10

実施例12

【化93】



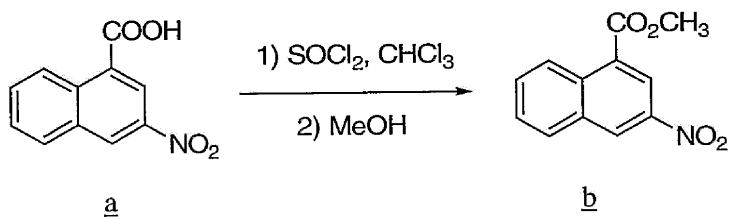
0で、T H F (8 mL)にプロモアミドa(300 mg、1.0 mmol)が入った溶液に、C H ₃ M g C l 溶液(T H Fにおける3M溶液を2.0 mL、6.0 mmol)を滴下して加えた。得られた混合物を1時間攪拌し、放置して、室温まで2時間温めた。50%のA c O H水(4 mL)を用い、混合物をクエンチし、水(50 mL)とE t O A c (50 mL)で希釈し、分離させた。水性層をE t O A c (50 mL)で抽出した。組合せたE t O A cを乾燥させ(Mg S O ₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、I S C O C o m b i F l a s h 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】

30

実施例13

【化94】



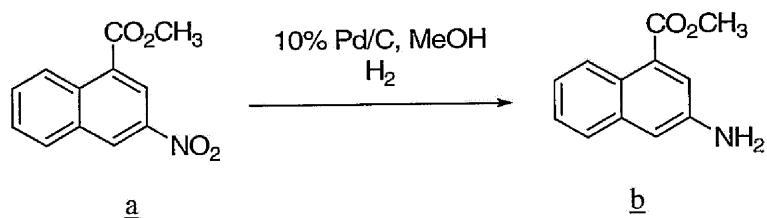
出発酸a(6.6 g、30.4 mmol)を、78で5時間、塩化チオニル(50 mL)、C H C l ₃ (50 mL)、及び1滴のD M Fで処理した。得られた混合物を真空で濃縮し、高真空中で一晩乾燥させた。得られた黄色の固体物を氷水浴で冷却し、M e O H (200 mL)をゆっくりと添加した。ついで、これを1時間還流した。室温まで冷却した後、得られた沈殿物を濾過により収集し、冷M e O Hで洗浄し、乾燥させ、黄色固体物として、5.0 g(71%)のエステルbを得た。

【0142】

実施例14

40

【化 9 5】

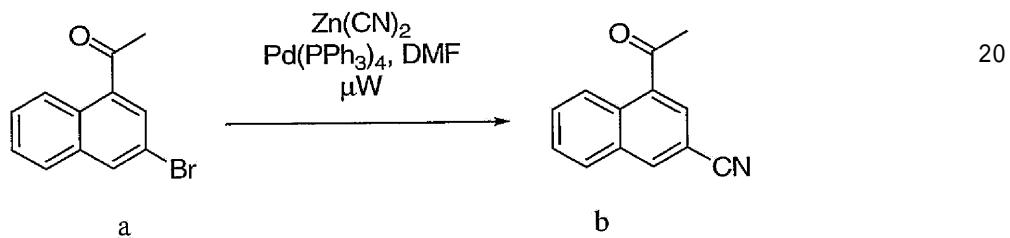


MeOH(200mL)に、エステルa(5.0g、21.6mmol)と10%のPd/C(1.2g)が入った懸濁液を、N₂で5分バージし、ついで、反応が完了するまで(CMSによりチェック)、室温でH₂のバルーンで処理した。N₂で10分、反応混合物をバージした後、混合物をセライトを通して濾過し、MeOHで洗浄し、真空で濃縮し、高真空で乾燥させ、褐色の油として4.2g(97%)のアミンbを得た。

〔 0 1 4 3 〕

実施例 1 5

【化 9 6 】

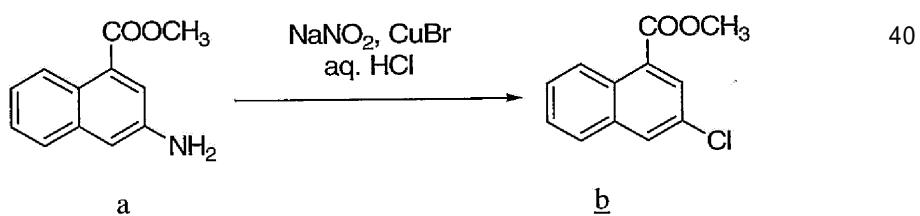


D M F (2 m L) に、プロモケトン a (2 8 5 m g 、 1 . 1 m m o l) 、 Z n (C N) ₂ (4 0 0 m g 、 3 . 4 m m o l) 、 及び P d (P P h ₃) ₄ (8 8 m g 、 0 . 0 7 6 m m o l) の混合物が入ったものを、 2 0 0 で 6 0 0 秒、マイクロ波で加熱した。冷却後、水 (1 0 m L) で希釈し、 E t O A c (2 × 1 0 m L) で抽出した。不溶物質を濾過により除去し；溶媒を乾燥させ (M g S O ₄) 、濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、 I S C O C o m b i F l a s h 1 2 g カラム (5 - 2 0 % の酢酸エチル-ヘキサン) により精製し、白色固体として 1 4 7 m g (6 6 %) のニトリルケトン b を得た。化合物 a 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。

(0 1 4 4)

寒施例 1 6

【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) を少しづつ添加した (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

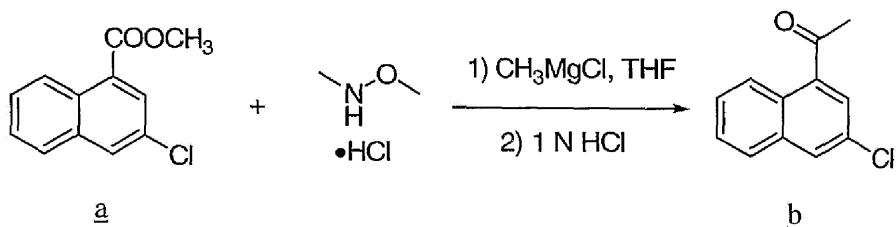
物を放置し、室温まで到達せしめ、4時間攪拌した。さらなるCH₂Cl₂(50mL)で希釈した。相を分離させた。CH₂Cl₂(2×50mL)で水性相を抽出した。組合せたCH₂Cl₂を飽和したチオ硫酸ナトリウム(100mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO CombiFlash 120gカラム(1-8%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、白色固体として3.1(66%)のクロロエステルbを得た。

【0145】

実施例17

【化98】

10



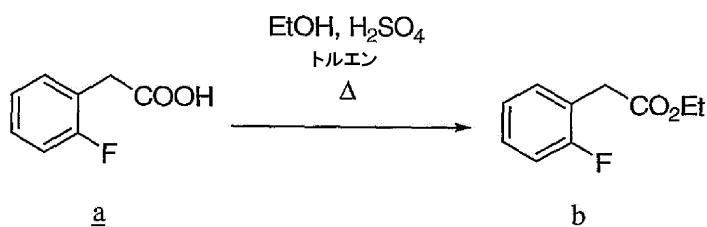
Williamsら(Tetrahedron Lett. 1995, 36(31), 5461-5464)の一般的手順に従い、N₂下、-5℃で、THF(30mL)にエステルa(1.5g、5.7mmol)とアミン(700mg、7.1mmol)が入った攪拌懸濁液に、0℃以下の温度を維持しつつ、20分以上かけて、CH₃MgCl(THFにおける3M溶液を16.1mL、48.4mmol)を添加した。-5℃で0.5時間後、反応混合物を放置して室温まで温め、一晩攪拌した。反応を1NのHClで停止させ、1NのHCl(100mL)で希釈し、35℃で3時間、混合物を加熱し、ついで冷却し、EtOAc(150mL)で希釈し、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 1ash 40g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900mg(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】

20

実施例18

【化99】



濃硫酸(2mL)を、トルエン(100mL)とEtOH(7.6mL、130mmol)に2-フルオロフェニル酢酸a(10.0g、65.0mmol)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℃で1.5時間加熱した。真空で濃縮し、EtOAc(200mL)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)、真空で濃縮し、淡黄色の油として9.9g(84%)のエステルbを得た。

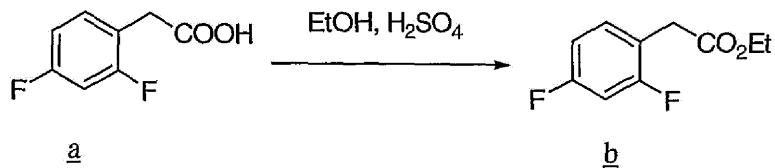
【0147】

実施例19

30

40

【化100】

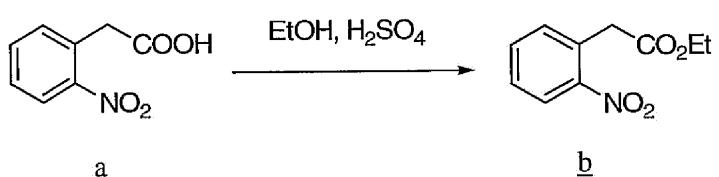


濃硫酸(3 mL)を、EtOH(100 mL)に2,4-ジフルオロフェニル酢酸a(10.0 g、58.1 mmol)が入った攪拌溶液にゆっくりと添加し、室温で2日攪拌した。濃縮し、EtOAc(200 mL)で希釈し、洗浄液が塩基性になるまで、10%のK₂CO₃で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空で濃縮し、白色固体として11.1 g(95.5%)のジフルオロエステルbを得た。

【0148】

実施例20

【化101】

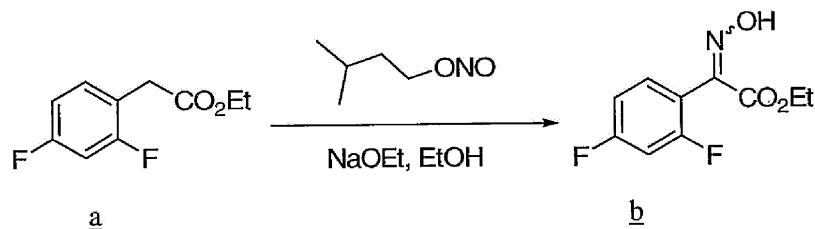


実施例19のエステルを調製する手順に従い、2-ニトロフェニル酢酸a(10.0 g、55.2 mmol)から、淡黄色の固体として10.9 g(95%)のニトロエステルbを得た。

【0149】

実施例21

【化102】

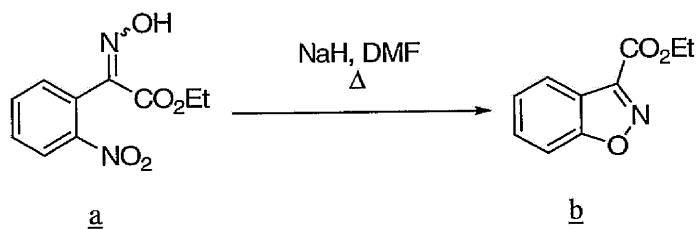


Kempら(J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 7305-7312)により記載された一般的手順に従い、EtOH(40 mL)に、ジフルオロエステルa(4.0 g、20.0 mmol)、亜硝酸イソアミル(3.2 mL、24.0 mmol)、及びNaOEt(1.4 g、20.0 mmol)が入った反応物から、ISCO Combiflash 80 g カラム(2-8%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製した後、淡黄色の固体として2.1 g(47%)のジフルオロオキシムbを得た。

【0150】

実施例22

【化 1 0 3】



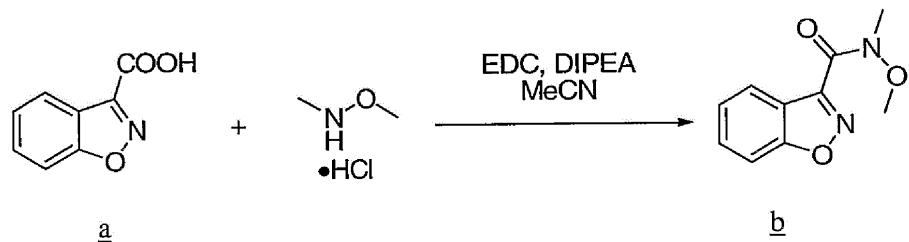
D M F (3 0 m L)に、Kempら (J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 7305-7312)により記載された手順に従い調製されたニトロオキシム a (5 . 0 g、2 1 . 0 m m o l)が入った溶液を、N₂下、2 5分以上かけて、D M F (4 0 m L)にヘキサン洗浄されたN a H(鉱物性油に6 0 %、8 4 0 m g、2 1 . 0 m m o l)が入った、激しく攪拌された懸濁液に滴下して加えた。得られた暗色の溶液を、ゆっくりと1 3 0 ℃まで8時間加熱した。水(2 0 0 m L)で希釈し、E t O A c (2 × 2 0 0 m L)で抽出し、ブラインでE t O A cを洗浄し、乾燥させ(M g S O₄)、真空で濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、I S C O C o m b i F l a s h 1 2 0 g カラム(1 - 1 0 %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体として1 . 6 g (4 1 %)のベンゾイソオキサゾール bを得た。

【 0 1 5 1 】

【 0 1 5 1 】

実施例 2 3

【化 1 0 4】



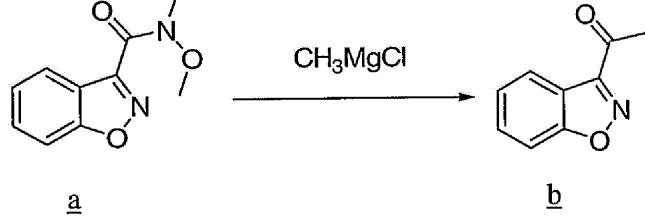
MeCN(50mL)に、Kempら(J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 7305-7312)により記載された手順に従い調製されたベンゾイソオキサゾール酸a(1.23g、7.5mmol)、アミンHCl塩(736mg、7.5mmol)、EDC(1.44g、7.5mmol)、及びDIPPEA(1.2mL、6.7mmol)の混合物が入ったものを、室温で一晩攪拌した。真空で濃縮し、EtOAc(200mL)に溶解させ、0.5NのHCl及び水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、オフホワイト色の固体として1.4g(88%)のベンゾイソオキサゾールアミドbを得た。

【 8 1 5 2 】

案 例 2 4

【化 105】

118



実施例12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

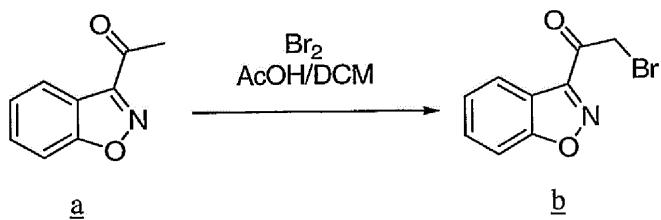
1.2 g、5.9 mmol)に、CH₃MgCl (THFにおける3M溶液を6.0 mL、17.8 mmol)を添加した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 40 gカラム(1-5%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、白色の結晶として670 mg (71%)のベンゾイソオキサゾールケトンbを得た。化合物bは、Smalleyら(Science of Synthesis 2002, 11, 289-335)及びFarooqら(国際公開第9614305号)により記載の手順に従い調製されてもよい。

【0153】

実施例25

【化106】

10



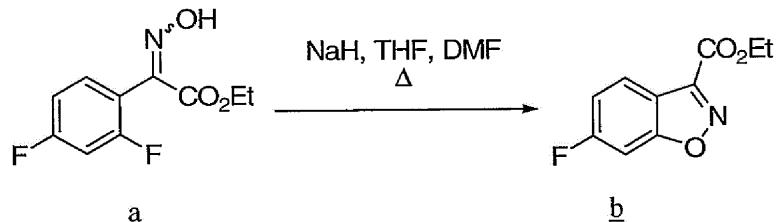
臭素(184 μL、3.6 mmol)を、AcOH(1.5 mL)とCH₂Cl₂(6.0 mL)にベンゾイソオキサゾールケトンa(525 mg、3.3 mmol)が入った溶液に滴下して加えた。室温で1時間後、LCMSは反応がないことを示した。5滴の濃HClを反応混合物に添加し、室温で一晩攪拌した。10%のNa₂S₂O₃でクエンチし、CH₂Cl₂(100 mL)で希釈し、5%のNaHCO₃で洗浄し、分離させ、乾燥させ(MgSO₄)、真空で濃縮し、褐色の油として820 mg(105%)のプロモケトンbを得た。

20

【0154】

実施例26

【化107】



30

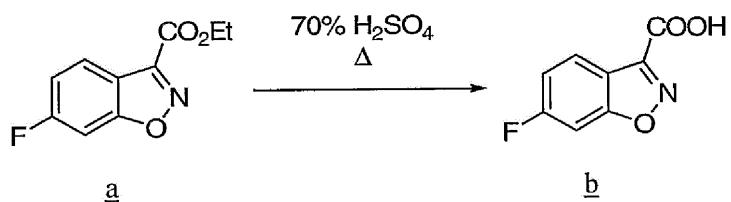
Strupczewskiら(J. Med. Chem. 1985, 28, 761-769)の一般的手順に従い、THF(3.0 mL)にNaH(鉱物性油に60%、37 mg、0.92 mmol)が入った懸濁液に、DMF(1.5 mL)にジフルオロオキシムa(140 mg、0.61 mmol)が入った溶液を滴下して加えた。得られた混合物を70°で4時間加熱した。冷却し、水(30 mL)に注ぎ、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。EtOAcを水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 12 gカラム(1-5%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、オフホワイト色の固体として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 】

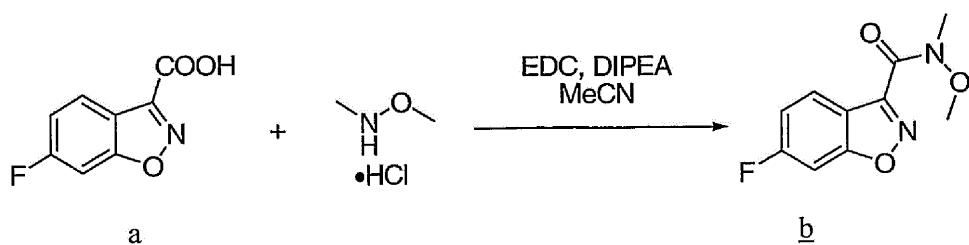


70%のH₂SO₄(30mL)にベンゾイソオキサゾールa(1.6g、7.8mmol)が入った懸濁液を、80°で4時間加熱した。冷却し、粉碎した氷に注いだ。固体物を濾過により収集し、水で洗浄し、乾燥させ、白色の固体物として1.3g(89%)のベンゾイソオキサゾール酸bを得た。

〔 0 1 5 6 〕

实施例 2 8

【化 1 0 9 】

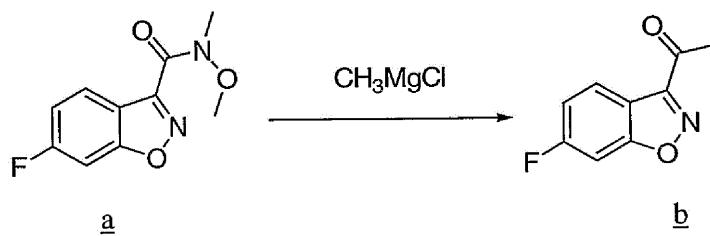


実施例23のアミドを調製する手順に従い、ベンゾイソオキサゾール酸a(1.3g、7.0mmol)から、ISCO CombiFlash 12gカラム(2-15%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製した後、白色の固体として740mg(47%)のベンゾイソオキサゾールアミドbを得た。

〔 0 1 5 7 〕

寒施例 2 9

【化 1 1 0 】

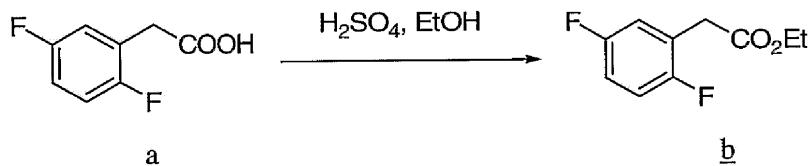


実施例24のケトンを調製する手順に従い、ベンゾイソオキサゾールアミドa(740 mg、3.3 mmol)から、オフホワイト色の固体物として390 mg(66%)のベンゾイソオキサゾールケトンbを得た。

【 0 1 5 8 】

実施例 3 0

【化111】



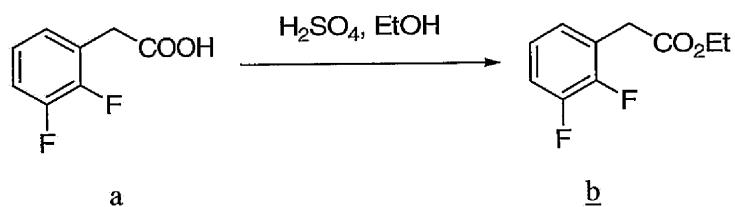
実施例19のエステルを調製する手順に従い、2,5-ジフルオロフェニル酢酸 **a** (9.56 g、55.6 mmol)から、透明な液体として9.24 g (83%)のジフルオロエステル **b**を得た。

10

【0159】

実施例31

【化112】



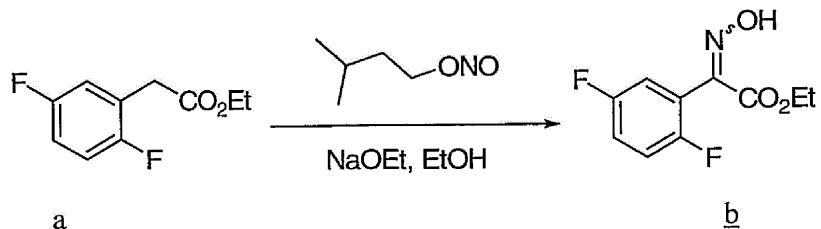
20

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。

【0160】

実施例32

【化113】



30

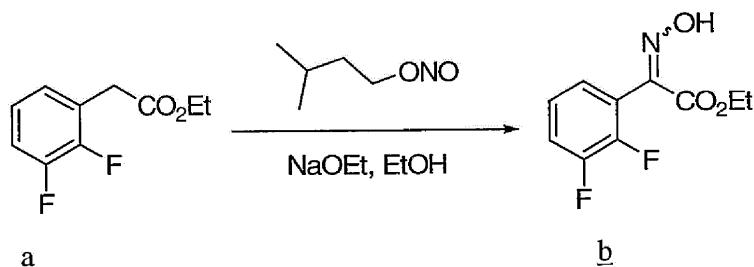
実施例21のオキシムを調製する手順に従い、ジフルオロエステル **a** (9.2 g、46.0 mmol)から、白色の固体として5.57 g (53%)のジフルオロオキシム **b**を得た。

【0161】

実施例33

【化114】

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、55.7 mmol)から、白色の固体として5.57 g (53%)のジフルオロオキシム **b**を得た。

