

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-504637
(P2024-504637A)

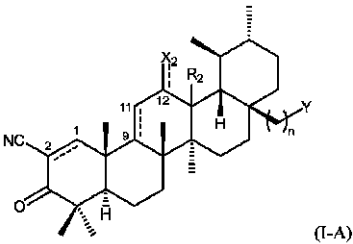
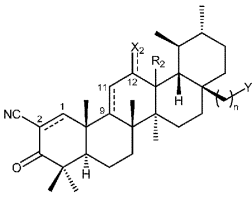
(43)公表日 令和6年2月1日(2024.2.1)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 J	63/00 (2006.01)	C 0 7 J	63/00	C S P	4 C 0 8 6
C 0 7 J	71/00 (2006.01)	C 0 7 J	71/00		4 C 0 9 1
A 6 1 K	31/58 (2006.01)	A 6 1 K	31/58		
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00		
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	Z N A	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全284頁)
(21)出願番号	特願2023-542885(P2023-542885)	(71)出願人	508354669		
(86)(22)出願日	令和4年1月18日(2022.1.18)		リアタ ファーマシューティカルズ イン		
(85)翻訳文提出日	令和5年9月12日(2023.9.12)		コーポレイテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/012831		アメリカ合衆国 テキサス州 アービング		
(87)国際公開番号	WO2022/155614		ゲートウェイ ドライブ 2 8 0 1 スイ		
(87)国際公開日	令和4年7月21日(2022.7.21)		ート 1 5 0		
(31)優先権主張番号	63/199,694	(74)代理人	100102978		
(32)優先日	令和3年1月18日(2021.1.18)		弁理士 清水 初志		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100205707		
			弁理士 小寺 秀紀		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100160923		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 山口 裕孝		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100119507		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 刑部 俊		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(74)代理人	100142929		
	最終頁に続く				最終頁に続く

(54)【発明の名称】 合成ウルソール酸誘導体及びその使用方法

(57)【要約】

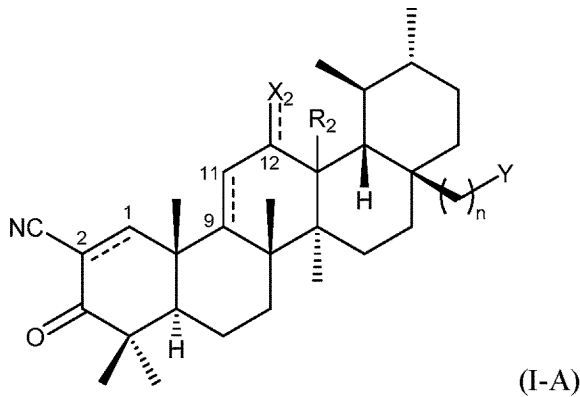
変数が本明細書中に定義される式（I－A）の化合物を、本明細書に開示する。その医薬組成物も提供する。いくつかの態様では、本明細書で提供される化合物及び組成物は、抗酸化炎症調節剤として使用され得る。いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載される化合物及び組成物が、炎症及びがんに関連する疾患及び障害の治療のために使用される、方法を提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式



10

の化合物、又はその薬学的に許容される塩：

式中、

原子 1 と原子 2 との間の結合が、単結合、二重結合、又はエポキシ化二重結合であり、

原子 9 と原子 11 との間の結合が、単結合又は二重結合であり、

原子 12 と X_2 との間の結合が、単結合又は二重結合であり、

n が、0 ～ 6 であり、

20

X_2 が、オキソであるか、又は X_2 が、以下に定義されるとおりの Y と一緒になり、ただし、 X_2 が、オキソである場合、原子 12 と X_2 との間の前記結合が、二重結合であり、 X_2 が、以下に定義されるとおりの Y と一緒になる場合、原子 12 と X_2 との間の前記結合が、単結合であり、

R_2 が、水素若しくはヒドロキシであるか、又は R_2 が、以下で定義されるとおりの Y と一緒になり、

Y が、

水素、ヒドロキシ、ハロ、若しくはアミノ；又は

アルキル ($c \leq 12$)、アルケニル ($c \leq 12$)、アルキニル ($c \leq 12$)、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、アミド ($c \leq 12$)、アシルオキシ ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、アリール ($c \leq 12$)、ヘテロアリール ($c \leq 12$)、アラルキル ($c \leq 12$)、ヘテロアラルキル ($c \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン；

30

－アレーンジイル ($c \leq 12$)－ R_3 、置換－アレーンジイル ($c \leq 12$)－ R_3 、－ヘテロアレーンジイル ($c \leq 12$)－ R_3 、若しくは置換－ヘテロアレーンジイル ($c \leq 12$)－ R_3

(式中、 R_3 が、

アルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン、又は

40

－アルカンジイル ($c \leq 12$)－ R_4 若しくは置換－アルカンジイル ($c \leq 12$)－ R_4

であり、式中、 R_4 が、アルコキシ ($c \leq 12$)、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)；又は

－アルカンジイル ($c \leq 12$)－ $C(O)R_5$ 若しくは置換－アルカンジイル ($c \leq 12$)－ $C(O)R_5$

(式中、 R_5 が、

ヒドロキシ若しくはアミノ、又は

アルコキシ ($c \leq 12$)、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)

50

2)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、シクロアルコキシ ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン

である) ;

—C(O)R₇

(式中、R₇が、水素、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、置換ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、置換シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、—NH C(NH)—アルキル ($c \leq 12$)、又は—NHOR₁₃であり、式中、R₁₃が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$)である) ;

—NR₈R₉

[式中、

R₈が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$)であり、

R₉が、

アシル ($c \leq 12$)、置換アシル ($c \leq 12$)、アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、置換アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、置換シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、又は

—CO₂R₁₀ (式中、R₁₀が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)、又は

—C(O)R₁₂ (式中、R₁₂が、水素、アミノ、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)

である] ; 又は

—CH=NOR₁₁ (式中、R₁₁が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$)である)

であるか ; あるいは

Yが、R₂と一緒になり、—(CH₂)_mX₁—

(式中、

mが、0~6であり、

X₁が、—O—である)

であるか ; あるいは

Yが、X₂と一緒になり、—(CH₂)_oC(O)—

(式中、

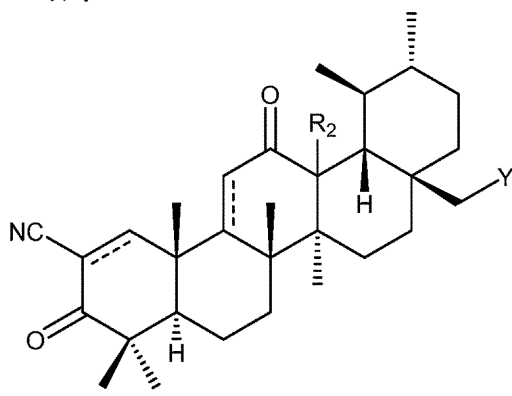
oが、0~6であり、

X₂が、—O—である)

である。

【請求項2】

以下



、又はその薬学的に許容される塩として更に定義され、

式中、

原子 1 と原子 2 との間の結合が、単結合、二重結合、又はエポキシ化二重結合であり、
原子 9 と原子 11 との間の結合が、単結合又は二重結合であり、

n が、0 ～ 6 であり、

R_2 が、水素若しくはヒドロキシであるか、又は R_2 が、以下で定義されるとおりの Y と一緒になり、

Y が、

水素、ヒドロキシ、ハロ、若しくはアミノ；又は

アルキル ($c \leq 12$)、アルケニル ($c \leq 12$)、アルキニル ($c \leq 12$)、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、アミド ($c \leq 12$)、アシルオキシ ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、アリール ($c \leq 12$)、ヘテロアリール ($c \leq 12$)、アラルキル ($c \leq 12$)、ヘテロアラルキル ($c \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン；

－アレーンジイル ($c \leq 12$)－ R_3 、置換－アレーンジイル ($c \leq 12$)－ R_3 、－ヘテロアレーンジイル ($c \leq 12$)－ R_3 、若しくは置換－ヘテロアレーンジイル ($c \leq 12$)－ R_3

(式中、 R_3 が、

アルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン、又は

－アルカンジイル ($c \leq 12$)－ R_4 若しくは置換－アルカンジイル ($c \leq 12$)－ R_4

であり、式中、 R_4 が、アルコキシ ($c \leq 12$)、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)；又は

－アルカンジイル ($c \leq 12$)－ $C(O)R_5$ 若しくは置換－アルカンジイル ($c \leq 12$)－ $C(O)R_5$

(式中、 R_5 が、

ヒドロキシ若しくはアミノ、又は

アルコキシ ($c \leq 12$)、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、シクロアルコキシ ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン

である)；又は

－ $C(O)R_7$

(式中、 R_7 が、水素、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、置換ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、置換シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、－ $NHC(NH)$ －アルキル ($c \leq 12$)、又は－ $NHOR_{13}$ であり、

式中、 R_{13} が、水素、アルキル、又は置換アルキルである)；

－ NR_8R_9

[式中、

R_8 が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$)であり、

R_9 が、

アシル ($c \leq 12$)、置換アシル ($c \leq 12$)、アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、置換アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、置換シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、

－ CO_2R_{10} (式中、 R_{10} が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)、又は

－ $C(O)R_{12}$ (式中、 R_{12} が、水素、アミノ、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)

である] ;

—CH=NOR₁₁ (式中、R₁₁が、水素、アルキル (c ≤ 12)、又は置換アルキル (c ≤ 12) である)

であるか ; あるいは

Yが、R₂と一緒に、—(CH₂)_mX₁—

(式中、

mが、0 ~ 6 であり、

X₁が、—O—である)

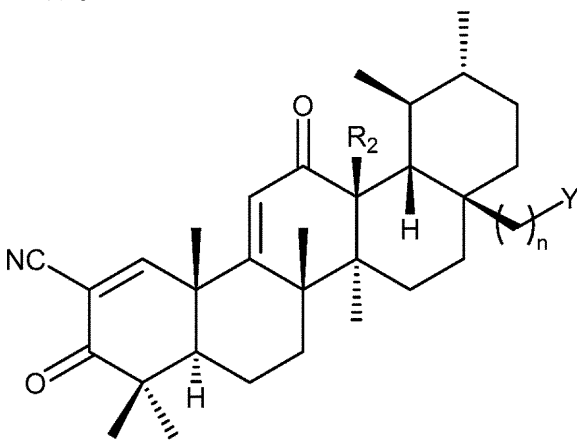
である、

請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3】

以下



(II)

20

、又はその薬学的に許容される塩として更に定義され、
式中、

nが、0 ~ 6 であり、

R₂が、水素若しくはヒドロキシであるか、又は R₂が、以下で定義されるとおりの Y と一緒に、

30

Yが、

水素、ヒドロキシ、ハロ、若しくはアミノ ; 又は

アルキル (c ≤ 12)、アルケニル (c ≤ 12)、アルキニル (c ≤ 12)、アルキルアミノ (c ≤ 12)、ジアルキルアミノ (c ≤ 12)、アミド (c ≤ 12)、アシルオキシ (c ≤ 12)、シクロアルキル (c ≤ 12)、ヘテロシクロアルキル (c ≤ 12)、アリール (c ≤ 12)、ヘテロアリール (c ≤ 12)、アラルキル (c ≤ 12)、ヘテロアラルキル (c ≤ 12)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン ; 又は

—アレーンジイル (c ≤ 12) — R₃、置換—アレーンジイル (c ≤ 12) — R₃、—ヘテロアレーンジイル (c ≤ 12) — R₃、若しくは置換—ヘテロアレーンジイル (c ≤ 12) — R₃

40

(式中、R₃が、

アルキル (c ≤ 12)、シクロアルキル (c ≤ 12)、ヘテロシクロアルキル (c ≤ 12)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン、又は

—アルカンジイル (c ≤ 12) — R₄ 若しくは置換—アルカンジイル (c ≤ 12)

— R₄

であり、式中、R₄が、アルコキシ (c ≤ 12)、アルキルアミノ (c ≤ 12)、ジアルキルアミノ (c ≤ 12)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである) ; 又は

—アルカンジイル (c ≤ 12) — C(O)R₅ 若しくは置換—アルカンジイル (c ≤ 12) — C(O)R₅

50

(式中、 R_5 が、

ヒドロキシ若しくはアミノ、又は

アルコキシ ($c \leq 12$)、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、シクロアルコキシ ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン

である) ; 又は

$-C(O)R_7$

(式中、

R_7 が、水素、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、置換ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、置換シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、 $-NHC(NH)-$ アルキル ($c \leq 12$)、又は $-NHOR_{13}$ であり、式中、

R_{13} が、水素、アルキル、又は置換アルキルである) ;

$-NR_8R_9$

[式中、

R_8 が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$) であり、

R_9 が、

アシル ($c \leq 12$)、置換アシル ($c \leq 12$)、アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、置換アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、置換シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、

$-CO_2R_{10}$ (式中、 R_{10} が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)、又は

$-C(O)R_{12}$ (式中、 R_{12} が、水素、アミノ、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)である] ;

$-CH=NOR_{11}$ (式中、 R_{11} が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$) である)

であるか ; あるいは

Y が、 R_2 と一緒になり、 $-(CH_2)_mX_1-$

(式中、

m が、 $0 \sim 6$ であり、

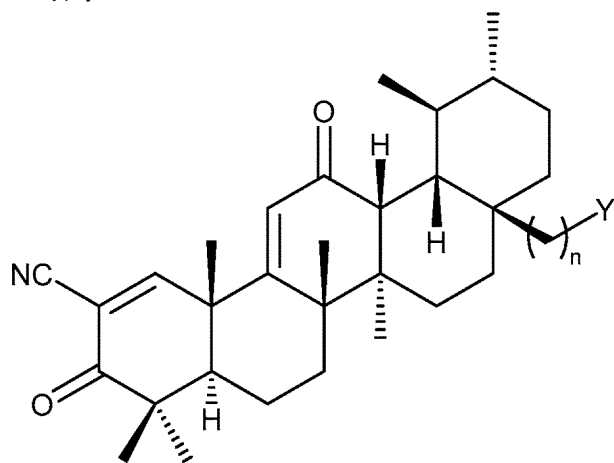
X_1 が、 $-O$ である)

である、

請求項 1 若しくは 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

以下



、又はその薬学的に許容される塩として更に定義され、
式中、

n が、0～6であり、

Y が、

水素、ヒドロキシ、ハロ、若しくはアミノ；又は

アルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、アルキニル ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、アシルオキシ ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、ヘテロアリール ($C \leq 12$)、アラルキル ($C \leq 12$)、ヘテロアラルキル ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン；又は

－アレーンジイル ($C \leq 12$)－ R_3 、置換－アレーンジイル ($C \leq 12$)－ R_3 、－ヘテロアレーンジイル ($C \leq 12$)－ R_3 、若しくは置換－ヘテロアレーンジイル ($C \leq 12$)－ R_3

(式中、 R_3 が、

アルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン、又は

－アルカンジイル ($C \leq 12$)－ R_4 若しくは置換－アルカンジイル ($C \leq 12$)－ R_4

であり、式中、 R_4 が、アルコキシ ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)；又は

－アルカンジイル ($C \leq 12$)－ $C(O)R_5$ 若しくは置換－アルカンジイル ($C \leq 12$)－ $C(O)R_5$

(式中、 R_5 が、

ヒドロキシ若しくはアミノ、又は

アルコキシ ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン

である)；又は

－ $C(O)R_7$

(式中、 R_7 が、水素、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、置換ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($C \leq 12$)、置換シクロアルキルアミノ ($C \leq 12$)、－ $NHC(NH)$ －アルキル ($C \leq 12$)、又は－ $NHOR_{13}$ であり、

式中、 R_{13} が、水素、アルキル、又は置換アルキルである)；

－ NR_8R_9

[式中、

R_8 が、水素、アルキル ($C \leq 12$)、又は置換アルキル ($C \leq 12$)であり、

R_9 が、

アシル ($C \leq 12$)、置換アシル ($C \leq 12$)、アルキルスルホニル ($C \leq 12$)、置換アルキルスルホニル ($C \leq 12$)、シクロアルキルスルホニル ($C \leq 12$)、置換シクロアルキルスルホニル ($C \leq 12$)、

－ CO_2R_{10} (式中、 R_{10} が、水素、アルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)、又は

－ $C(O)R_{12}$ (式中、 R_{12} が、水素、アミノ、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)

である]；

－ $CH=NOR_{11}$ (式中、 R_{11} が、水素、アルキル ($C \leq 12$)、又は置換アルキル ($C \leq 12$)である)

である、

10

20

30

40

50

請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

原子 1 と原子 2 との間の前記結合が、二重結合又はエポキシ化二重結合である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

原子 1 と原子 2 との間の前記結合が、二重結合である、請求項 1、2、又は 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

原子 1 と原子 2 との間の前記結合が、エポキシ化二重結合である、請求項 1、2、又は 5 に記載の化合物。

10

【請求項 8】

原子 9 と原子 11 との間の前記結合が、単結合である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

原子 9 と原子 11 との間の前記結合が、二重結合である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 10】

X₂ が、オキソである、請求項 1 又は 5 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

n が、0、1、又は 2 である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 12】

n が、0 である、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

n が、1 である、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

n が、2 である、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

Y が、

水素、ヒドロキシ、ハロ、若しくはアミノ；又は

アルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、アルキニル ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、アシルオキシ ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、ヘテロアリール ($C \leq 12$)、アラルキル ($C \leq 12$)、ヘテロアラルキル ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン；又は

30

－アレーンジイル ($C \leq 12$)－R₃、置換－アレーンジイル ($C \leq 12$)－R₃、－ヘテロアレーンジイル ($C \leq 12$)－R₃、若しくは置換－ヘテロアレーンジイル ($C \leq 12$)－R₃

(式中、R₃ が、

アルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン、又は

40

－アルカンジイル ($C \leq 12$)－R₄ 若しくは置換－アルカンジイル ($C \leq 12$)－R₄

であり、式中、R₄ が、アルコキシ ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)；又は

－アルカンジイル ($C \leq 12$) C(O)－R₅ 若しくは置換－アルカンジイル ($C \leq 12$)－C(O) R₅

(式中、R₅ が、

ヒドロキシ若しくはアミノ、又は

アルコキシ ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、又は

50

2)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、シクロアルコキシ ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)

である、

請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

Y が、

アミノ；又は

アルキル ($c \leq 12$)、アミド ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、ヘテロアリール ($c \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン；又は
 -ヘテロアレーンジイル ($c \leq 12$) - R₃ 若しくは置換-ヘテロアレーンジイル ($c \leq 12$) - R₃

(式中、R₃ が、

アルキル ($c \leq 12$)、置換アルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、若しくは置換シクロアルキル ($c \leq 12$)、又は

-アルカンジイル ($c \leq 12$) - R₄ 若しくは置換-アルカンジイル ($c \leq 12$)

- R₄

であり、式中、R₄ が、アルコキシ ($c \leq 12$) 又は置換アルコキシ ($c \leq 12$) である)

である、

請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

Y が、アミノである、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

Y が、アルキル ($c \leq 12$) 又は置換アルキル ($c \leq 12$) である、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

Y が、置換アルキル ($c \leq 12$) である、請求項 1 ～ 16 及び 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

Y が、ヒドロキシメチル又はメチルアミノメチルである、請求項 1 ～ 16、18、及び 19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

Y が、アミド ($c \leq 12$) 又は置換アミド ($c \leq 12$) である、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

Y が、アミド ($c \leq 12$) である、請求項 1 ～ 16 及び 21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

Y が、アセトアミド又はプロピオンアミドである、請求項 1 ～ 16、21、及び 22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

Y が、置換アミド ($c \leq 12$) である、請求項 1 ～ 16 及び 21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

Y が、2, 2-ジフルオロプロピオンアミドである、請求項 1 ～ 16、21、及び 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

Y が、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$) 又は置換ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$) である、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

Y が、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$) である、請求項 1～16 及び 26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

Y が、オキサゾリジン-3-イル又はアゼチジン-1-イルである、請求項 1～16、26、及び 27 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

Y が、置換ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$) である、請求項 1～16 及び 26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

Y が、2-オキソオキサゾリジン-3-イル、3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル、2-オキソイミダゾリジン-1-イル、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル、メチル3-オキソピラゾリジン-1-カルボキシレート、5-オキソピラゾリジン-1-イル、2-オキソアゼチジン-1-イル、及び2-オキソピロリジン-1-イルの群から選択される、請求項 1～16、26、及び 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

Y が、ヘテロアリール ($c \leq 12$) 又は置換ヘテロアリール ($c \leq 12$) である、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 32】

Y が、ヘテロアリール ($c \leq 12$) である、請求項 1～16 及び 31 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

Y が、3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1H-ピラゾール-1-イル、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル、1H-テトラゾール-1-イル、1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル、1H-イミダゾール-1-イル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、又は5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イルである、請求項 1～16、31、及び 32 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 34】

Y が、置換ヘテロアリール ($c \leq 12$) である、請求項 1～16 及び 31 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 35】

Y が、4-プロモ-1H-ピラゾール-1-イル、3-(2-メトキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、3-(メトキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、3-((ジメチルアミノ)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、3-(1-メトキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、又は3-(フルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イルである、請求項 1～16、31、及び 34 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

Y が、-ヘテロアレーンジイル ($c \leq 12$) -R₃ 又は置換-ヘテロアレーンジイル ($c \leq 12$) -R₃ である、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 37】

Y が、-ヘテロアレーンジイル ($c \leq 12$) -R₃ である、請求項 1～16 及び 36 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 38】

Y が、以下の式

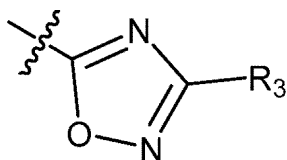
10

20

30

40

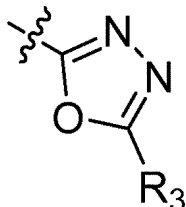
50



の基である、請求項 1 ～ 1 6、3 6、及び 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 9】

Y が、以下の式

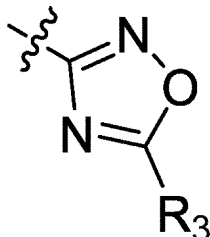


10

の基である、請求項 1 ～ 1 6、3 6、及び 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 0】

Y が、以下の式



20

の基である、請求項 1 ～ 1 6、3 6、及び 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 1】

R₃ が、アルキル ($C \leq 12$) 又は置換アルキル ($C \leq 12$) である、請求項 1 ～ 1 6 及び 3 6 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 4 2】

R₃ が、アルキル ($C \leq 12$) である、請求項 1 ～ 1 6 及び 3 6 ～ 4 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 3】

R₃ が、メチル又はエチルである、請求項 1 ～ 1 6 及び 3 6 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 4】

R₃ が、置換アルキル ($C \leq 12$) である、請求項 1 ～ 1 6 及び 3 6 ～ 4 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 5】

R₃ が、2-メトキシエチル、メトキシメチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチル、(ジメチルアミノ)メチル、1-メトキシエチル、又はフルオロメチルである、請求項 1 ～ 1 6、3 6 ～ 4 1、及び 4 4 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 4 6】

R₃ が、極性置換アルキル ($C \leq 12$) である、請求項 1 ～ 1 6、4 1、及び 4 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 7】

R₃ が、単極性置換アルキル ($C \leq 12$) である、請求項 1 ～ 1 6、4 1、4 4、及び 4 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 8】

50

R_3 が、モノアミノアルキル ($c \leq 12$)、モノフルオロアルキル ($c \leq 12$)、又はモノヒドロキシアリル ($c \leq 12$) である、請求項 1～16、41、46、及び 47 44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 49】

R_3 が、モノフルオロアルキル ($c \leq 12$) 又はモノヒドロキシアリル ($c \leq 12$) である、請求項 1～16、41、44、及び 46～48 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 50】

R_3 が、モノヒドロキシアリル ($c \leq 12$) である、請求項 1～16、41、44、及び 46～49 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 51】

R_3 が、2-ヒドロキシエチル又はヒドロキシメチルである、請求項 1～16、41、44、及び 46～50 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 52】

R_3 が、モノフルオロアルキル ($c \leq 12$) である、請求項 1～16、41、44、及び 46～49 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 53】

R_3 が、フルオロメチルである、請求項 1～16、41、44、及び 46～50 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 54】

R_3 が、シクロアルキル ($c \leq 12$) 又は置換シクロアルキル ($c \leq 12$) である、請求項 1～16 及び 36～40 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 55】

R_3 が、シクロアルキル ($c \leq 12$) である、請求項 1～16、及び 36～40、及び 54 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 56】

R_3 が、シクロプロピルである、請求項 1～16、及び 36～40、54、及び 55 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 57】

R_3 が、-アルカンジイル ($c \leq 12$) - R_4 又は置換-アルカンジイル ($c \leq 12$) - R_4 である、請求項 1～16 及び 36～40 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 58】

R_3 が、-メタンジイル - R_4 である、請求項 1～16、及び 36～40、及び 57 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 59】

R_4 が、アルコキシ ($c \leq 12$) である、請求項 1～16、及び 36～40、57、及び 58 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 60】

R_4 が、 α -ブトキシである、請求項 1～16、及び 36～40、及び 57～59 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 61】

Y が、-アルカンジイル ($c \leq 12$) - $C(O)R_5$ 又は置換-アルカンジイル ($c \leq 12$) - $C(O)R_5$ であり、式中、 R_5 が、

ヒドロキシ若しくはアミノ、又は

アルコキシ ($c \leq 12$)、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、シクロアルコキシ ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン

である、

請求項 1～15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 62】

10

20

30

40

50

R₅ が、ヒドロキシである、請求項 1～15 及び 61 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 63】

R₅ が、アミノである、請求項 1～15 及び 61 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 64】

R₅ が、アルコキシ ($c \leq 12$) である、請求項 1～15 及び 61 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 65】

R₅ が、メトキシである、請求項 1～15、57、又は 64 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 66】

R₅ が、アルキルアミノ ($c \leq 12$) である、請求項 1～15 及び 61 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 67】