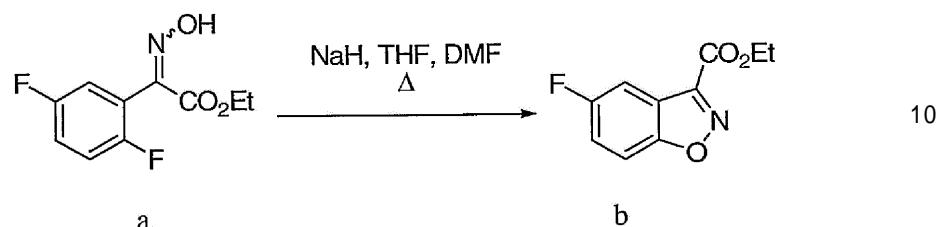
50

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。

[0 1 6 2]

寒施例 3 4

【化 115】



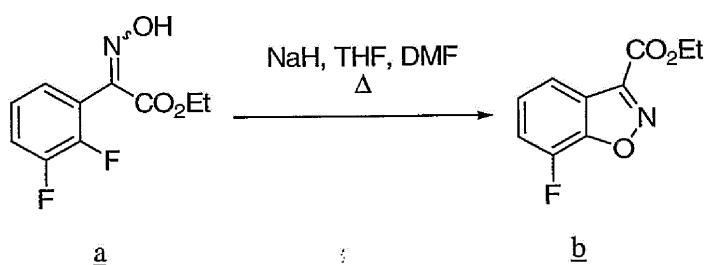
実施例26のエステルを調製する手順に従い、ジフルオロオキシムa(5.5g、24.0mmol)から、ISCO CombiFlash 40gカラム(1-5%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製した後、オフホワイト色の固体物として2.66g(53%)のベンゾイソオキサゾールエステルbを得た。

[0 1 6 3]

案 例 3-5

【化 1 1 6 】

20



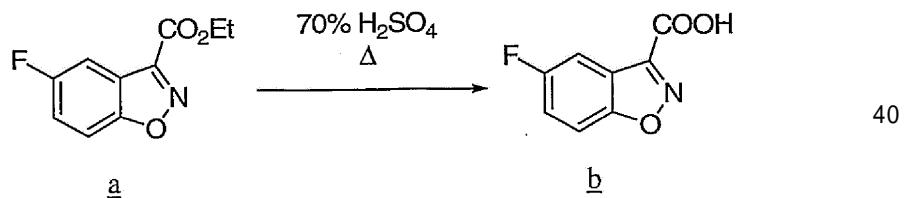
実施例26のエステルを調製する手順に従い、ジフルオロオキシムa(4.9g、21.4mmol)から、淡黄色の結晶として2.9g(65%)のベンゾイソオキサゾールエステルbを得た。

〔 0 1 6 4 〕

寒施例 3 6

【化 117】

30

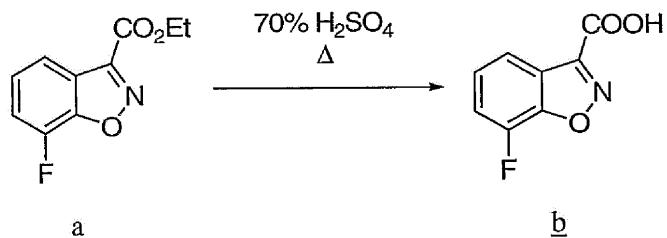


実施例 27 の酸を調製する手順に従い、ベンゾイソオキサゾールエステル a (2.1 g、10.0 mmol) から、オフホワイト色の固体物として 1.92 g (86%) のベンゾイソオキサゾール酸 b を得た。

[0 1 6 5]

寒施例 3.7

【化 1 1 8 】

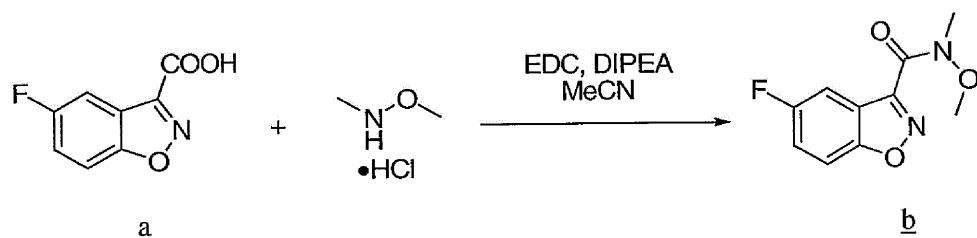


実施例27の酸を調製する手順に従い、ベンゾイソオキサゾールエステルa(2.4g、11.5mmol)から、オフホワイト色の固体物として1.92g(76%)のベンゾイソオキサゾール酸bを得た。

〔 0 1 6 6 〕

実施例 3 8

【化 1 1 9】

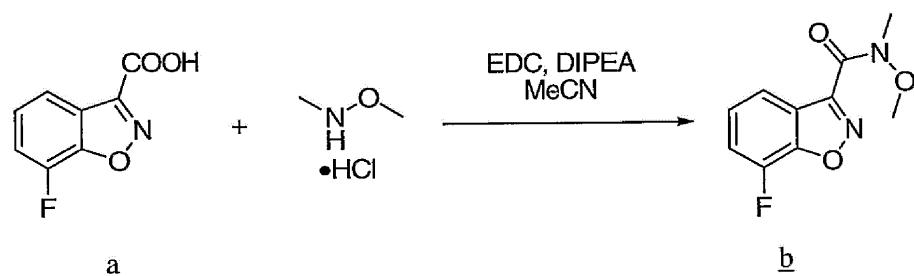


実施例23のアミドを調製する手順に従い、ベンゾイソオキサゾール酸a(1.4g、7.73mmol)から、黄色の固体として1.95g(83%)のベンゾイソオキサゾールアミドbを得た。

【 0 1 6 7 】

実施例 3 9

【化 1 2 0】

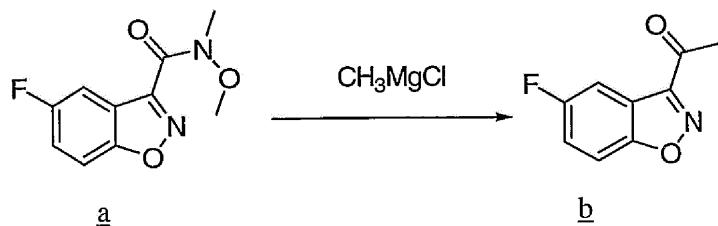


実施例23のアミドを調製する手順に従い、ベンゾイソオキサゾール酸a(1.9g、10.5mmol)から、褐色の固体物として1.7g(72%)のベンゾイソオキサゾールアミドbを得た。

〔 0 1 6 8 〕

実施例 4 0

【化 1 2 1】

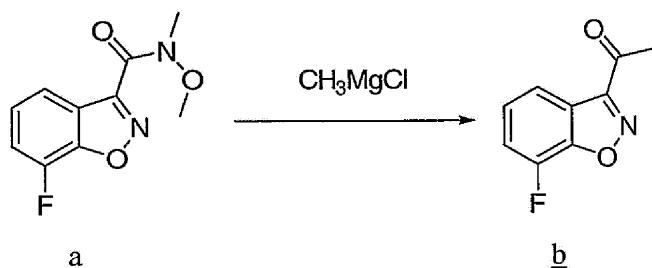


実施例 1 2 のケトンを調製する手順に従い、ベンゾイソオキサゾールアミド a (1 . 9 5 g 、 8 . 7 mmol) から、褐色の油として 4 4 8 mg (3 0 %) のベンゾイソオキサゾールケトン b を得た。化合物 b は Farooq ら (国際公開第 9614305 号) により記載された手順に従い調製してもよい。

[0 1 6 9]

寒施例 4.1

【化 1 2 2】

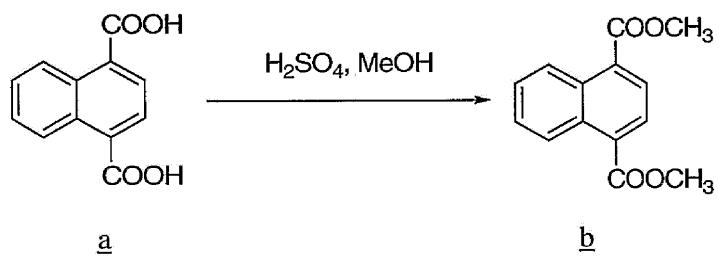


実施例 1 2 のケトンを調製する手順に従い、ベンゾイソオキサゾールアミド a (1.70 g、7.6 mmol) から、白色の結晶性固体として 192 mg (14%) のベンゾイソオキサゾールケトン b を得た。

[0 1 7 0]

実施例 4-2

【化 1 2 3 】

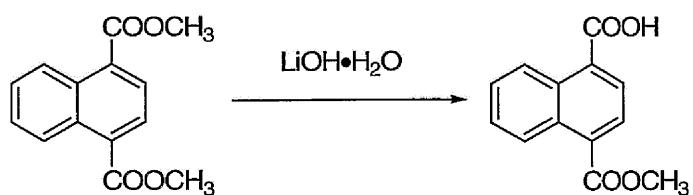


MeOH(70mL)とH₂SO₄(5mL)に1,4-ナフタレンジカルボン酸a(10.0g、46.3mmol)が入った懸濁液を、室温で2日攪拌し、ついで、50℃で10時間加熱した。真空で濃縮し、CH₂Cl₂(300mL)に再溶解させ、10%のK₂CO₃(200mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、黄色の固体として6.6g(60%)のジ-エステルbを得た。

【 0 1 7 1 】

実施例 4 3

【化124】

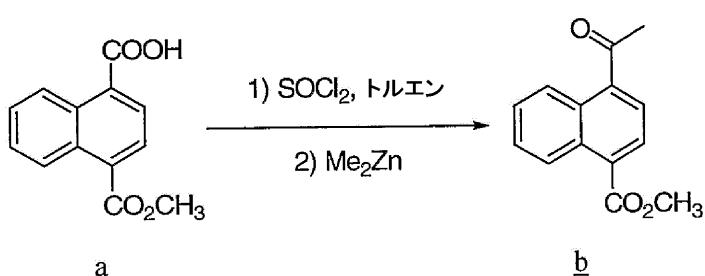


THF (40 mL)、水(5 mL)、及びMeOH(1 mL)に、ジ-エステルa(2.0 g、8.2 mmol)、LiOH(344 mg、8.2 mmol)の混合物が入ったものを、室温で一晩攪拌した。LCMSは、出発ジ-エステルがいくらか、未反応のまま残っていることを示した。追加のLiOH(84 mg、2.0 mmol)を反応混合物に添加した。4時間後、0.5NのHCl(100 mL)で希釈し、EtOAc(100 mL)で抽出し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、淡黄色の固体として1.4 g (74%)の一酸bを得た。

【0172】

実施例44

【化125】

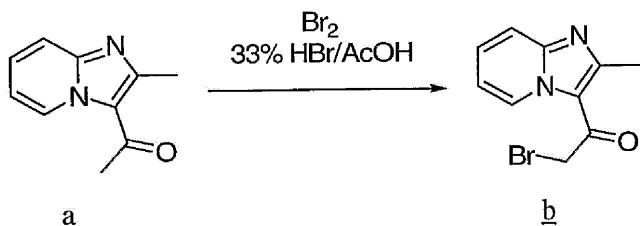


トルエン(15 mL)に一酸a(1.4 g、6.1 mmol)とSOCl₂(9 mL)の混合物が入ったものを、75℃で4時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、トルエン(50 mL)で希釈し、濃縮し、高真空中で一晩乾燥させた。残渣をトルエン(30 mL)に懸濁させ、氷水浴で冷却した。Me₂Zn(ヘプタンにおける1M溶液を12 mL、12.0 mmol)をゆっくりと添加し、室温で3.5時間攪拌した。反応を飽和NH₄Clで停止させ、水(100 mL)で希釈し、EtOAc(2×100 mL)で抽出し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 40 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体として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。

【0173】

実施例45

【化126】



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

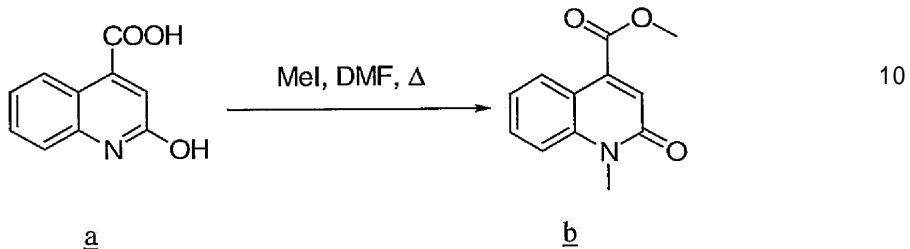
50

. 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。固体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、黄色固体として2.88 g(100%)のプロモメチルケトンbを得た。

〔 0 1 7 4 〕

実施例 4 6

【化 1 2 7 】

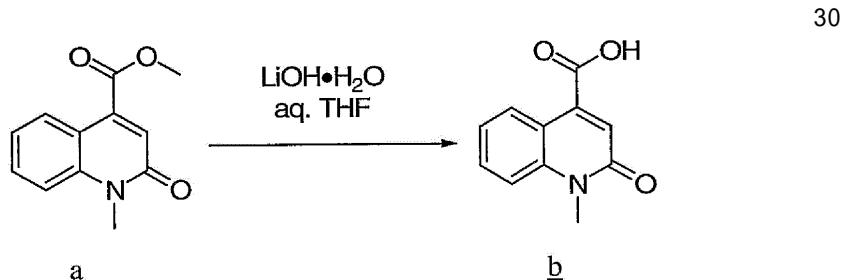


D M F (1 1 0 mL)に、2-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸 a (6.25 g、33.1 mmol)、Me I (10.33 g、72.7 mmol)、及び K_2CO_3 (10.0 g、72.7 mmol)の混合物が入ったものを、80 °C で 16 時間一晩加熱した。LCMS は不完全な反応であることを示した。追加の Me I (4.69 g、33.1 mmol)を反応混合物に添加し、100 °C で 3 時間加熱した。それを冷却し、氷水と 10% の K_2CO_3 (50 mL)に注ぎ、EtOAc (2×150 mL)で抽出した。組合せた EtOAc を水で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、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体として 4.68 g (65%) のジヒドロキノリンエステル b を得た。

【 0 1 7 5 】

実施例 4 7

【化 1 2 8 】

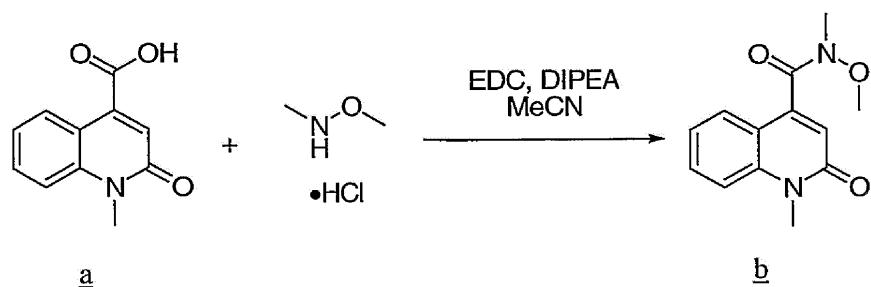


水酸化リチウム(1.45 g、34.5 mmol)を、THF(40 mL)にジヒドロキノリンエステルa(1.50 g、6.91 mmol)が入った溶液、続いて水(10 mL)に添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。真空で濃縮し、EtOAc(100 mL)と0.5 NのHCl(100 mL)で希釈した。白色の固体物が沈殿し、濾過により収集し、水で洗浄した。EtOAcを分離し、乾燥させ(MgSO₄)、真空で濃縮し、白色固体物の生成物を得た。白色固体物として、組合せて1.41 g(100%)の収量のジヒドロキノリン酸bを得て、さらなる精製をすることなく使用した。

【 0 1 7 6 】

実施例 4 8

【化129】



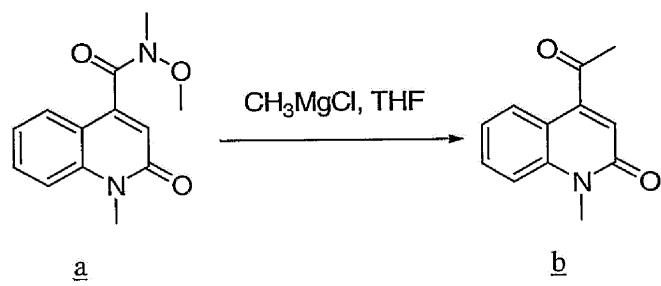
N,N -ジイソプロピルエチルアミン(1.37 g、10.7 mmol)を、MeCN(80 mL)にジヒドロキノリン酸a(2.42 g、11.9 mmol)、アミン(1.40 g、14.3 mmol)、及びEDC(2.28 g、11.9 mmol)が入った懸濁液に添加し、室温で2時間攪拌した。真空で濃縮し、 CH_2Cl_2 (100 mL)で希釈し、0.5 NのHCl(50 mL)と0.5 NのNaOH(50 mL)で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、濃縮し、白色固体として1.98 g(67%)のジヒドロキノリンアミドbを得て、さらなる精製をすることなく使用した。

【0177】

実施例49

【化130】

20



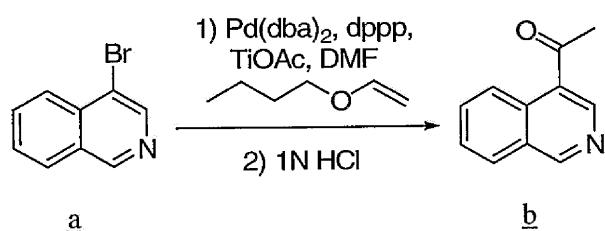
実施例12のケトンを調製する手順に従い、ジヒドロキノリンアミドa(2.17 g、8.82 mmol)、 CH_3MgCl (THFにおける3 M溶液を8.82 mL、26.5 mmol)から、黄色固体として766 mg(43%)のジヒドロキノリンケトンbを得た。化合物bは、Fujitaら(Chem. & Pharm. Bull. 2001, 49(7), 900-904及びChem. & Pharm. Bull. 2001, 49(4), 407-412)により記載の手順に従い調製されてもよい。

【0178】

実施例50

【化131】

40

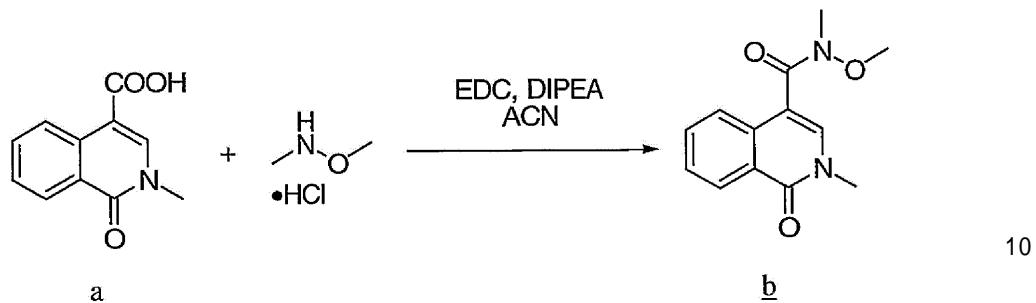


Legrosら(Tetrahedron 2001, 57, 2507-2514)の一般的手順に従い、4-ブロモイソキノリンa(1.0 g、4.8 mmol)から、淡黄色の固体として707 mg(86%)のケトンbを得た。

【0179】

50

实施例 5 1 【化 1 3 2】



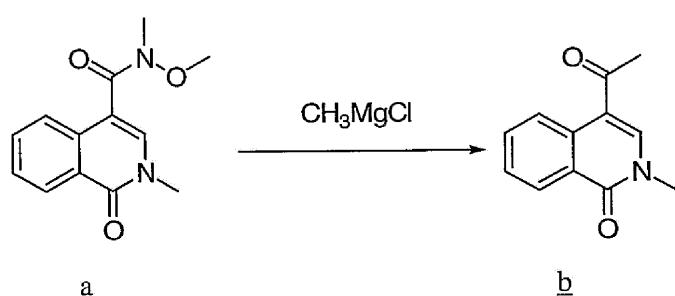
実施例4 8 のアミドを調製する手順に従い、Deadyら (J. Heterocyclic Chem. 2001, 38, 1185)により記載の手順に従い調製されたジヒドロイソキノリン酸 a (1.25 g, 6.2 mmol) から、黄色のガムとして 754 mg (50%) のジヒドロイソキノリンアミド b を得た。

[0 1 8 0]

寒施例 5.2

【化 1 3 3】

30



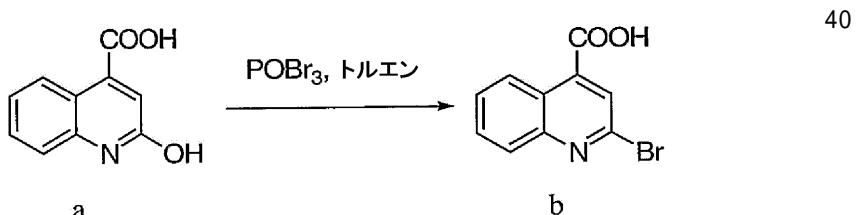
実施例4 9のケトンを調製する手順に従い、ジヒドロイソキノリンアミドa(0.754 g、3.06 mmol)から、黄色の固体として510 mg(85%)のジヒドロイソキノリンケトンbを得た。化合物bは、Alvarezら(Science of Synthesis 2005, 15, 839-906), Kimuraら(Chem. & Pharm. Bull. 1983, 31(4), 1277-82), Tomisawaら(Chem. & Pharm. Bull. 1975, 23(3), 592-6)及びDykeら(Tetrahedron 1973, 29(23), 3881-8)により記載の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

[0 1 8 1]

寒施例 5.3

【化 1 3 4】

30



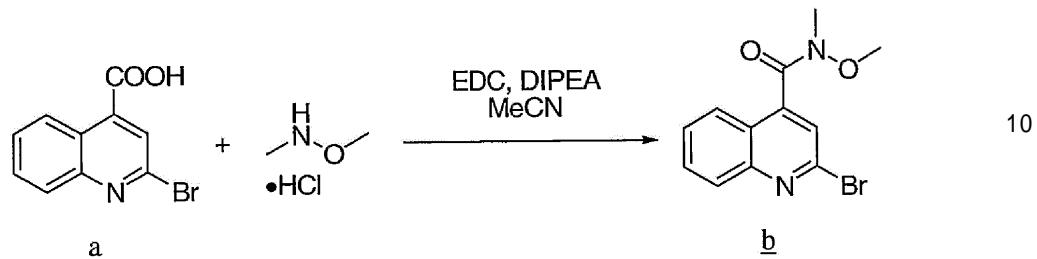
トルエン(40mL)に、2-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸a(4.0g、21.2mmol)、POBr₃(25.0g、87.2mmol)の混合物が入ったものを、100℃で3時間加熱した。室温まで冷却し、粉碎した氷に注意深く注ぎ、EtOAc(2×250mL)で抽出し、乾燥させ(MgSO₄)、真空で濃縮した。残渣を1NのNaOH(150mL)に溶解させ、EtOAc(2×100mL)で抽出した。ついで、水性層を1

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

【0182】

実施例54

【化135】



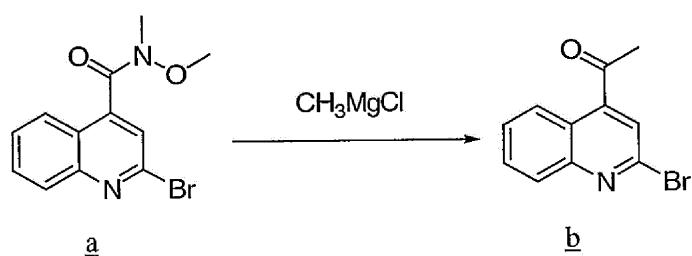
実施例48のアミドを調製する手順に従い、プロモ酸a(3.0g、11.9mmol)から白色の固体物として2.67g(77%)のプロモアミドbを得た。

【0183】

実施例55

【化136】

20



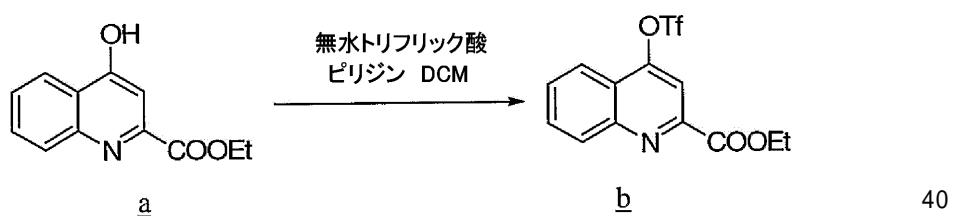
(46801-78) 実施例49のケトンを調製する手順に従い、プロモアミドa(1.0g、3.4mmol)から、オフホワイト色の固体物として800mg(94%)のプロモケトンbを得た。

30

【0184】

実施例56

【化137】

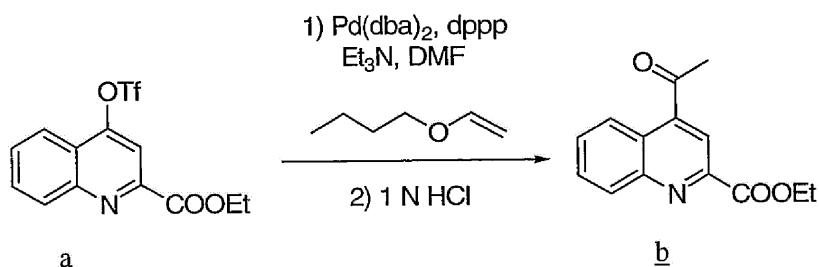


トリフルオロメタンスルホン酸無水物(6.82g、24.2mmol)を、N₂下、氷水浴の温度で、CH₂Cl₂(100mL)にエチル-4-ヒドロキシキノリンカルボキシラートa(5.0g、23.0mmol)とピリジン(1.95mL、24.2mmol)の混合物が入ったものに滴下して加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。CH₂Cl₂(100mL)で希釈し、0.5NのNaOH(100mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空で濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO CombiFlash 80gカラム(2-15%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、白色固体物として7.4g(93%)のトリフラー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

【0185】

50

实施例 5 7 【化 1 3 8】

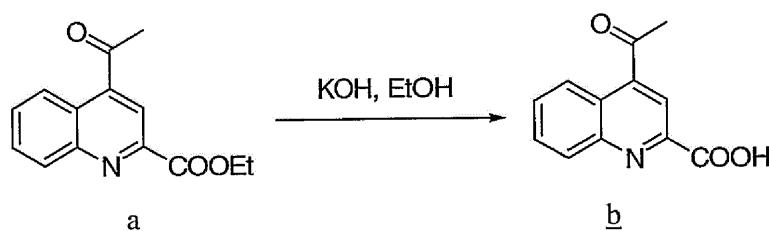


Legrosら (Tetrahedron 2001, 57, 2507-2514) の一般的手順に従い、DMF (10 mL) に、トリフラート a (1.0 g, 2.86 mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0) (82 mg, 0.14 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (65 mg, 0.16 mmol)、及び Et₃N (1.19 mL, 8.58 mmol) の混合物が入ったものを、N₂下、室温で 15 分攪拌した。DMF (5 mL) に n-ブチルビニルエーテル (1.43 g, 14.3 mmol) が入ったものを添加し、得られた混合物を 80 度 24 時間攪拌した。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 時間攪拌した。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、白色固体として 460 mg (66 %) のケトン b を得た。

[0 1 8 6]

実施例 5 8

【化 1 3 9 】

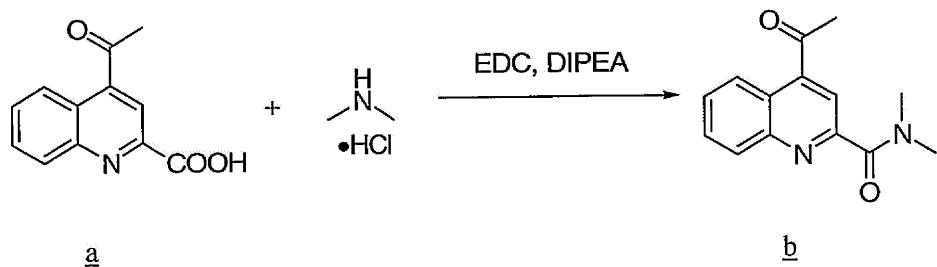


E t O H (3 0 m L) に、ケトンエステル a (1 . 5 0 g、6 . 1 7 m m o l)、K O H (6 4 0 m g、1 1 . 3 5 m m o l) の混合物が入ったものを、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水 (1 5 0 m L) で希釈し、E t O A c (1 0 0 m L) で抽出した。ついで、水性層を 1 N の H C l で酸性化させ、E t O A c (2 × 1 0 0 m L) で抽出し、乾燥させ (M g S O ₄)、真空で濃縮し、黄色固体として 1 . 5 3 g (1 0 0 %) のケトン酸 b を得た。化合物 b は、Priestly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。

〔 0 1 8 7 〕

寒施例 5 9

【化140】



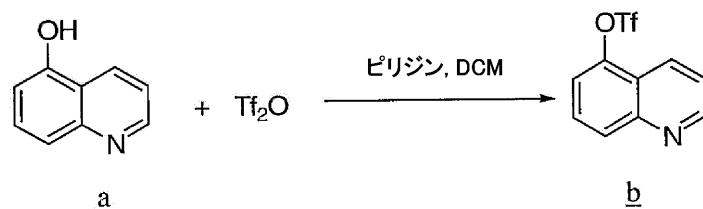
M e C N (30 mL)に、ケトン酸 **a** (1.30 g、5.16 mmol)、ジメチルアミンヒドロクロリド (480 mg、5.93 mmol)、EDC (1.14 g、5.93 mmol) 及び DIPEA (765 mg、5.93 mmol) の混合物が入ったものを、室温で一晩攪拌した。溶媒を除去した。残渣を CH_2Cl_2 (100 mL) に溶解させ、1NのHCl (50 mL) と1NのNaOH (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO Combiflash 40 g カラム (2-20% の酢酸エチル-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。

【0188】

20

実施例 6 0

【化141】

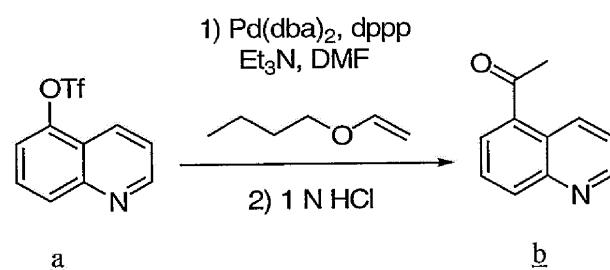


実施例 5 6 のトリフラーートを調製する手順に従い、5-ヒドロキシキノリン **a** (3.42 g、23.6 mmol) から、淡黄色の液体として 6.0 g (92%) のトリフラーート **b** を得た。

【0189】

実施例 6 1

【化142】

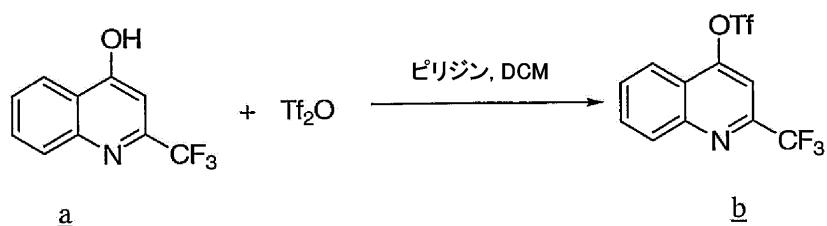


実施例 5 7 のケトンを調製する手順に従い、トリフラーート **a** (6.0 g、21.7 mmol) から、褐色の油として 3.58 g (97%) のケトン **b** を得た。

【0190】

実施例 6 2

【化143】

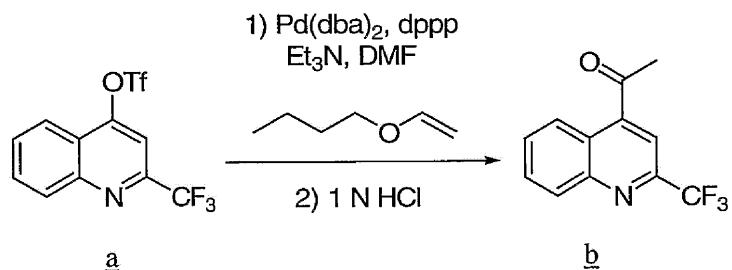


実施例5 6 のトリフルートを調製する手順に従い、2-(トリフルオロメチル)-4-ヒドロキシキノリン a (6.87 g、32.3 mmol) から、黄色の固体物として 9.31 g (84%) のトリフルート b を得た。 10

【0191】

実施例6 3

【化144】

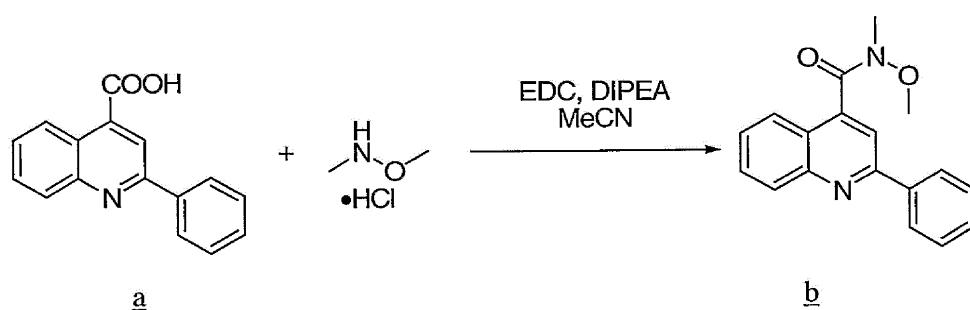


実施例5 7 のケトンを調製する手順に従い、トリフルート a (7.35 g、21.3 mmol) から、黄色の固体物として 1.79 g (35%) のケトン b を得た。 20

【0192】

実施例6 4

【化145】

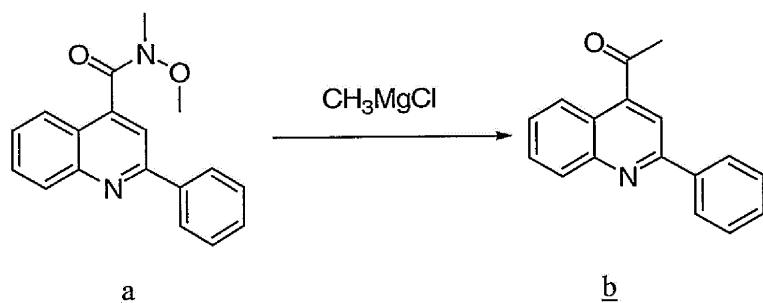


実施例5 9 のアミドを調製する手順に従い、2-フェニル-4-キノリンカルボン酸 a (5.0 g、20.1 mmol) から、オフホワイト色の固体物として 3.29 g (56%) のアミド b を得た。 40

【0193】

実施例6 5

【化146】



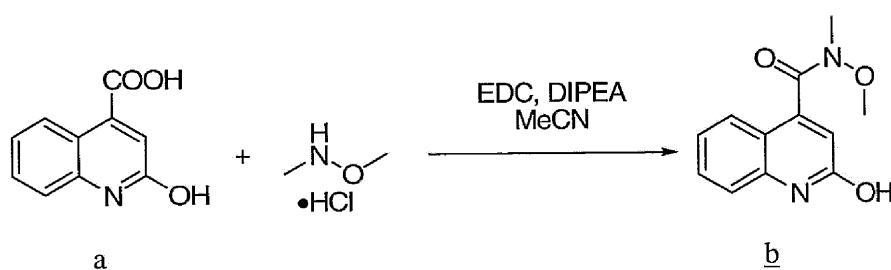
実施例49のケトンを調製する手順に従い、アミドa(3.29g、11.26mmol)から、黄色の固体物として3.29g(118%)のケトンbを得た。化合物bは、Satohら(日本国特許第2002371078号), Wongら(国際公開第9846572号), Leardiniら(J. Chem. Soc., Chem. Communications 1984, 20, 1320-1), Kanekoら(Chem. & Pharm. Bull. 1982, 30(1), 74-85), Schwenkら(J. Org. Chem. 1946, 11, 798-802)及びShiversら(J. Am. 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。

【0194】

実施例66

【化147】

20



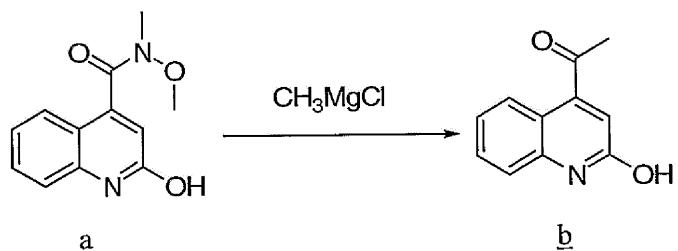
実施例59のアミドを調製する手順に従い、2-ヒドロキシ-4-キノリンカルボン酸a(5.0g、26.4mmol)から、クリーム色の固体物として1.88g(30%)のアミドbを得た。

30

【0195】

実施例67

【化148】



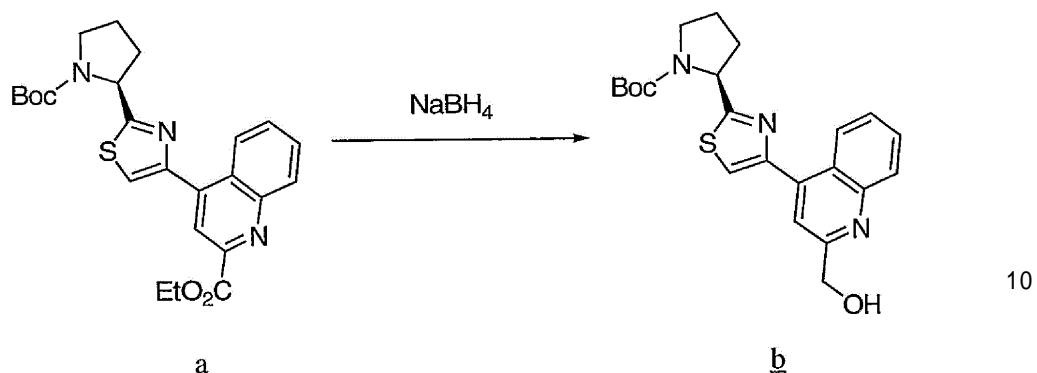
実施例49のケトンを調製する手順に従い、アミドa(1.88g、8.1mmol)から、淡黄色の固体物として993mg(66%)のケトンbを得た。化合物bは、Wetzelら(J. Med. Chem. 1973, 16(5), 528-32), Jonesら(J. Chem. Soc. [Section C]: Organic 1967, 19, 1808-13)及びOchiaiら(Chem. & Pharm. Bull. 1963, 11, 137-8)により記載の手順に従い調製されてよい。

【0196】

実施例68

50

【化 1 4 9】

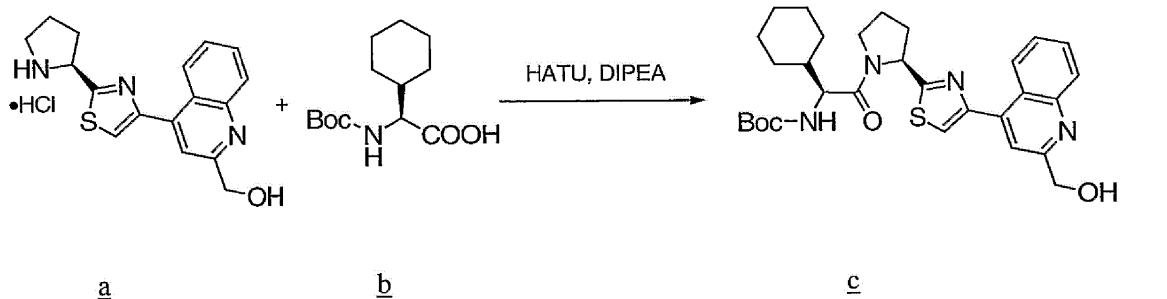


Boc-エステル a (900 mg, 2.0 mmol)を、氷水浴の温度で、THF (20 mL)とMeOH (1 mL)に溶解させた。NaBH₄ (300 mg, 8.0 mmol)を添加し、混合物を1時間、さらに1時間、室温で攪拌した。水を数滴添加することにより、反応を停止させ、ついでさらなる水 (100 mL)で希釈し、EtOAc (2 × 100 mL)で抽出し、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮し、黄色の泡状固形物として 739 mg (90%) のアルコール b を得た。

【 0 1 9 7 】

実施例 6 9

【化 1 5 0 】

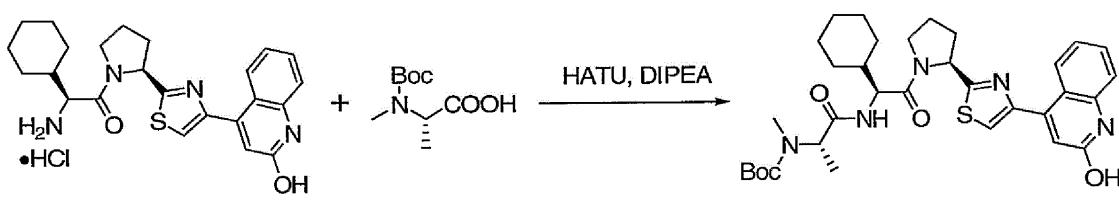


MeCN(4 mL)に、アミンa(159 mg、0.46 mmol)、Boc-シクロヘキシリ-Gly-OH b(129 mg、0.50 mmol)、及びHATU(350 mg、0.92 mmol)の混合物が入ったものに、Dipea(162 μ L)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。LCMSは不完全な反応であることを示した。追加の等価のHATU(175 mg、0.46 mmol)とDipea(81 μ L、0.46 mmol)を添加し、さらに1時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、CH₂Cl₂(10 mL)で希釈し、0.5 NのHCl(10 mL)と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、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、褐色固体として187 mg(74%)の生成物cを得た。

【 0 1 9 8 】

実施例 7 0

【化151】

a bc

10

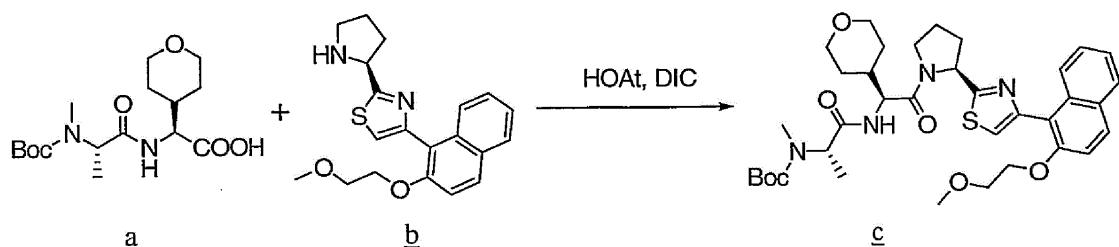
M e C N (2 mL)に、アミン a (62 mg、0.13 mmol)、B o c - N - M e - A 1 a - O H b (27 mg、0.13 mmol)とH A T U (99 mg、0.26 mmol)の混合物が入ったものに、D I P E A (46 μ L、0.26 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、C H ₂ C l ₂ (10 mL)で希釈し、0.5 NのH C l (10 mL)と水で洗浄し、乾燥させ(M g S O ₄)、濃縮し、透明な油として69 mg (85%)の生成物 cを得た。

【0199】

実施例 7 1

【化152】

20

a bc

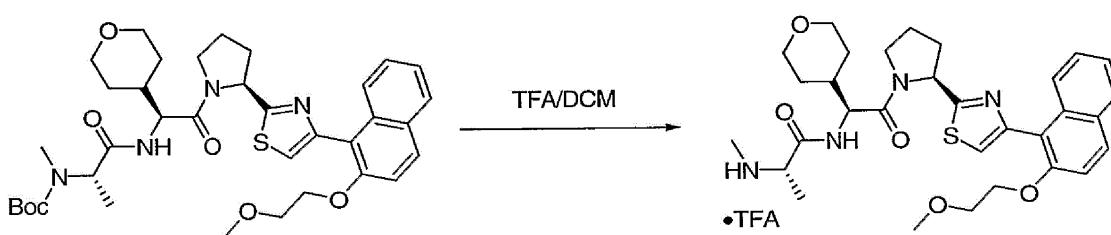
C H ₂ C l ₂ (3 mL)に、ジ-ペプチド a (100 mg、0.29 mmol)、チアゾールアミン b (113 mg、0.32 mmol)、H O A t (59 mg、0.435 mmol)、及びD I C (67 μ L、0.435 mmol)の混合物が入ったものを、室温で一晩攪拌した。混合物をC H ₂ C l ₂ (10 mL)で希釈し、0.5 NのH C l (10 mL)と0.5 NのN a O H (10 mL)で洗浄し、乾燥させ(M g S O ₄)、濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、I S C O C o m b i F l a s h 12 g カラム (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

【0200】

実施例 7 2

【化153】

ab

B o c -アミン a (175 mg、0.26 mmol)を、室温で1時間、(1:1) T F A / C H ₂ C l ₂ (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