R₅ が、メチルアミノ又はエチルアミノである、請求項 1～15、61、又は 66 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 68】

R₅ が、置換アルキルアミノ ($c \leq 12$) である、請求項 1～15 及び 61 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 69】

R₅ が、2, 2-ジフルオロエタン-1-アミノである、請求項 1～15、61、及び 68 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 70】

R₅ が、シクロアルキル ($c \leq 12$) 又は置換シクロアルキル ($c \leq 12$) である、請求項 1～15 及び 61 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 71】

R₅ が、シクロアルキル ($c \leq 12$) である、請求項 1～15、61、及び 70 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 72】

R₅ が、シクロプロピル ($c \leq 12$) である、請求項 1～15、61、70、及び 71 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 73】

R₅ が、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$) 又は置換シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$) である、請求項 1～15 及び 61 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 74】

R₅ が、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$) である、請求項 1～15、61、及び 73 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 75】

R₅ が、シクロプロピルアミノである、請求項 1～15、61、73、及び 74 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 76】

R₅ が、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$) 又は置換ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$) である、請求項 1～15 及び 61 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 77】

R₅ が、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$) である、請求項 1～15、61、及び 76 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 78】

R₅ が、アゼチジン又はピロリジンである、請求項 1～15、61、76、及び 77 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 79】

Y が、

10

20

30

40

50

—C(O)R₇ (式中、

R₇が、水素、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$) 若しくは置換シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、—NH C(NH)—アルキル ($c \leq 12$)、又は—NHOR₁₃であり、式中、

R₁₃が、水素、アルキル、又は置換アルキルである) ;

—NR₈R₉ [式中、

R₈が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$) であり、

R₉が、

アシル ($c \leq 12$)、置換アシル ($c \leq 12$)、アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、置換アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、置換シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、又は

—CO₂R₁₀ (式中、R₁₀が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)、又は

—C(O)R₁₂ (式中、R₁₂が、水素、アミノ、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)

である] ; 又は

—CH=NOR₁₁ (式中、R₁₁が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$) である)

である、

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 80】

Yが、—C(O)R₇であり、式中、

R₇が、水素、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、置換ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$) 若しくは置換シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、—NH C(NH)—アルキル ($c \leq 12$)、又は—NHOR₁₃ ($c \leq 12$) であり、式中、

R₁₃が、水素、アルキル、又は置換アルキルである、

請求項 1 ~ 14 及び 79 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 81】

R₇が、水素である、請求項 1 ~ 14、79、及び 80 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 82】

R₇が、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$) 又は置換シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$) である、請求項 1 ~ 14、79、及び 80 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 83】

R₇が、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$) である、請求項 1 ~ 14、79、80、及び 82 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 84】

R₇が、シクロプロピルアミノである、請求項 1 ~ 14、79、80、82、及び 83 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 85】

R₇が、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$) 又は置換ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$) である、請求項 1 ~ 14、79、及び 80 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 86】

R₇が、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$) である、請求項 1 ~ 14、79、80、及び 85 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 87】

R₇が、アゼチジン又はピロリジンである、請求項 1 ~ 14、79、80、85、及び 86 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 88】

R₇ が、-NH C (NH) -アルキル (C ≤ 12) である、請求項 1 ~ 14、79、及び 80 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 89】

R₇ が、-NH C (NH) CH₃ である、請求項 1 ~ 14、79、80、及び 88 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 90】

R₇ が、-NH O R₁₃ (C ≤ 12) であり、式中、

R₁₃ が、水素、アルキル (C ≤ 12)、又は置換アルキル (C ≤ 12) である、請求項 1 ~ 14、79、及び 80 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 91】

R₁₃ が、水素である、請求項 1 ~ 14、79、80、及び 90 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 92】

R₁₃ が、アルキル (C ≤ 12) である、請求項 1 ~ 14、79、80、及び 90 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 93】

R₁₃ が、メチルである、請求項 1 ~ 14、79、80、90、及び 92 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 94】

20

Y が、-N R₈ R₉ であり、式中、

R₈ が、水素、アルキル (C ≤ 12)、又は置換アルキル (C ≤ 12) であり、

R₉ が、

アシル (C ≤ 12)、置換アシル (C ≤ 12)、アルキルスルホニル (C ≤ 12)、置換アルキルスルホニル (C ≤ 12)、シクロアルキルスルホニル (C ≤ 12)、置換シクロアルキルスルホニル (C ≤ 12)、又は -C O₂ R₁₀ (式中、R₁₀ が、水素、アルキル (C ≤ 12) 若しくは置換アルキル (C ≤ 12)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)、又は

-C (O) R₁₂ (式中、R₁₂ が、水素、アミノ、アルキルアミノ (C ≤ 12)、ジアルキルアミノ (C ≤ 12)、シクロアルキルアミノ (C ≤ 12)、ヘテロシクロアルキル (C ≤ 12)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)

30

である、

請求項 1 ~ 14 及び 79 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 95】

R₈ が、水素である、請求項 1 ~ 14、79、及び 94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 96】

R₈ が、アルキル (C ≤ 12) 又は置換アルキル (C ≤ 12) である、請求項 1 ~ 14、79、及び 94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 97】

40

R₈ が、アルキル (C ≤ 12) である、請求項 1 ~ 14、79、94、及び 96 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 98】

R₈ が、メチルである、請求項 1 ~ 14、79、94、96、及び 97 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 99】

R₉ が、アシル (C ≤ 12) 又は置換アシル (C ≤ 12) である、請求項 1 ~ 14、79、及び 94 ~ 98 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 100】

R₉ が、アシル (C ≤ 12) である、請求項 1 ~ 14、79、及び 94 ~ 99 のいずれ

50

か一項に記載の化合物。

【請求項 101】

R₉ が、アセチル、メチルアセチル、シクロプロパネルカルボキシル、又はシクロブタンカルボキシルである、請求項 1～14、79、及び 94～100 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 102】

R₉ が、置換アシル ($c \leq 12$) である、請求項 1～14、79、及び 94～99 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 103】

R₉ が、メチルアミノカルボニル、ジフルオロアセチル、又はジフルオロメチルアセチルである、請求項 1～14、79、94～99、及び 102 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 104】

R₉ が、アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、置換アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、又は置換シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$) である、請求項 1～14、79、及び 94～98 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 105】

R₉ が、アルキルスルホニル ($c \leq 12$) である、請求項 1～14、79、94～98、及び 104 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 106】

R₉ が、メチルスルホニル又はエチルスルホニルである、請求項 1～14、79、94～98、104、及び 105 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 107】

R₉ が、シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$) である、請求項 1～14、79、94～98、及び 104 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 108】

R₉ が、シクロプロピルスルホニル ($c \leq 12$) である、請求項 1～14、79、94～98、104、及び 107 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 109】

R₉ が、 $-CO_2R_{10}$ であり、式中、R₁₀ が、水素、アルキル ($c \leq 12$) 若しくは置換アルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである、請求項 1～14、79、及び 94～98 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 110】

R₁₀ が、アルキル ($c \leq 12$) 又は置換アルキル ($c \leq 12$) である、請求項 1～14、79、94～98、及び 109 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 111】

R₁₀ が、アルキル ($c \leq 12$) である、請求項 1～14、79、94～98、109、及び 110 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 112】

R₁₀ が、メチル又はtert-ブチルである、請求項 1～14、79、94～98、及び 109～111 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 113】

R₉ が、 $-C(O)R_{12}$ であり、式中、

R₁₂ が、水素、アミノ、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである、請求項 1～14、79、及び 94～98 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 114】

R₁₂ が、水素である、請求項 1～14、79、94～98、及び 113 のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 115】

R₁₂が、アミノである、請求項1～14、79、94～98、及び113のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 116】

R₁₂が、アルキルアミノ ($c \leq 12$) 又は置換アルキルアミノ ($c \leq 12$) である、請求項1～14、79、94～98、及び113のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 117】

R₁₂が、アルキルアミノ ($c \leq 12$) である、請求項1～14、79、94～98、113、及び116のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 118】

R₁₂が、メチルアミノ又はエチルアミノである、請求項1～14、79、94～98、113、116、及び117のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 119】

R₁₂が、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$) 又は置換ジアルキルアミノ ($c \leq 12$) である、請求項1～14、79、94～98、及び113のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 120】

R₁₂が、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$) 又は置換シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$) である、請求項1～14、79、94～98、及び113のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 121】

R₁₂が、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$) である、請求項1～14、79、94～98、113、及び120のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 122】

R₁₂が、シクロプロピルアミノである、請求項1～14、79、94～98、113、120、及び121のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 123】

R₁₂が、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$) 又は置換ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$) である、請求項1～14、79、94～98、及び113のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 124】

R₁₂が、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$) である、請求項1～14、79、94～98、113、及び123のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 125】

R₁₂が、アゼチジンである、請求項1～14、79、94～98、113、123、及び124のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 126】

Yが、 $-CH=NOR_{11}$ であり、式中、

R₁₁が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$) である、請求項1～14及び79のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 127】

R₁₁が、水素である、請求項1～14、79、及び126のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 128】

R₁₁が、アルキル ($c \leq 12$) 又は置換アルキル ($c \leq 12$) である、請求項1～14、79、及び126のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 129】

R₁₁が、アルキル ($c \leq 12$) である、請求項128に記載の化合物。

【請求項 130】

R₁₁が、メチルである、請求項129に記載の化合物。

【請求項 131】

Y が、 R_2 と一緒になり、 $-(CH_2)_m X_1-$ であり、式中、
 m が、0～6 であり、
 X_1 が、 $-O-$ である、

請求項 1～3 及び 5～14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 132】

Y が、 R_2 と一緒になり、 $-(CH_2)_m X_1-$ であり、式中、
 m が、1 であり、
 X_1 が、 $-O-$ である、

請求項 94 に記載の化合物。

【請求項 133】

Y が、 R_2 と一緒になり、 $-(CH_2)_m X_1-$ であり、式中、
 m が、2 であり、
 X_1 が、 $-O-$ である、

請求項 94 に記載の化合物。

【請求項 134】

Y が、 X_2 と一緒になり、 $-(CH_2)_o C(O)-$ であり、式中、
 o が、0～6 である、

請求項 1 及び 5～14 のいずれか一項に記載の化合物。

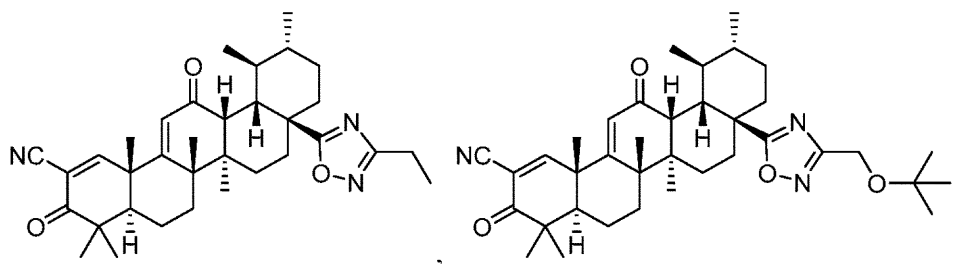
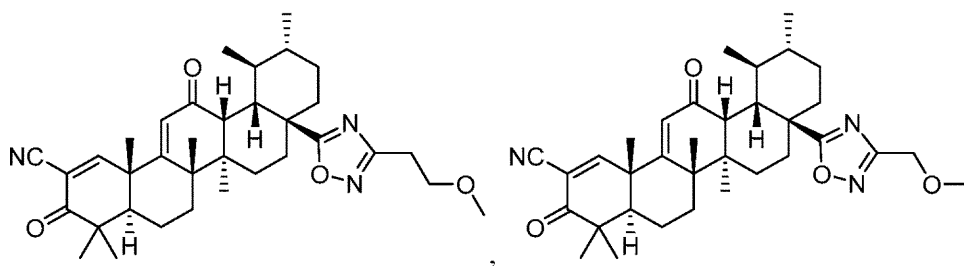
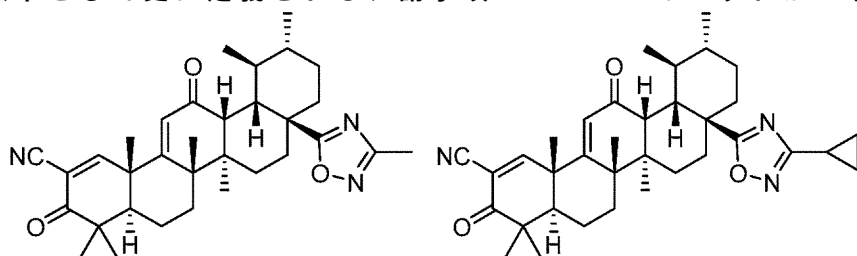
【請求項 135】

Y が、 X_2 と一緒になり、 $-(CH_2)_o C(O)-$ であり、式中、
 o が、1 である、

請求項 1 及び 5～14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 136】

以下として更に定義される、請求項 1～135 のいずれか一項に記載の化合物：



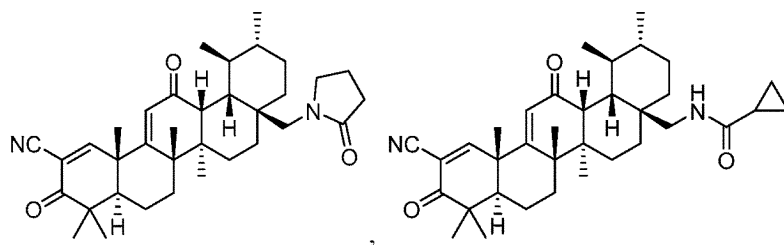
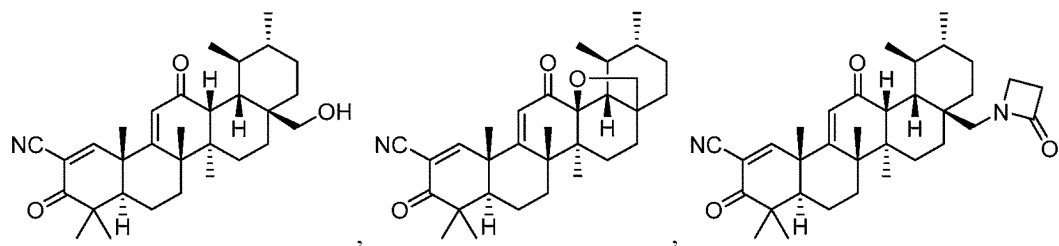
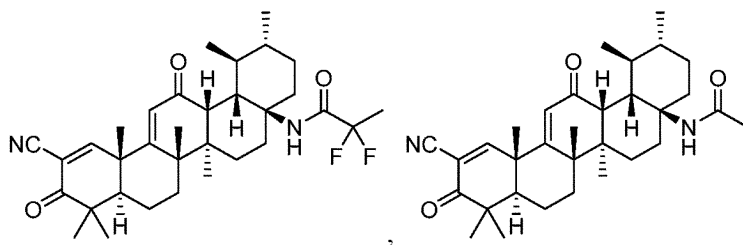
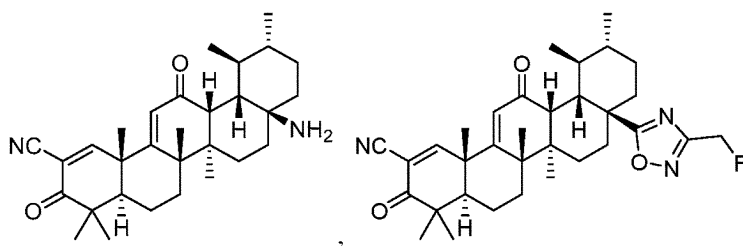
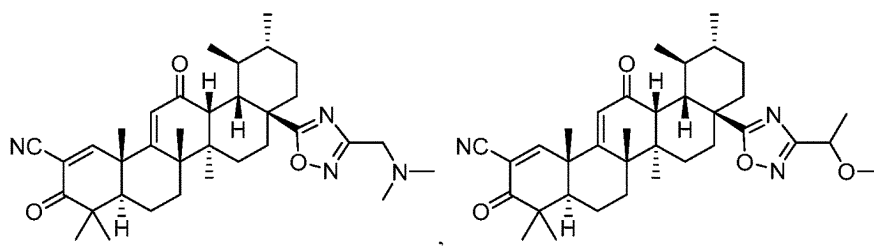
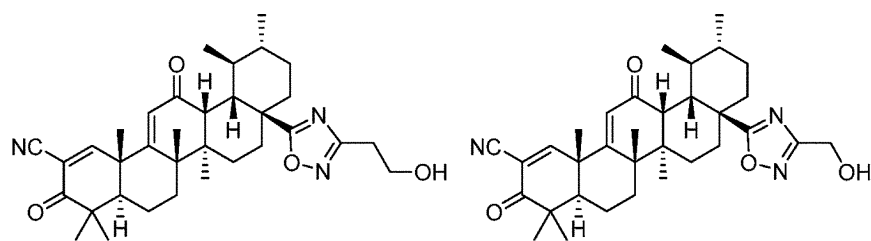
10

20

30

40

50



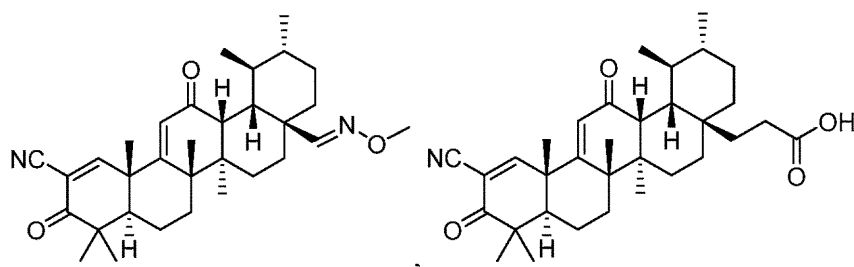
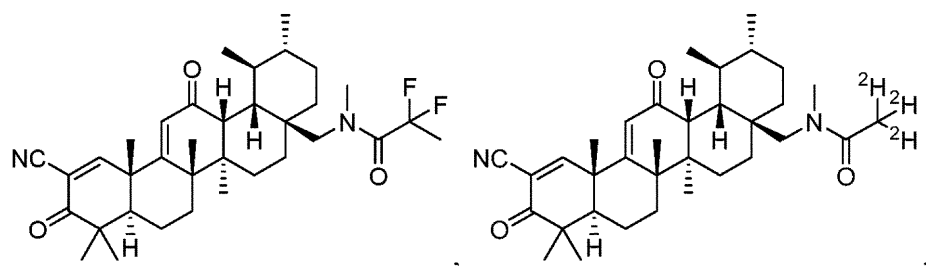
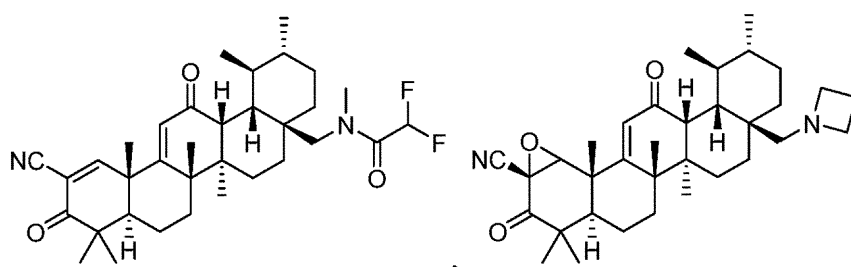
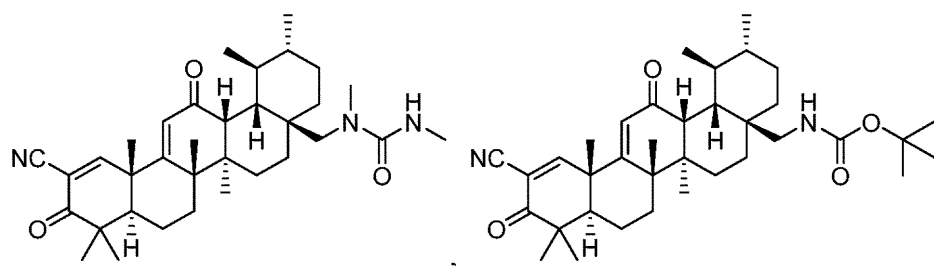
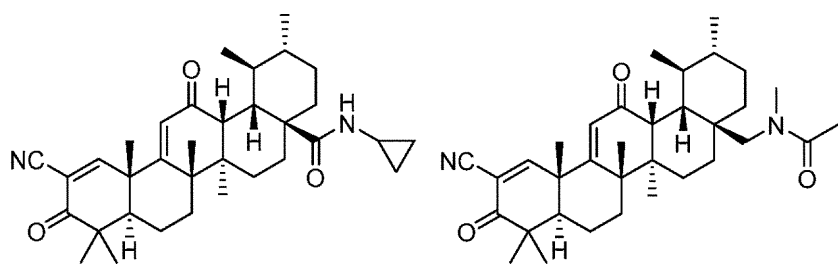
10

20

30

40

50



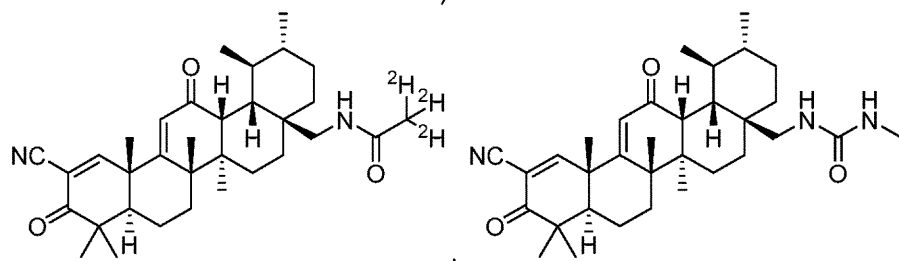
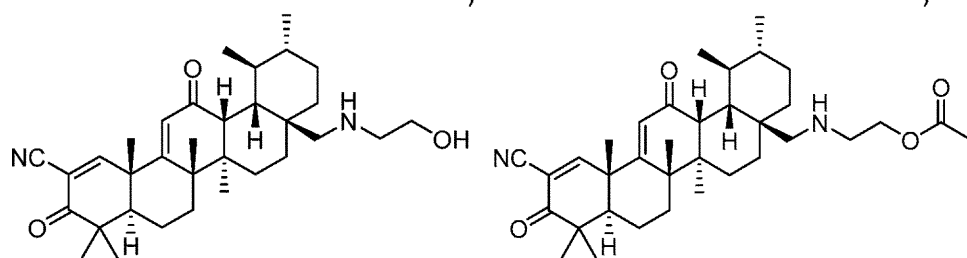
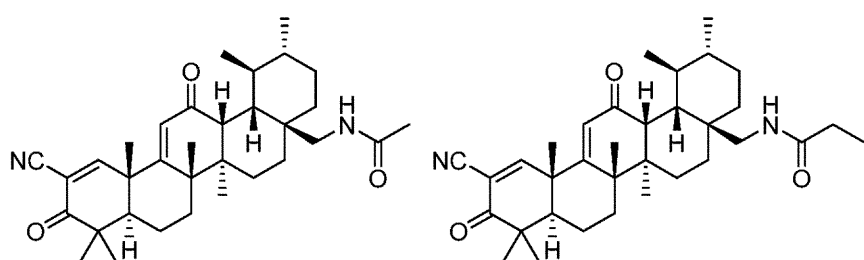
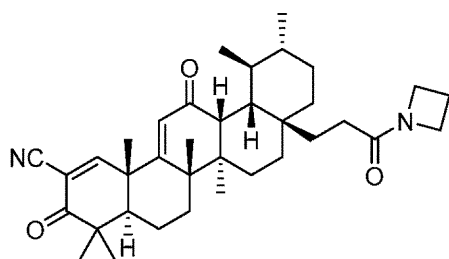
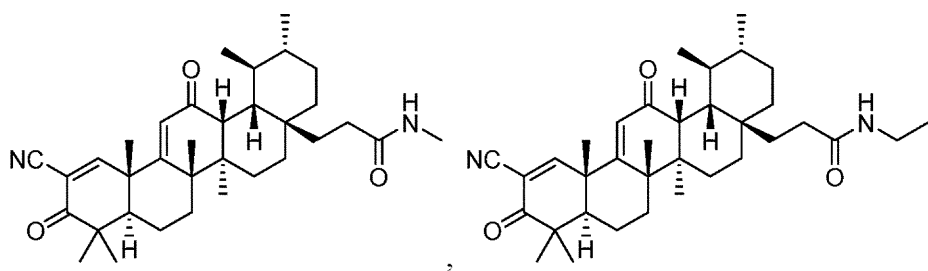
10