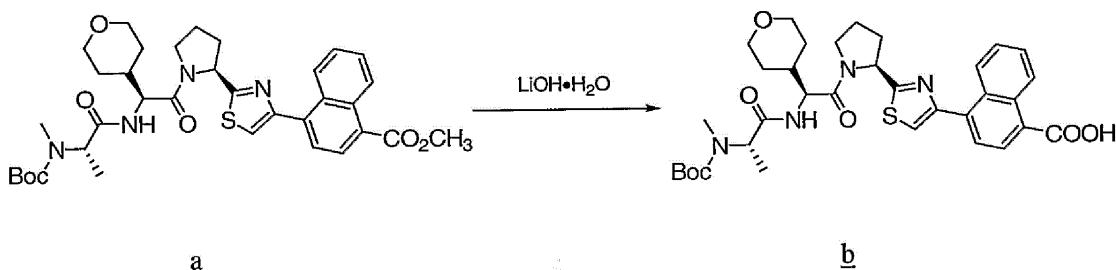
50

HPLC (C₁₈、MeCN-H₂O、0.1%のTFA)で精製し、凍結乾燥させ、白色の吸湿性固体として98mg(2工程で49%)の所望の生成物bを得た。

〔 0 2 0 1 〕

寒施例 7 3

【化 1 5 4 】

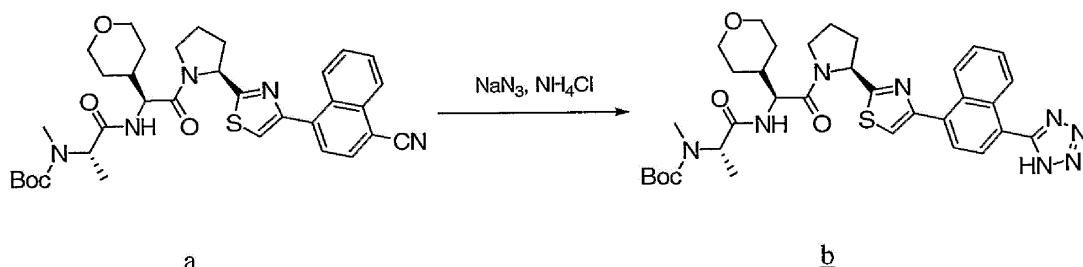


T H F (2 mL)と水(25 μ L)に、B o c-エステル a (200 mg、0.30 mmol)、L i O H (200 mg、0.30 mmol)の混合物が入ったものを、室温で1時間攪拌した。M e O H (500 μ L)を添加し、室温で一晩攪拌した。E t O A c (10 mL)で希釈し、0.5 N のH C l (10 mL)で洗浄し、乾燥させ(M g S O ₄)、真空で濃縮し、白色固体物として160 mg (82%)のB o c 酸 187を得た。

〔 0 2 0 2 〕

实施例 7-4

【化155】

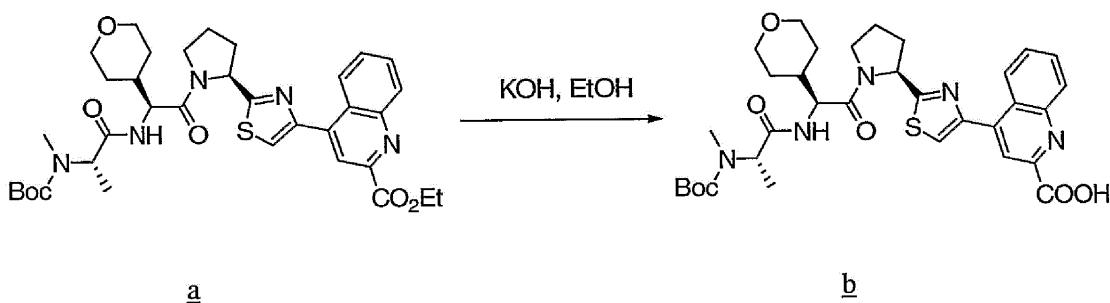


D M F (3 mL)に、B o cニトリル a (2 0 0 m g、0 . 3 1 m m o l)、N a N ₃ (3 0 9 m g、4 . 7 5 m m o l)、及びN H ₄ C l (2 5 2 m g、4 . 7 5 m m o l)の混合物が入ったものを、1 0 0 °で3 . 5 日加熱した。室温まで冷却し、水で希釈し、E t O A c (2 × 5 0 mL)で抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(M g S O ₄)、真空で濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、I S C O C o m b i F l a s h 4 g カラム(1 0 - 9 0 % の酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、褐色の油として3 7 m g のテトラゾール#を得た。さらなる物質を、C H ₂ C l ₂ で水性層を抽出することにより回収し、6 5 m g の生成物を回収した。1 0 2 m g (4 9 %)の組合せたテトラゾール b が単離された。

(0 2 0 3)

实施例 7-5

【化 1 5 6 】



E t O H (4 mL)に、B o c エステル a (135 mg、0.20 mmol)、K OH (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、E t O A c (8 mL)で希釈し、1 N の H C l で酸性化させ、分離し、乾燥させ (M g S O 4)、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。

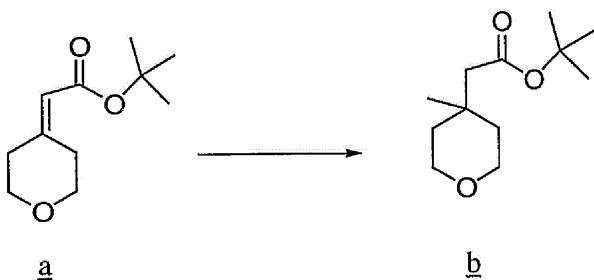
[0 2 0 4]

实施例 7-6

【化157】

10

20



30

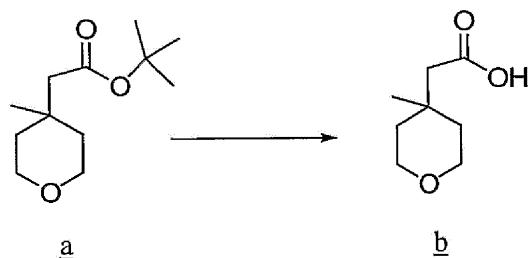
Yamamoto[Asao, N; Lee, S.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Letters*, 2003, 4265-4266]の一般的手順に従い、MeLi(エーテル中1.6M溶液を20mL、30.2mmol)を、パウダー状のCuI(2.90g、15.1mmol)とエーテル(5mL)の0°の懸濁液に添加した。得られたグレイの溶液を、10分激しく攪拌し、ついで、0°で減圧下にて濃縮した。ジクロロメタン(20mL、予め0°に冷却)を添加し、ついで懸濁液を-78°まで冷却し、TMSCl(1.9mL、15.1mmol)、続いてエステル192[国際公開第01168603号](1.0g、5.0mmol)とCH₂Cl₂(50mL)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、200mLに注いだ。層を分離させ、水性相をCH₂Cl₂(2×20mL)で抽出した。組合せた有機相をブライン(1×20mL)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 12g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783mg(72%)のエステル193を得た。

40

〔 0 2 0 5 〕

実施例 7 7

【化158】



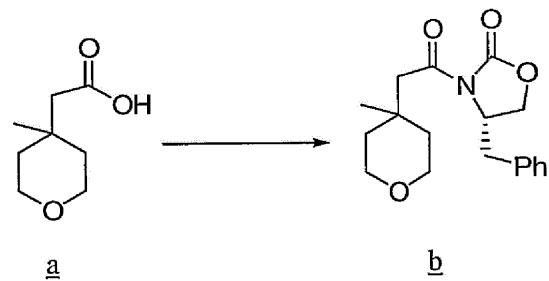
10

エステル a (780 mg)、CH₂Cl₂ (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。

【0206】

実施例 78

【化159】



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 2.6 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 NH₄Cl (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 (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、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。

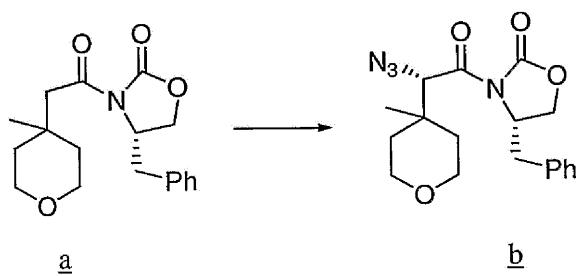
30

【0207】

実施例 79

40

【化160】



10

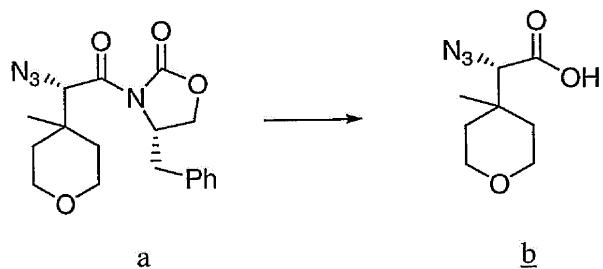
Evans[Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 4011-4030]の一般的手順に従い、イミドa(5.7 g、18 mmol)とTHF(64 mL)の冷(-78)溶液を、10分以上かけて、KHMDS(20 mmol)とTHF(120 mL)の冷(-78)溶液に添加した。無色の溶液を-78で30分保持し、ついで、Tmsy1N₃(6.9 g、22.4 mmol)とTHF(40 mL)の冷(-78)溶液を、5分以上かけて、カニューレを介して添加した。酢酸(5.3 mL、90 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ISCO CombiFlash 330 gカラム、5-45%の酢酸エチル-ヘキサンにより精製し、無色の固体として4.2 g(65%)のアゾイミドbを得た。

20

【0208】

実施例80

【化161】



30

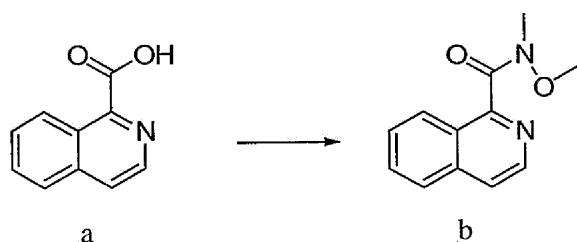
アジド-イミドa(4.7 g、13 mmol)、LiOH·H₂O(660 mg、15.6 mmol)、THF(93 mL)及び水(31 mL)の混合物を、室温で1日保持した。さらにLiOH·H₂O(200 mg)を添加し、混合物を2時間攪拌した。固体状のNaHCO₃(2.18 g)を添加し、減圧下でTHFを除去した。次に水(150 mL)で希釈し、水性相をCH₂Cl₂(3×50 mL)で洗浄し、組合せた有機相を飽和したNaHCO₃(1×50 mL)で抽出した。組合せた水性相を濃HClでpH<2に酸性化させ、EtOAc(4×50 mL)で抽出した。組合せた有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、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

40

【0209】

実施例81

【化162】

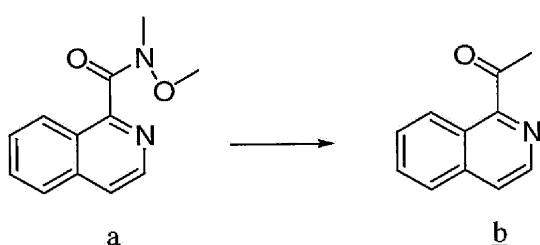


イソキノリンカルボン酸 a (5.0 g、28.9 mmol)、N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミンヒドロクロリド (3.1 g、31.8 mmol)、EDC (6.1 g、32 mmol)、DIPSEA (5.7 mL、32 mmol) 及び MeCN (50 mL) を、互いに混合し、室温で一晩攪拌した。減圧下で MeCN を除去し、残渣を、水 (200 mL) と EtOAc (200 mL) の間で分配した。相を分離させ、水性相を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。組合せた有機相は、無色の固体としての b であった。 10

【0210】

実施例 8 2

【化163】

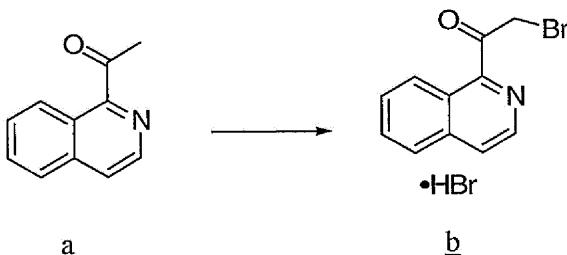


塩化メチルマグネシウム (3 M の THF を 12.3 mL) を、アミド a (4.0 g、18.5 mmol) と THF (40 mL) の 0 の溶液に添加した。0 で 30 分後、冷浴を 40 分取り除いた。反応物を冷たい飽和 NH₄Cl (200 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。組合せた有機相を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、無色の油として 3.15 g (100%) のケトン b を得た。 30

【0211】

実施例 8 3

【化164】

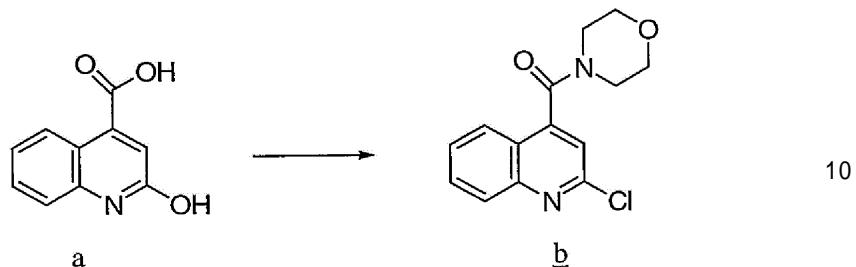


Barlin[Barlin, G. A.; Davies, L. P.; Ireland, S. J.; Ngu, M. M. L. Aust. J. Chem. 1989, 42, 1735-1748]の一般的手順に従い、Br₂ (150 μL、2.92 mmol) を、ケトン a (500 mg、2.92 mmol) と 33% の HBr / AcOH (10 mL) の溶液に、一度に添加した。1 時間後、エーテル (20 mL) を添加し、濾紙で ppt を収集し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、黄色固体として 910 mg (94%) の臭化物 b を得た。 40

【0212】

実施例 8 4

【化165】

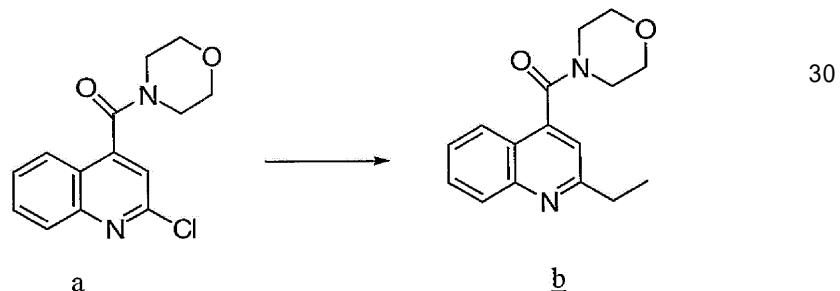


4-カルボキシ-2-ヒドロキノリン a (500 mg, 2.64 mmol) 及び POC₁₃ (5 mL) の混合物を、100 °C で 1 時間加熱した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解させ、0 °C まで冷却した。モルホリン (1.0 mL, 13.2 mmol) を滴下して加え、混合物を放置して室温にした。ついで、混合物を 0 °C まで再冷却し、さらなるモルホリン (1.0 mL, 13.2 mmol) を滴下して加え、混合物を放置して一晩室温にした。ついで、混合物を CH₂Cl₂ (50 mL) で希釈し、飽和した NH₄Cl (3 × 20 mL) 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、無色固体として 570 mg (78%) のアミド b を得た。

【0213】

実施例 8 5

【化166】

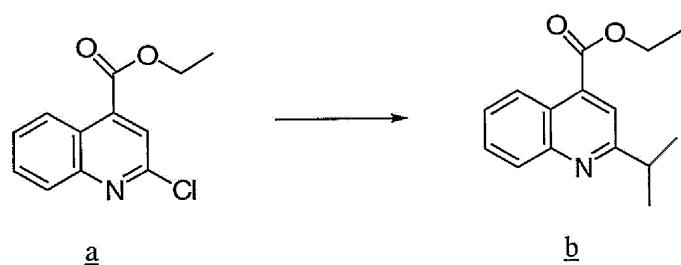


ジエチル亜鉛 (トルエン中 1.1 M 溶液を 2.3 mL, 2.5 mmol) を、アミド a (500 mg, 1.8 mmol)、NiCl₂ DPPP (100 mg, 0.18 mmol)、及び THF (5 mL) の混合物に添加した (発熱反応のため、注意して使用した)。ついで、暗色溶液を、μW 反応器において 15 分、100 °C で加熱した。ついで、反応を飽和 NH₄Cl (50 mL) 中で停止させ、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。組合せた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー-ISCO Combiflash 12 g カラム、0-75% の酢酸エチル-ヘキサンにより精製し、無色固体として 350 mg (71%) のアミド b を得た。

【0214】

実施例 8 6

【化167】



10

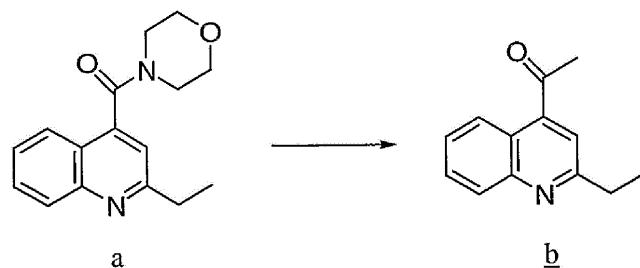
ジイソプロピル亜鉛(トルエンにおける1.0M溶液を3ml、2.5mmol)を、塩化物a(500mg、1.8mmol)、NiCl₂DPBP(115mg、0.18mmol)、及びTHF(3mL)の混合物に添加した。ついで、暗色溶液を、μW反応器において15分、100℃で加熱した。ついで、反応物を飽和したNH₄Cl(50mL)でクエンチし、EtOAc(3×20mL)で抽出した。組合せた有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー ISCO CombiFlash 12gカラム、0-15%の酢酸エチル-ヘキサンにより精製して、無色の固体として、383mg(74%)のアミドbを得た。

【0215】

実施例87

20

【化168】



30

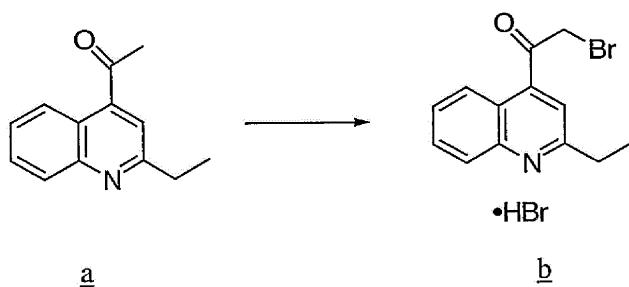
塩化メチルマグネシウム(3MのTHFを12.3mL、37mmol)を、アミドa(2.84g、10.51mmol)とTHF(20mL)の0℃溶液に添加した。溶液を放置して室温にし、ついでその温度で4時間保持した。反応を冷却された飽和NH₄Cl(100mL)でクエンチし、EtOAc(3×50mL)で抽出した。組合せた有機相をブライン(1×50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー ISCO CombiFlash 40gカラム、0-30%の酢酸エチル-ヘキサンにより精製し、無色の油として1.88g(86%)のケトンbを得た。

【0216】

実施例88

【化169】

40

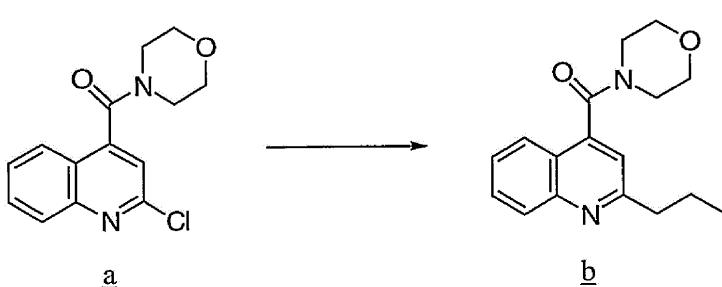


em. 1989, 42, 1735-1748]の一般的手順に従い、Br₂(640 μL、2.92 mmol)を、ケトンa(2.27 g、11.4 mmol)と33%のHBr/AcOH(40 mL)の溶液に、一度に添加した。1時間後、エーテル(50 mL)を添加し、濾紙でpptを収集し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、黄色固体として3.88 g(94%)の臭化物bを得た。

【0217】

実施例89

【化170】

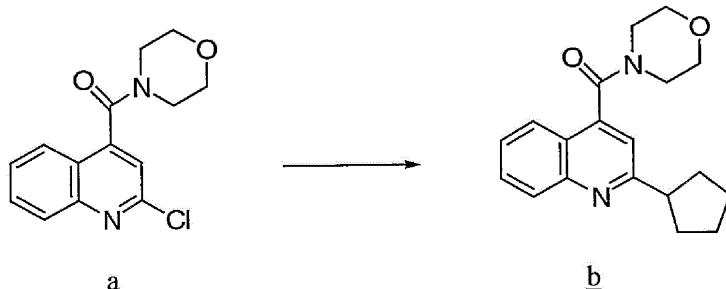


Rieke[Zhu, L.; Wehmeyer, R. M.; Rieke, R. D. J. Org. Chem. 1991, 56, 1445-1453]の一般的手順に従い、プロピルジンクプロミド(THF中0.5 M溶液を4.0 mL、2.0 mmol)を、塩化物a(500 mg、1.81 mmol)、Pd(PPh₃)₄(100 mg、0.09 mmol)及びTHF(3 mL)の混合物に添加した。得られた溶液をμW反応器において15分、70°で加熱した。ついで、反応を飽和NH₄Cl(50 mL)中で停止させ、EtOAc(3 × 20 mL)で抽出した。組合せた有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、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、無色の固体として400 mg(77%)のアミドbを得た。

【0218】

実施例90

【化171】



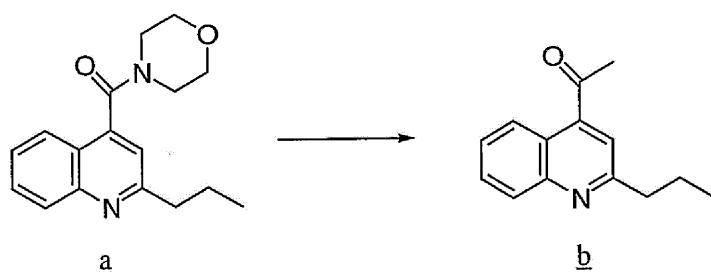
Rieke[Zhu, L.; Wehmeyer, R. M.; Rieke, R. D. J. Org. Chem. 1991, 56, 1445-1453]の一般的手順に従い、シクロペンチルジンクプロミド(THF中0.5 M溶液を4.0 mL、2.0 mmol)を、塩化物a(500 mg、1.81 mmol)、Pd(PPh₃)₄(100 mg、0.09 mmol)及びTHF(3 mL)の混合物に添加した。得られた溶液をμW反応器において15分、70°で加熱した。ついで、反応を飽和NH₄Cl(50 mL)中で停止させ、EtOAc(3 × 20 mL)で抽出した。組合せた有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、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、無色固体として333 mg(59%)のアミドbを得た。

【0219】

実施例91

50

【化172】



10

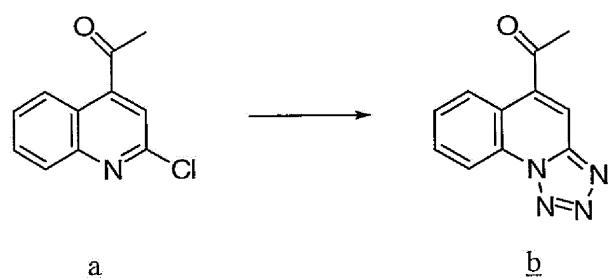
塩化メチルマグネシウム(THFに3Mを7.3mL、22mmol)を、アミドa(1.77g、6.2mmol)とTHF(15mL)の0℃溶液に添加した。溶液を放置して室温にし、ついでその温度で4時間保持した。反応を冷却した飽和NH₄Cl(100mL)中で停止させ、EtOAc(3×50mL)で抽出した。組合せた有機相をブライン(1×50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー-ISCO CombiFlash 40gカラム、0-30%の酢酸エチル-ヘキサンにより精製し、無色の油として1.14g(85%)のケトンbを得た。

【0220】

実施例92

【化173】

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(1.0g、5.0mmol)、NaN₃(1.6g、25mmol)、DMF(10mL)及び水(1.0mL)の混合物を、μW反応器において2時間、120℃で加熱した。ついで、反応を水(50mL)中で停止させ、EtOAc(3×20mL)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 40gカラム、0-50%の酢酸エチル-ヘキサンにより精製し、黄色の固体として300mg(28%)のテトラゾールbを得た。

【0221】

実施例93

【化174】

40



トリフルオロメタンスルホン酸無水物(5.0g、17.7mmol)を、N₂下、氷水浴の温度で、CH₂Cl₂(25mL)に2-メチル-4-ヒドロキシキノリンa(2.56g

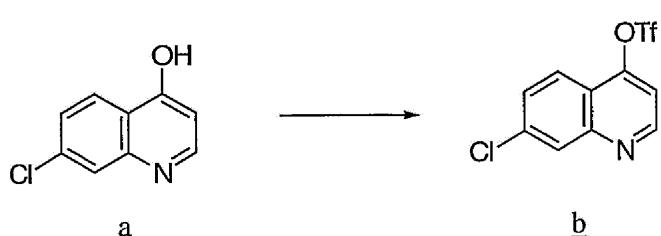
50

、16.1mmol)とピリジン(1.54mL、17.7mmol)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まで温めた。CH₂Cl₂(100mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(3×50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、セライトに吸着させ、ISCO Comb i Flash 40g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2.57g(54%)のトリフラートbを得た。

【0222】

実施例94

【化175】

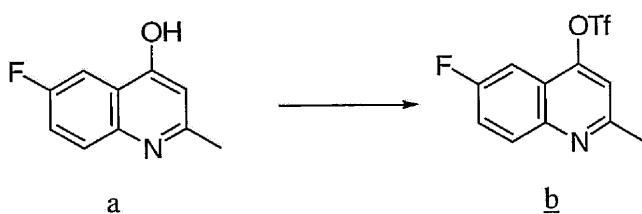


トリフラート化の一般的手順に従い、7-クロロ-4-ヒドロキシキノリンa(10.0g、35.4mmol)から、無色の固体として7.5g(68%)のトリフラートbを得た。

【0223】

実施例95

【化176】

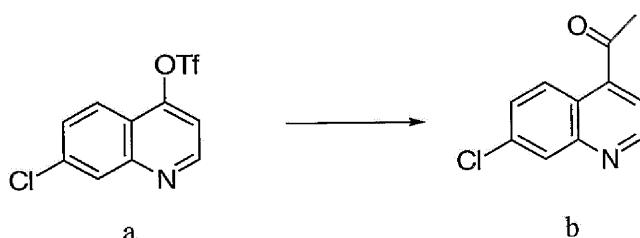


トリフラート化の一般的手順に従い、6-フルオロ-4-ヒドロキシキノリンa(5.0g、28.2mmol)から、無色の固体として6.6g(75%)のトリフラートbを得た。

【0224】

実施例96

【化177】



Legrosら[Tetrahedron 2001, 57, 2507-2514]の一般的手順に従い、DMF(50mL)に、トリフラートa(7.5g、24.1mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(690mg、1.2mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(546mg、1.33mmol)、及びEt₃N(10mL、72.3mmol)の混合物が入ったものを、N₂下、室温で15分攪拌した。DMF(15mL)にn-ブチルビニル

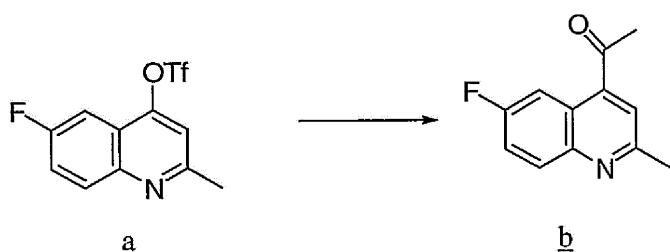
エーテル(15 mL、120 mmol)が入ったものを添加し、得られた混合物を80で24時間攪拌した。室温まで冷却し、1NのHCl(150 mL)をゆっくりと添加し、室温で24時間攪拌した。混合物を1NのNaOHで中和し、エーテル(3×100 mL)で抽出し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO CombiFlash 120 gカラム(5-30%の酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、白色固体として1.62 g(32%)のケトンbを得た。

【0225】

実施例97

【化178】

10



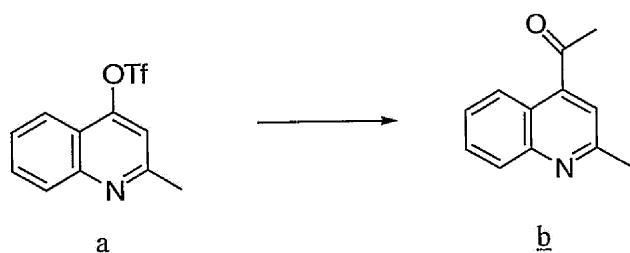
実施例96のケトンを調製する一般的手順に従い、6.56 gのトリフラートaから、無色の固体として3.14 g(73%)のケトンbを得た。

20

【0226】

実施例98

【化179】



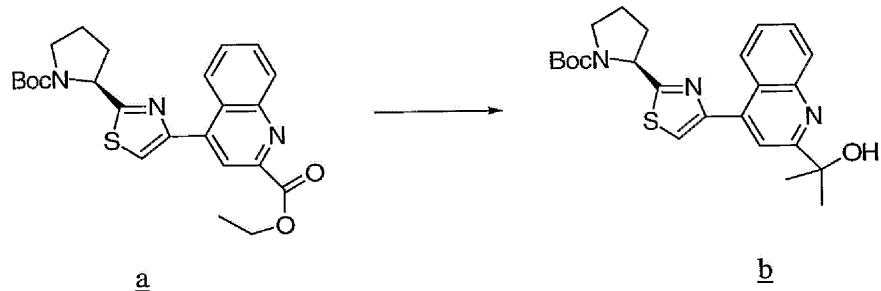
30

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、無色の固体として820 mg(50%)のケトンbを得た。

【0227】

実施例99

【化180】



40

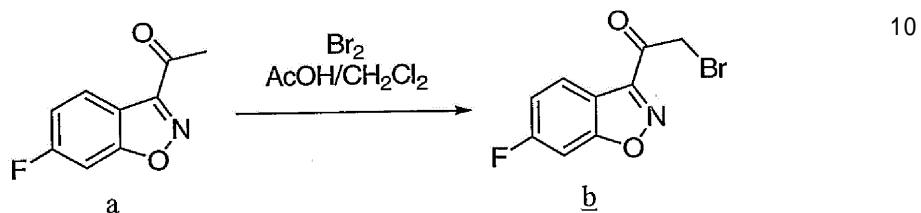
塩化メチルマグネシウム(THFに3Mを0.5 mL、1.5 mmol)を、エステルa(230 mg、0.5 mmol)とTHF(5 mL)の0溶液に添加した。溶液を0で2時間保持した。反応を冷却された飽和NH₄Cl(50 mL)で停止させ、EtOAc(3×20 mL)で抽出した。組合せた有機相をブライン(1×50 mL)で洗浄し、乾燥させ(50)

Na_2SO_4 ）、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー（ISCO Combiflash h 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。

(0 2 2 8)

实施例 1 0 0

【化 1 8 1】

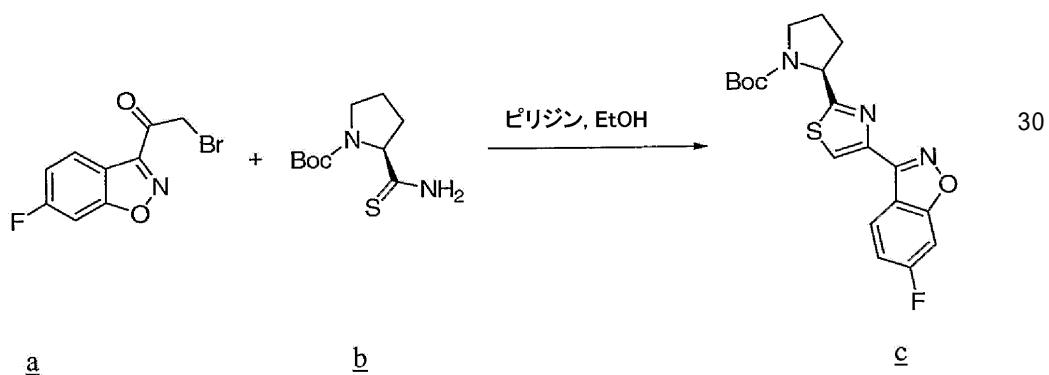


臭素(122 μ L、2.4 mmol)を、AcOH(1.5 mL)とCH₂Cl₂(6 mL)にベンゾイソオキサゾールケトンa(390 mg、2.2 mmol)が入った溶液に滴下して加えた。室温で1時間後、LCMSは反応がないことを示した。4滴の濃HClを反応混合物に添加し、室温で一晩攪拌した。10%のNa₂S₂O₃でクエンチし、CH₂Cl₂(100 mL)と水で希釈し、分離させ、有機層を5%のNaHCO₃で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、オフホワイト色の固体物として537 mg(95%)のプロモケトンbを得た。

[0 2 2 9]

寒施例 1 0 1

【化 1 8 2 】

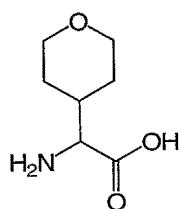


E t O H (15 mL) に、プロモケトン a (537 mg, 2.1 mmol)、チオアミド b (718 mg, 3.1 mmol)、及びピリジン (153 μ L, 1.9 mol) の混合物が入ったものを、70 °C で 1 時間加熱した。真空で濃縮した。粗生成物をセライトに吸着させ、ISCO CombiFlash 40 g カラム (3 - 30 % の酢酸エチル-ヘキサン) により精製し、淡黄色のガムとして 190 mg (23 %) のチアゾール c を得た。

【 0 2 3 0 】

実施例 102 テトラヒドロピラニルグリシン

【化183】

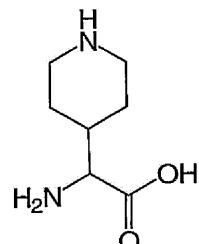


テトラヒドロピラニルグリシンを、NovaBiochemから購入するか、又は文献：Ghosh, A. 10 K.; Thompson, W. J.; holloway, M. K.; McKee, S. P.; Duong, T. T.; Lee, H. Y.; Munson, P. M.; Smith, A. M.; Wai, J. M; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Emini, E. A.; Schleife, W. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S. J. Med. Chem., 1993, 36, 2300-2310 に従い合成し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

【0231】

実施例103 ピペリジニルグリシン

【化184】

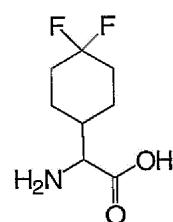


ピペリジニルグリシンを、Shiehら (Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2421-2425) により記載の手順に従い合成した。

【0232】

実施例104 4,4-ジフルオロシクロヘキシルグリシン

【化185】

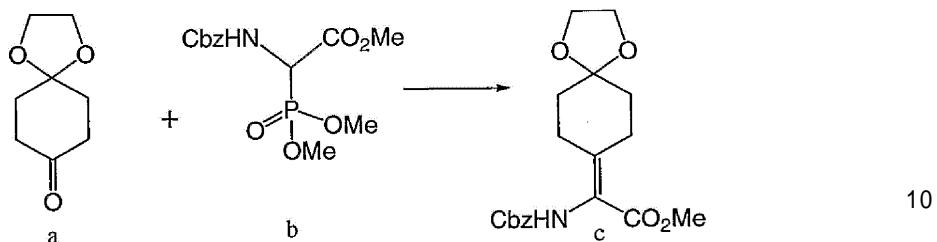


4,4-ジフルオロシクロヘキシルグリシンを、米国特許第2003/0216325号 40 に記載の手順に従い作製した。

【0233】

実施例105 Boc(S)-2-アミノ-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸

【化186】

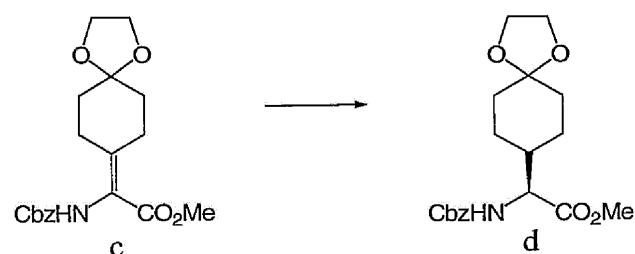


Sheihら (Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2421-2425) により記載の手順に従い、ケトン a (8.4 g) と E t O A c (30 mL) の溶液を、N - C b z - ホスホノグリシンメチルエステル b、T M G (4.5 mL) 及び E t O A c (30 mL) の溶液に添加した。溶液を室温で 48 時間維持し、ついで、1 N の H C l (3 × 50 mL)、ブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (N a 2 S O 4)、濾過し、濃縮した。残渣をセライトに吸着させ、クロマトグラフィーにより精製し、ついで、E t O A c / 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。

【0234】

【化187】

20

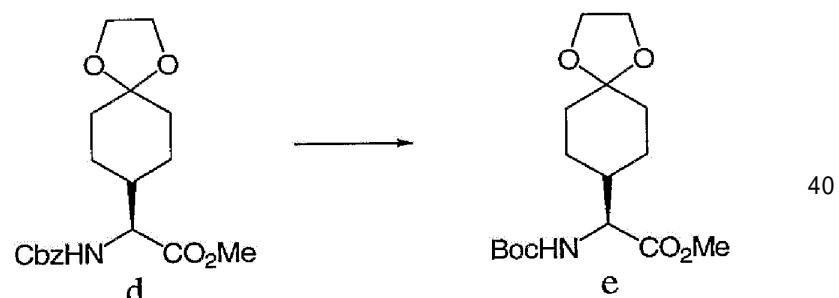


Sheih (Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2421-2425) により記載の手順に従い、エネアミド c (5.0 g)、(S,S)-M e - B P E - R h (I) (1.5 g、Strem Chemicals, Newburyport, MA)、及び M e O H (100 mL) の溶液を、70 psi の H 2 下、48 時間激しく振盪した。減圧下で溶媒を除去した。残渣を E t O A c に溶解させ、さらなる E t O A c と共に S i O 2 を通して濾過した。減圧下で溶媒を除去し、無色の固形物として 4.0 g の生成物 d を得た。

30

【0235】

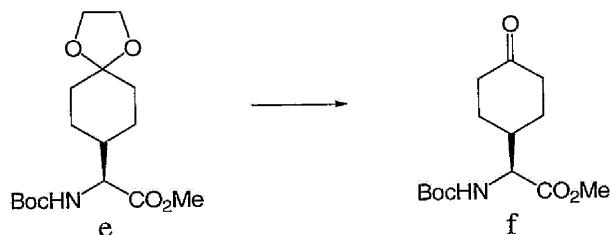
【化188】



C b z - カルバマート d (4.0 g)、B o c 2 O、(2.9 g)、20 % の P d (O H) 2 · C (1.0 g) 及び M e O H (30 mL) の混合物を、H 2 霧囲気下、6 時間保持した。混合物を、M e O H 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。

【0236】

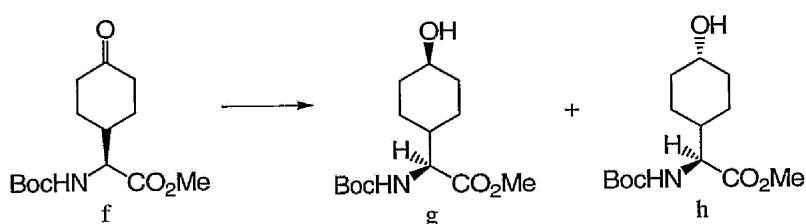
【化189】



上からの残渣 e を、H₂O (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 Na₂CO₃ を注意深く添加し、混合物を NaHCO₃ 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 (Na₂SO₄)、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。

【0237】

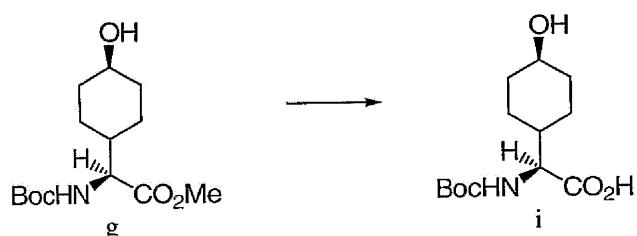
【化190】



ケトン f (1.5 g) MeOH (50 mL) の混合物を、0 で 20 分、NaBH₄ (290 mg) で処理した。10% のクエン酸水を用いて、混合物を ~ 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 (Na₂SO₄)、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。

【0238】

【化191】

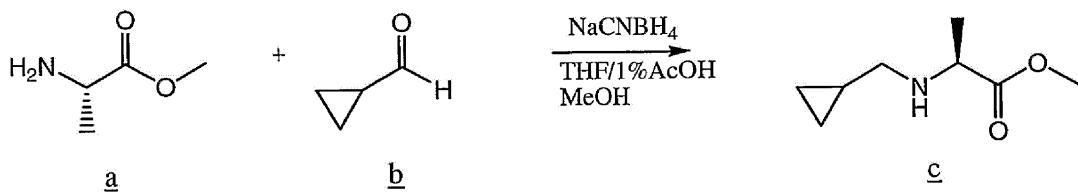


エステル g (1.17 g) LiOH · H₂O (160 mg)、THF (3 mL) 及び水 (4.5 mL) の混合物を、室温で一晩激しく攪拌した。混合物をブラインで希釈し、EtOAc で徹底して抽出した。組合せた有機相をブラインで1回洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、酸 i (525 mg) を得た。

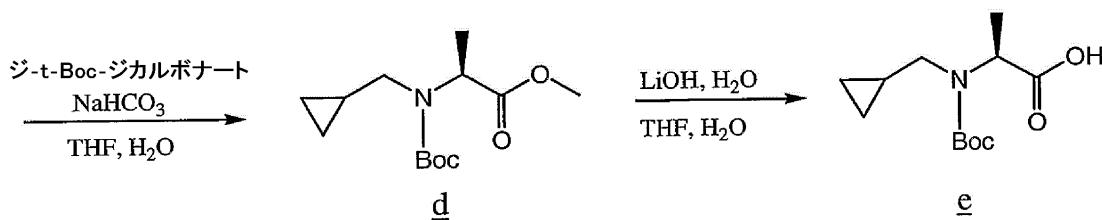
【0239】

実施例 106 N-Boc-N-シクロプロピルメチル-L-アラニン

【化192】



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ルデヒド 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、27 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、白色の固体として純粋な化合物e (794 mg)を得た。

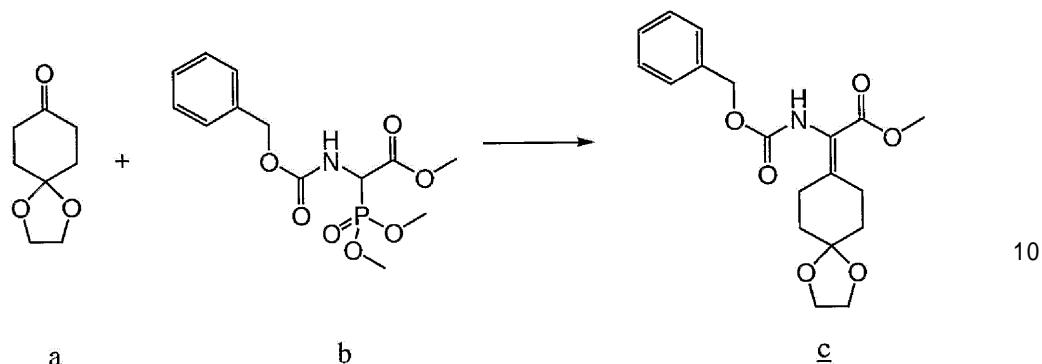
20

30

【0240】

実施例107

【化193】

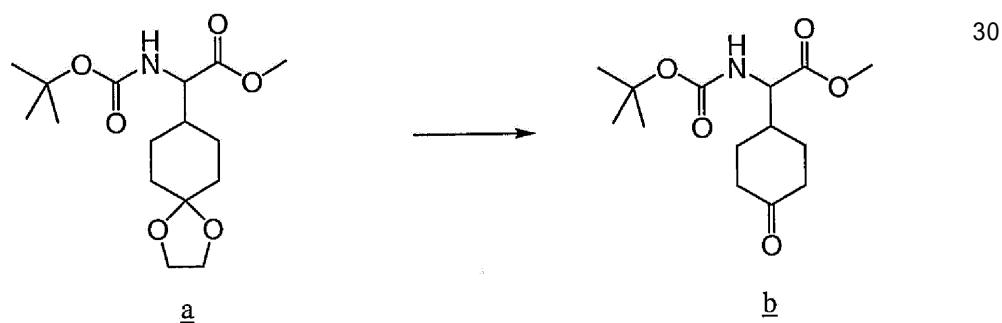


ホスホナート b (7.2 g、21 mmol)を、室温で、THF (25 mL)に溶解させ、TMG (3.6 mL、29 mmol、1.3当量)を滴下して加えた。混合物を室温で15分攪拌した。商業的に入手可能なケトン a (6.7 g、43 mmol)をTHF (25 mL)に溶解させ、ホスホナートと塩基の混合物に滴下して加えた。反応を、室温で24時間攪拌し、約200 mLの1NのHClを添加することにより停止させた。有機生成物を80%の酢酸エチル-ヘキサン(全体で400 mL)中で素早く抽出した。組合せた有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー ISCO Combi Flash 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、白色固体として3.83 g (10.6 mmol、50%)の生成物アミノエステル cを得た。