20

30

40

50



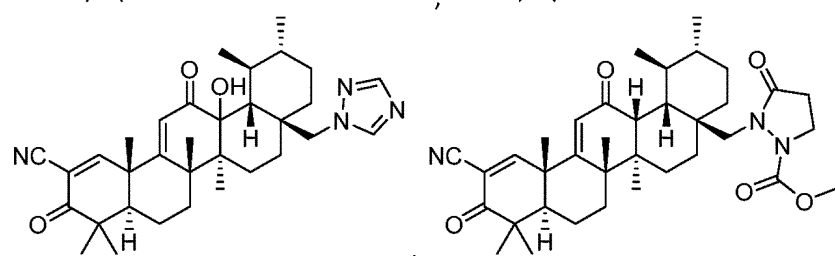
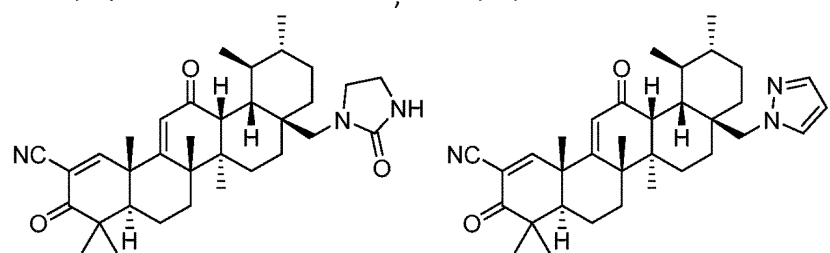
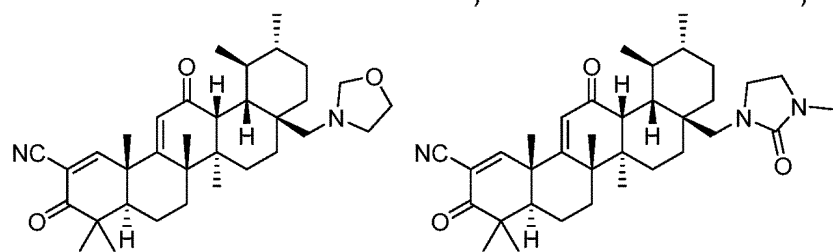
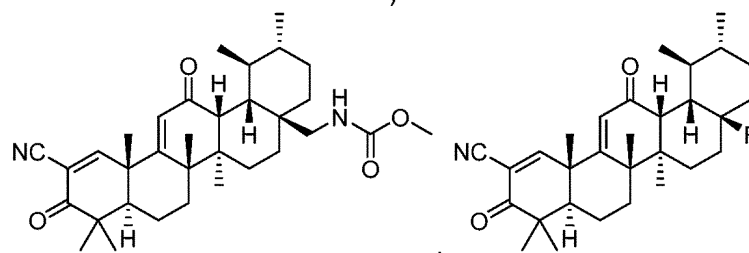
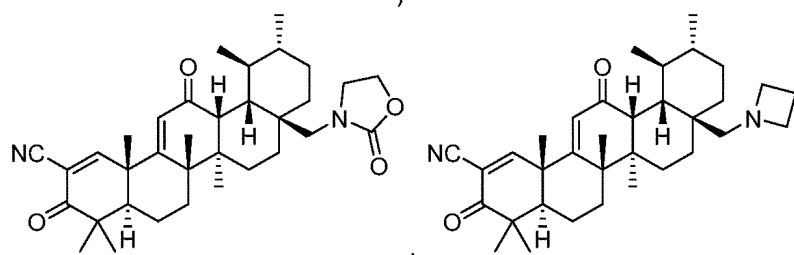
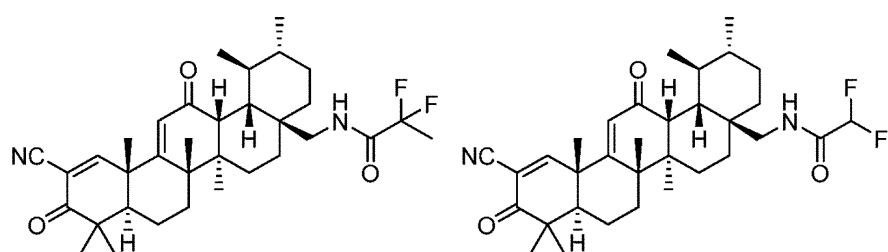
10

20

30

40

50



10

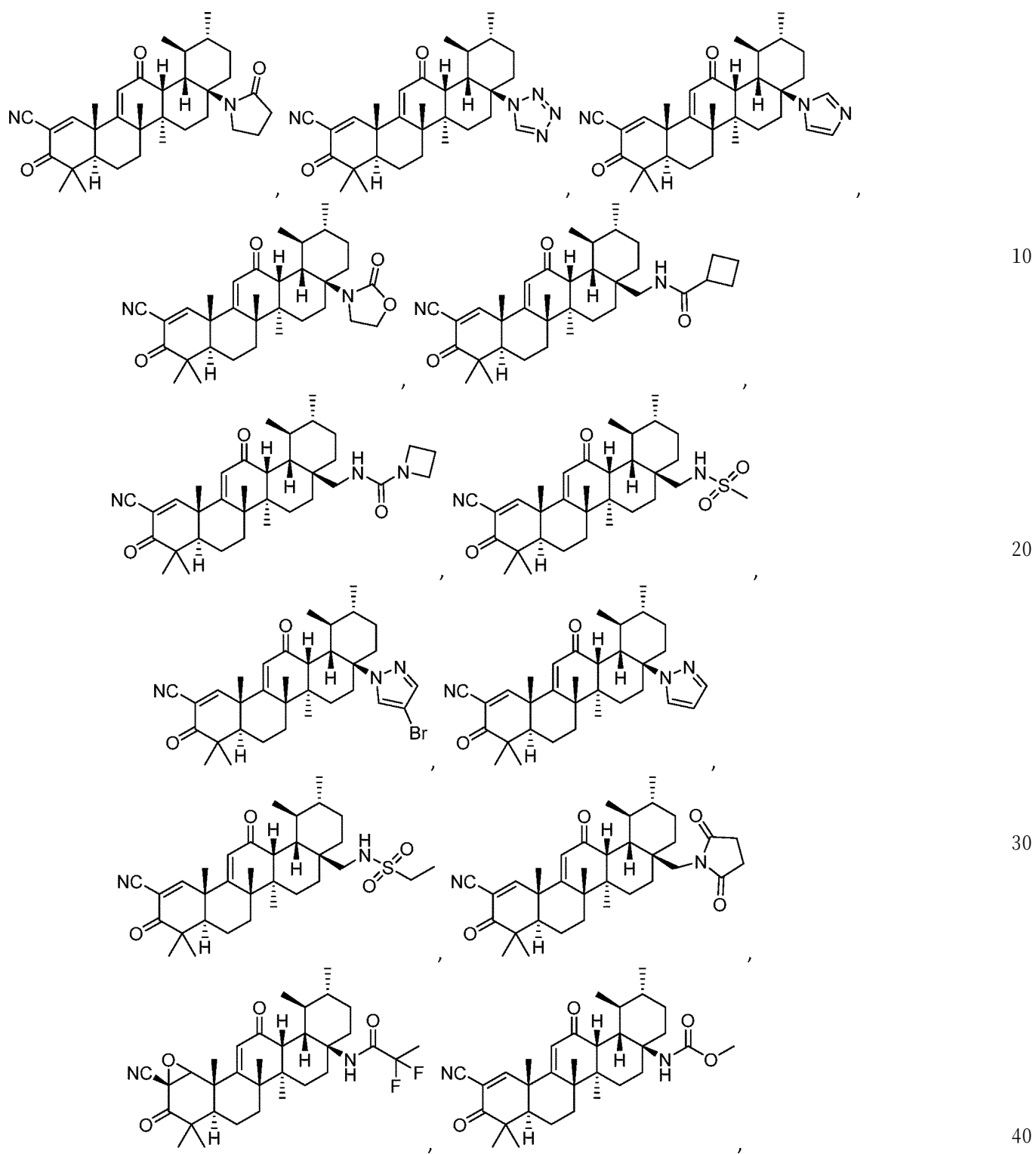
20

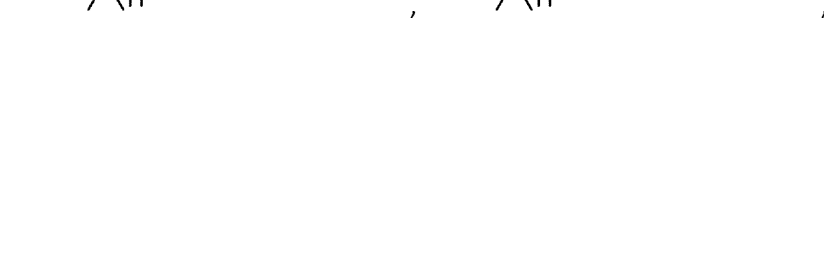
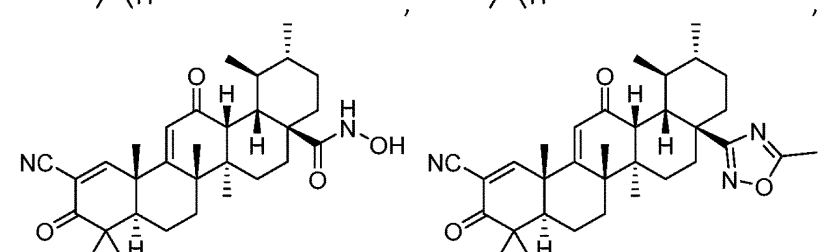
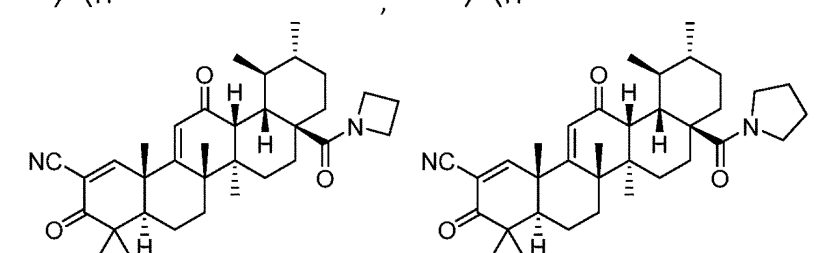
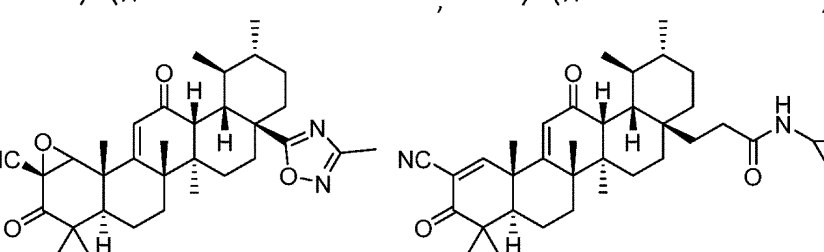
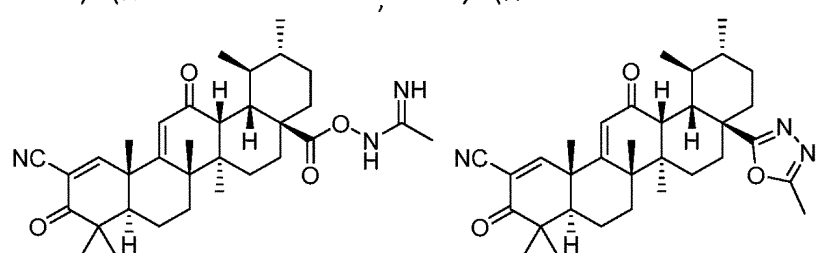
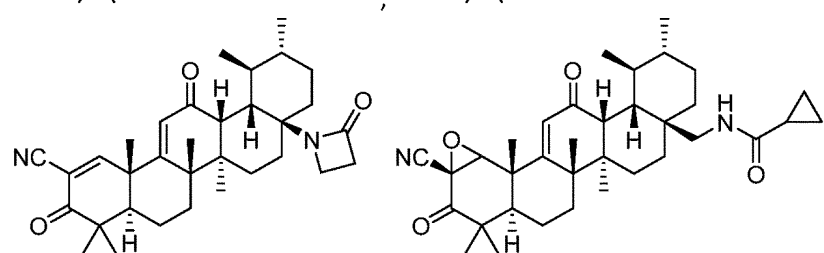
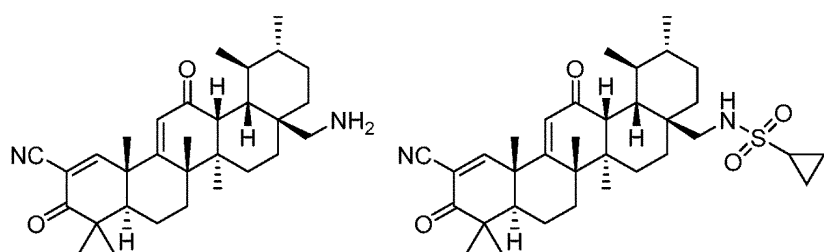
30

40

50







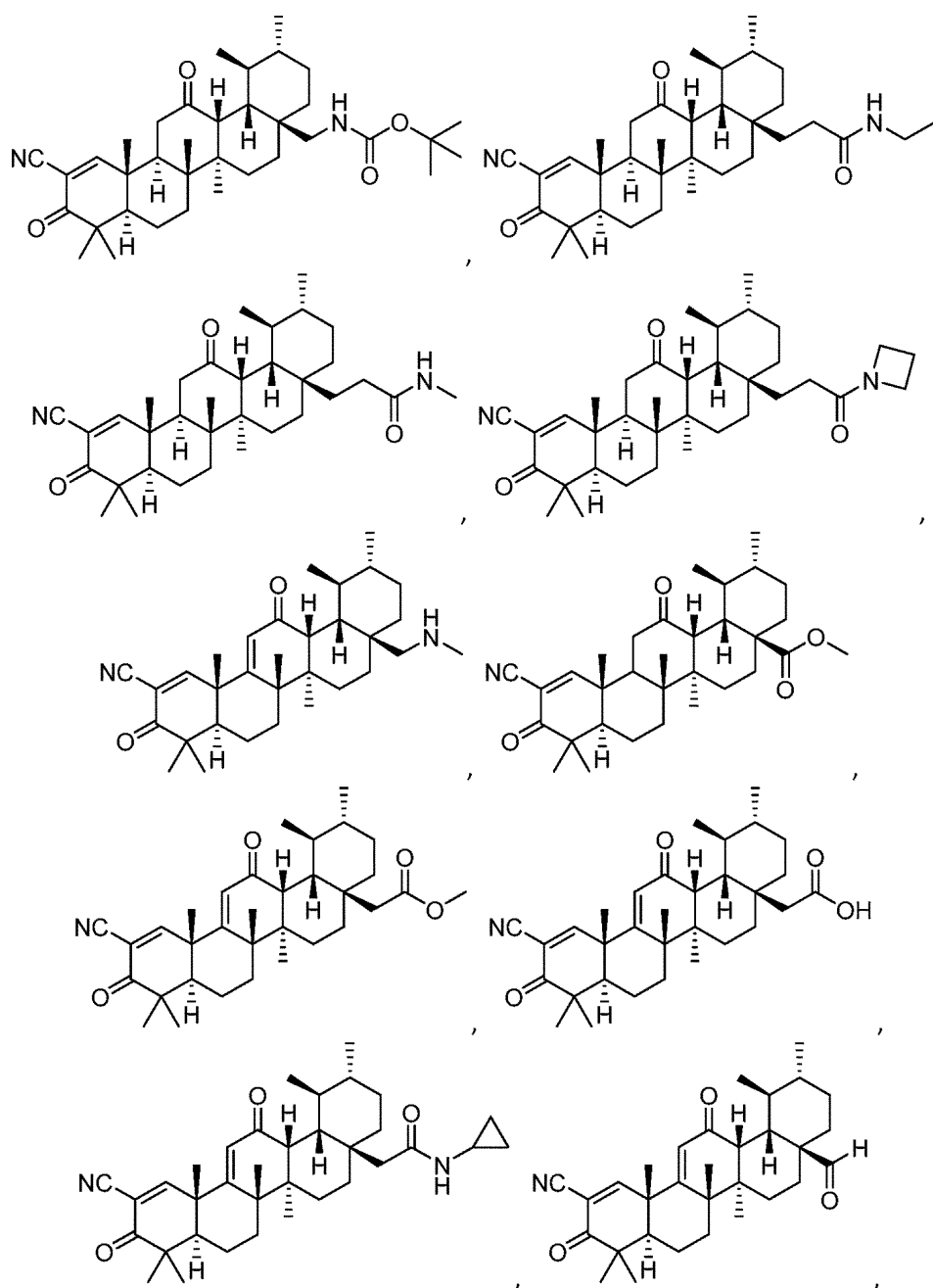
10

20

30

40

50



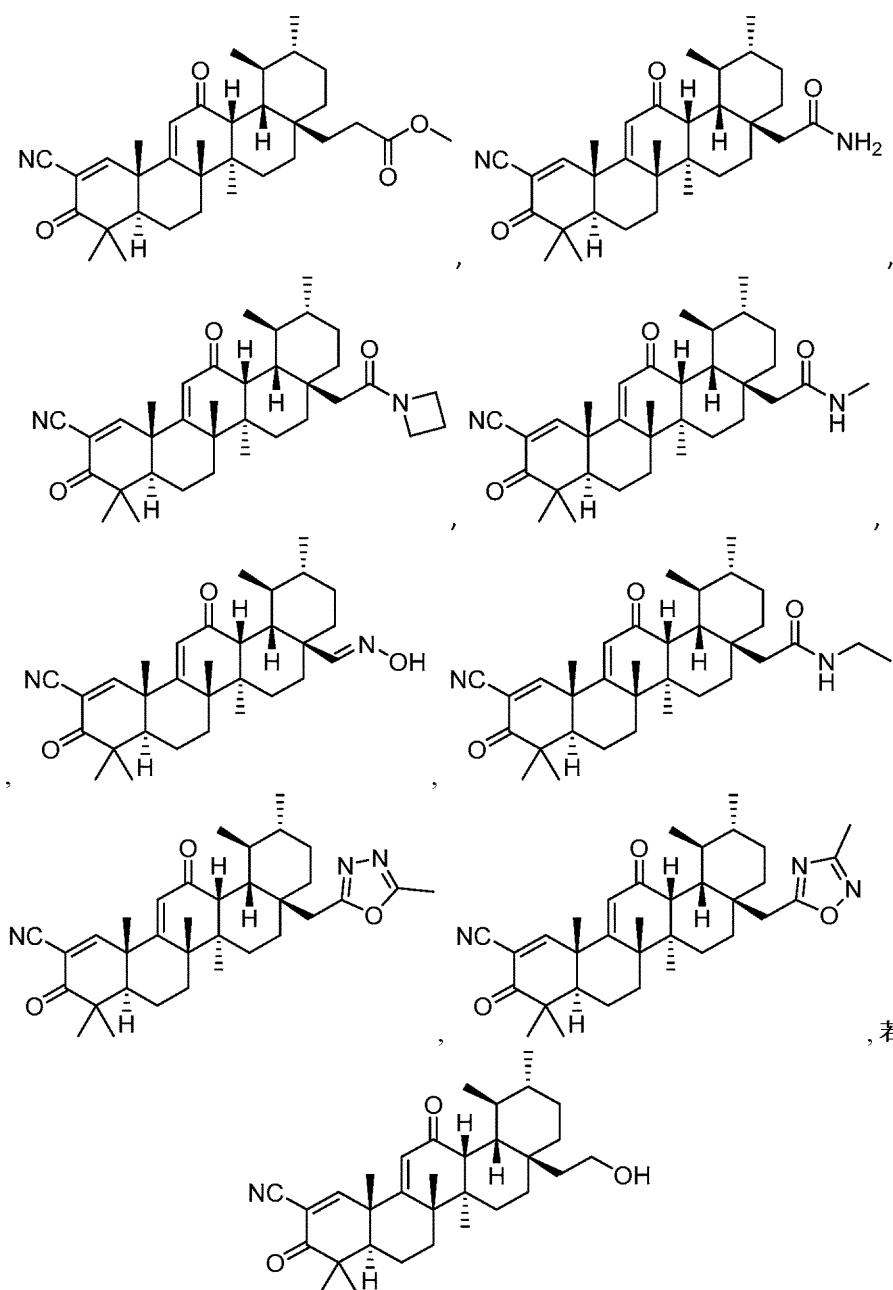
10

20

30

40

50



10

20

30

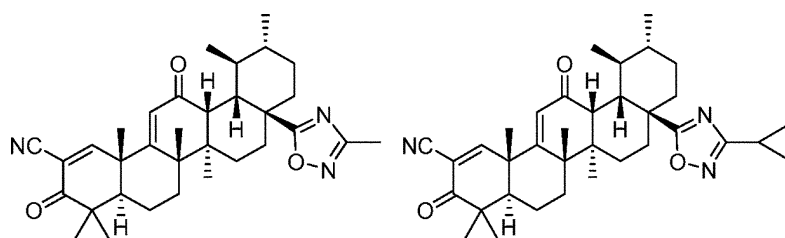
又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 137】