【0241】

実施例108

【化194】

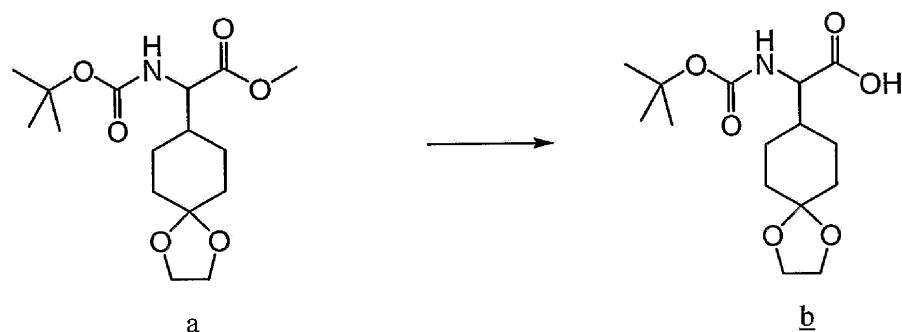


ケタール a (1.56 g、4.73 mmol)を6 mLのTHFに溶解させた。この溶液に、脱イオン水 (15 mL)、冰酢酸 (6 mL)、及びジクロロ酢酸 (1 mL)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。1Nの水酸化ナトリウム水(約100 mL)を添加し、粗生成物をジクロロメタン(約200 mL)において抽出した。有機生成物を、溶媒を蒸発させることによりセライトに吸着させ、0-40%の酢酸エチル-ヘキサンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィー ISCO Combi Flash 80 g カラムにより、20分以上かけて精製し、452 mg (1.58 mmol、33%)のケトン bを得た。

【0242】

実施例109

【化195】



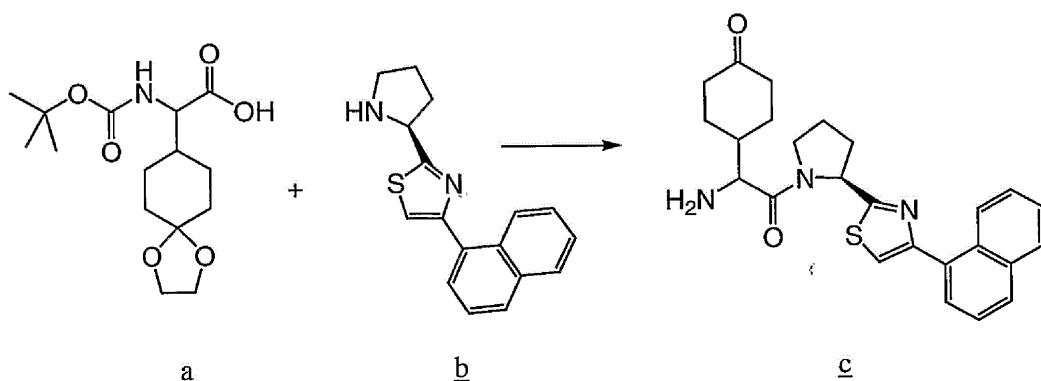
10

エステル **a** (184 mg, 0.55 mmol)を2 mLのT H Fに溶解させた。脱イオン水(1 mL)、続いて水酸化リチウムー水和物(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H C l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(Na₂SO₄)、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。

【0243】

実施例110

【化196】



20

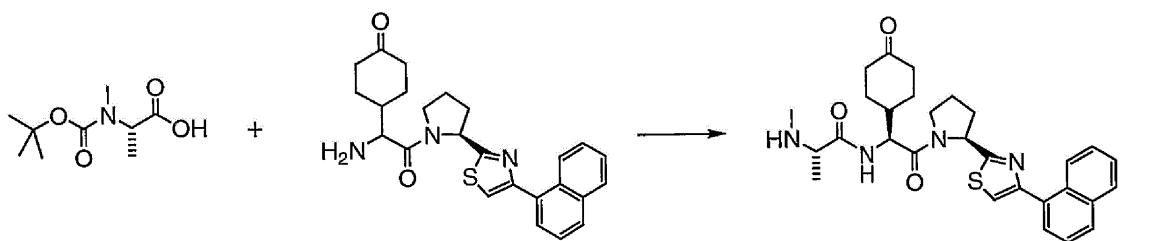
小さなバイアルに、アミン **b** (130 mg, 0.46 mmol)、酸 **a** (175 mg, 0.55 mmol)及びEDC・H C l (135 mg, 0.70 mmol)を充填した。混合物をジクロロメタン(3 mL)に溶解させ、室温で一晩攪拌した。反応物にセライトを添加し、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物を、10分以上かけて0-45%の酢酸エチル-ヘキサン、ついで5分、45%の酢酸エチル-ヘキサンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィーISCO CombiFlash 40 gカラムにより精製した。このカップリング反応で得られたBOC保護アミンを、ジクロロメタン(2 mL)、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

【0244】

実施例111

【化 197】

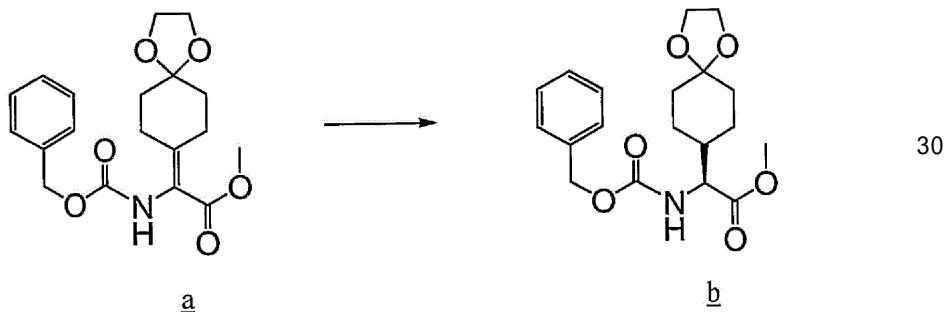


a b c
アミン b (110 mg、0.25 mmol) 及び EDC (67 mg、0.35 mmol) を使用し、標準的な EDC カップリング手順を実施した。 BOC 保護された最終生成物を、15分以上かけて 5-55% の酢酸エチル-ジクロロメタン、ついで 4 分、55% の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィー ISCO CombiFlash 12 g カラムにより精製した。数滴の水と共に、2:1 の DCM: TFA を使用し、BOC 脱保護を実施した。20分以上かけて、5-50% のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相 HPLC C₁₈ カラムにより、最終生成物 c (54 mg、66%) を精製した。

【 0 2 4 5 】

実施例 1 1 2

【化 1 9 8 】

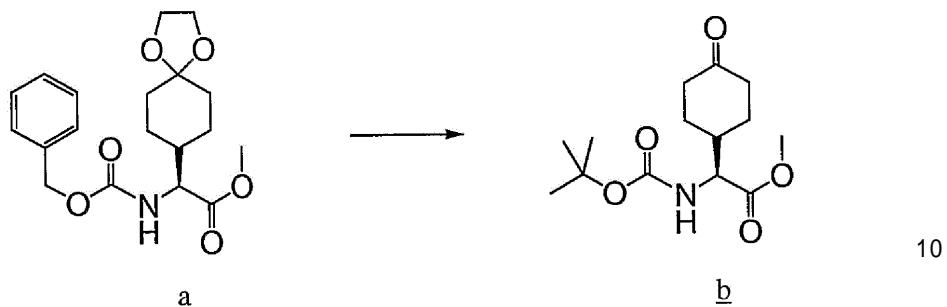


Burk[Burk, M. J.; Gross, M. F.; Martinez, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 9375-9376]の一般的手順に従い、5.0 g (13.8 mmol)のアルケン a、100 mL の乾燥メタノール、及び[(S,S)-Me-BPE-Rh(COD)]⁺OTf⁻ (1.5 g、2.4 mmol)を、窒素バージがなされたParr振盪フラスコ中で混合した。Parr振盪器を空にし、その後、70 psi の水素ガスを32時間充填した。減圧下でメタノールを除去し、酢酸エチルを使用し、シリカゲルの小栓を通して粗生成物を濾過した。溶媒を蒸発させ、>98%の収率で4.0 g (11 mmol、80%)の生成物 bを得た。

【 0 2 4 6 】

実施例 1 1 3

【化199】



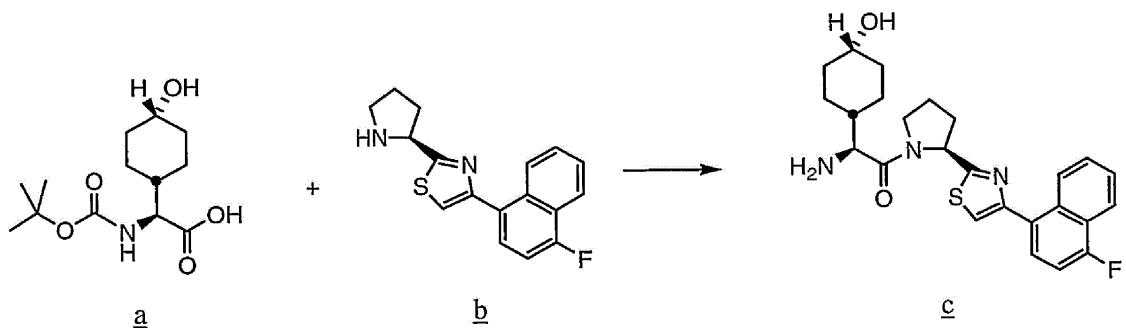
Z保護されたアミノエステルa(4.0 g、11 mmol)を、メタノール(30 mL)に溶解させた。この溶液に、BOC-無水物(2.9 g、13.5 mmol)、続いて20%のPd(OH)₂・C(1.0 g)を添加した。家の掃除機(vacuum)により反応フラスコから全ての空気を除去し、混合物を、5分激しく攪拌した。ついで、フラスコに水素ガスを満たし、室温で6時間、激しく攪拌した。水素雰囲気を排出した後、メタノールを使用し、セライトを通して混合物を濾過し、溶媒を蒸発させ、粗生成物を得た。

生成物BOC保護アミンbを、5mLのTHFに溶解させた。ついで、次の溶媒：脱イオン水(15 mL)、冰酢酸(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-ヘキサンの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。

【0247】

実施例114

【化200】



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 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(1NのNaOH水)で処理し、ジクロロメタン中で抽出した。

【0248】

実施例115

10

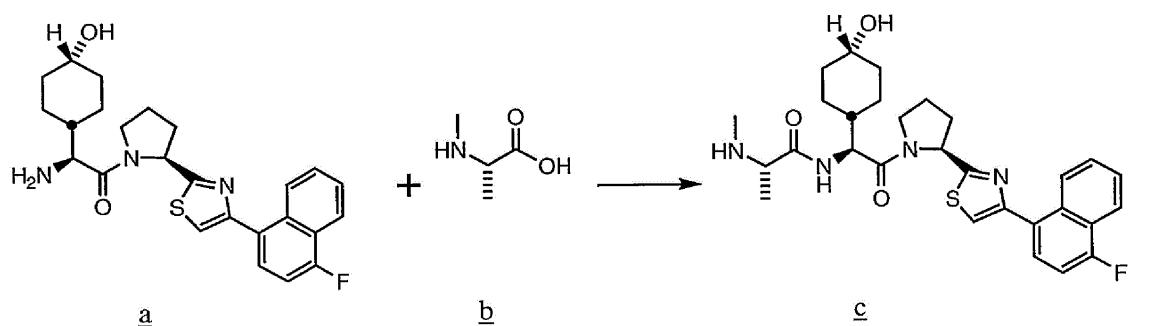
20

30

40

50

【化201】

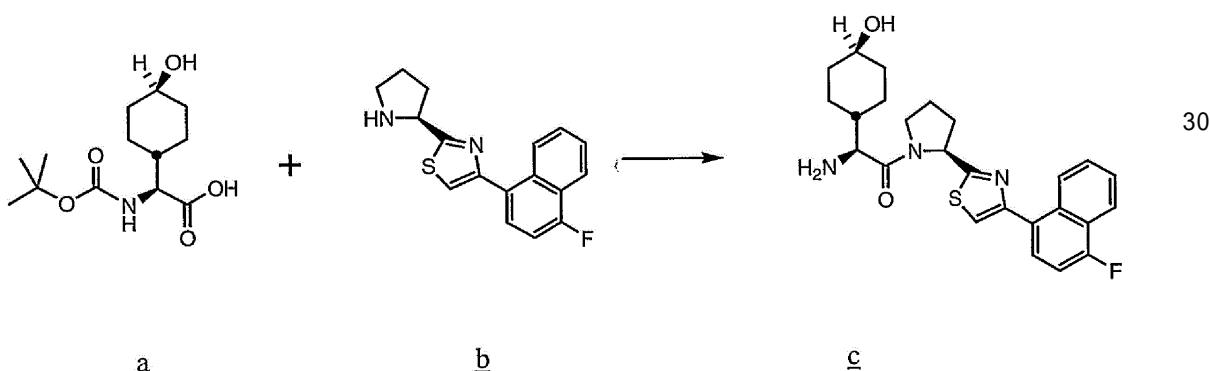


L-BOC-N-メチルアラニン b (1.2 mg, 0.059 mmol)への生成物第1級アミン a (2.0 mg, 0.044 mmol)のカップリングを、EDC (1.0 mg 0.052 mmol)を添加し、ジクロロメタン (1 mL)に溶解させることにより、実施した。BOC保護された最終生成物を、20分以上かけて0-70%の酢酸エチル-ジクロロメタン、ついで5分、70%の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィー-ISCO Comb i F1 a sh スタッカ-2×12 gカラムにより精製した。数滴の水と共に、2:1のDCM:TFAを使用し、BOC脱保護を実施した。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。生成物アンチ-ジアステレオマー c の収量は 2.2 mg であった。

【0249】

実施例 116

【化202】

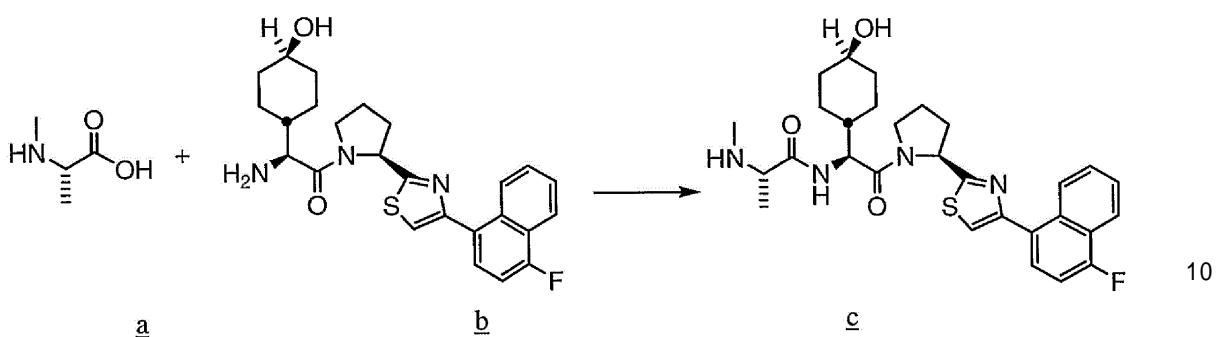


アミン b (1.10 mg, 0.38 mmol)、カルボン酸 a (1.05 mg, 0.38 mmol)及びEDC (8.6 mg, 0.45 mmol)を使用し、標準的なEDCカップリングを実施した。BOC保護された最終生成物を、15分以上かけて0-28%の酢酸エチル-ジクロロメタン、ついで3分、28%の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィー-ISCO Comb i F1 a sh スタッカ-2×4 gカラムにより精製した。数滴の水と共に、2:1のDCM:TFAを使用し、標準的なBOC脱保護を実施した。TFA塩を塩基(1NのNaOH水)で処理し、ジクロロメタン中で抽出した。

【0250】

実施例 117

【化 2 0 3】

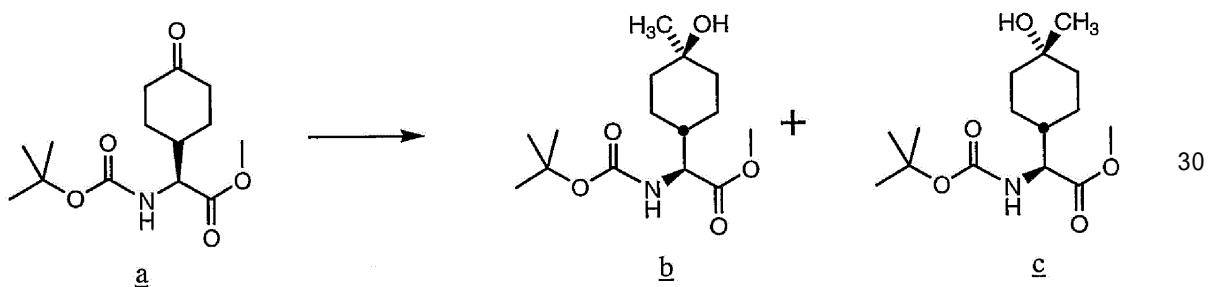


L-BOC-N-メチルアラニンa(81mg、0.40mmol)への生成物第1級アミンb(170mg、0.35mmol)のカップリングを、EDC(77mg 0.40mmol)を添加し、ジクロロメタン(2mL)に溶解させることにより実施した。BOC保護された最終生成物を、20分以上かけて0-70%の酢酸エチル-ジクロロメタン、ついで5分、70%の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィーISCO Comb i F 1 a s h スタッカー-2×12gカラムにより精製した。数滴の水と共に、2:1のDCM:TFAを使用し、標準的なBOC脱保護を実施した。20分以上かけて、5-50%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

【 0 2 5 1 】

実施例 1 1 8

【化 2 0 4】

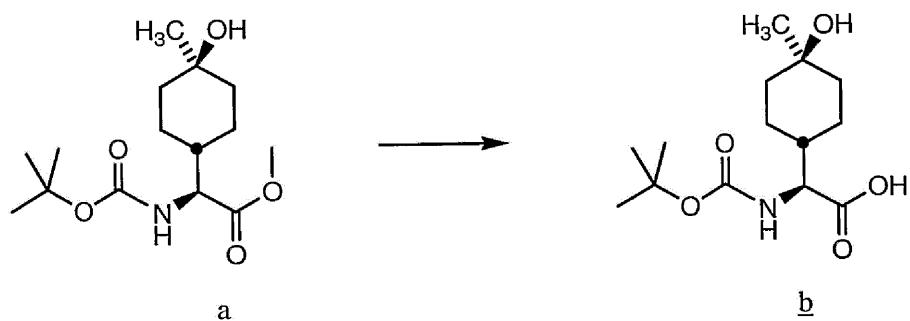


ケトン a (1.45 g、5.3 mmol)を乾燥ジエチルエーテル(20 mL)に溶解させ、-78 ℃まで冷却した。反応混合物にメチルリチウム(Et₂Oに1.6 M、9.5 mL、15 mmol)を滴下して加え、低温で1時間激しく攪拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液に冷混合物を注いで反応を停止させ、ジクロロメタン中で有機物を抽出した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー IS CO Combiflash 120 g カラム、25分以上かけて0-50%の酢酸エチル-ヘキサン、ついで3分、50%の酢酸エチル-ヘキサンによるフラッシング、さらに3分、90%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

(0252)

実施例 1 1 9

【化205】



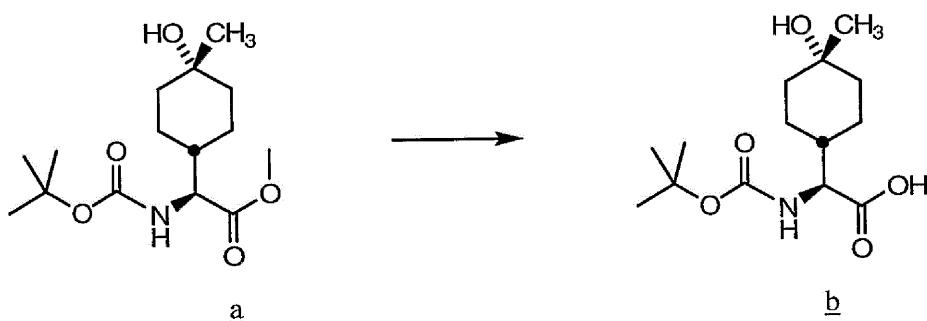
メチルエステル a (300 mg、0.99 mmol)の加水分解を、T H F (0.8 mL)に溶解させ、脱イオン水(1.2 mL)及びL i O H · H₂O (47 mg、1.1 mmol)を添加することにより実施した。混合物を室温で2時間攪拌し、ついで1NのH C l 水を使用して再酸性化させ、90%の酢酸エチル-ジクロロメタン中で抽出した。抽出を助けるため、酸性水溶液層にブラインを添加した。乾燥させ(N a₂ S O₄)、濾過し、溶媒を蒸発させ、カルボン酸 b (79 mg、0.28 mmol)を得た。

【0253】

実施例 120

【化206】

20

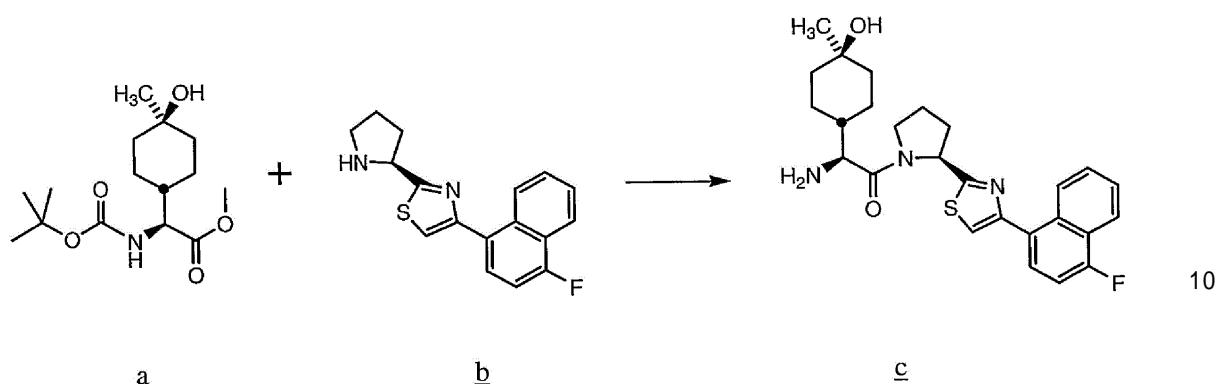


メチルエステル a (340 mg、1.1 mmol)の加水分解を、T H F (0.9 mL)に溶解させ、脱イオン水(1.4 mL)及びL i O H · H₂O (50 mg、1.2 mmol)を添加することにより実施した。混合物を室温で2時間攪拌し、ついで1NのH C l 水を使用して再酸性化させ、90%の酢酸エチル-ジクロロメタンにおいて抽出した。抽出を助けるため、酸性水溶液層にブラインを添加した。乾燥させ(N a₂ S O₄)、濾過し、溶媒を蒸発させ、精製をすることなく次の工程で使用するのに十分清浄なカルボン酸 b (254 mg、0.88 mmol)を得た。