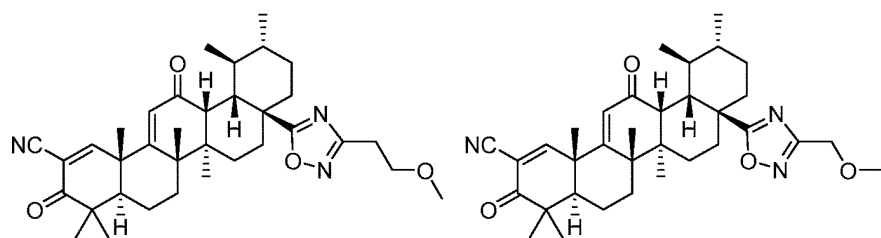
以下として更に定義される、請求項 136 に記載の化合物：

40

50

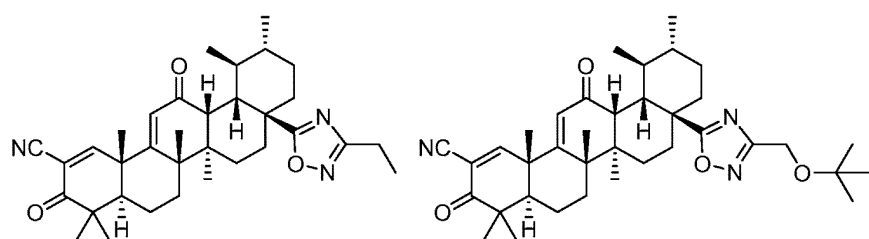


,



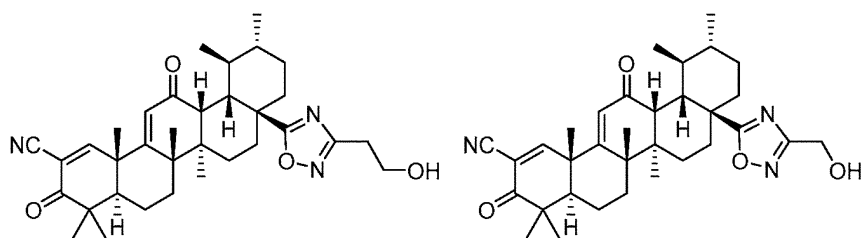
,

10



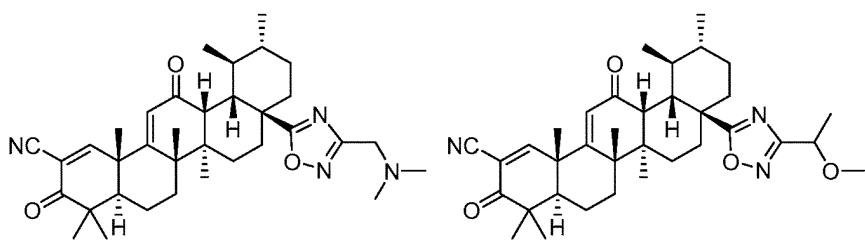
,

20

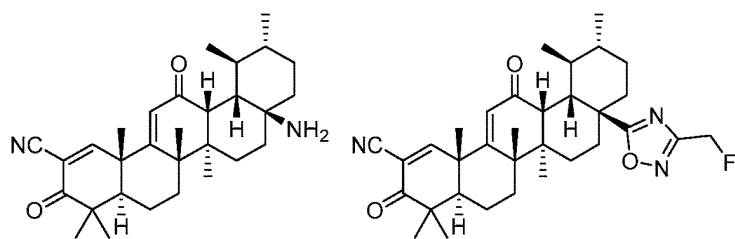


,

30



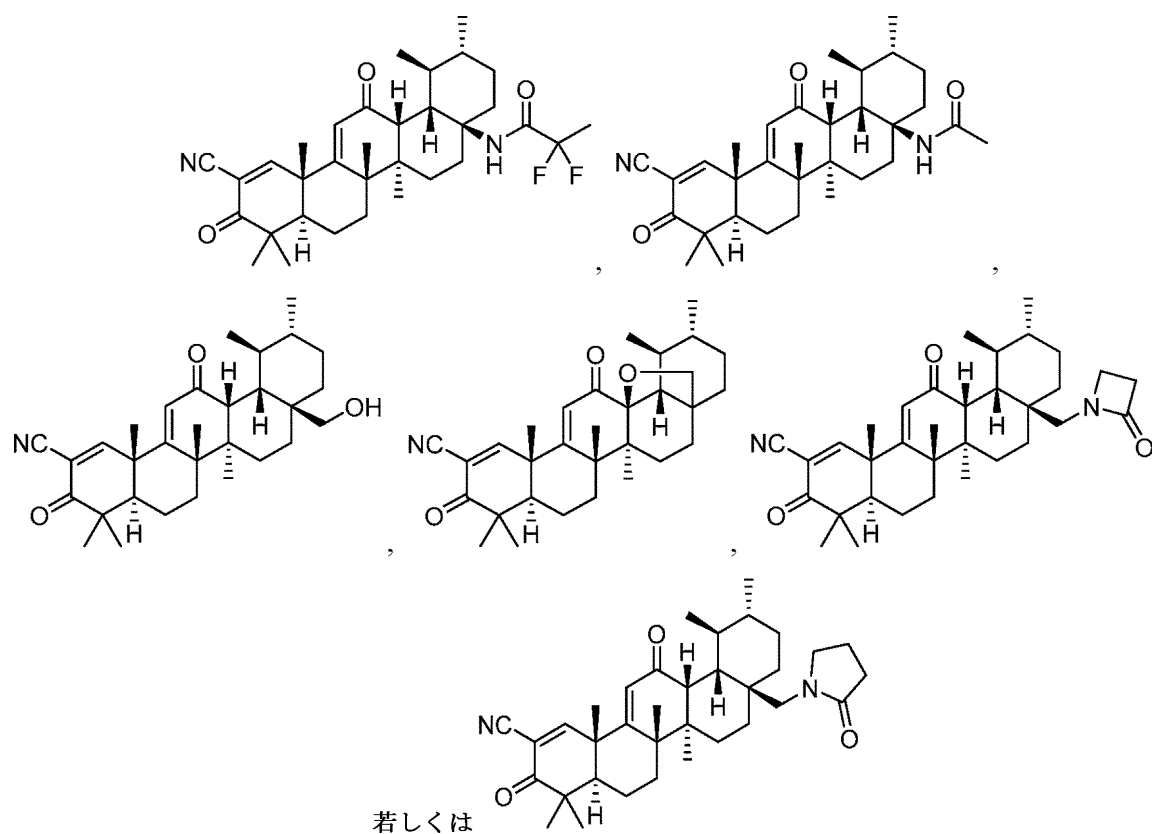
,



,

40

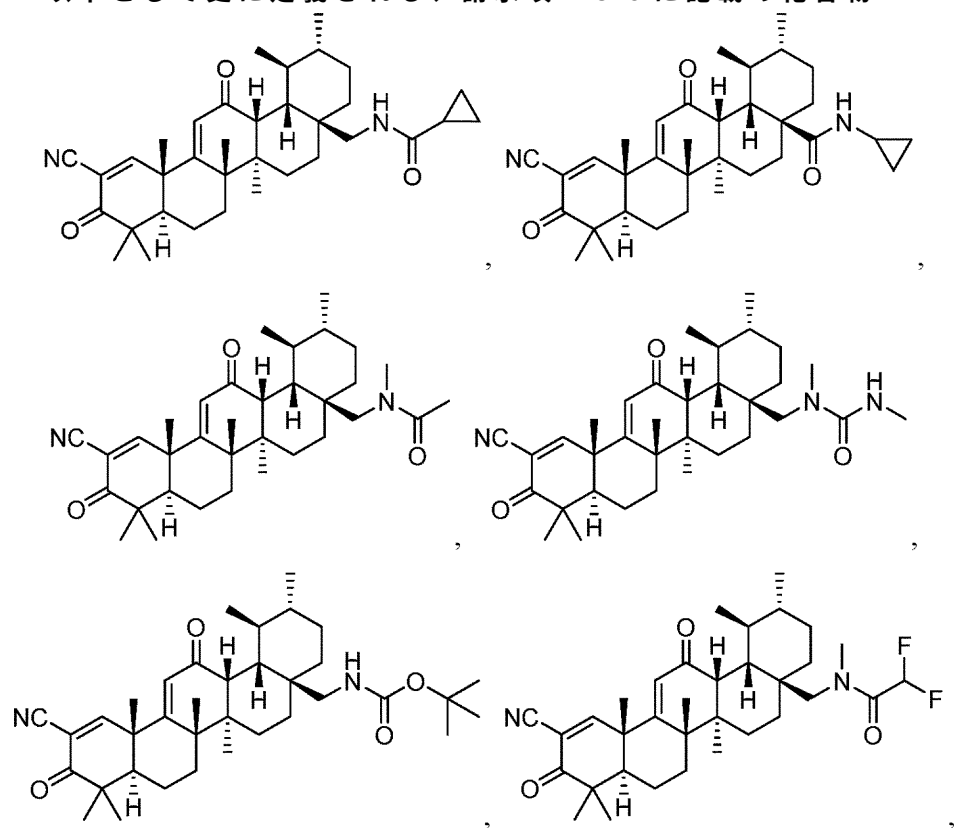
50



又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 138】

以下として更に定義される、請求項 136 に記載の化合物：



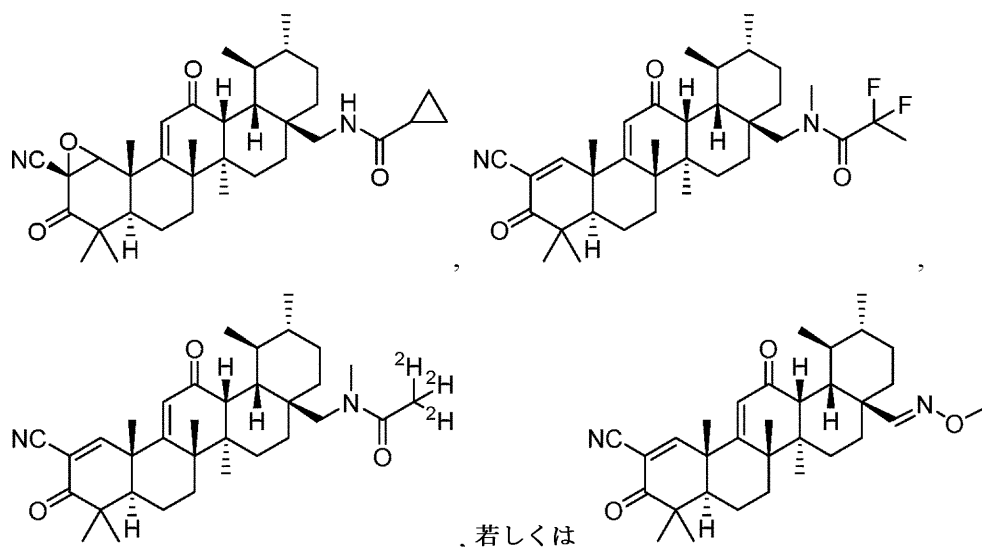
10

20

30

40

50



又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 139】

以下として更に定義される、請求項 1～135 のいずれか一項に記載の化合物：

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS) - 4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-8a-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS) - 8a-(3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS) - 8a-(3-(2-メトキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS) - 8a-(3-(メトキシメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS) - 8a-(3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS) - 8a-(3-(tert-ブトキシメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14b

S) - 8 a - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a - (3 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a - (3 - (1 - メトキシエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a - アミノ - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a - (3 - (フルオロメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

N - ((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) - 2, 2 - ジフルオロプロパンアミド、

N - ((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) アセトアミド、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a - (ヒドロキシメチル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

(4 a R, 6 a R, 6 b S, 11 R, 12 S, 12 a R, 12 b S, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 10, 11, 12, 12 a, 13, 14 b - テトラデカヒドロ - 3 H, 9 H - 12 b, 8 a - (エポキシメタノ)ピセン - 2 - カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 8 a - ((2 - オキサアゼチジン - 1 - イル)メチル) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデ

10

20

30

40

50

カヒドロピセン-2-カルボニトリル、若しくは

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-8 a-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

N-(((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S)-11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b-ヘキサデカヒドロピセン-4 a (2 H)-イル)メチル)シクロプロパンカルボキサミド、

10

(1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11-シアノ-N-シクロプロピル-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b-ヘキサデカヒドロピセン-4 a (2 H)-カルボキサミド、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a-ヒドロキシ-4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

20

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a-フルオロ-4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

N-(((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S)-11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b-ヘキサデカヒドロピセン-4 a (2 H)-イル)メチル)-N-メチルアセトアミド、

30

1-(((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S)-11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b-ヘキサデカヒドロピセン-4 a (2 H)-イル)メチル)-1, 3-ジメチル尿素、

tert-ブチル(((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S)-11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b-ヘキサデカヒドロピセン-4 a (2 H)-イル)メチル)カルバメート、

40

N-(((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S)-11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b-ヘキサデカヒドロピセン-4 a (2 H)-イル)メチル)アセトアミド、

1-(((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S)-11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b-ヘキサデカヒドロピセン-4 a (2 H)-イル)メチル)-3-メチル尿素、

50

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a - ((1 H-イミダゾール-1-イル)メチル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a - ((1 H-テトラゾール-1-イル)メチル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

10

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a - ((1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-8 a - ((2-オキソオキサゾリジン-3-イル)メチル) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

20

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a - ((1 H-ピラゾール-1-イル)メチル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a - ((1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

30

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b-ヘプタメチル-8 a - ((3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)メチル) - 3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a - (((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

40

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b-ヘプタメチル-8 a - (オキサゾリジン-3-イルメチル) - 3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b-ヘプタメチル-8 a - ((4-メチル-1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル) - 3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

50

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a - (アゼチジン-1-イルメチル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

N - (((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) メチル) アセトアミド - 2, 2, 2 - d 3、

10

N - (((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) メチル) プロピオンアミド、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 8 a - ((5 - オキソピラゾリジン-1-イル) メチル) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

20

N - (((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) メチル) - 2, 2 - ジフルオロプロパンアミド、

N - (((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) メチル) - 2, 2 - ジフルオロアセトアミド、

30

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 8 a - ((2 - オキソイミダゾリジン-1-イル) メチル) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

N - (((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) メチル) - 2, 2 - ジフルオロ - N - メチルアセトアミド、

40

2 - (((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) メチル) アミノ) 酢酸エチル、

(3 a R, 5 a S, 5 b R, 7 a S, 10 R, 11 S, 11 a S, 11 b R, 13 b S) - 7 a - (アゼチジン-1-イルメチル) - 3, 3, 5 a, 5 b, 10, 11, 13 b - ヘプタメチル - 2, 12 - ジオキソ - 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 9, 10, 11, 11 a, 11 b, 12, 13 b, 13 c - オクタデカヒドロピセン [1, 2 - b] オキシレン - 1 a (2 H) - カルボニトリル、

50

メチル (((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) メチル) カルバメート、

N - (((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) メチル) - 2, 2 - ジフルオロ - N - メチルプロパンアミド、

10

N - (((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) メチル) - N - メチルアセトアミド - d 3、

(4 a R, 6 a R, 6 b S, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a R, 14 b S) - 8 a - ((1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 12 b - ヒドロキシ - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

20

メチル 2 - (((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) メチル) - 3 - オキソピラゾリジン - 1 - カルボキシレート、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a - ((E) - (メトキシイミノ) メチル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

30

(1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - N - メトキシ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - カルボキサミド、

(1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - N - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - カルボキサミド、

40

(4 a R, 6 a R, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 13 R, 14 b R) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 16 - ジオキソ - 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14, 14 a, 14 b - オクタデカヒドロ - 3 H - 13, 8 a - (エポキシメタノ) ピセン - 2 - カルボニトリル、

1 - ((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) - 3 - エチル尿素、

50

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 8 a - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 8 a - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

10

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 8 a - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

20

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 8 a - (2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

N - (((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) メチル) シクロブタンカルボキサミド、

30

N - (((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド、

N - (((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) メチル) メタン

40

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a - (4 - プロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 8 a - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

50

N-((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)メチル)エタン
スルホンアミド、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-((2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)メチル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

10

N-((1aR, 3aR, 5aS, 5bR, 7aS, 10R, 11S, 11aS, 11bR, 13bS)-1a-シアノ-3, 3, 5a, 5b, 10, 11, 13b-ヘプタメチル-2, 12-ジオキソ-1a, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 11a, 11b, 12, 13b, 13c-オクタデカヒドロピセノ[1, 2-b]オキシレン-7a(2H)-イル)-2, 2-ジフルオロプロパンアミド、

メチル((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)カルバメート、

20

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(アミノメチル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

N-((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)メチル)シクロ
プロパンスルホンアミド、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-8a-(2-オキソアゼチジン-1-イル)-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

30

N-((1aR, 3aR, 5aS, 5bR, 7aS, 10R, 11S, 11aS, 11bR, 13bS)-1a-シアノ-3, 3, 5a, 5b, 10, 11, 13b-ヘプタメチル-2, 12-ジオキソ-1a, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 11a, 11b, 12, 13b, 13c-オクタデカヒドロピセノ[1, 2-b]オキシレン-7a(2H)-イル)メチル)シクロプロパンカルボキサミド、

N-((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-オクタデカヒドロピセン-4a-カルボニル)オキシ
アセトイミドアミド、

40

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-8a-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

3-((1S, 2R, 4aR, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14

50

b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) プロパン酸、

3 - ((1 S, 2 R, 4 a R, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) - N - メチルプロパンアミド、

3 - ((1 S, 2 R, 4 a R, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) - N - エチルプロパンアミド、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a R, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

(1 a R, 3 a R, 5 a S, 5 b R, 7 a S, 10 R, 11 S, 11 a S, 11 b R, 13 b S) - 3, 3, 5 a, 5 b, 10, 11, 13 b - ヘプタメチル - 7 a - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2, 12 - ジオキソ - 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 9, 10, 11, 11 a, 11 b, 12, 13 b, 13 c - オクタデカヒドロピセン [1, 2 - b] オキシレン - 1 a (2 H) - カルボニトリル、

3 - ((1 S, 2 R, 4 a R, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) - N - シクロプロピルプロパンアミド、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 8 a - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

(1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - N - ヒドロキシ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - カルボキサミド、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 8 a - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3, 13 - ジオキソ - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

tert - ブチル ((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b R, 8 a R, 12 a R,

10

20

30

40

50

14 a R, 14 b S) - 11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 12 b, 13, 14, 14 a, 14 b-オクタデカヒドロピセン-4 a (2 H)-イル)メチル)カルバメート、

3-((1 S, 2 R, 4 a R, 6 a R, 6 b R, 8 a R, 12 a R, 14 a R, 14 b S)-11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 12 b, 13, 14, 14 a, 14 b-オクタデカヒドロピセン-4 a (2 H)-イル)-N-エチルプロパンアミド、

3-((1 S, 2 R, 4 a R, 6 a R, 6 b R, 8 a R, 12 a R, 14 a R, 14 b S)-11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 12 b, 13, 14, 14 a, 14 b-オクタデカヒドロピセン-4 a (2 H)-イル)-N-メチルプロパンアミド、

(4 a R, 6 a R, 6 b R, 8 a R, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b R)-8 a-(3-(アゼチジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14, 14 a, 14 b-イコサヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S)-4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b-ヘプタメチル-8 a-(メチルアミノ)メチル)-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

メチル(1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b R, 8 a R, 12 a R, 14 a R, 14 b S)-11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 12 b, 13, 14, 14 a, 14 b-オクタデカヒドロピセン-4 a (2 H)-カルボキシレート、

メチル2-((1 S, 2 R, 4 a R, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S)-11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b-ヘキサデカヒドロピセン-4 a (2 H)-イル)アセテート、

2-((1 S, 2 R, 4 a R, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S)-11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b-ヘキサデカヒドロピセン-4 a (2 H)-イル)酢酸、

2-((1 S, 2 R, 4 a R, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S)-11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b-ヘキサデカヒドロピセン-4 a (2 H)-イル)-N-シクロプロピルアセトアミド、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S)-8 a-ホルミル-4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

メチル3-((1 S, 2 R, 4 a R, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S)-11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12

10

20

30

40

50

a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)プロパノエート、

2-(1S, 2R, 4aR, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)アセトアミド、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aR, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

10

2-(1S, 2R, 4aR, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)-N-メチルアセトアミド、

メチル3-(1S, 2R, 4aR, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)プロパノエート、

20

3-(1S, 2R, 4aR, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)プロパン酸、

3-(1S, 2R, 4aR, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)-N-メチルプロパンアミド、

30

3-(1S, 2R, 4aR, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)-N-エチルプロパンアミド、若しくは

(4aR, 6aS, 6bR, 8aR, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(3-(アゼチジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

40

又はその薬学的に許容される塩。

【請求項140】

以下として更に定義される、請求項103に記載の化合物：

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-8a-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4,

50

4, 6 a, 6 b, 1 1, 1 2, 1 4 b-ヘプタメチル-3, 1 3-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 1 0, 1 1, 1 2, 1 2 a, 1 2 b, 1 3, 1 4 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 1 1 R, 1 2 S, 1 2 a S, 1 2 b R, 1 4 b S) - 8 a - (3 - (2-メトキシエチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 1 1, 1 2, 1 4 b-ヘプタメチル-3, 1 3-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 1 0, 1 1, 1 2, 1 2 a, 1 2 b, 1 3, 1 4 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 1 1 R, 1 2 S, 1 2 a S, 1 2 b R, 1 4 b S) - 8 a - (3 - (メトキシメチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 1 1, 1 2, 1 4 b-ヘプタメチル-3, 1 3-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 1 0, 1 1, 1 2, 1 2 a, 1 2 b, 1 3, 1 4 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 1 1 R, 1 2 S, 1 2 a S, 1 2 b R, 1 4 b S) - 8 a - (3 - エチル - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 1 1, 1 2, 1 4 b-ヘプタメチル-3, 1 3-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 1 0, 1 1, 1 2, 1 2 a, 1 2 b, 1 3, 1 4 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 1 1 R, 1 2 S, 1 2 a S, 1 2 b R, 1 4 b S) - 8 a - (3 - (tert-ブトキシメチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 1 1, 1 2, 1 4 b-ヘプタメチル-3, 1 3-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 1 0, 1 1, 1 2, 1 2 a, 1 2 b, 1 3, 1 4 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 1 1 R, 1 2 S, 1 2 a S, 1 2 b R, 1 4 b S) - 8 a - (3 - (2-ヒドロキシエチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 1 1, 1 2, 1 4 b-ヘプタメチル-3, 1 3-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 1 0, 1 1, 1 2, 1 2 a, 1 2 b, 1 3, 1 4 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 1 1 R, 1 2 S, 1 2 a S, 1 2 b R, 1 4 b S) - 8 a - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 1 1, 1 2, 1 4 b-ヘプタメチル-3, 1 3-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 1 0, 1 1, 1 2, 1 2 a, 1 2 b, 1 3, 1 4 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 1 1 R, 1 2 S, 1 2 a S, 1 2 b R, 1 4 b S) - 8 a - (3 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 1 1, 1 2, 1 4 b-ヘプタメチル-3, 1 3-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 1 0, 1 1, 1 2, 1 2 a, 1 2 b, 1 3, 1 4 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 1 1 R, 1 2 S, 1 2 a S, 1 2 b R, 1 4 b S) - 8 a - (3 - (1-メトキシエチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 1 1, 1 2, 1 4 b-ヘプタメチル-3, 1 3-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 1 0, 1 1, 1 2, 1 2 a, 1 2 b, 1 3, 1 4 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 1 1 R, 1 2 S, 1 2 a S, 1 2 b R, 1 4 b S) - 8 a - アミノ - 4, 4, 6 a, 6 b, 1 1, 1 2, 1 4 b-ヘプタメチル-3, 1 3-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 1 0, 1 1, 1 2, 1 2 a, 1 2 b, 1 3, 1 4 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 1 1 R, 1 2 S, 1 2 a S, 1 2 b R, 1 4 b S) - 8 a - (3 - (フルオロメチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 1 1, 1 2, 1 4 b-ヘプタメチル-3, 1 3-ジオキソ-3, 4

10

20

30

40

50

, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

N-((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)-2, 2-ジフルオロプロパンアミド、

N-((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)アセトアミド、

10

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(ヒドロキシメチル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-8a-((2-オキソアゼチジン-1-イル)メチル)-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、若しくは

20

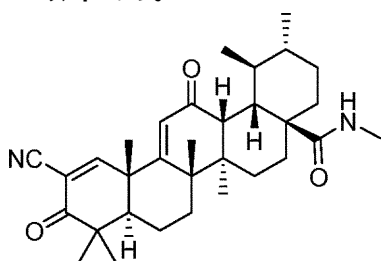
(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-8a-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

又はその薬学的に許容される塩。

【請求項141】

以下の式

30



の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項142】

以下として更に定義される、請求項141に記載の化合物：

40

((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-N, 1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-オクタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-カルボキサミド

又はその薬学的に許容される塩。

【請求項143】

(A) 請求項1～142のいずれか一項に記載の化合物と、

(B) 賦形剤と

を含む、医薬組成物。

【請求項144】

50

経口的に、脂肪内に、動脈内に、関節内に、頭蓋内に、皮内に、病巣内に、筋肉内に、鼻腔内に、眼内に、心膜内に、腹腔内に、胸腔内に、前立腺内に、直腸内に、髄腔内に、気管内に、腫瘍内に、臍部内に、腔内に、静脈内に、小胞内に、硝子体内に、リポソームによって、局所的に、粘膜に、非経口的に、直腸に、結膜下に、皮下に、舌下に、局所的に、経頬側に、経皮的に、腔に、クリーム中で、脂質組成物中で、カテーテルを介して、洗浄液を介して、連続注入を介して、注入を介して、吸入を介して、注射を介して、局在送達を介して、又は局在型灌流を介して投与するために製剤化されている、請求項 1 4 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4 5】

経口投与のために製剤化されている、請求項 1 4 4 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 4 6】

注射を介して投与するために製剤化されている、請求項 1 4 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4 7】

動脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、又は静脈内投与のために製剤化されている、請求項 1 4 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4 8】

局所的に投与するために製剤化されている、請求項 1 4 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4 9】

皮膚又は眼へ局所的に投与するために製剤化されている、請求項 1 4 8 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 1 5 0】

単位用量として製剤化されている、請求項 1 4 3 ～ 1 4 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5 1】

その必要がある患者において疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、前記患者に、薬学的に有効な量の請求項 1 ～ 1 5 0 のいずれか一項に記載の化合物又は組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 1 5 2】

前記患者が、哺乳動物である、請求項 1 5 1 に記載の方法。

【請求項 1 5 3】

前記患者が、ヒトである、請求項 1 5 2 に記載の方法。

30

【請求項 1 5 4】

前記疾患又は障害が、炎症及び／又は酸化ストレスに関連する状態である、請求項 1 5 1 に記載の方法。

【請求項 1 5 5】

前記疾患又は障害が、がんである、請求項 1 5 1 に記載の方法。

【請求項 1 5 6】

前記疾患又は障害が、心血管疾患である、請求項 1 5 1 に記載の方法。

【請求項 1 5 7】

前記心血管疾患が、アテローム性動脈硬化症である、請求項 1 5 6 に記載の方法。

40

【請求項 1 5 8】

前記疾患又は障害が、自己免疫疾患である、請求項 1 5 1 に記載の方法。

【請求項 1 5 9】

前記自己免疫疾患が、クローン病、関節リウマチ、ループス、又は乾癬である、請求項 1 5 8 に記載の方法。

【請求項 1 6 0】

前記疾患又は障害が、神経変性疾患である、請求項 1 5 1 に記載の方法。

【請求項 1 6 1】

前記神経変性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、又はハンチントン病である、請求項 1 6 0 に記載の方法。

50

【請求項 1 6 2】

前記疾患又は障害が、慢性腎疾患、糖尿病、粘膜炎、炎症性腸疾患、皮膚炎、敗血症、（鎌状赤血球貧血からの合併症を含む）虚血再灌流傷害、インフルエンザ、変形性関節症、骨粗鬆症、肺炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、特発性肺線維症、多発性硬化症、筋ジストロフィー、悪液質、又は移植片対宿主病である、請求項 1 5 1 に記載の方法。

【請求項 1 6 3】

前記疾患又は障害が、眼疾患である、請求項 1 5 1 に記載の方法。

【請求項 1 6 4】

前記眼疾患が、ぶどう膜炎、緑内障、黄斑変性症、又は網膜症である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

10

【請求項 1 6 5】

前記疾患又は障害が、神経精神疾患又は障害である、請求項 1 5 1 に記載の方法。

【請求項 1 6 6】

前記神経精神疾患又は障害が、統合失調症、うつ病、双極性障害、てんかん、心的外傷後ストレス障害、注意欠陥障害、自閉症、又は神経性食欲不振症である、請求項 1 6 5 に記載の方法。

【請求項 1 6 7】

前記疾患又は障害が、ミトコンドリア機能不全に関連する、請求項 1 5 1 に記載の方法。

20

【請求項 1 6 8】

ミトコンドリア機能不全に関連する前記疾患又は障害が、フリードライヒ運動失調症である、請求項 1 6 7 に記載の方法。

【請求項 1 6 9】

前記疾患又は障害が、慢性疼痛である、請求項 1 5 1 に記載の方法。

【請求項 1 7 0】

前記疾患又は障害が、神経障害性疼痛である、請求項 1 5 1 に記載の方法。

【請求項 1 7 1】

一酸化窒素産生を阻害する方法であって、その必要がある患者に、前記患者の 1 つ以上の細胞内の IFN- γ 誘導性一酸化窒素産生の阻害を引き起こすのに十分な量の請求項 1 ~ 1 7 0 に記載の化合物又は組成物を投与することを含む、方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2021 年 1 月 18 日に提出された米国特許仮出願第 63 / 199, 694 号の優先権の利益を主張し、その全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

37 C. F. R. 1. 821 (c) に従って、配列表は、2022 年 1 月 17 日に作成された、約 1 キロバイトのサイズを有する「REATP0119WO__ST25.txt」と称する ASCII 準拠テキストファイルとして、本明細書に提出される。上記のファイルの内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0 0 0 3】

I. 発明の分野

本発明は、概して、生物学、化学、及び医学の分野に関する。特に、本発明は、酸化ストレス及び炎症に関連するものなどの疾患及び障害の治療及び予防のための化合物、組成物、及び方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 4】

II. 関連技術の説明

50

ウルソール酸及びオレアノール酸を含む自然発生のトリテルペノイドの抗炎症及び抗増殖活性は、化学修飾によって改善されている。例えば、2-シアノ-3, 12-ジオキソウルサン-1, 9 (11)-ジエン-28-オイック酸 (CDDU)、2-シアノ-3, 12-ジオキソオレアナー-1, 9 (11)-ジエン-28-オイック酸 (CDDO)、及び関連化合物が開発されている (Fu et al., 2014、Honda et al., 1997、Honda et al., 1998、Honda et al., 1999、Honda et al., 2000a、Honda et al., 2000b、Honda et al., 2002、Suh et al., 1998、Suh et al., 1999、Place et al., 2003、Liby et al., 2005、並びに米国特許第7, 915, 402号、米国特許第7, 943, 778号、米国特許第8, 071, 632号、米国特許第8, 124, 799号、米国特許第8, 129, 429号、米国特許第8, 338, 618号、米国特許第8, 993, 640号、米国特許第9, 701, 709号、米国特許第9, 512, 094号、及び米国特許第9, 889, 143号)。メチルエステルであるバルドキソロンメチル (CDDO-Me) は、臨床的に評価されており、これは、がん及び慢性腎疾患の治療についての臨床的評価を含む (Pergola et al., 2011、Hong et al., 2012)。