【0254】

実施例 121

【化207】

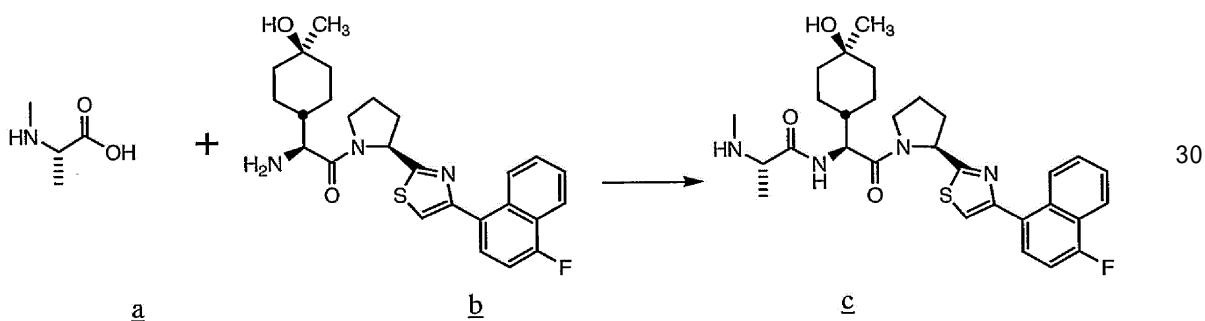


アミン b (6.2 mg、0.21 mmol)、カルボン酸 a (3.2 mg、0.11 mmol) 及び EDC (2.1 mg、0.11 mmol) を使用し、標準的な EDC カップリングを実施した。BOC 保護された最終生成物を、22分以上かけて 0-40% の酢酸エチル-ジクロロメタン、ついで 3 分、67% の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィー-ISCO Combiflash 12 g カラムにより精製した。数滴の水と共に、2:1 の DCM : TFA を使用し、標準的な BOC 脱保護を実施した。TFA 塩を塩基 (1 N の NaOH 水) で処理し、10% のジクロロメタンを含む酢酸エチル中で抽出した。 20

【0255】

実施例 122

【化208】

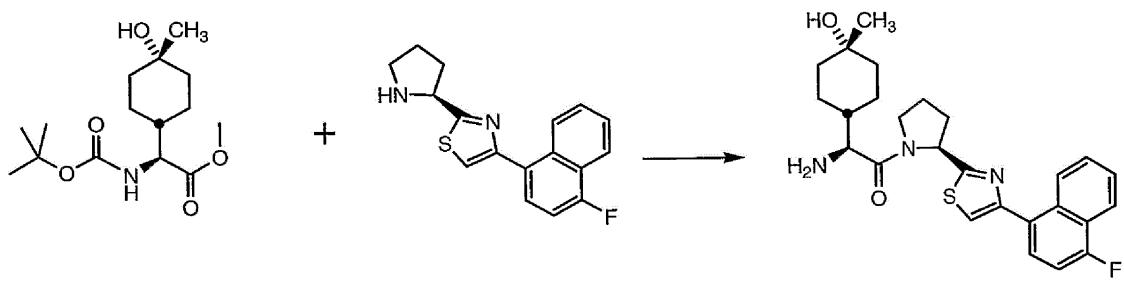


L-BOC-N-メチルアラニン a (6.5 mg、0.30 mmol)への第1級アミン b (4.7 mg、0.1 mmol)のカップリングを、EDC (6.1 mg 0.32 mmol)を添加し、ジクロロメタン (2 mL) に溶解させることにより実施した。BOC 保護された最終生成物を、25分以上かけて 5-65% の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィー-ISCO Combiflash 12 g カラムにより精製した。2:1 の DCM : TFA + 数滴の水を使用し、標準的な BOC 脱保護を実施した。20分以上かけて、5-50% のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相 HPLC C₁₈ 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、2.2 mg (プロリンアミン出発物質から 31%) であった。 40

【0256】

実施例 123

【化209】

abc

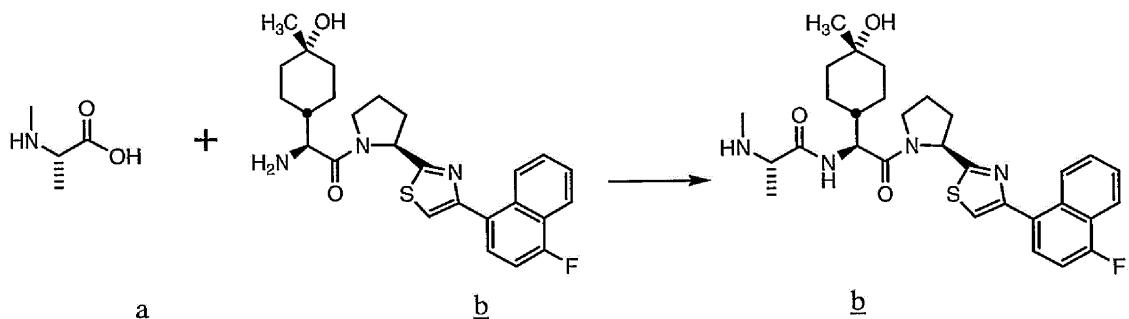
アミン b (8.2 mg、0.27 mmol)、カルボン酸 a (9.5 mg、0.33 mmol) 及び EDC (6.5 mg、0.34 mmol) を使用し、標準的な EDC カップリングを実施した。BOC 保護された最終生成物を、22分以上かけて0-40%の酢酸エチル-ジクロロメタン、ついで3分、67%の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィー-ISCO Combiflash 12 g カラムにより精製した。数滴の水と共に、2:1のDCM:TFA を使用し、標準的な BOC 脱保護を実施した。TFA 塩を塩基(1NのNaOH水)で処理し、10%のジクロロメタンを含む酢酸エチル中で抽出した。

20

【0257】

実施例124

【化210】

abb

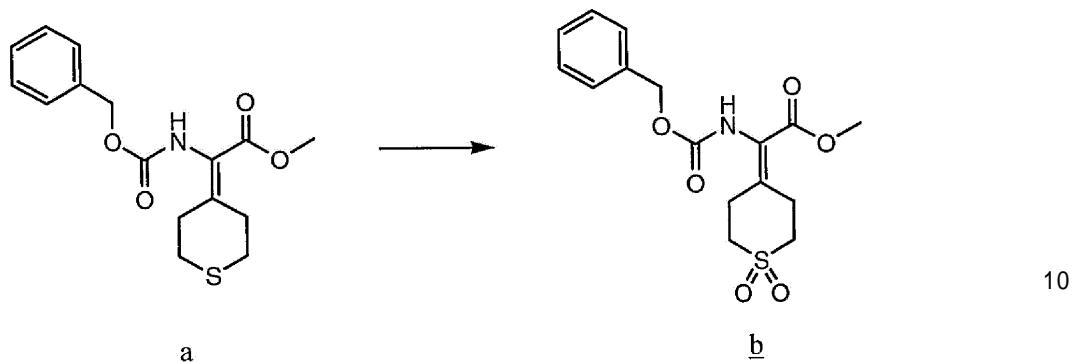
L-BOC-N-メチルアラニン a (3.7 mg、0.18 mmol)への生成物第1級アミン b (7.0 mg、0.15 mmol)のカップリングを、EDC (3.6 mg 0.19 mmol)を添加し、ジクロロメタン(2 mL)に溶解させることにより達成した。BOC 保護された最終生成物を、20分以上かけて1-51%の酢酸エチル-ジクロロメタン、ついで、3分、51%の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィー-ISCO Combiflash 12 g カラムにより精製した。2:1のDCM:TFA + 数滴の水を使用し、標準的な BOC 脱保護を実施した。20分以上かけて、5-50%のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相HPLC C₁₈ 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 4.9 mg であった。

40

【0258】

実施例125

【化211】

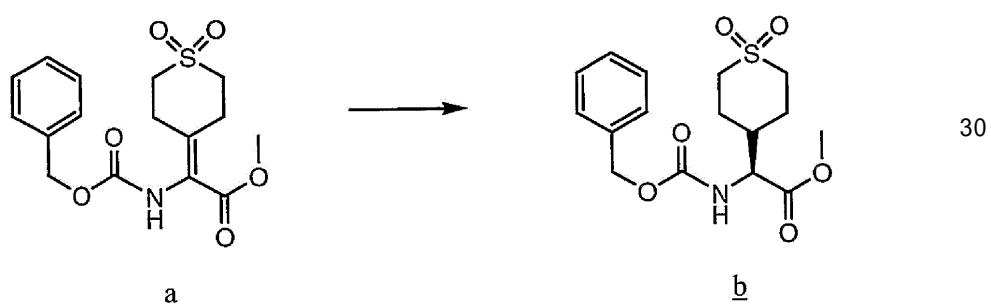


Shieh[Shieh, W.-C.; Xue, S.; Reel, N.; Wu, R.; Fitt, J.; Repic, O. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12, 2421-2425]の一般的手順に従い合成された硫化物a(810mg、2.5mmol)を、メタノール(25mL)に溶解させた。オキソソ(4.5g)を脱イオン水(25mL)に溶解させた。基質のメタノール溶液を-10℃に冷却し、オキソソ水溶液を反応物にゆっくりと添加した。反応を氷上で維持し、一晩攪拌しつつ、徐々に室温まで温めた。脱イオン水を使用し、反応物を約150mLに希釈し、抽出のため90%の酢酸エチル-ヘキサンに注いだ。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、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 40gカラム、5-90%の酢酸エチル-ヘキサンにより精製し、804mg(2.27mmol、91%)の生成物スルホンbを得た。

【0259】

実施例126

【化212】

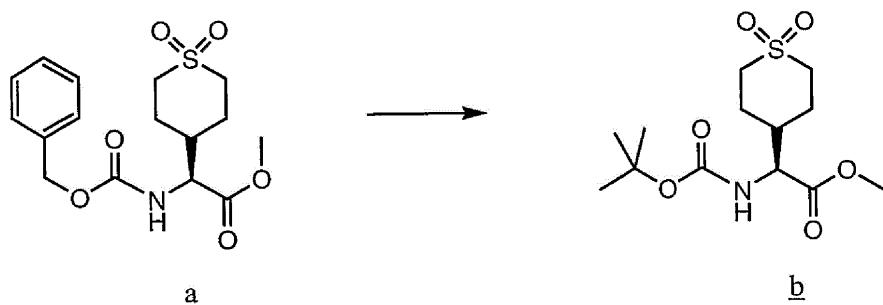


Burk[Burk, M. J.; Gross, M. F.; Martinez, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 9375-9376]の一般的手順に従い、アルケンa(774mg、2.19mmol)、ドライメタノール(40mL)、及び[(S,S)-Me-BPE-Rh(COD)]⁺OTf⁻(500mg、0.8mmol)を、窒素バージがなされたParr振盪フラスコ中で混合した。Parr振盪器を空にし、その後、60psiの水素ガスを充填し、一晩激しく振盪した。減圧下でメタノールを除去し、酢酸エチルを使用し、シリカゲルの小栓を通して、粗生成物を濾過した。溶媒を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

【0260】

実施例127

【化213】



10

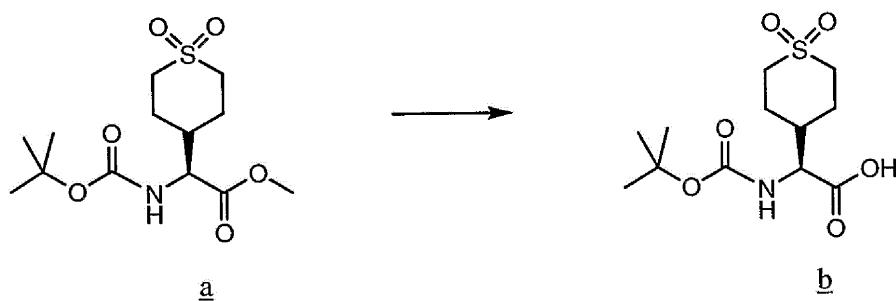
Z保護されたアミノエステルa(804mg、2.27mmol)を、メタノール(16mL)に溶解させた。この溶液に、BOC無水物(1.5g、6.8mmol)、続いて20%のPd(OH)₂・C(250mg)を添加した。家の掃除機により反応フラスコから全ての空気を除去し、混合物を、5分激しく攪拌した。ついで、フラスコに水素ガスを満たし、室温で6時間、激しく攪拌した。水素雰囲気を排出した後、メタノールを使用し、セライトを通して混合物を濾過し、溶媒を蒸発させ、粗生成物を得た(508mg、1.56mmol、収率70%)。

【0261】

実施例128

【化214】

20



30

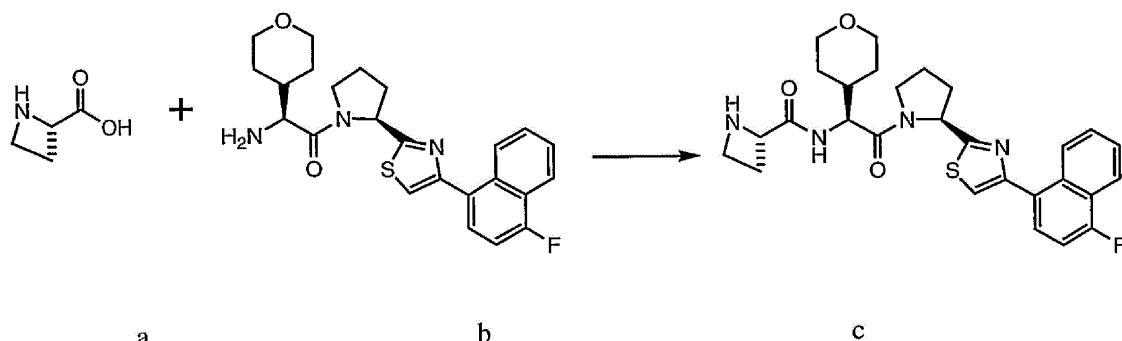
エステルa(508mg、1.56mmol)を8mLのTHFに溶解させた。脱イオン水(4mL)、続いてLiOH・H₂O(120mg、2.8mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、1NのHCl水を使用して酸性化させ、酢酸エチル中で抽出した。乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を蒸発させ、精製をすることなく次の工程で使用するのに十分清浄なカルボン酸bを372mg(1.21mmol、収率78%)得た。

【0262】

実施例129

【化215】

40



アミンb(100mg、0.2mmol)、カルボン酸a(58mg、0.29mmol) 50

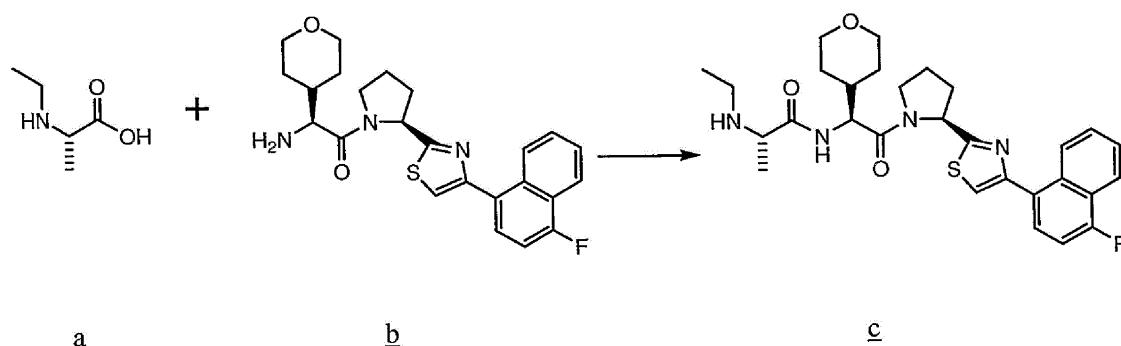
及び E D C (5 6 m g 、 0 . 2 9 m m o l) を使用し、標準的な E D C カップリングを実施した。 B O C 保護された最終生成物を、 1 5 分以上かけて 0 - 6 5 % の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィー I S C O C o m b i F l a s h 1 2 g カラムにより精製した。数滴の水と共に、 2 : 1 の D C M : T F A を使用し、標準的な B O C 脱保護を実施した。 1 8 分以上かけて、 5 - 5 0 % のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相 H P L C C ₁ ₈ カラムにより、最終生成物 c を精製した。生成物 c の収量は 1 3 2 m g であった。

【 0 2 6 3 】

実施例 1 3 0

【 化 2 1 6 】

10



20

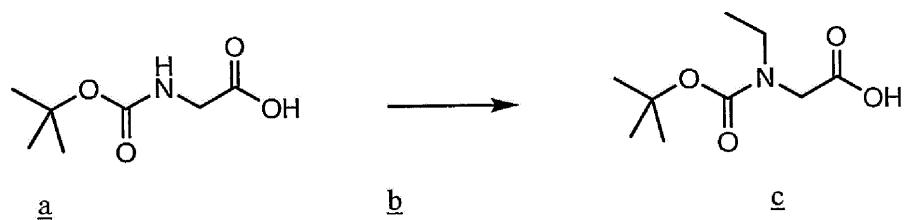
アミン b (1 3 0 m g 、 0 . 3 m m o l) 、カルボン酸 a (6 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l) 及び E D C (6 0 m g 、 0 . 3 m m o l) を使用し、標準的な E D C カップリングを実施した。 B O C 保護された最終生成物を、 1 5 分以上かけて 0 - 6 5 % の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィー I S C O C o m b i F l a s h 1 2 g カラムにより精製した。数滴の水と共に、 2 : 1 の D C M : T F A を使用し、標準的な B O C 脱保護を実施した。 1 8 分以上かけて、 5 - 5 0 % のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相 H P L C C ₁ ₈ 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 7 8 m g であった。

30

【 0 2 6 4 】

実施例 1 3 1

【 化 2 1 7 】



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 4 8 0 m g 、 6 0 % 分散、 1 2 . 0 m m o l 、 4 . 0 当量)を充填し、 1 5 分、窒素でバージした。フラスコに T H F (6 . 0 m L) 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、 B O C グリシン a (5 2 5 m g 、 3 . 0 m m o l) 、乾燥 T H F (6 . 0 m L) 及びヨウ化エチル(1 . 0 m L 、 1 2 m m o l 、 4 当量)を充填した。この混合物を、 0 で激しく攪拌しつつ、 T H F に N a H 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、一晩攪拌した。再度、反応物を 0 まで冷却し、メタノール(4 m L) 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

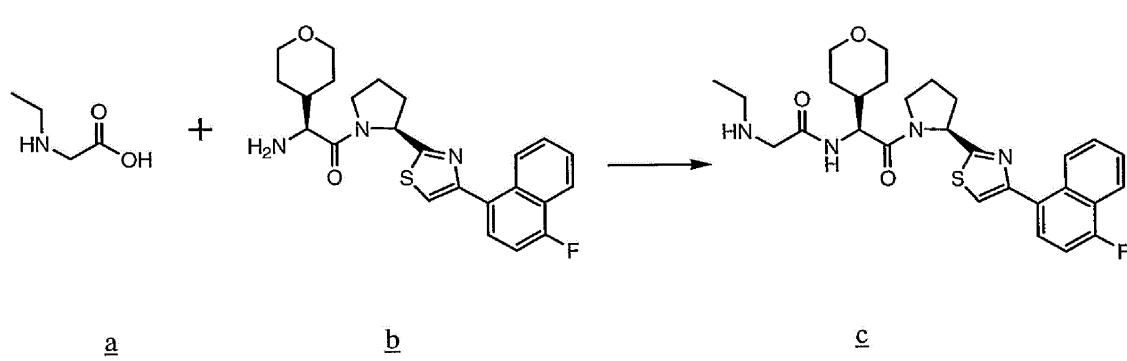
50

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。

【0265】

実施例132

【化218】

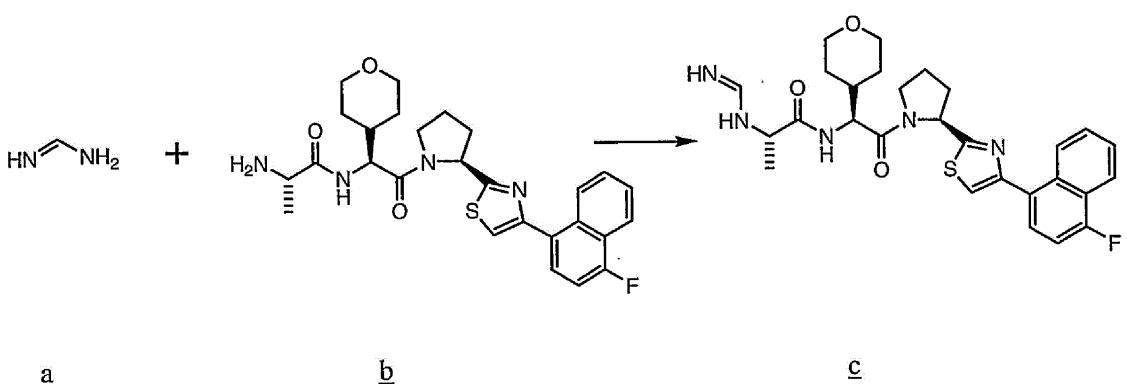


アミンb(70mg、0.16mmol)、カルボン酸a(49mg、0.24mmol)及びEDC(46mg、0.24mmol)を使用し、標準的なEDCカップリングを実施した。BOC保護された最終生成物を、15分以上かけて0-55%の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィーISCO Combiflash 12gカラムにより精製した。数滴の水と共に、2:1のDCM:TFAを使用し、標準的なBOC脱保護を実施した。18分以上かけて、5-50%のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相HPLC C₁₈カラムにより、最終生成物cを精製した。生成物cの収量は82mgであった。

【0266】

実施例133

【化219】

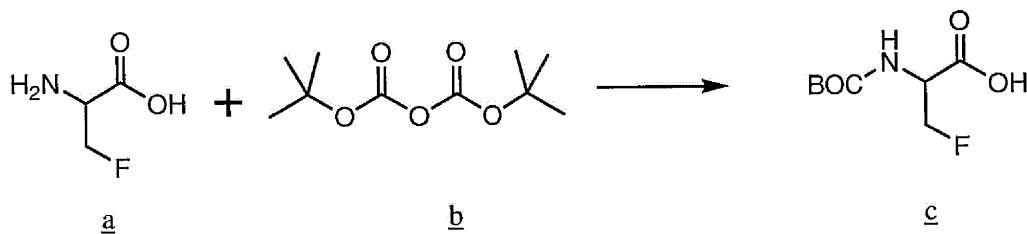


遊離の第1級アミンb(35mg、0.056mmol)、無水炭酸カリウム(70mg、0.5mmol)及び塩酸ホルムアミジンa(30mg、0.37mmol)をバイアルにおいて混合し、メタノール(1.2mL)に溶解させた。混合物を室温で1.5時間攪拌した。ガスの放出が見えなくなるまで、冰酢酸を添加し、混合物を濾過した。0.1%のTFAと共に、25分以上かけて、5-50%のアセトニトリル-水の溶媒勾配と、C₁₈カラムを使用する逆相HPLCにより、所望の生成物cを分離させ、凍結乾燥後に8.2mg(0.015mmol、収率27%)のTFA塩を得た。