10

【0005】

オレアノール酸の合成トリテルペノイド類似体はまた、細胞炎症プロセス、例えば、マウスマクロファージ内の誘導型一酸化窒素シンターゼ (iNOS) 及びCOX-2のIFN- γ による誘導の阻害剤であることが示されている。Honda et al. (2000a)、Honda et al. (2000b)、及びHonda et al. (2002)を参照されたい。また、別のトリテルペノイドの合成誘導体であるベツリン酸が、細胞炎症プロセスを阻害することが示されているが、これらの化合物は、より少なく広範囲に特徴付けられている (Honda et al., 2006)。これらの合成トリテルペノイド分子の薬理学は、複雑である。オレアノール酸に由来する化合物は、複数のタンパク質標的の機能に影響し、それによって、酸化ストレス、細胞周期制御、及び炎症に関連するいくつかの重要な細胞シグナル伝達経路の活性を調節することが示されている (例えば、Dinkova-Kostova et al., 2005、Ahmad et al., 2006、Ahmad et al., 2008、Liby et al., 2007a)。ベツリン酸の誘導体が、同等の抗炎症特性を示しているが、オレアノール酸由来の化合物と比較して、ベツリン酸の誘導体の薬理学の有意差も有することを示す (Liby et al., 2007b)。既知のトリテルペノイド誘導体の生物学的活性プロファイルが変動することを考慮して、かつ強力な抗酸化及び抗炎症効果を有する化合物で治療又は予防され得る多種多様な疾患、並びにこの多様な疾患内で表される、満たされていない高度な医学的必要性を鑑みて、新しい化合物を合成することが望ましく、これは、異なる天然産物を供給源とする化合物であって、1つ以上の適応症の治療のための改善された生物学的活性プロファイルを有し得る多様な構造を有する、化合物を含む。

20

30

【発明の概要】

【0006】

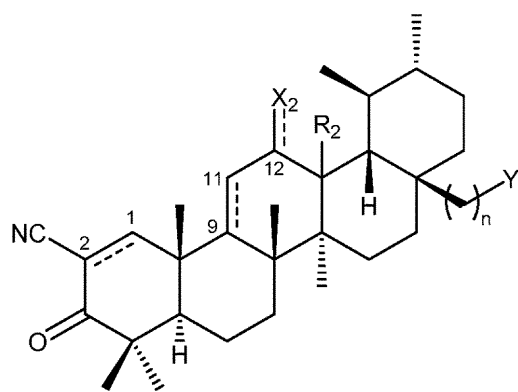
40

本開示は、抗炎症及び／又は抗酸化特性を有する新規の合成トリテルペノイド誘導体、医薬組成物、並びにそれらの製造方法、及びそれらの使用方法を提供する。

【0007】

一態様では、以下の式

50



10

の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供され、
式中、

原子 1 と原子 2 との間の結合が、単結合、二重結合、又はエポキシ化二重結合であり、
原子 9 と原子 11 との間の結合が、単結合又は二重結合であり、
原子 12 と X_2 との間の結合が、単結合又は二重結合であり、
 n が、0 ～ 6 であり、

X_2 が、オキソであるか、又は X_2 が、以下に定義されるとおりの Y と一緒になり、た
だし、 X_2 が、オキソである場合、原子 12 と X_2 との間の結合が、二重結合であり、 X
 $_2$ が、以下に定義されるとおりの Y と一緒になる場合、原子 12 と X_2 との間の結合が、
単結合であり、

20

R_2 が、水素若しくはヒドロキシであるか、又は R_2 が、以下で定義されるとおりの Y
と一緒になり、

Y が、

水素、ヒドロキシ、ハロ、若しくはアミノ；又は

アルキル ($c \leq 12$)、アルケニル ($c \leq 12$)、アルキニル ($c \leq 12$)、アルキルア
ミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、アミド ($c \leq 12$)、アシルオキシ (c
 ≤ 12)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、アリール (c
 ≤ 12)、ヘテロアリール ($c \leq 12$)、アラルキル ($c \leq 12$)、ヘテロアラルキル ($c \leq$
 12)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン；又は

30

－アレーンジイル ($c \leq 12$)－ R_3 、置換－アレーンジイル ($c \leq 12$)－ R_3 、－
ヘテロアレーンジイル ($c \leq 12$)－ R_3 、若しくは置換－ヘテロアレーンジイル ($c \leq 1$
 2)－ R_3

(式中、 R_3 が、

アルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル (c
 ≤ 12)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン、又は

－アルカンジイル ($c \leq 12$)－ R_4 若しくは置換－アルカンジイル ($c \leq 12$)
－ R_4

であり、式中、 R_4 が、アルコキシ ($c \leq 12$)、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジ
アルキルアミノ ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである
；又は

40

－アルカンジイル ($c \leq 12$)－ $C(O)R_5$ 若しくは置換－アルカンジイル ($c \leq 1$
 2)－ $C(O)R_5$

(式中、 R_5 が、

ヒドロキシ若しくはアミノ、又は

アルコキシ ($c \leq 12$)、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 1$
 2)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、シクロアルコキシ ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミ
ノ ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれ
かの置換バージョン

50

である) ; 又は



(式中、 R_7 が、水素、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、置換ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($C \leq 12$)、置換シクロアルキルアミノ ($C \leq 12$)、 $-NHC(NH)-$ アルキル ($C \leq 12$)、又は $-NHOR_{13}$ であり、

式中、 R_{13} が、水素、アルキル ($C \leq 12$)、又は置換アルキル ($C \leq 12$) である) ; 又は



[式中、

R_8 が、水素、アルキル ($C \leq 12$)、又は置換アルキル ($C \leq 12$) であり、

R_9 が、

アシル ($C \leq 12$)、置換アシル ($C \leq 12$)、アルキルスルホニル ($C \leq 12$)、置換アルキルスルホニル ($C \leq 12$)、シクロアルキルスルホニル ($C \leq 12$)、置換シクロアルキルスルホニル ($C \leq 12$)、又は

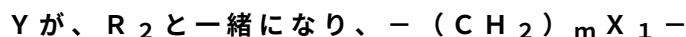
$-CO_2R_{10}$ (式中、 R_{10} が、水素、アルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)、又は

$-C(O)R_{12}$ (式中、 R_{12} が、水素、アミノ、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)

である] ; 又は

$-CH=NOR_{11}$ (式中、 R_{11} が、水素、アルキル ($C \leq 12$)、又は置換アルキル ($C \leq 12$) である)

であるか ; あるいは

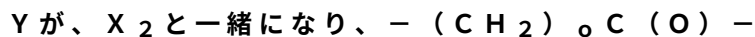


(式中、

m が、0 ~ 6 であり、

X_1 が、 $-O-$ である)

であるか ; あるいは



(式中、

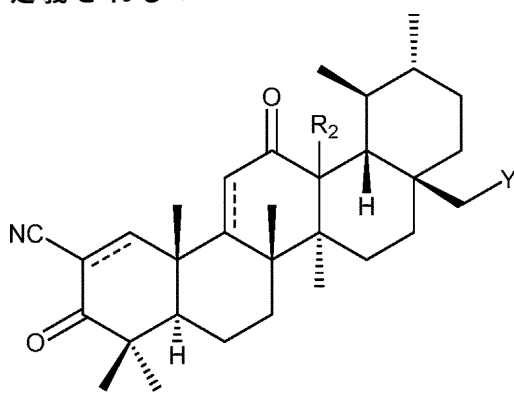
o が、0 ~ 6 であり、

X_2 が、 $-O-$ である)

である。

【0008】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下、又はその薬学的に許容される塩として更に定義される :



式中、

原子 1 と原子 2 との間の結合が、単結合、二重結合、又はエポキシ化二重結合であり、

原子 9 と原子 11 との間の結合が、単結合又は二重結合であり、

n が、0 ～ 6 であり、

R_2 が、水素若しくはヒドロキシであるか、又は R_2 が、以下で定義されるとおりの Y と一緒になり、

Y が、

水素、ヒドロキシ、ハロ、若しくはアミノ；又は

アルキル ($c \leq 12$)、アルケニル ($c \leq 12$)、アルキニル ($c \leq 12$)、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、アミド ($c \leq 12$)、アシルオキシ ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、アリール ($c \leq 12$)、ヘテロアリール ($c \leq 12$)、アラルキル ($c \leq 12$)、ヘテロアラルキル ($c \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン；又は

－アレーンジイル ($c \leq 12$)－ R_3 、置換－アレーンジイル ($c \leq 12$)－ R_3 、－ヘテロアレーンジイル ($c \leq 12$)－ R_3 、若しくは置換－ヘテロアレーンジイル ($c \leq 12$)－ R_3

(式中、 R_3 が、

アルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン、又は

－アルカンジイル ($c \leq 12$)－ R_4 若しくは置換－アルカンジイル ($c \leq 12$)－ R_4

であり、式中、 R_4 が、アルコキシ ($c \leq 12$)、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)；又は

－アルカンジイル ($c \leq 12$)－ $C(O)R_5$ 若しくは置換－アルカンジイル ($c \leq 12$)－ $C(O)R_5$

(式中、 R_5 が、

ヒドロキシ若しくはアミノ、又は

アルコキシ ($c \leq 12$)、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、シクロアルコキシ ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン

である)；又は

－ $C(O)R_7$

(式中、 R_7 が、水素、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、置換ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、置換シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、－ $NHC(NH)$ －アルキル ($c \leq 12$)、又は－ $NHOR_{13}$ であり、

式中、 R_{13} が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$) である)；又は

－ NR_8R_9

[式中、

R_8 が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$) であり、

R_9 が、

アシル ($c \leq 12$)、置換アシル ($c \leq 12$)、アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、置換アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、置換シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、又は

－ CO_2R_{10} (式中、 R_{10} が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)、又は

－ $C(O)R_{12}$ (式中、 R_{12} が、水素、アミノ、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)

である]；又は

10

20

30

40

50

$-\text{CH}=\text{NOR}_{11}$ (式中、 R_{11} が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$) である)

であるか；あるいは

Y が、 R_2 と一緒に、 $-(\text{CH}_2)_m\text{X}_1-$

(式中、

m が、0～6であり、

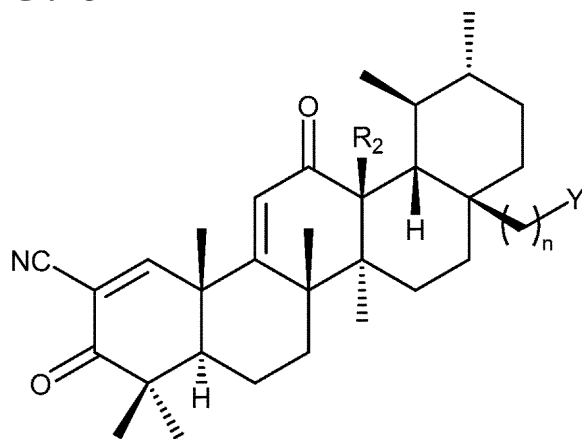
X_1 が、 $-\text{O}-$ である)

である。

【0009】

更なる実施形態では、化合物は、以下、又はその薬学的に許容される塩として更に定義される：

10



20

(II)

式中、

n が、0～6であり、

R_2 が、水素若しくはヒドロキシであるか、又は R_2 が、以下で定義されるとおりの Y と一緒に、

Y が、

水素、ヒドロキシ、ハロ、若しくはアミノ；又は

30

アルキル ($c \leq 12$)、アルケニル ($c \leq 12$)、アルキニル ($c \leq 12$)、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、アミド ($c \leq 12$)、アシルオキシ ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、アリール ($c \leq 12$)、ヘテロアリール ($c \leq 12$)、アラール ($c \leq 12$)、ヘテロアラール ($c \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン；又は

$-\text{アレーンジイル} (c \leq 12) - R_3$ 、置換 $-\text{アレーンジイル} (c \leq 12) - R_3$ 、 $-\text{ヘテロアレーンジイル} (c \leq 12) - R_3$ 、若しくは置換 $-\text{ヘテロアレーンジイル} (c \leq 12) - R_3$

(式中、 R_3 が、

アルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン、又は

40

$-\text{アルカンジイル} (c \leq 12) - R_4$ 若しくは置換 $-\text{アルカンジイル} (c \leq 12) - R_4$

であり、式中、 R_4 が、アルコキシ ($c \leq 12$)、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)；又は

$-\text{アルカンジイル} (c \leq 12) - \text{C}(\text{O})R_5$ 若しくは置換 $-\text{アルカンジイル} (c \leq 12) - \text{C}(\text{O})R_5$

(式中、 R_5 が、

ヒドロキシ若しくはアミノ、又は

50

アルコキシ ($c \leq 12$)、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、シクロアルコキシ ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン

である) ;

—C(O)R₇

(式中、

R₇が、水素、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、置換ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、置換シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、
—NHCH(NH)—アルキル ($c \leq 12$)、又は—NHOR₁₃であり、式中、

R₁₃が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$) である) ;

—NR₈R₉

[式中、

R₈が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$) であり、

R₉が、

アシル ($c \leq 12$)、置換アシル ($c \leq 12$)、アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、置換アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、置換シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、又は

—CO₂R₁₀ (式中、R₁₀が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)、又は

—C(O)R₁₂ (式中、R₁₂が、水素、アミノ、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)

である] ; 又は

—CH=NOR₁₁ (式中、R₁₁が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$) である)

であるか ; あるいは

Yが、R₂と一緒に、—(CH₂)_mX₁—

(式中、

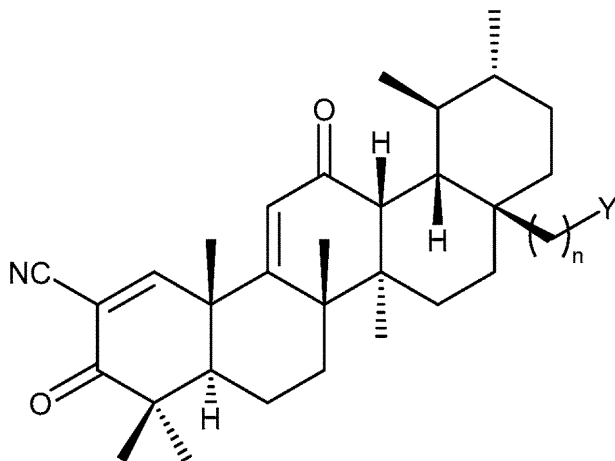
mが、0~6であり、

X₁が、—O—である)

である。

【0010】

なお更なる実施形態では、化合物は、以下、又はその薬学的に許容される塩として更に定義される :



(III)

式中、

n が、0～6であり、

Y が、

水素、ヒドロキシ、ハロ、若しくはアミノ；又は

アルキル ($c \leq 12$)、アルケニル ($c \leq 12$)、アルキニル ($c \leq 12$)、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、アミド ($c \leq 12$)、アシルオキシ ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、アリール ($c \leq 12$)、ヘテロアリール ($c \leq 12$)、アラルキル ($c \leq 12$)、ヘテロアラルキル ($c \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン；又は

－アレーンジイル ($c \leq 12$)－ R_3 、置換－アレーンジイル ($c \leq 12$)－ R_3 、－ヘテロアレーンジイル ($c \leq 12$)－ R_3 、若しくは置換－ヘテロアレーンジイル ($c \leq 12$)－ R_3

10

(式中、 R_3 が、

アルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン、又は

－アルカンジイル ($c \leq 12$)－ R_4 若しくは置換－アルカンジイル ($c \leq 12$)－ R_4

であり、式中、 R_4 が、アルコキシ ($c \leq 12$)、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)；又は

－アルカンジイル ($c \leq 12$)－ $C(O)R_5$ 若しくは置換－アルカンジイル ($c \leq 12$)－ $C(O)R_5$

20

(式中、 R_5 が、

ヒドロキシ若しくはアミノ、又は

アルコキシ ($c \leq 12$)、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン

である)；又は

－ $C(O)R_7$

(式中、 R_7 が、水素、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、置換ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、置換シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、－ $NHC(NH)$ －アルキル ($c \leq 12$)、又は－ $NHOR_{13}$ であり、

30

式中、 R_{13} が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$)である)；

－ NR_8R_9

[式中、

R_8 が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$)であり、

R_9 が、

アシル ($c \leq 12$)、置換アシル ($c \leq 12$)、アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、置換アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、置換シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、又は

40

－ CO_2R_{10} (式中、 R_{10} が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)、又は

－ $C(O)R_{12}$ (式中、 R_{12} が、水素、アミノ、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)

である]；又は

－ $CH=NOR_{11}$ (式中、 R_{11} が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$)である)

である。いくつかの実施形態では、原子1と原子2との間の結合は、二重結合又はエポキシ化二重結合である。いくつかの実施形態では、原子1と原子2との間の結合は、二重結

50

合である。他の実施形態では、原子 1 と原子 2 との間の結合は、エポキシ化二重結合である。いくつかの実施形態では、原子 9 と原子 11 との間の結合は、単結合である。他の実施形態では、原子 9 と原子 11 との間の結合は、二重結合である。いくつかの実施形態では、 X_2 は、オキソである。いくつかの実施形態では、 n は、0、1、又は 2 である。いくつかの実施形態では、 n は、0 である。他の実施形態では、 n は、1 である。更に他の実施形態では、 n は、2 である。

【0011】

いくつかの実施形態では、 Y は、

水素、ヒドロキシ、ハロ、若しくはアミノ；又は

アルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、アルキニル ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、アシルオキシ ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、ヘテロアリール ($C \leq 12$)、アラルキル ($C \leq 12$)、ヘテロアラルキル ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン；又は

−アレーンジイル ($C \leq 12$) − R_3 、置換−アレーンジイル ($C \leq 12$) − R_3 、−ヘテロアレーンジイル ($C \leq 12$) − R_3 、若しくは置換−ヘテロアレーンジイル ($C \leq 12$) − R_3

(式中、 R_3 が、

アルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン、又は

−アルカンジイル ($C \leq 12$) − R_4 若しくは置換−アルカンジイル ($C \leq 12$) − R_4

であり、式中、 R_4 が、アルコキシ ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)；又は

−アルカンジイル ($C \leq 12$) $C(O)$ − R_5 若しくは置換−アルカンジイル ($C \leq 12$) − R_5

(式中、 R_5 が、

ヒドロキシ若しくはアミノ、又は

アルコキシ ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)

である。

【0012】

いくつかの実施形態では、 Y は、

アミノ；又は

アルキル ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、ヘテロアリール ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン；又は

−ヘテロアレーンジイル ($C \leq 12$) − R_3 若しくは置換−ヘテロアレーンジイル ($C \leq 12$) − R_3

(式中、 R_3 が、

アルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョン、又は

−アルカンジイル ($C \leq 12$) − R_4 若しくは置換−アルカンジイル ($C \leq 12$) − R_4

であり、式中、 R_4 が、アルコキシ ($C \leq 12$) 又は置換アルコキシ ($C \leq 12$) である)

である。

【0013】

いくつかの実施形態では、 Y は、アミノである。他の実施形態では、 Y は、アルキル (

$c \leq 12$) 又は置換アルキル ($c \leq 12$) である。更なる実施形態では、Y は、置換アルキル ($c \leq 12$)、例えば、ヒドロキシメチル又はメチルアミノメチルである。更に他の実施形態では、Y は、アミド ($c \leq 12$) 又は置換アミド ($c \leq 12$) である。更なる実施形態では、Y は、アミド ($c \leq 12$)、例えば、アセトアミド又はプロピオンアミドである。他の実施形態では、Y は、置換アミド ($c \leq 12$)、例えば、2, 2-ジフルオロプロピオンアミド又は2, 2-ジフルオロアセトアミドである。更に他の実施形態では、Y は、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$) 又は置換ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$) である。いくつかの実施形態では、Y は、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、例えば、オキサゾリジン-3-イルメチル又はアゼチジン-1-イルである。他の実施形態では、Y は、置換ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、例えば、2-オキソオキサゾリジン-3-イル、3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル、2-オキソイミダゾリジン-1-イル、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル、メチル3-オキソピラゾリジン-1-カルボキシレート、5-オキソピラゾリジン-1-イル、2-オキソアゼチジン-1-イル、及び2-オキソピロリジン-1-イルである。他の実施形態では、Y は、ヘテロアリール ($c \leq 12$) 又は置換ヘテロアリール ($c \leq 12$) である。更なる実施形態では、Y は、ヘテロアリール ($c \leq 12$)、例えば、3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1H-ピラゾール-1-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、4-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1H-テトラゾール-1-イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1H-イミダゾール-1-イル、5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、又は5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルである。他の実施形態では、Y は、置換ヘテロアリール ($c \leq 12$)、例えば、4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル、3-(2-メトキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(メトキシメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ヒドロキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(ヒドロキシメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-((ジメチルアミノ)メチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、又は3-(フルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルである。

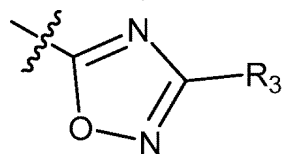
10

20

30

【0014】

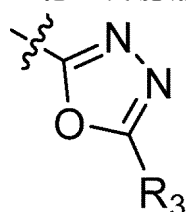
更に他の実施形態では、Y は、-ヘテロアレレンジイル ($c \leq 12$) -R₃ 又は置換-ヘテロアレレンジイル ($c \leq 12$) -R₃ である。更なる実施形態では、Y は、-ヘテロアレレンジイル ($c \leq 12$) -R₃ である。なお更なる実施形態では、Y は、以下の式の基である。



40

【0015】

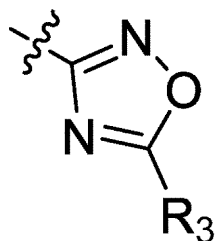
他の実施形態では、Y は、以下の式の基である。



【0016】

更に他の実施形態では、Y は、以下の式の基である。

50



【0017】

いくつかの実施形態では、 R_3 は、アルキル ($C \leq 12$) 又は置換アルキル ($C \leq 12$) である。更なる実施形態では、 R_3 は、アルキル ($C \leq 12$)、例えば、メチル又はエチルである。他の実施形態では、 R_3 は、置換アルキル ($C \leq 12$)、例えば、2-メトキシエチル、メトキシメチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチル、(ジメチルアミノ)メチル、1-メトキシエチル、又はフルオロメチルである。いくつかの実施形態では、 R_3 は、極性置換アルキル ($C \leq 12$) である。更なる実施形態では、 R_3 は、単極性置換アルキル ($C \leq 12$) である。なお更なる実施形態では、モノアミノアルキル ($C \leq 12$)、モノフルオロアルキル ($C \leq 12$)、又はモノヒドロキシアアルキル ($C \leq 12$)。更なる実施形態では、 R_3 は、モノフルオロアルキル ($C \leq 12$) 又はモノヒドロキシアアルキル ($C \leq 12$) である。なお更なる実施形態では、 R_3 は、モノヒドロキシアアルキル ($C \leq 12$)、例えば、2-ヒドロキシエチル又はヒドロキシメチルである。他の実施形態では、 R_3 は、モノフルオロアルキル ($C \leq 12$)、例えば、フルオロメチルである。他の実施形態では、 R_3 は、シクロアルキル ($C \leq 12$) 又は置換シクロアルキル ($C \leq 12$) である。更なる実施形態では、 R_3 は、シクロアルキル ($C \leq 12$)、例えば、シクロプロピルである。更に他の実施形態では、 R_3 は、-アルカンジイル ($C \leq 12$) - R_4 又は置換-アルカンジイル ($C \leq 12$) - R_4 である。更なる実施形態では、 R_3 は、-メタンジイル - R_4 である。いくつかの実施形態では、 R_4 は、アルコキシ ($C \leq 12$)、例えば、 t -ブトキシである。

【0018】

いくつかの実施形態では、 Y は、-アルカンジイル ($C \leq 12$) - $C(O)R_5$ 又は置換-アルカンジイル ($C \leq 12$) - $C(O)R_5$ であり、式中、 R_5 が、

ヒドロキシ若しくはアミノ、又は

アルコキシ ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、シクロアルコキシ ($C \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである。

【0019】

いくつかの実施形態では、 R_5 は、ヒドロキシである。他の実施形態では、 R_5 は、アミノである。更に他の実施形態では、 R_5 は、アルコキシ ($C \leq 12$)、例えば、メトキシである。いくつかの実施形態では、 R_5 は、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、例えば、メチルアミノ又はエチルアミノである。他の実施形態では、 R_5 は、置換アルキルアミノ ($C \leq 12$)、例えば、2,2-ジフルオロエタン-1-アミノである。いくつかの実施形態では、 R_5 は、シクロアルキル ($C \leq 12$) 又は置換シクロアルキル ($C \leq 12$) である。更なる実施形態では、 R_5 は、シクロアルキル ($C \leq 12$)、例えば、シクロプロピルである。いくつかの実施形態では、 R_5 は、シクロアルキルアミノ ($C \leq 12$) 又は置換シクロアルキルアミノ ($C \leq 12$) である。更なる実施形態では、 R_5 は、シクロアルキルアミノ ($C \leq 12$)、例えば、シクロプロピルアミノである。いくつかの実施形態では、 R_5 は、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$) 又は置換ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$) である。更なる実施形態では、 R_5 は、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、例えば、アゼチジン又はピロリジンである。

【0020】

いくつかの実施形態では、Yは、

—C(O)R₇ (式中、

R₇が、水素、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$) 若しくは置換シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、—NH C(NH)—アルキル ($c \leq 12$)、又は—NHOR₁₃ ($c \leq 12$) であり、式中、

R₁₃が、水素、アルキル、又は置換アルキルである) ; 又は

—NR₈R₉ [式中、

R₈が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$) であり、

R₉が、

アシル ($c \leq 12$)、置換アシル ($c \leq 12$)、アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、置換アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、置換シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、又は

—CO₂R₁₀ (式中、R₁₀が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)、又は

—C(O)R₁₂ (式中、R₁₂が、水素、アミノ、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)

である] ; 又は

—CH=NO R₁₁ (式中、R₁₁が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$) である) である。

【0021】

更なる実施形態では、Yは、—C(O)R₇であり、式中、

R₇が、水素、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$) 若しくは置換シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、—NH C(NH)—アルキル ($c \leq 12$)、又は—NHOR₁₃ ($c \leq 12$) であり、式中、

R₁₃が、水素、アルキル、又は置換アルキルである。

【0022】

いくつかの実施形態では、R₇は、水素である。他の実施形態では、R₇は、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$) 又は置換シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$) である。更なる実施形態では、R₇は、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、例えば、シクロプロピルアミノである。いくつかの実施形態では、R₇は、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$) 又は置換ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$) である。更なる実施形態では、R₇は、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、例えば、アゼチジン又はピロリジンである。いくつかの実施形態では、R₇は、—NH C(NH)—アルキル ($c \leq 12$)、例えば、—NH C(NH)CH₃である。いくつかの実施形態では、R₇は、—NHOR₁₃ ($c \leq 12$) であり、式中、R₁₃が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$) である。

【0023】

いくつかの実施形態では、R₁₃は、水素である。他の実施形態では、R₁₃は、アルキル ($c \leq 12$)、例えば、メチルである。

【0024】

いくつかの実施形態では、Yは、—NR₈R₉であり、式中、

R₈が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$) であり、

R₉が、

アシル ($c \leq 12$)、置換アシル ($c \leq 12$)、アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、置換アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、置換シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、又は

—CO₂R₁₀ (式中、R₁₀が、水素、アルキル ($c \leq 12$) 若しくは置換アルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)、又は

—C(O)R₁₂ (式中、R₁₂が、水素、アミノ、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである)

【0025】

いくつかの実施形態では、R₈は、水素である。他の実施形態では、R₈は、アルキル ($c \leq 12$) 又は置換アルキル ($c \leq 12$) である。更なる実施形態では、R₈は、アルキル ($c \leq 12$)、例えば、メチルである。いくつかの実施形態では、R₉は、アシル ($c \leq 12$) 又は置換アシル ($c \leq 12$) である。更なる実施形態では、R₉は、アシル ($c \leq 12$)、例えば、アセチル、メチルアセチル、シクロプロピルカルボキシル、又はシクロブチルカルボキシルである。他の実施形態では、R₉は、置換アシル ($c \leq 12$)、例えば、メチルアミノカルボニル、ジフルオロアセチル、又はジフルオロメチルアセチルである。いくつかの実施形態では、R₉は、アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、置換アルキルスルホニル ($c \leq 12$)、シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、又は置換シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$) である。更なる実施形態では、R₉は、アルキルスルホニル ($c \leq 12$) であり、例えば、メチルスルホニル又はエチルスルホニルである。いくつかの実施形態では、R₉は、シクロアルキルスルホニル ($c \leq 12$)、例えば、シクロプロピルスルホニル ($c \leq 12$) である。

10

【0026】

いくつかの実施形態では、R₉は、—CO₂R₁₀であり、式中、R₁₀が、水素、アルキル ($c \leq 12$) 若しくは置換アルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである。いくつかの実施形態では、R₁₀は、アルキル ($c \leq 12$) 又は置換アルキル ($c \leq 12$) である。更なる実施形態では、R₁₀は、アルキル ($c \leq 12$)、例えば、メチル又はエチルである。他の実施形態では、R₉は、—C(O)R₁₂であり、式中、

20

R₁₂が、水素、アミノ、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、又はこれらの基のうちのいずれかの置換バージョンである。

【0027】

いくつかの実施形態では、R₁₂は、水素である。他の実施形態では、R₁₂は、アミノである。更に他の実施形態では、R₁₂は、アルキルアミノ ($c \leq 12$) 又は置換アルキルアミノ ($c \leq 12$) である。更なる実施形態では、R₁₂は、アルキルアミノ ($c \leq 12$)、例えば、メチルアミノ又はエチルアミノである。いくつかの実施形態では、R₁₂は、ジアルキルアミノ ($c \leq 12$) 又は置換ジアルキルアミノ ($c \leq 12$) である。他の実施形態では、R₁₂は、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$) 又は置換シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$) である。更なる実施形態では、R₁₂は、シクロアルキルアミノ ($c \leq 12$)、例えば、シクロプロピルアミノである。いくつかの実施形態では、R₁₂は、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$) 又は置換ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$) である。更なる実施形態では、R₁₂は、ヘテロシクロアルキル ($c \leq 12$)、例えば、アゼチジンである。

30

【0028】

いくつかの実施形態では、Yは、—CH=NO R₁₁であり、式中、

R₁₁が、水素、アルキル ($c \leq 12$)、又は置換アルキル ($c \leq 12$) である。

40

【0029】

いくつかの実施形態では、R₁₁は、水素である。他の実施形態では、R₁₁は、アルキル ($c \leq 12$) 又は置換アルキル ($c \leq 12$) である。更なる実施形態では、R₁₁は、アルキル ($c \leq 12$)、例えば、メチルである。

【0030】

いくつかの実施形態では、Yは、R₂と一緒に、—(CH₂)_mX₁—であり、式中、

mが、0～6であり、X₁が、—O—である。いくつかの実施形態では、mは、1である

50

。他の実施形態では、 m は、2である。

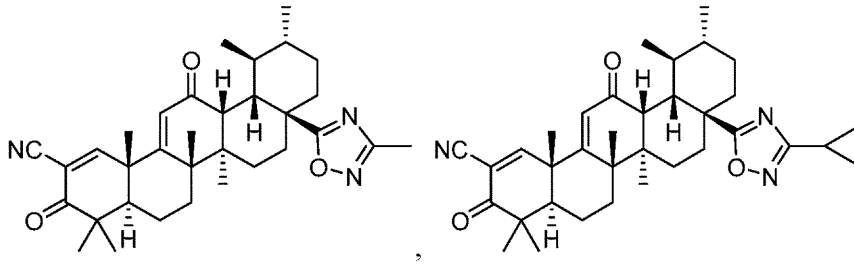
【0031】

いくつかの実施形態では、 Y は、 X_2 と一緒に、 $-(CH_2)_oC(O)-$ であり、式中、

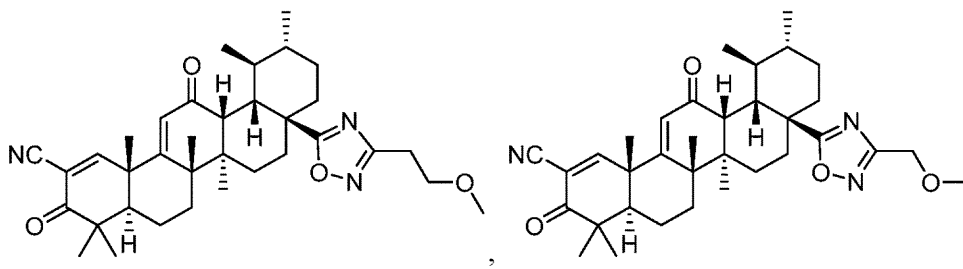
o が、0~6である。更なる実施形態では、 o は、1である。

【0032】

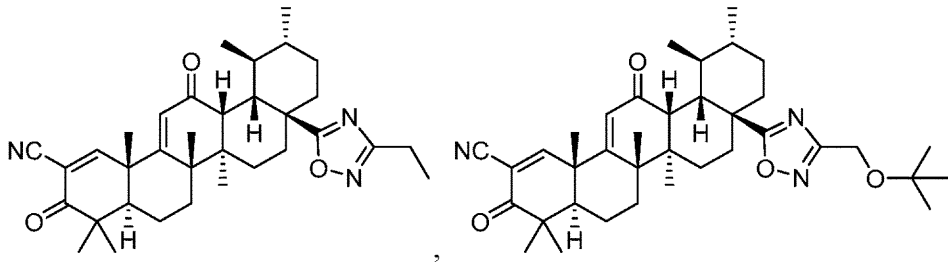
いくつかの実施形態では、化合物は、以下として更に定義される：



10



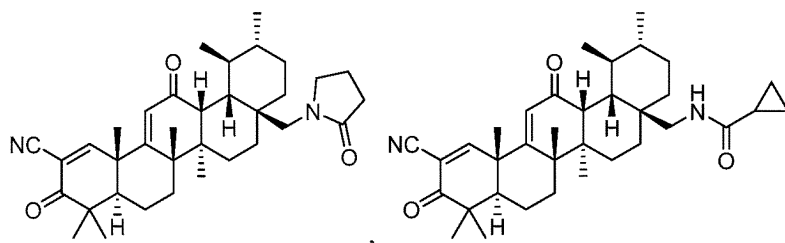
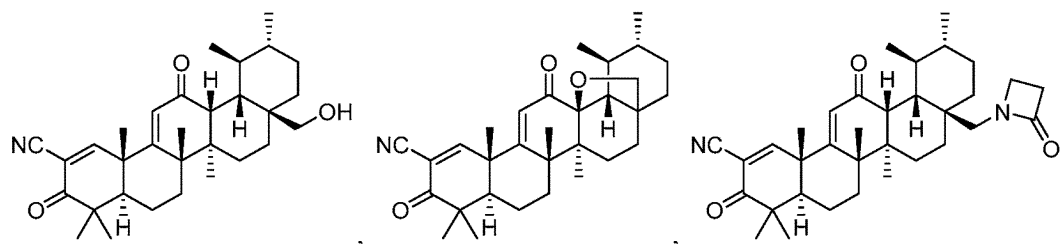
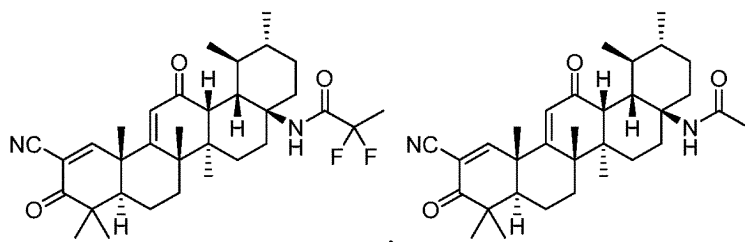
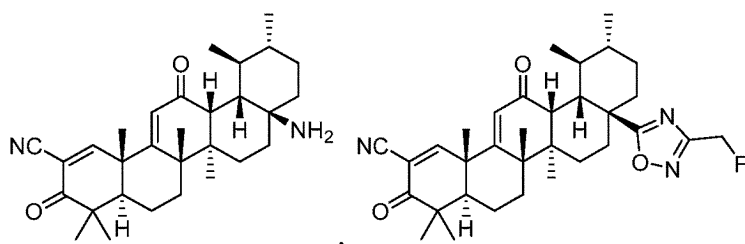
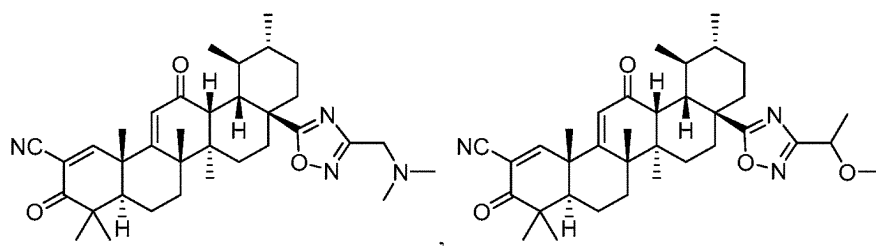
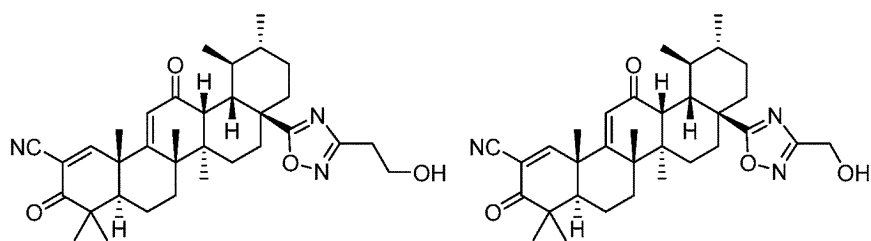
20



30

40

50



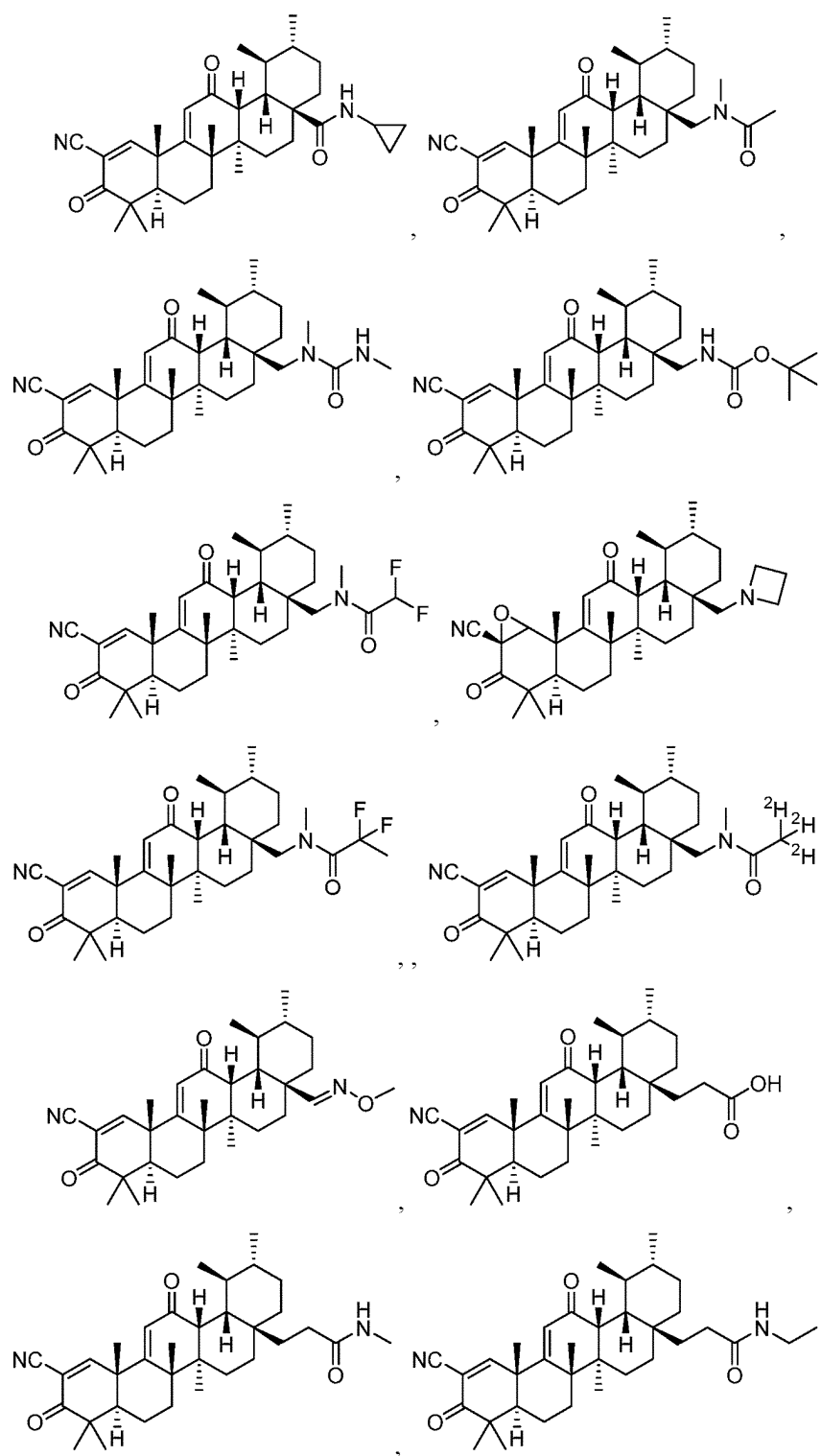
10

20

30

40

50



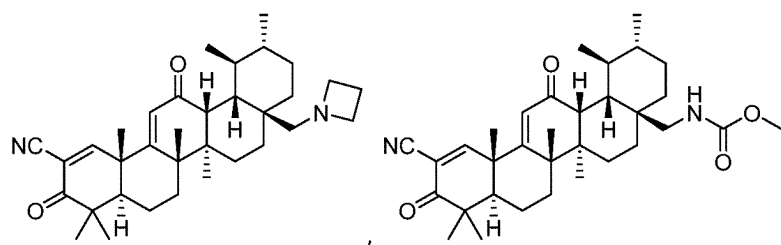
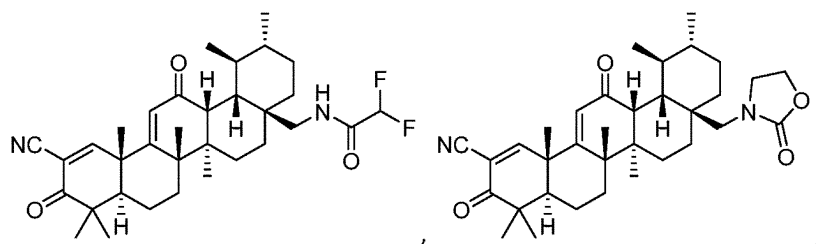
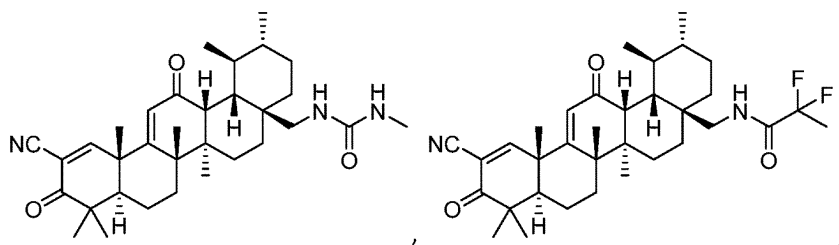
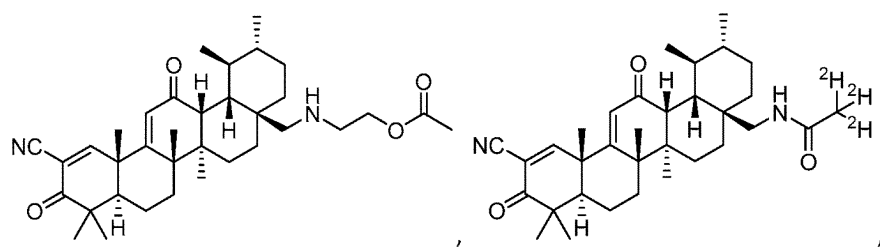
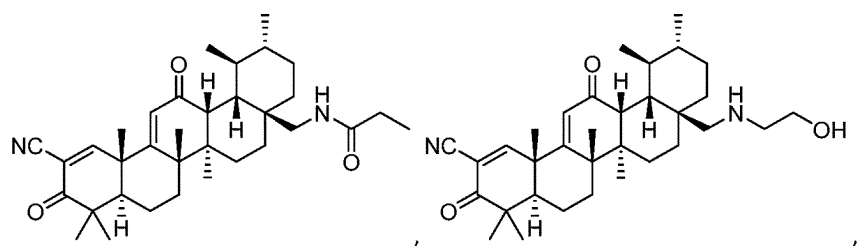
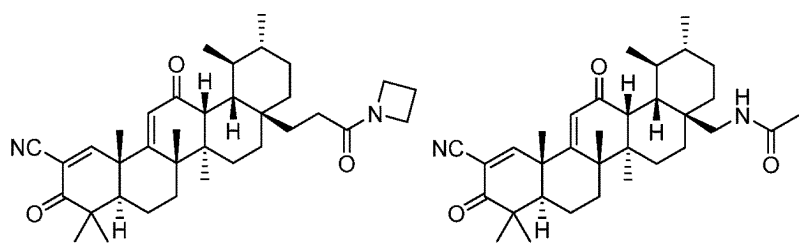
10