【0267】

実施例134

【化220】



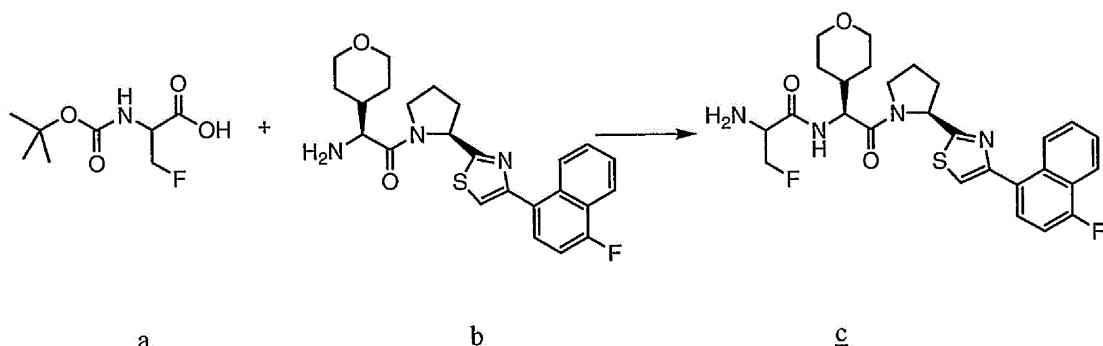
保護されていないアミノ酸 a (775 mg、7.24 mmol)と炭酸ナトリウム(1.69 g、16.0 mmol)の混合物を、脱イオン水と THF(それぞれ15 mL)の1:1溶液に溶解させた。この混合物に BOC無水物 b (1.73 g、7.96 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で THFを除去した。ついで、クエン酸飽和水溶液を用いて、混合物を pH 2-3に酸性化させ、生成物を 10%の酢酸エチル-ジクロロメタンにおいて抽出した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮し、さらなる精製をすることなく使用される清浄な BOC保護アミノ酸 c (1.40 g、6.7 mmol、93%)を得た。

【0268】

20

実施例135

【化221】



a

b

c

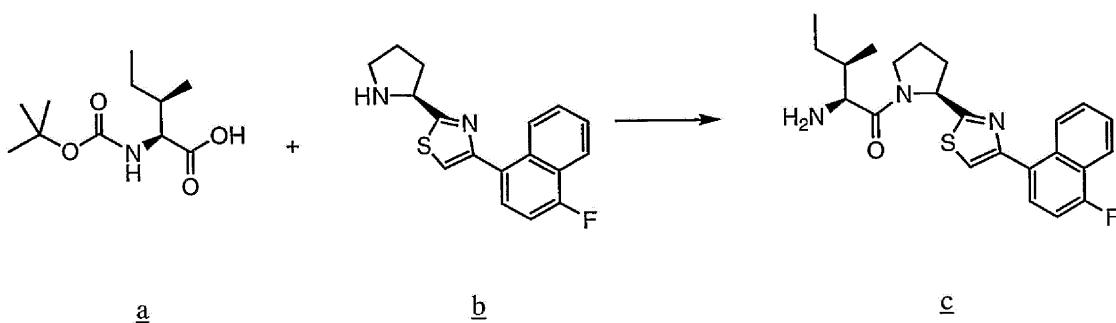
アミン b (64 mg、0.14 mmol)、カルボン酸 a (41 mg、0.2 mmol)及び EDC (38 mg、0.2 mmol)を使用し、標準的な EDC カップリングを実施した。BOC保護された最終生成物を、10分以上かけて 0-55%の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有し、ついで3分、55%の酢酸エチル-ジクロロメタンの定常流によるクロマトグラフィー-ISCO Combiflash 12 g カラムにて精製した。2:1のDCM:TFA + 数滴の水を使用し、標準的な BOC脱保護を実施した。18分以上かけて、5-50%のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相HPLC C₁₈ 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 70.2 mg であった。

【0269】

40

実施例136

【化222】



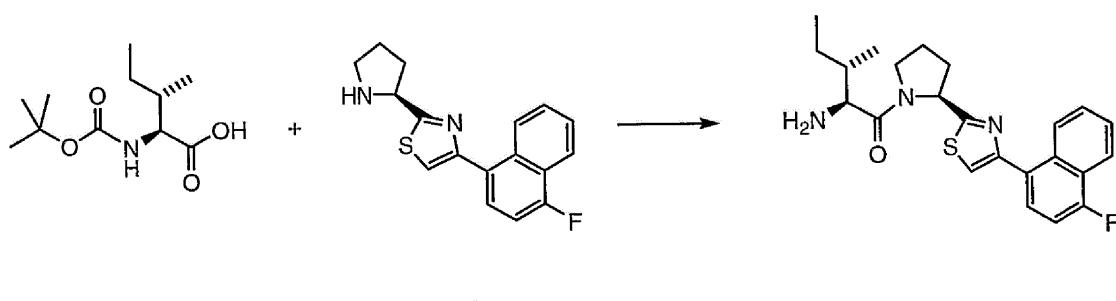
塩酸アミン b (250 mg、0.67 mmol)、カルボン酸 a (187 mg、0.81 mmol)、D I P E A (0.35 mL、2.0 mmol) 及び E D C (157 mg、0.81 mmol) を使用し、標準的な E D C カップリングを実施した。反応物を室温で48時間攪拌した。B O C 保護された最終生成物を、10分以上かけて0-25%の酢酸エチル-ヘキサンの溶媒勾配を有し、ついで3分、26%の酢酸エチル-ヘキサンの定常流によるクロマトグラフィー I S C O C o m b i F l a s h 12 g カラムにて精製した。ジオキサンに H C 1 が入ったもの (4.0 M、3.0 mL) を使用し、標準的な B O C 脱保護を実施した。

第1級塩酸アミン c (170 mg、0.38 mmol) と L - B O C - N - メチルアラニン (91 mg、0.45 mmol) に、ジクロロメタン (2 mL)、D I P E A (0.20 mL、1.1 mmol) 及び E D C (86 mg、0.45 mmol) を添加し、室温で24時間攪拌した。B O C 保護された最終生成物を、13分以上かけて、0.5-5.2%の酢酸エチル-ヘキサン、ついで3分、5.2%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 I S C O C o m b i F l a s h 12 g カラムにより精製した。数滴の水と共に、2:1の D C M : T F A を使用し、標準的な B O C 脱保護を実施した。20分以上かけて、5-6.0%のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相 H P L C 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。

【0270】

実施例 137

【化223】



塩酸アミン # (250 mg、0.67 mmol)、カルボン酸 a (187 mg、0.81 mmol)、D I P E A (0.350 mL、2.0 mmol) 及び E D C (157 mg、0.81 mmol) を使用し、標準的な E D C 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。B O C 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 I S C O C o m b i F l a s h 12 g カラムにて精製した。ジオキサン (4.0 M、3.0 mL) に H C 1 が入ったものを使用し、標準的な B O C 脱保護を実施した。

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

50

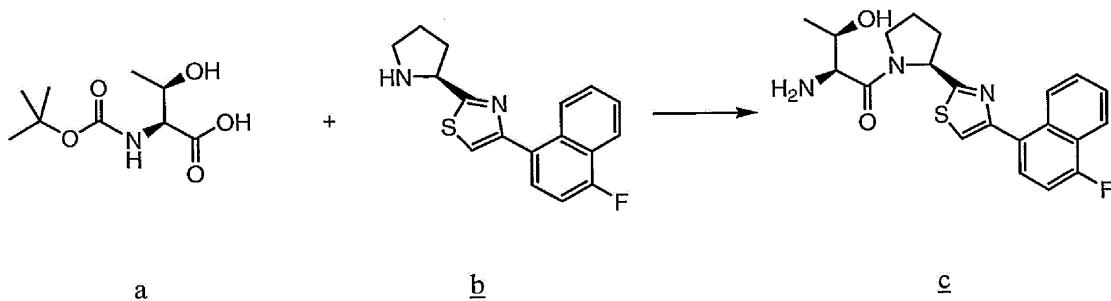
1 mg、0.45 mmol)に、ジクロロメタン(2 mL)、DIPPEA(0.200 mL、1.1 mmol)及びEDC(86 mg、0.45 mmol)を添加し、室温で24時間攪拌した。BOC保護された最終生成物を、13分以上かけて、0.5-52%の酢酸エチル-ヘキサン、ついで3分、52%の酢酸エチル-ヘキサンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィーISCO Comb i Flash 12 gカラムにより精製した。数滴の水と共に、2:1のDCM:TFAを使用し、標準的なBOC脱保護を実施した。20分以上かけて、5-60%のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相HPLC C₁₈カラムにより、最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

10

【化224】



20

塩酸アミンb(230 mg、0.61 mmol)、カルボン酸a(165 mg、0.75 mmol)、DIPPEA(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 Comb i Flash 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 Comb i Flash 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。

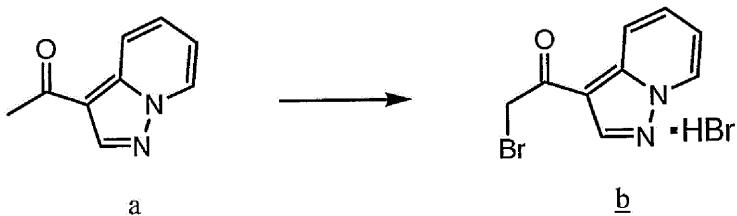
30

【0272】

実施例139

40

【化225】



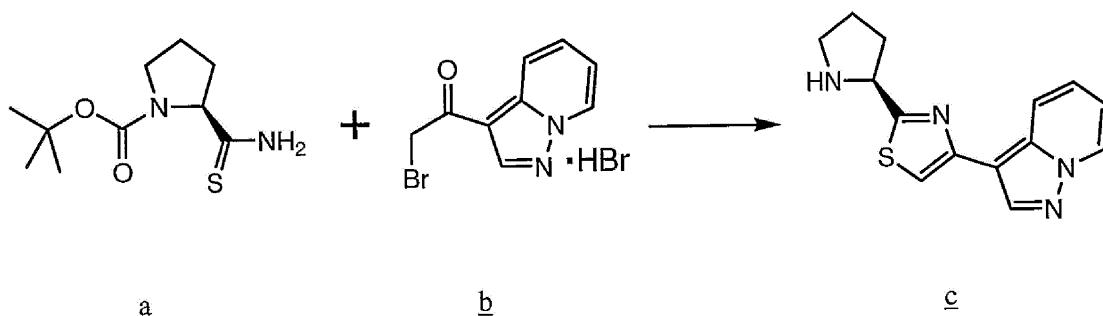
1989, 26, 1739-1745]の一般的手順に従い合成されたメチルケトン a (4.80 mg, 3.0 mmol)を、酢酸(6 mL)に33%のHBrが入ったものに懸濁させた。室温で激しく攪拌しつつ、基本的に臭素を6度で添加した(6 × 0.025 mL、全体で0.15 mL, 3.0 mmol)。ジエチルエーテルを添加した(10 mL)場合、10分の攪拌後、反応物が明色を有するように見えた。室温での攪拌を30分続けた。フリットを通して混合物を濾過し、残された固形物を20 mLのエーテルですすぎ、バイアルに移し、高真空中で乾燥させた。得られた固形物(8.40 mg)は、チアゾール形成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。

[0 2 7 3]

10

寒施例 1 4 0

【化 2 2 6 】



丸底フラスコにおいて、チオアミドa(2.26mg、9.8mmol)を、プロモメチルケトンbとメチルケトン(1.44g)の混合物に添加した。エタノール(30mL)を添加し、チオアミドを溶解させ、塩を懸濁させた。ついで、ピリジンを滴下して加え(0.4mL、5.0mmol)、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(20mL)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、ついで5分以上かけて30-70%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-ICSCOCombiFlash 120gカラムにより精製して、518mg(1.4mmol、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。1N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、356mg(1.3mmol、93%)の遊離のアミンcを得た。

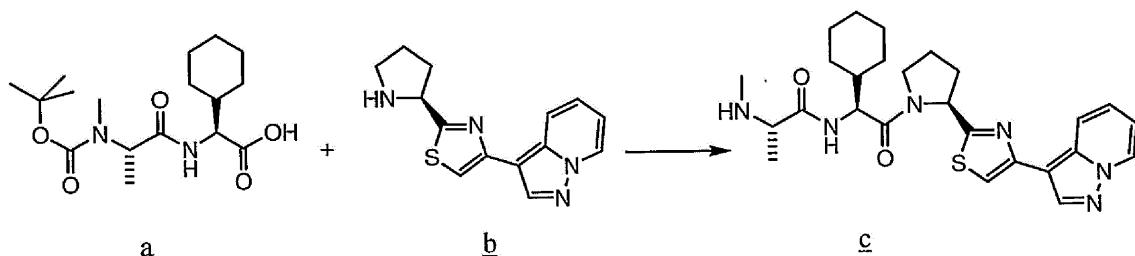
30

【 0 2 7 4 】

寒施例 1 4 1

【化227】

40



上のジペプチドをアミンにカップリングさせるため、H₂O₂、DTC手順を使用した

50

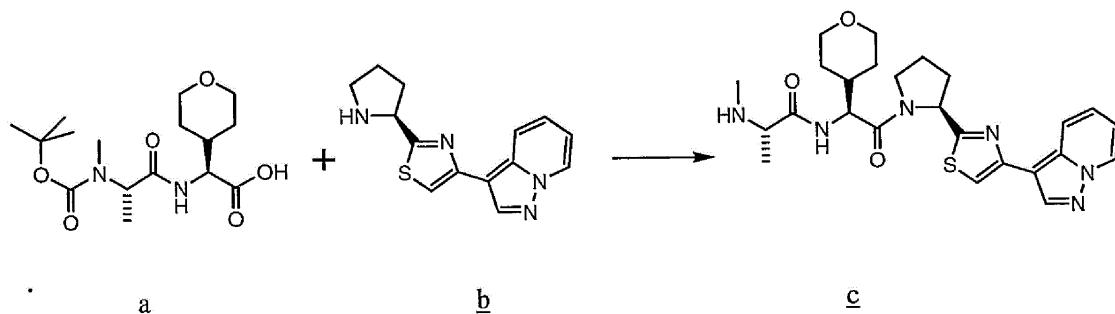
。第2級アミンb(6.5mg、0.25mmol)、カルボン酸a(9.7mg、0.28mmol)HOAt(5.3mg、0.4mmol)及びDIC(5.0mg、0.4mmol)。BOC保護された最終生成物を、15分以上かけて、0-65%の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィーISCO CombiFlash 12gカラムにより精製した。2:1のDCM:TFA+数滴の水を使用し、標準的なBOC脱保護を実施した。18分以上かけて、5-50%のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相HPLC C₁₈カラムにより、最終生成物cを精製した。生成物cの収量は9.8mgであった。

【 0 2 7 5 】

実施例 1 4 2

【化 2 2 8 】

10



20

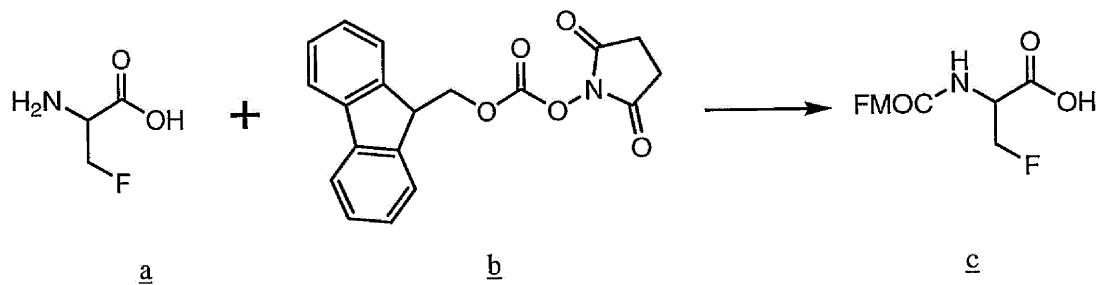
上のジペプチドをアミンにカップリングさせるため、HOAt、DIC手順を使用した。第2級アミンb(50mg、0.2mmol)、カルボン酸a(72mg、0.21mmol)、HOAt(40mg、0.3mmol)及びDIC(38mg、0.3mmol)。BOC保護された最終生成物を、20分以上かけて、10-85%の酢酸エチル-ジクロロメタンの溶媒勾配を有するクロマトグラフィーISCO CombiFlash 12gカラムにより精製した。2:1のDCM:TFA+数滴の水を使用し、標準的なBOC脱保護を実施した。20分以上かけて、3-40%のアセトニトリル-水の溶媒勾配を有する逆相HPLC C₁₈カラムにより、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

30

[0 2 7 6]

寒施例 1 4 3

【化 2 2 9 】



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、F M O C - O S u b (6 × 550 mg、全体で 3.3 g, 9.8 mmol) を添加した。F M O C - O S u 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

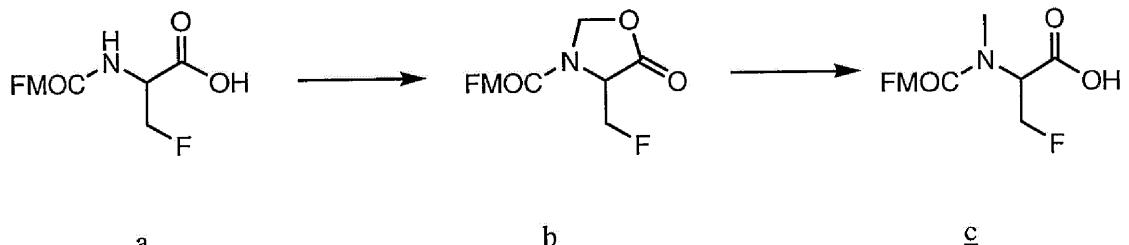
50

O_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 F M O C 保護されたアミノ酸 c (1.05 g、3.19 mmol、32%)を得た。

【0277】

実施例 144

【化230】

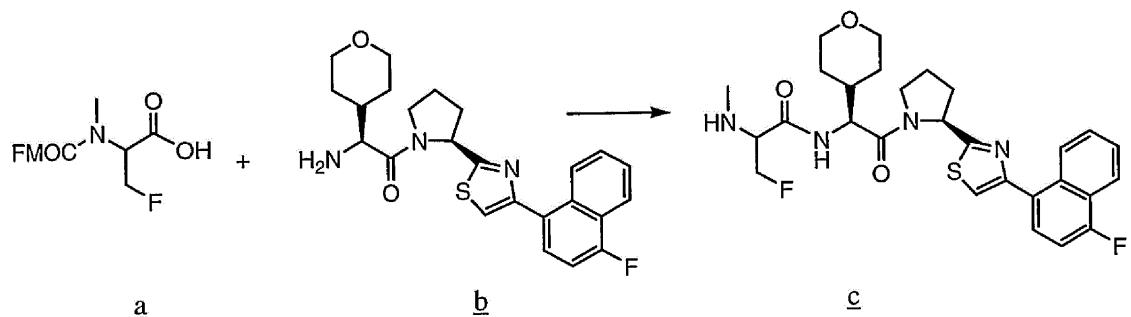


Freidinger [Freidinger, R. M.; Hinkle, J. S.; Perlow, D. S.; Arison, B. H. *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 77-81]の一般的手順に従い、F M O C 保護された第 1 級アミン a (1.04 g、3.17 mmol)を、トルエン(60 mL)に溶解させた。パラホルムアルデヒド(630 mg)、ついで触媒量の p -トルエンスルホン酸(70 mg、0.37 mmol)を添加した。混合物を還流温度で45分、激しく攪拌し、Dean Starkトラップにおいて、発生した水を収集した。ついで、反応混合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(2×30 mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮し、910 mg(2.7 mmol)のオキサゾリジノン bを得た。オキサゾリジノン(337 mg、0.99 mmol)をジクロロメタン(20 mL)に溶解させた。この溶液に、無水三塩化アルミニウム(260 mg、2.0 mmol)、ついでトリエチルシリラン(0.32 mL、2.0 mmol)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20 mL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(20 mL)、ついでブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、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 40 gカラム、1-55%の酢酸エチル-ジクロロメタンにより精製し、272 mg(0.79 mmol、F M O C 第 1 級アミンからの収率 25%)のF M O C 保護されたN-メチルアミノ酸 cを得た。

【0278】

実施例 145

【化231】



アミン#(140 mg、0.4 mmol)、粗カルボン酸 a (176 mg、0.4 mmol)及び E D C (80 mg、0.4 mmol)を使用し、標準的な E D C カップリングを実施した。B O C 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 40 gカラムにより精製した。F M O C 基を除去するために、所望の B O C 保護された生成

10

20

30

30

40

50

物を2つの部分に分割した。第1の部分(50mg、0.065mmol)をジクロロメタン(1.0mL)に溶解させ、ピペリジン(0.10mL、1.0mmol)で処理し、室温で2時間攪拌した。第2の部分(100mg、0.13mmol)をDMF(1.0mL)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55mg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XIAPIBIR3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BIRドメインを使用した。キメラタンパク質MLXBIR3SGは、天然BIRドメインのいずれかよりも著しく良好にカスパー-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BIRドメインMLXBIR3SGのカスパー-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相關している。

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。300nMのhis-タグMLXBIR3GS; 200nMのビオチン化SMACペプチド(AVP1); 5μg/mLの抗hisアロフィコシアニン(XL665)(CISBio International); 及び200ng/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(50mMのトリス[pH 7.2]、120mMのNaCl、0.1%のウシグロブリン、5mM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6.5nM及び25nM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50μM)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(340nm)用、及びユーロピウム(615nm)及びアロフィコシアニン(665nm)の発光波長用のフィルターを用いて、蛍光を読み取った。615nmでのユーロピウムの発光に対する665nm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200μM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

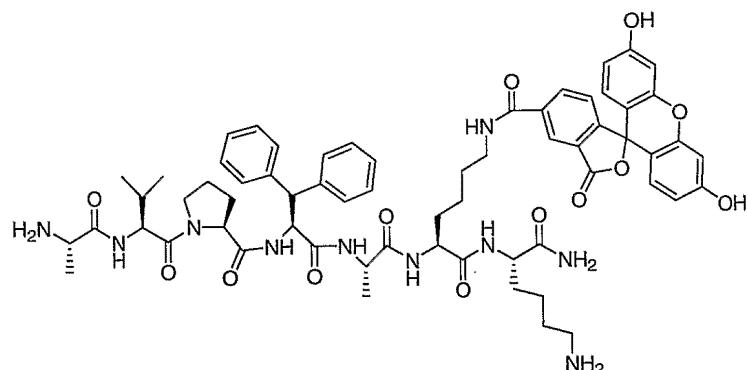
30

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 μMのMLX BIR3SG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-d₁-Phe-NH₂(AVP-d₁Phe-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ффィルターを用い、室温で10分のインキュベート時間の後、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 μM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-d₁Phe-FAMプローブを含むウェルに、30 nMのMLX BIR3SGを添加することにより、競合実験を実施した。10分のインキュベート後、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 μM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-ウェイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94133, サン フランシスコ, アパートメント 10
8号, チェスナット ストリート 650
- (72)発明者 ライ, クウォン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94015, ダリー シティー, ウエストデイル アヴェ
ニュー 45
- (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 94010, バーリンゲーム, ヴァンクーバー アヴェ
ニュー 1419
- 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 cyanobacterium *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 bioactive cyclic heptapeptide from marine origin, Tetrahedron, 2002年, Vol.58, No.40, p.8127-8143
LI,L. et al, A Small Molecule Smac Mimic Potentiates TRAIL- and TNF -Mediated Cell Death, 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)