20

30

40

50



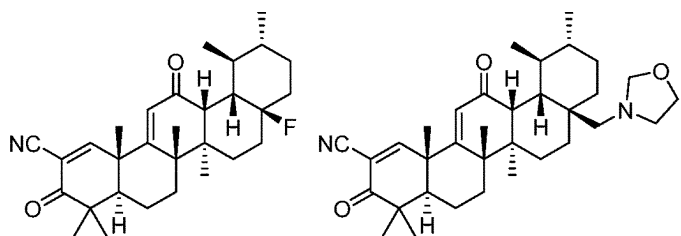
10

20

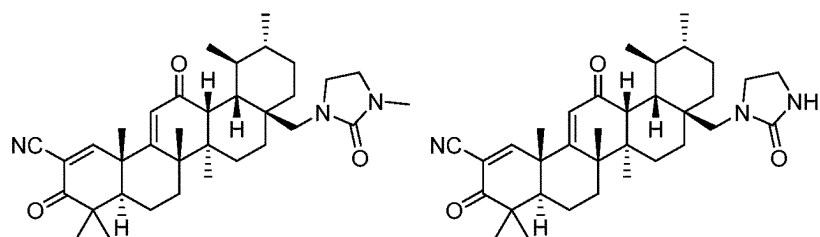
30

40

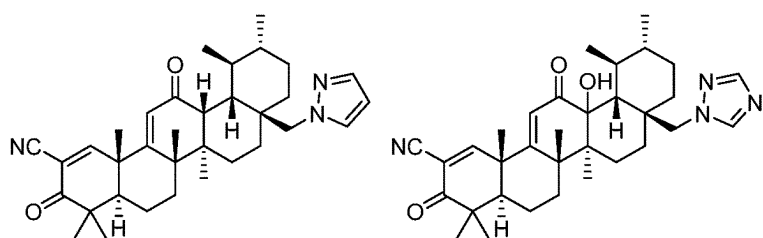
50



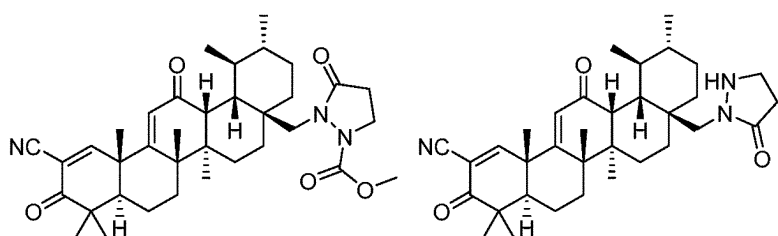
,



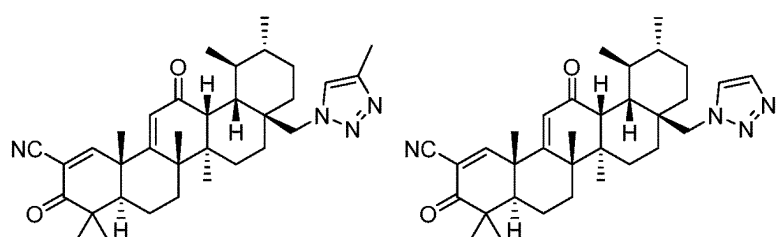
,



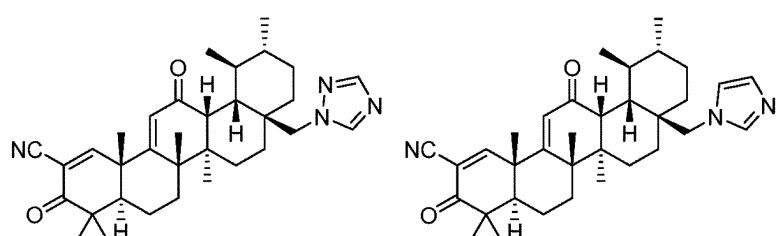
,



,



,



,

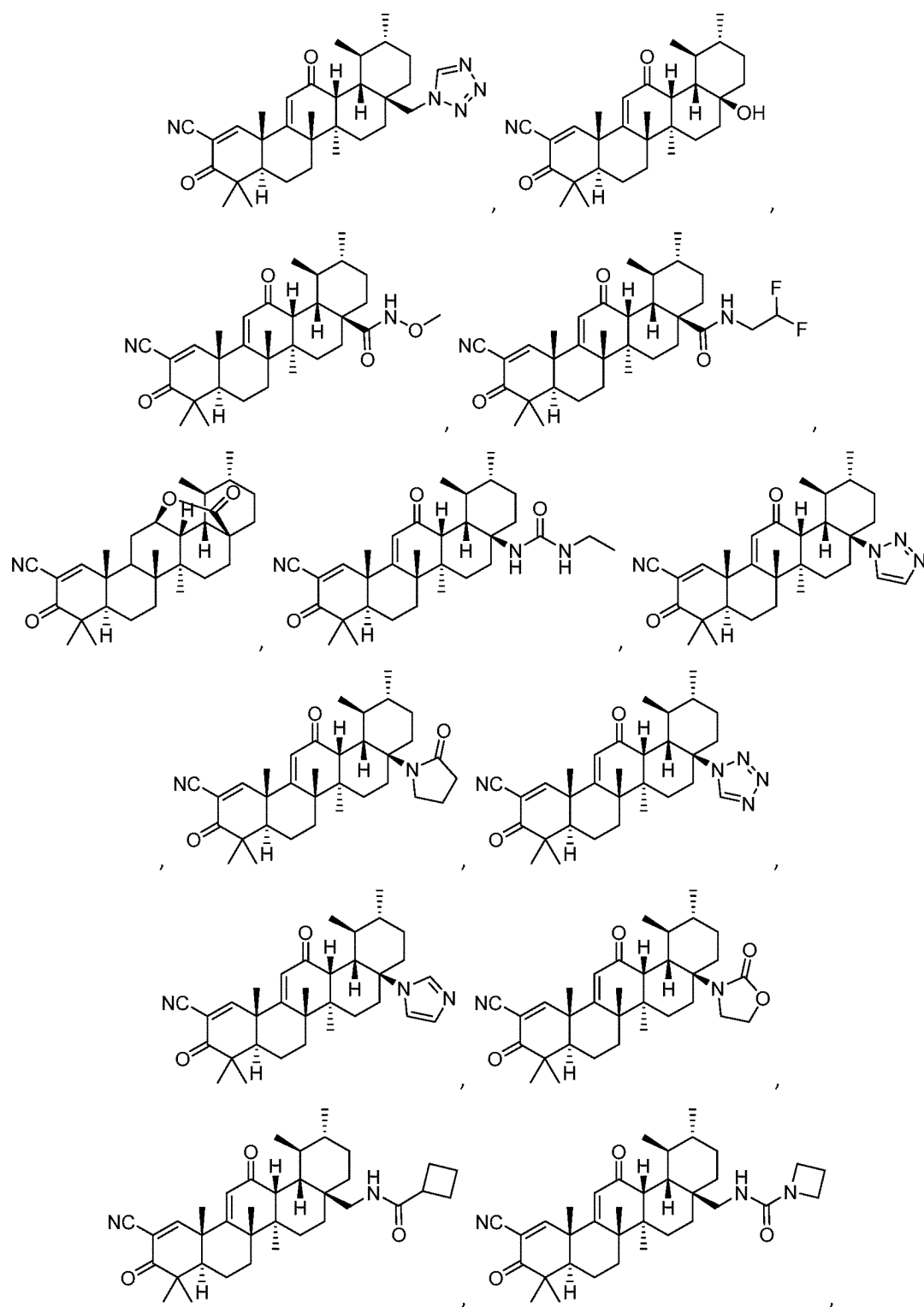
10

20

30

40

50



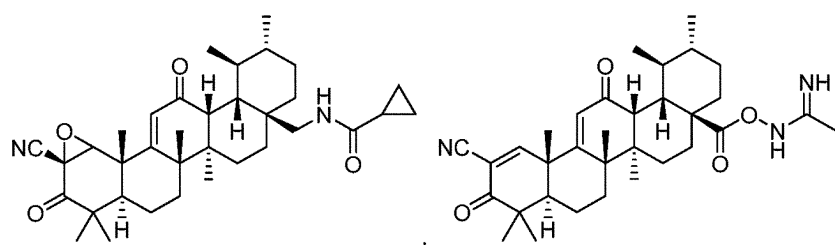
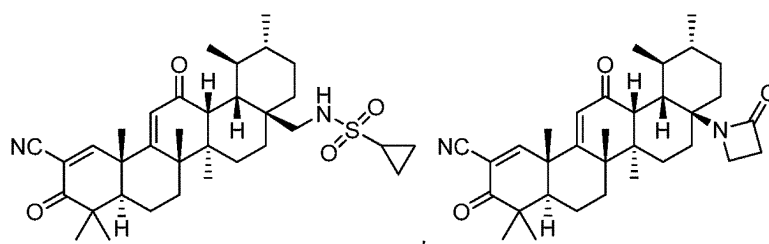
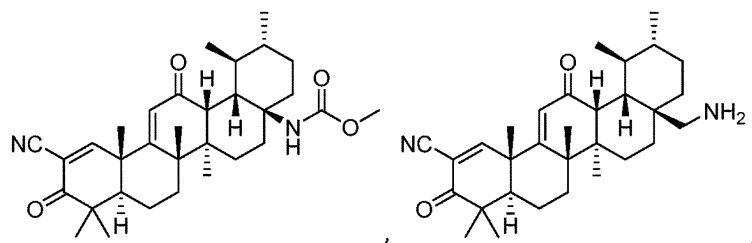
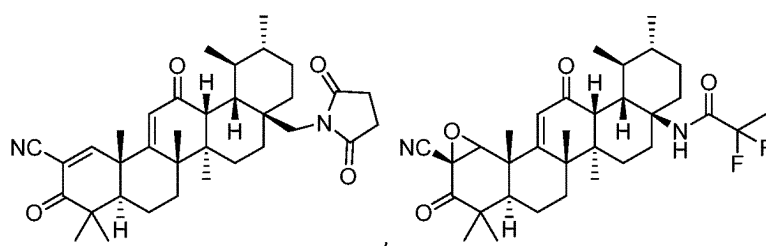
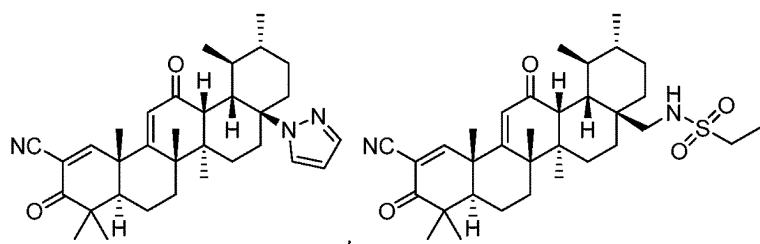
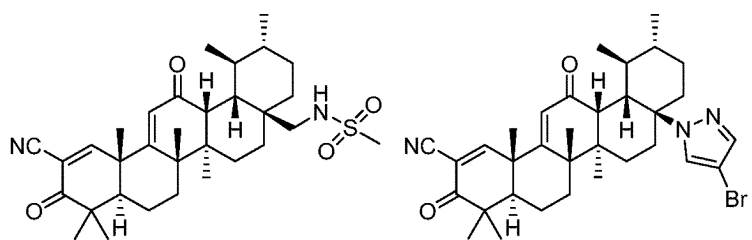
10

20

30

40

50



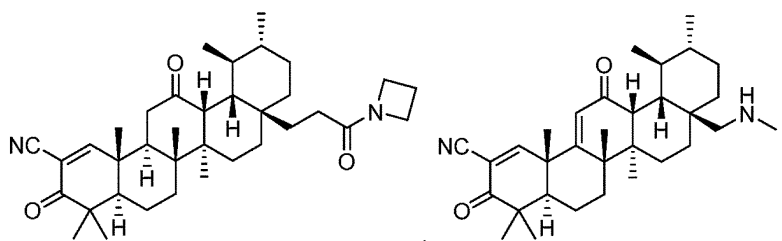
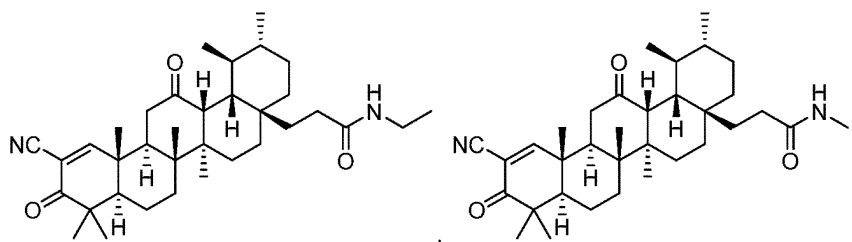
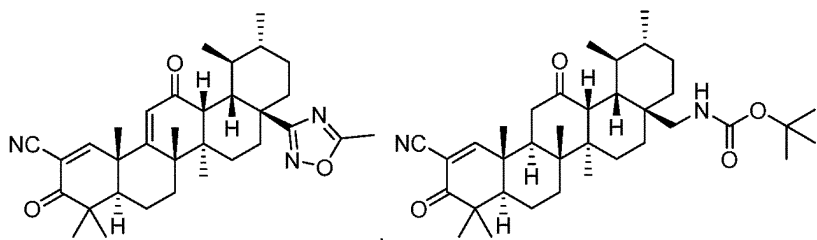
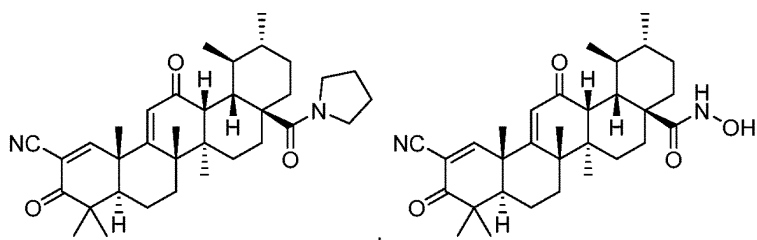
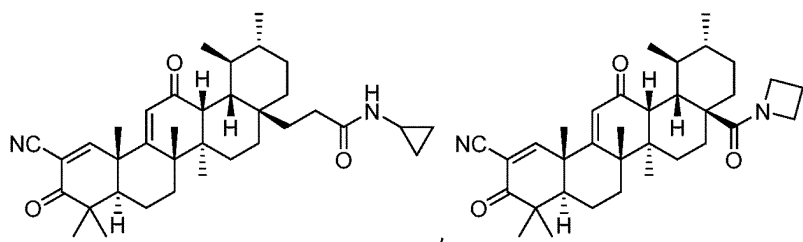
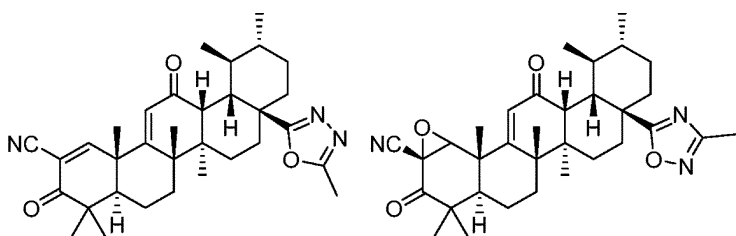
10

20

30

40

50



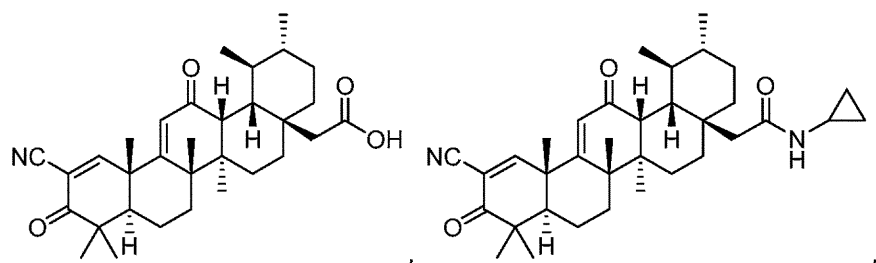
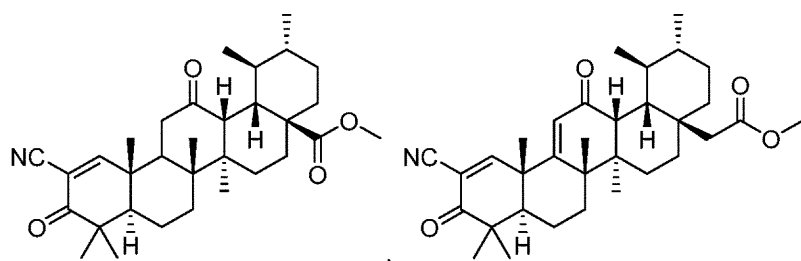
10

20

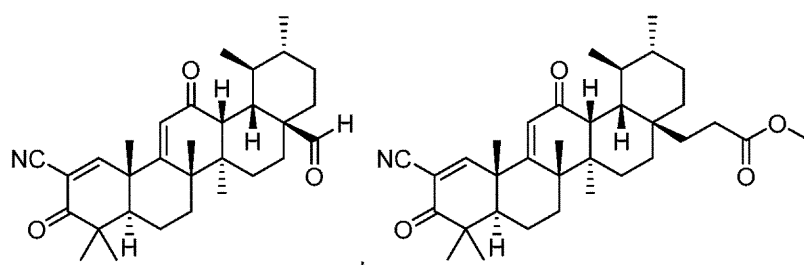
30

40

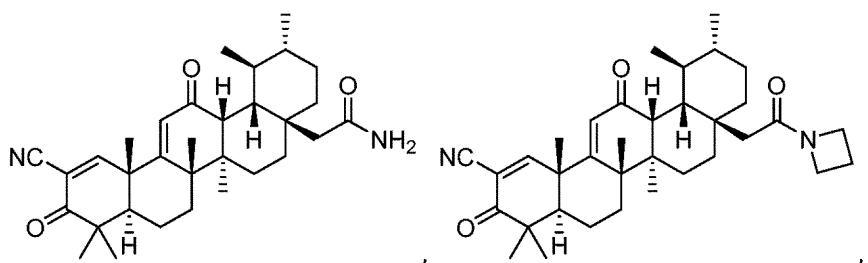
50



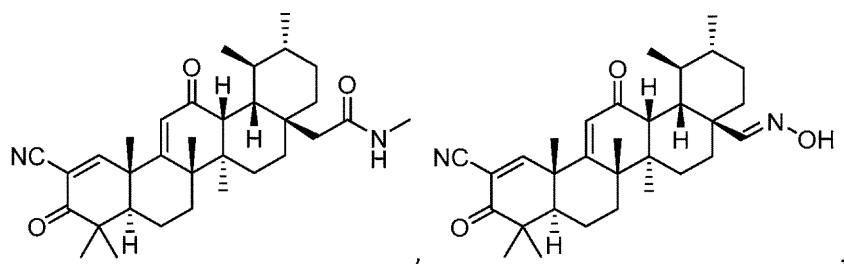
10



20

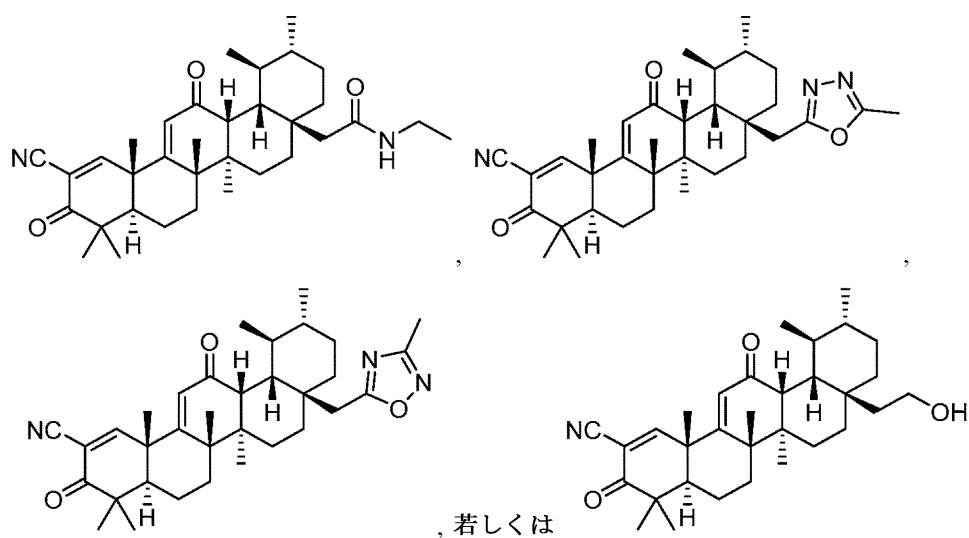


30



40

50

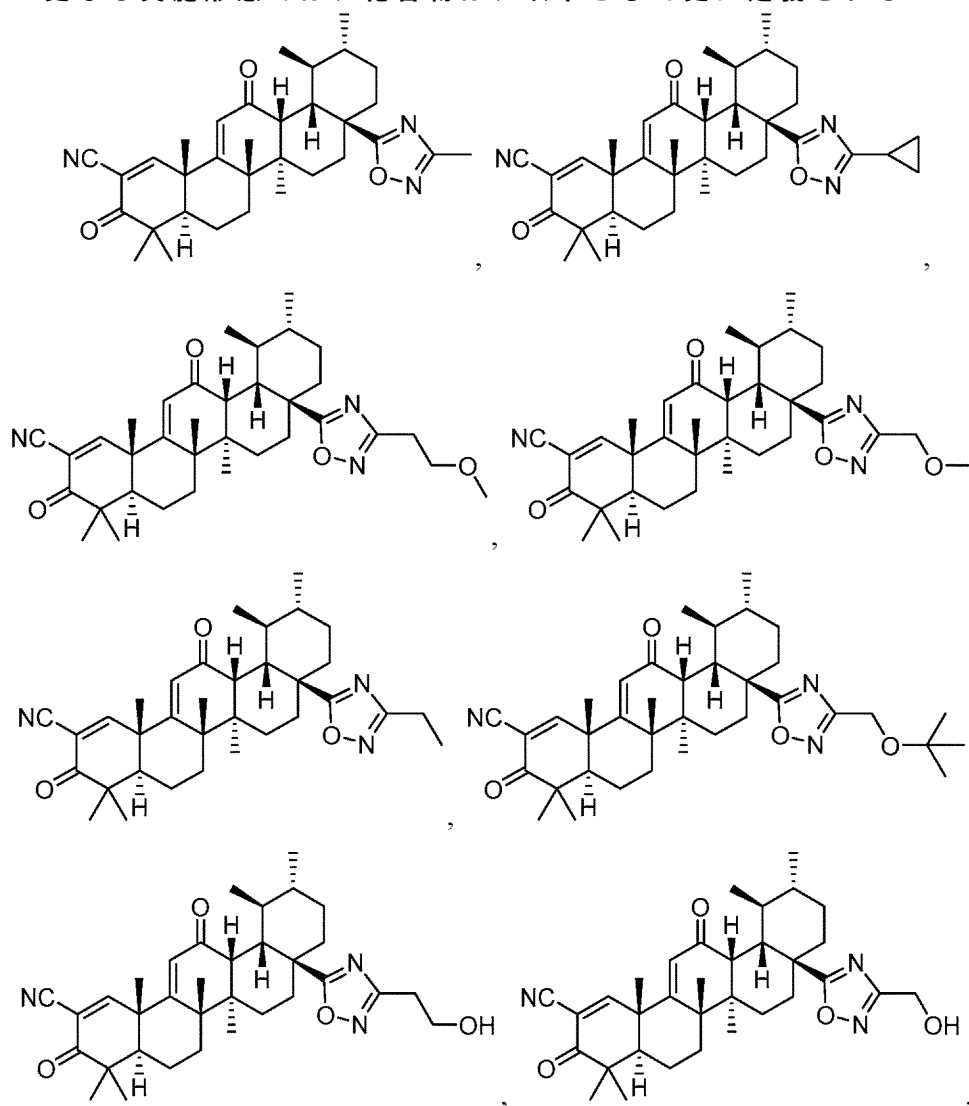


10

又はその薬学的に許容される塩。

【0033】

更なる実施形態では、化合物は、以下として更に定義される：

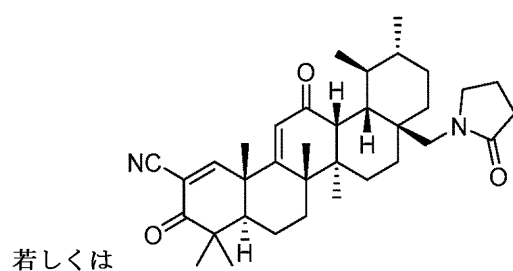
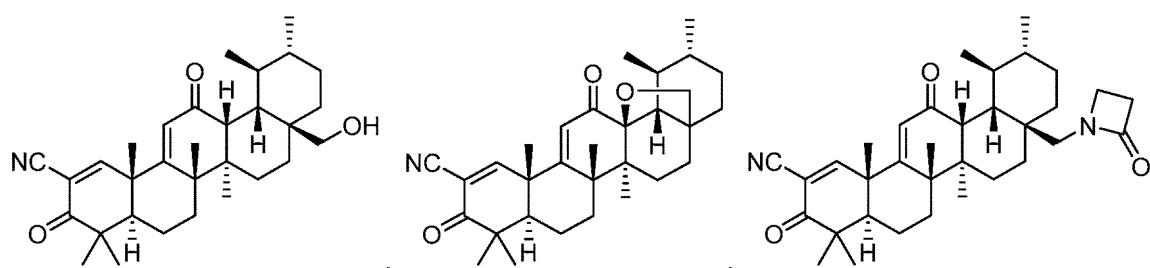
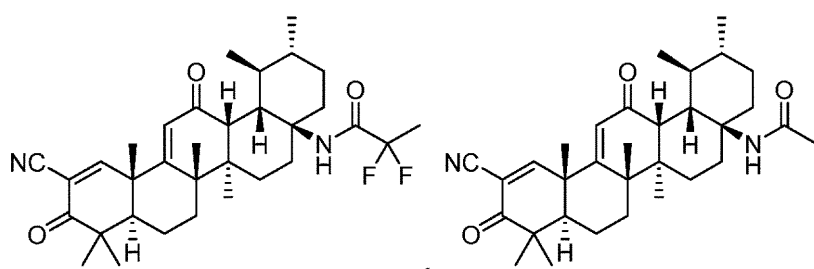
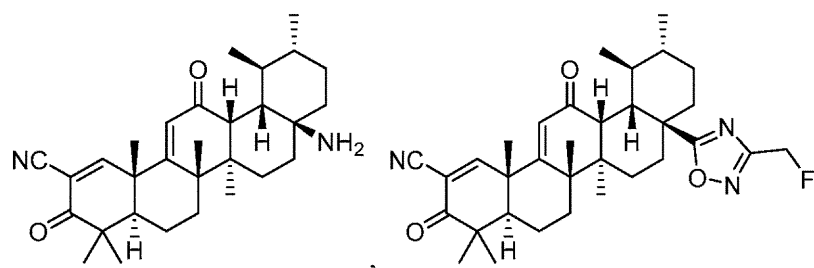
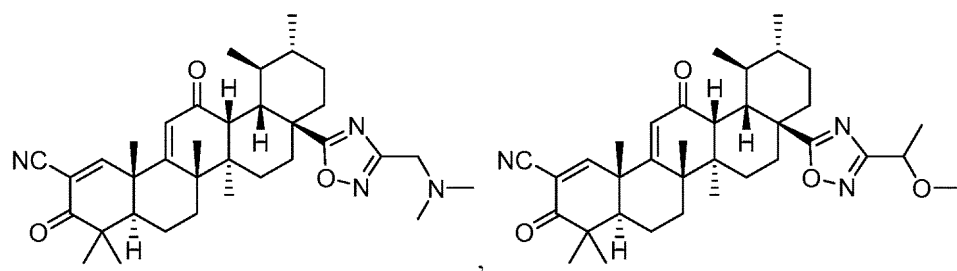


20

30

40

50



若しくは

又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 3 4 】

更なる実施形態では、化合物は、以下として更に定義される：

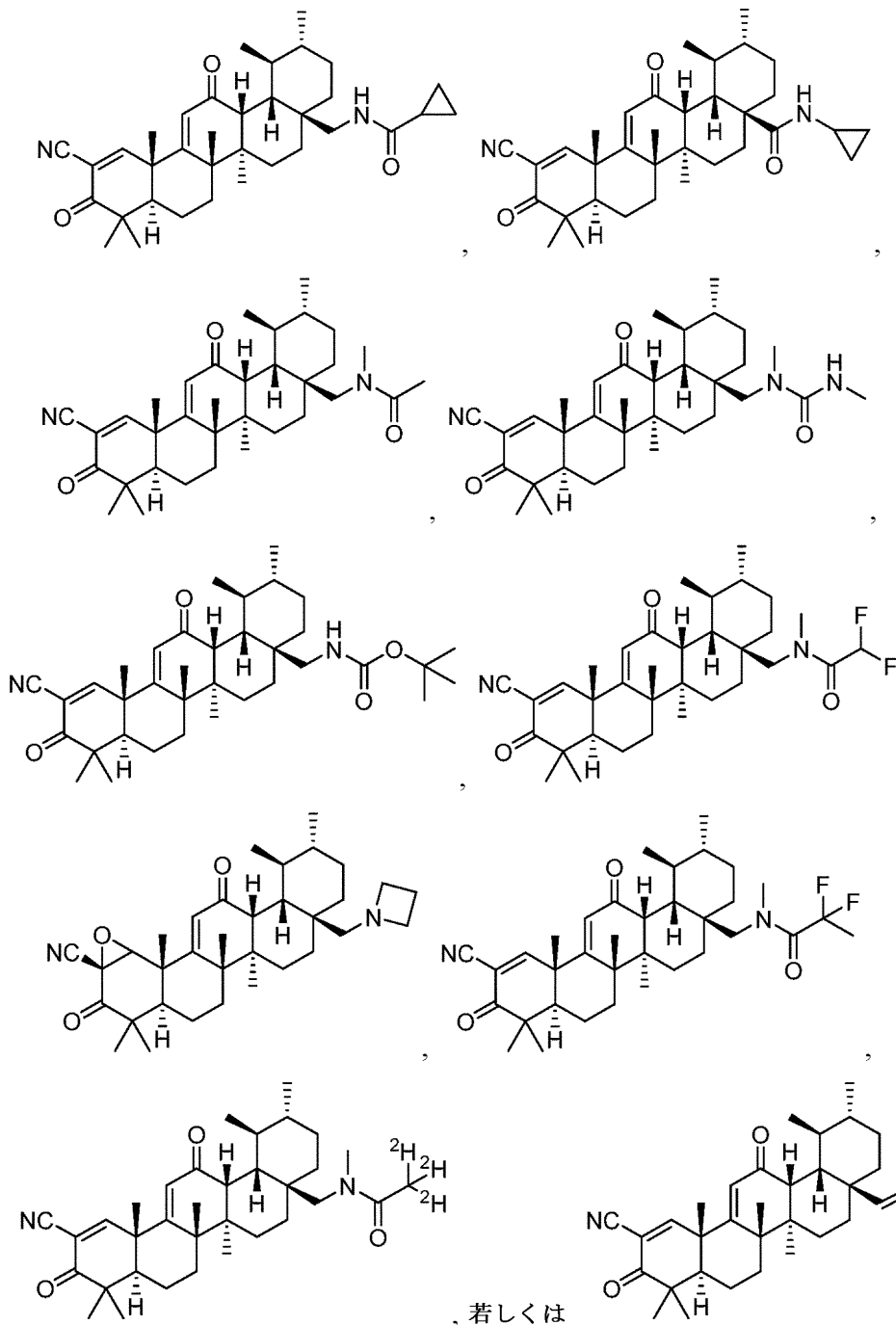
10

20

30

40

50



10

20

30

又はその薬学的に許容される塩。

【0035】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下として更に定義される：

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS) - 4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-8a-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS) - 8a-(3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13

50

、14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(3-(2-メトキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(3-(メトキシメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(3-(tert-ブトキシメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(3-(2-ヒドロキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(3-(ヒドロキシメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(3-(ジメチルアミノ)メチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(3-(1-メトキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-アミノ-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(3-(フルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

N-((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)-2, 2-ジフルオロプロパンアミド、

N-((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)アセトアミド、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(ヒドロキシメチル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

10

(4aR, 6aR, 6bS, 11R, 12S, 12aR, 12bS, 14bS)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 10, 11, 12, 12a, 13, 14b-テトラデカヒドロ-3H, 9H-12b, 8a-(エポキシメタノ)ピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-8a-(2-オキソアゼチジン-1-イル)メチル)-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、若しくは

20

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-8a-(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

N-(((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)メチル)シクロプロパンカルボキサミド、

30

(1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-N-シクロプロピル-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-カルボキサミド、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-ヒドロキシ-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

40

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-フルオロ-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

N-(((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a,

50

14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)メチル)-N-メチルアセトアミド、

1-((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)メチル)-1, 3-ジメチル尿素、

tert-ブチル((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)メチル)カルバメート、

N-((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)メチル)アセトアミド、

1-((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)メチル)-3-メチル尿素、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-((1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-((1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-8a-((2-オキソオキサゾリジン-3-イル)メチル)-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-((1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5,

10

20

30

40

50

6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b
 -オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b
 S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b-ヘプタメチル-8 a-((3-メチル
 -2-オキソイミダゾリジン-1-イル)メチル)-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a
 , 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13,
 14 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b
 S) - 8 a-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-4, 4, 6 a, 6 b, 1
 1, 12, 14 b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a,
 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b-オクタデ
 カヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b
 S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b-ヘプタメチル-8 a-(オキサゾリジ
 ン-3-イルメチル)-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7,
 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b-オクタデカヒドロピ
 セン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b
 S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b-ヘプタメチル-8 a-((4-メチル
 -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)-3, 13-ジオキソ-3, 4
 , 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b,
 13, 14 b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b
 S) - 8 a-(アゼチジン-1-イルメチル)-4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14
 b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8,
 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b-オクタデカヒドロピセン
 -2-カルボニトリル、

N-((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 1
 4 b S)-11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a-ヘプタメチル-10,
 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a,
 14, 14 a, 14 b-ヘキサデカヒドロピセン-4 a(2 H)-イル)メチル)アセト
 アミド-2, 2, 2-d 3、

N-((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 1
 4 b S)-11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a-ヘプタメチル-10,
 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a,
 14, 14 a, 14 b-ヘキサデカヒドロピセン-4 a(2 H)-イル)メチル)プロピ
 オンアミド、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b
 S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-
 8 a-((5-オキソピラゾリジン-1-イル)メチル)-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a
 , 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b-オクタ
 デカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

N-((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 1
 4 b S)-11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a-ヘプタメチル-10,
 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a,
 14, 14 a, 14 b-ヘキサデカヒドロピセン-4 a(2 H)-イル)メチル)-2,
 2-ジフルオロプロパンアミド、

N-((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 1
 4 b S)-11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a-ヘプタメチル-10,
 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a,

10

20

30

40

50

14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)メチル)-2,
2-ジフルオロアセトアミド、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-8a-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)メチル)-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

N-((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)メチル)-2, 2-ジフルオロ-N-メチルアセトアミド、

2-((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)メチル)アミノ)酢酸エチル、

(3aR, 5aS, 5bR, 7aS, 10R, 11S, 11aS, 11bR, 13bS)-7a-(アゼチジン-1-イルメチル)-3, 3, 5a, 5b, 10, 11, 13b-ヘプタメチル-2, 12-ジオキソ-3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 11, 11a, 11b, 12, 13b, 13c-オクタデカヒドロピセノ[1, 2-b]オキシレン-1a(2H)-カルボニトリル、

メチル((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)メチル)カルバメート、

N-((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)メチル)-2, 2-ジフルオロ-N-メチルプロパンアミド、

N-((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)メチル)-N-メチルアセトアミド-d3、

(4aR, 6aR, 6bS, 8aS, 11R, 12S, 12aR, 14bS)-8a-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル)-12b-ヒドロキシ-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

メチル2-((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)メチル)-3-オキソピラゾリジン-1-カルボキシレート、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(E)-(メトキシイミノ)メチル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7

10

20

30

40

50

、 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロ
ピセン-2-カルボニトリル、

(1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S)
- 11 - シアノ-N-メトキシ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル-
10, 14 - ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 1
2 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン-4 a (2 H) - カルボキサミド
、

(1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S)
- 11 - シアノ-N- (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 1
2 a - ヘプタメチル-10, 14 - ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8
、 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン-4 a (2
H) - カルボキサミド、

10

(4 a R, 6 a R, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 13 R
、 14 b R) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル-3, 16 - ジ
オキソ-4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12
b, 13, 14, 14 a, 14 b - オクタデカヒドロ-3 H - 13, 8 a - (エポキシメ
タノ) ピセン-2-カルボニトリル、

1 - ((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14
b S) - 11 - シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル-10, 1
4 - ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 1
4, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン-4 a (2 H) - イル) - 3 - エチル尿素
、

20

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b
S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル-3, 13 - ジオキソ-
8 a - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール-1 - イル) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a,
6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデ
カヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b
S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル-3, 13 - ジオキソ-
8 a - (2 - オキソピロリジン-1 - イル) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7,
8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピ
セン-2-カルボニトリル、

30

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b
S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル-3, 13 - ジオキソ-
8 a - (1 H - テトラゾール-1 - イル) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8
、 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセ
ン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b
S) - 8 a - (1 H - イミダゾール-1 - イル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 1
4 b - ヘプタメチル-3, 13 - ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8
、 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセ
ン-2-カルボニトリル、

40

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b
S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル-3, 13 - ジオキソ-
8 a - (2 - オキソオキサゾリジン-3 - イル) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b,
7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒド
ロピセン-2-カルボニトリル、

N - ((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 1
4 b S) - 11 - シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル-10,
14 - ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a,

50

14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)メチル)シクロブタンカルボキサミド、

N-((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)メチル)アゼチジン-1-カルボキサミド、

N-((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)メチル)メタン

10

スルホンアミド、
(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(4-プロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-8a-(1H-ピラゾール-1-イル)-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

20

N-((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)メチル)エタン

スルホンアミド、
(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)メチル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

30

N-((1aR, 3aR, 5aS, 5bR, 7aS, 10R, 11S, 11aS, 11bR, 13bS)-1a-シアノ-3, 3, 5a, 5b, 10, 11, 13b-ヘプタメチル-2, 12-ジオキソ-1a, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 11a, 11b, 12, 13b, 13c-オクタデカヒドロピセノ[1, 2-b]オキシレン-7a(2H)-イル)-2, 2-ジフルオロプロパンアミド、

メチル((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)カルバメート、

40

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(アミノメチル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

N-((1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)メチル)シクロ

50

プロパンスルホンアミド、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 8 a - (2 - オキソアゼチジン - 1 - イル) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

N - (((1 a R, 3 a R, 5 a S, 5 b R, 7 a S, 10 R, 11 S, 11 a S, 11 b R, 13 b S) - 1 a - シアノ - 3, 3, 5 a, 5 b, 10, 11, 13 b - ヘプタメチル - 2, 12 - ジオキソ - 1 a, 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 11 a, 11 b, 12, 13 b, 13 c - オクタデカヒドロピセノ [1, 2 - b] オキシレン - 7 a (2 H) - イル) メチル) シクロプロパンカルボキサミド、

10

N - (((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 4 a - カルボニル) オキシ) アセトイミドアミド、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 8 a - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3, 13 - ジオキソ - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

20

3 - ((1 S, 2 R, 4 a R, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) プロパン酸、

3 - ((1 S, 2 R, 4 a R, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) - N - メチルプロパンアミド、

30

3 - ((1 S, 2 R, 4 a R, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) - N - エチルプロパンアミド、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a R, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル - 3, 13 - ジオキソ - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

40

(1 a R, 3 a R, 5 a S, 5 b R, 7 a S, 10 R, 11 S, 11 a S, 11 b R, 13 b S) - 3, 3, 5 a, 5 b, 10, 11, 13 b - ヘプタメチル - 7 a - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2, 12 - ジオキソ - 3, 3 a, 4, 5, 5 a, 5 b, 6, 7, 7 a, 8, 9, 10, 11, 11 a, 11 b, 12, 13 b, 13 c - オクタデカヒドロピセノ [1, 2 - b] オキシレン - 1 a (2 H) - カルボニトリル、

3 - ((1 S, 2 R, 4 a R, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11 - シアノ - 1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル - 10, 14 - ジオキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) - N - シクロプロ

50

ピルプロパンアミド、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 8 a - (アゼチジン-1-カルボニル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-8 a - (ピロリジン-1-カルボニル) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

10

(1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b S, 8 a R, 12 a S, 14 a R, 14 b S) - 11-シアノ-N-ヒドロキシ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 14, 14 a, 14 b - ヘキサデカヒドロピセン-4 a (2 H) - カルボキサミド、

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル-8 a - (5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

20

tert-ブチル ((1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b R, 8 a R, 12 a R, 14 a R, 14 b S) - 11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 12 b, 13, 14, 14 a, 14 b - オクタデカヒドロピセン-4 a (2 H) - イル) メチル) カルバメート、

3 - ((1 S, 2 R, 4 a R, 6 a R, 6 b R, 8 a R, 12 a R, 14 a R, 14 b S) - 11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 12 b, 13, 14, 14 a, 14 b - オクタデカヒドロピセン-4 a (2 H) - イル) - N-エチルプロパンアミド、

30

3 - ((1 S, 2 R, 4 a R, 6 a R, 6 b R, 8 a R, 12 a R, 14 a R, 14 b S) - 11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 12 b, 13, 14, 14 a, 14 b - オクタデカヒドロピセン-4 a (2 H) - イル) - N-メチルプロパンアミド、

(4 a R, 6 a R, 6 b R, 8 a R, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b R) - 8 a - (3 - (アゼチジン-1-イル) - 3-オキソプロピル) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14, 14 a, 14 b - イコサヒドロピセン-2-カルボニトリル、

40

(4 a R, 6 a S, 6 b R, 8 a S, 11 R, 12 S, 12 a S, 12 b R, 14 b S) - 4, 4, 6 a, 6 b, 11, 12, 14 b - ヘプタメチル-8 a - ((メチルアミノ)メチル) - 3, 13-ジオキソ-3, 4, 4 a, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 11, 12, 12 a, 12 b, 13, 14 b - オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

メチル (1 S, 2 R, 4 a S, 6 a R, 6 b R, 8 a R, 12 a R, 14 a R, 14 b S) - 11-シアノ-1, 2, 6 a, 6 b, 9, 9, 12 a - ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6 a, 6 b, 7, 8, 8 a, 9, 10, 12 a, 12 b, 13, 14, 14 a, 14 b - オクタデカヒドロピセン-4 a (2 H) - カルボキ

50

シレート、

メチル 2 - ((1 S , 2 R , 4 a R , 6 a R , 6 b S , 8 a R , 1 2 a S , 1 4 a R , 1 4 b S) - 1 1 - シアノ - 1 , 2 , 6 a , 6 b , 9 , 9 , 1 2 a - ヘプタメチル - 1 0 , 1 4 - ジオキソ - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 6 a , 6 b , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 , 1 2 a , 1 4 , 1 4 a , 1 4 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) アセテート

、

2 - ((1 S , 2 R , 4 a R , 6 a R , 6 b S , 8 a R , 1 2 a S , 1 4 a R , 1 4 b S) - 1 1 - シアノ - 1 , 2 , 6 a , 6 b , 9 , 9 , 1 2 a - ヘプタメチル - 1 0 , 1 4 - ジオキソ - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 6 a , 6 b , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 , 1 2 a , 1 4 , 1 4 a , 1 4 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) 酢酸、

10

2 - ((1 S , 2 R , 4 a R , 6 a R , 6 b S , 8 a R , 1 2 a S , 1 4 a R , 1 4 b S) - 1 1 - シアノ - 1 , 2 , 6 a , 6 b , 9 , 9 , 1 2 a - ヘプタメチル - 1 0 , 1 4 - ジオキソ - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 6 a , 6 b , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 , 1 2 a , 1 4 , 1 4 a , 1 4 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) - N - シクロプロピルアセトアミド、

(4 a R , 6 a S , 6 b R , 8 a S , 1 1 R , 1 2 S , 1 2 a S , 1 2 b R , 1 4 b S) - 8 a - ホルミル - 4 , 4 , 6 a , 6 b , 1 1 , 1 2 , 1 4 b - ヘプタメチル - 3 , 1 3 - ジオキソ - 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 6 a , 6 b , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 2 a , 1 2 b , 1 3 , 1 4 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

メチル 3 - ((1 S , 2 R , 4 a R , 6 a R , 6 b S , 8 a R , 1 2 a S , 1 4 a R , 1 4 b S) - 1 1 - シアノ - 1 , 2 , 6 a , 6 b , 9 , 9 , 1 2 a - ヘプタメチル - 1 0 , 1 4 - ジオキソ - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 6 a , 6 b , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 , 1 2 a , 1 4 , 1 4 a , 1 4 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) プロパノエート、

20

2 - ((1 S , 2 R , 4 a R , 6 a R , 6 b S , 8 a R , 1 2 a S , 1 4 a R , 1 4 b S) - 1 1 - シアノ - 1 , 2 , 6 a , 6 b , 9 , 9 , 1 2 a - ヘプタメチル - 1 0 , 1 4 - ジオキソ - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 6 a , 6 b , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 , 1 2 a , 1 4 , 1 4 a , 1 4 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) アセトアミド、

(4 a R , 6 a S , 6 b R , 8 a R , 1 1 R , 1 2 S , 1 2 a S , 1 2 b R , 1 4 b S) - 8 a - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 4 , 4 , 6 a , 6 b , 1 1 , 1 2 , 1 4 b - ヘプタメチル - 3 , 1 3 - ジオキソ - 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 6 a , 6 b , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 2 a , 1 2 b , 1 3 , 1 4 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル、

30

2 - ((1 S , 2 R , 4 a R , 6 a R , 6 b S , 8 a R , 1 2 a S , 1 4 a R , 1 4 b S) - 1 1 - シアノ - 1 , 2 , 6 a , 6 b , 9 , 9 , 1 2 a - ヘプタメチル - 1 0 , 1 4 - ジオキソ - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 6 a , 6 b , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 , 1 2 a , 1 4 , 1 4 a , 1 4 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) - N - メチルアセトアミド、

(4 a R , 6 a S , 6 b R , 8 a S , 1 1 R , 1 2 S , 1 2 a S , 1 2 b R , 1 4 b S) - 8 a - ((E) - (ヒドロキシイミノ) メチル) - 4 , 4 , 6 a , 6 b , 1 1 , 1 2 , 1 4 b - ヘプタメチル - 3 , 1 3 - ジオキソ - 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 6 a , 6 b , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 2 a , 1 2 b , 1 3 , 1 4 b - オクタデカヒドロピセン - 2 - カルボニトリル

40

2 - ((1 S , 2 R , 4 a R , 6 a R , 6 b S , 8 a R , 1 2 a S , 1 4 a R , 1 4 b S) - 1 1 - シアノ - 1 , 2 , 6 a , 6 b , 9 , 9 , 1 2 a - ヘプタメチル - 1 0 , 1 4 - ジオキソ - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 6 a , 6 b , 7 , 8 , 8 a , 9 , 1 0 , 1 2 a , 1 4 , 1 4 a , 1 4 b - ヘキサデカヒドロピセン - 4 a (2 H) - イル) - N - エチルアセトアミド

(4 a R , 6 a S , 6 b R , 8 a R , 1 1 R , 1 2 S , 1 2 a S , 1 2 b R , 1 4 b S) - 4 , 4 , 6 a , 6 b , 1 1 , 1 2 , 1 4 b - ヘプタメチル - 8 a - ((5 - メチル

50

－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル)メチル)－3, 13－ジオキソ－3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b－オクタデカヒドロピセン－2－カルボニトリル

(4aR, 6aS, 6bR, 8aR, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)－4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b－ヘプタメチル－8a－((3－メチル－1, 2, 4－オキサジアゾール－5－イル)メチル)－3, 13－ジオキソ－3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b－オクタデカヒドロピセン－2－カルボニトリル

(4aR, 6aS, 6bR, 8aR, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)－8a－(2－ヒドロキシエチル)－4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b－ヘプタメチル－3, 13－ジオキソ－3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b－オクタデカヒドロピセン－2－カルボニトリル、

10

又はその薬学的に許容される塩。

又はその薬学的に許容される塩。

【0036】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下として更に定義される：

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)－4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b－ヘプタメチル－8a－(3－メチル－1, 2, 4－オキサジアゾール－5－イル)－3, 13－ジオキソ－3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b－オクタデカヒドロピセン－2－カルボニトリル、

20

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)－8a－(3－シクロプロピル－1, 2, 4－オキサジアゾール－5－イル)－4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b－ヘプタメチル－3, 13－ジオキソ－3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b－オクタデカヒドロピセン－2－カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)－8a－(3－(2－メトキシエチル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－5－イル)－4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b－ヘプタメチル－3, 13－ジオキソ－3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b－オクタデカヒドロピセン－2－カルボニトリル、

30

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)－8a－(3－(メトキシメチル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－5－イル)－4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b－ヘプタメチル－3, 13－ジオキソ－3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b－オクタデカヒドロピセン－2－カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)－8a－(3－エチル－1, 2, 4－オキサジアゾール－5－イル)－4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b－ヘプタメチル－3, 13－ジオキソ－3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b－オクタデカヒドロピセン－2－カルボニトリル、

40

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)－8a－(3－(tert－ブトキシメチル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－5－イル)－4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b－ヘプタメチル－3, 13－ジオキソ－3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b－オクタデカヒドロピセン－2－カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)－8a－(3－(2－ヒドロキシエチル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－5－イル)－4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b－ヘプタメチル－3, 13－ジオキソ－

50

3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(3-(ヒドロキシメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(3-(ジメチルアミノ)メチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(3-(1-メトキシエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-アミノ-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(3-(フルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

N-(1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)-2, 2-ジフルオロプロパンアミド、

N-(1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS)-11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-イル)アセトアミド、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-(ヒドロキシメチル)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-8a-(2-オキソアゼチジン-1-イル)メチル)-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、若しくは

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 11R, 12S, 12aS, 12bR, 14bS)-4, 4, 6a, 6b, 11, 12, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-8a-(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル、

10

20

30

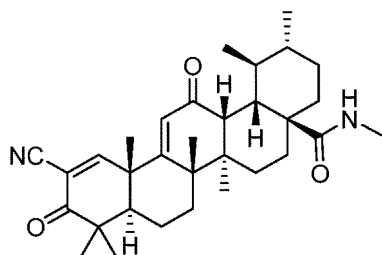
40

50

又はその薬学的に許容される塩。

【0037】

一実施形態では、化合物は、以下として更に定義される：



10

又はその薬学的に許容される塩。

【0038】

更なる実施形態では、化合物は、以下として更に定義される：

(1S, 2R, 4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS) - 11-シアノ-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-オクタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 14, 14a, 14b-ヘキサデカヒドロピセン-4a(2H)-カルボキサミド、

又はその薬学的に許容される塩。

【0039】

別の態様では、本開示は、

(A) 本開示の化合物と、

(B) 賦形剤と

を含む、医薬組成物を提供する。

【0040】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口的に、脂肪内に、動脈内に、関節内に、頭蓋内に、皮内に、病巣内に、筋肉内に、鼻腔内に、眼内に、心膜内に、腹腔内に、胸腔内に、前立腺内に、直腸内に、髄腔内に、気管内に、腫瘍内に、臍部内に、腔内に、静脈内に、小胞内に、硝子体内に、リポソームによって、局在的に、粘膜に、非経口的に、直腸に、結膜下に、皮下に、舌下に、局所的に、経頬側に、経皮的に、腔に、クリーム中で、脂質組成物中で、カテーテルを介して、洗浄液を介して、連続注入を介して、注入を介して、吸入を介して、注射を介して、局在送達を介して、又は局在型灌流を介して投与するために製剤化されている。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与のために製剤化されている。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、注射を介して投与するために製剤化されている。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、動脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、又は静脈内投与のために製剤化されている。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、局所的に投与するために製剤化されている。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、皮膚又は眼へ局所的に投与するために製剤化されている。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、単位用量として製剤化されている。

30

【0041】

更に別の態様では、本開示は、その必要がある患者において疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、患者に、薬学的に有効な量の本開示の化合物又は組成物を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、患者は、哺乳動物、例えば、ヒトである。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、炎症及び／又は酸化ストレスに関連する状態である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、がんである。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、心血管疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、自己免疫疾患、例えば、クローン病、関節リウマチ、ループス、又は乾癬である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、又はハンチントン病である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、慢性腎疾患、糖尿病、粘膜

40

50

炎、炎症性腸疾患、皮膚炎、敗血症、（鎌状赤血球貧血からの合併症を含む）虚血再灌流傷害、インフルエンザ、変形性関節症、骨粗鬆症、肺炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、特発性肺線維症、多発性硬化症、筋ジストロフィー、悪液質、又は移植片対宿主病である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、眼疾患、例えば、ぶどう膜炎、緑内障、黄斑変性症、又は網膜症である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、神経精神疾患又は障害、例えば、統合失調症、うつ病、双極性障害、てんかん、心的外傷後ストレス障害、注意欠陥障害、自閉症、又は神経性食欲不振症である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、ミトコンドリア機能不全に関連する、例えば、フリードライヒ運動失調症である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、慢性疼痛である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、神経障害性疼痛である。

10

【0042】

別の態様では、本開示は、一酸化窒素産生を阻害する方法であって、その必要がある患者に、患者の1つ以上の細胞内のIFN- γ 誘導性一酸化窒素産生の阻害を引き起こすのに十分な量の本開示の化合物又は組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0043】

本開示の他の目的、特徴、及び利点は、以下の詳細な説明から明らかになる。しかしながら、本発明の趣旨及び範囲内の様々な変更及び修正が、詳細な説明から当業者には明らかになるため、この詳細な説明及び具体的な例は、本発明の具体的な実施形態を示すが、例示としてのみ与えられることを理解されたい。単に、特定の化合物が、1つの特定の一般式に帰するという事は、この化合物が、別の一般式にも属することができないということの意味しないことに留意されたい。

20

【発明を実施するための形態】

【0044】

例証的な実施形態の説明

抗酸化及び／又は抗炎症特性を有する新規の化合物及び組成物、それらの製造方法、並びに疾患の治療及び／又は予防のための、それらの使用方法を含む、それらの使用方法が、本明細書に開示される。

【0045】

I. 本発明の化合物

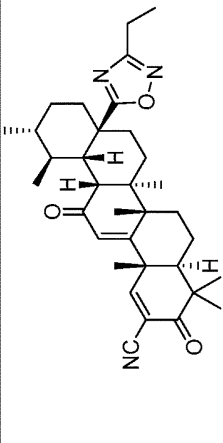
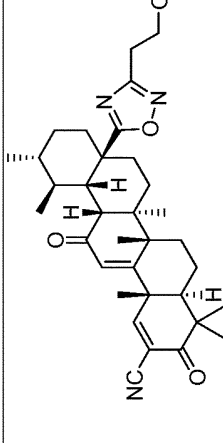
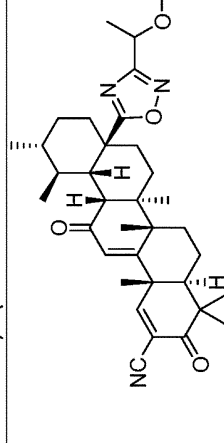
（「合成トリテルペノイド誘導体」、「本開示の化合物」、又は「本明細書に開示される化合物」とも称される）本発明の化合物は、例えば、上記の発明の概要の項に、以下の表に、実施例の項に、かつ以下の特許請求の範囲に示される。本発明の化合物は、実施例の項に概説される合成方法を使用して作製され得る。これらの方法は、当業者によって適用されるような有機化学の原理及び技法を使用して更に修正及び最適化され得る。このような原理及び技法は、例えば、参照により本明細書に組み込まれるSmith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, (2013)に教示されている。加えて、合成方法は、バッチ又は連続のいずれかでの予備のパイロット又は大規模な製造のために、当業者によって適用されるようなプロセス化学の原理及び技法を使用して更に修正及び最適化され得る。このような原理及び技法は、例えば、参照により本明細書に組み込まれるAnderson, Practical Process Research & Development—A Guide for Organic Chemists (2012)に教示されている。

30

40

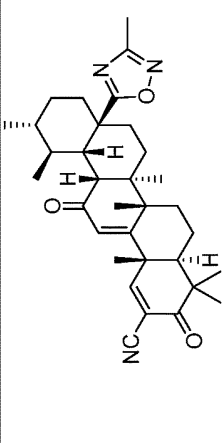
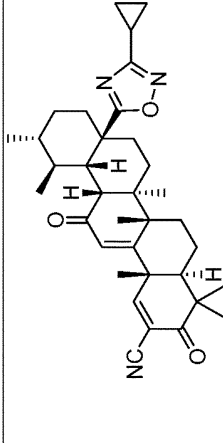
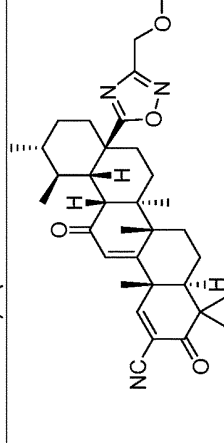
【0046】

（表1）本明細書に提供する合成ウルソール酸誘導体の例

構造式	
	T4
	T5
	T6

10

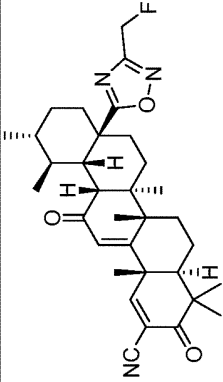
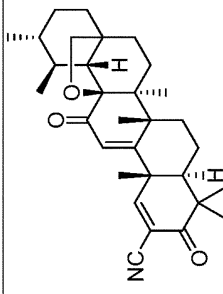
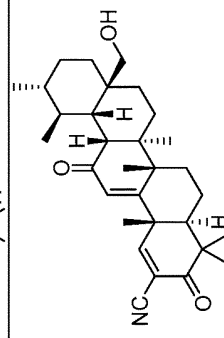
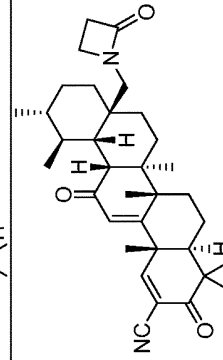
20

構造式	
	T1
	T2
	T3

30

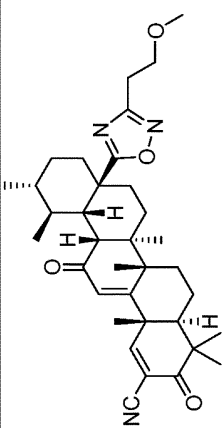
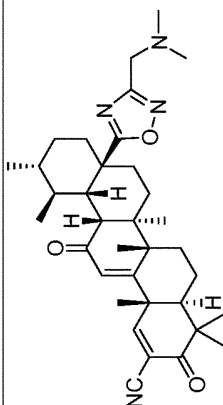
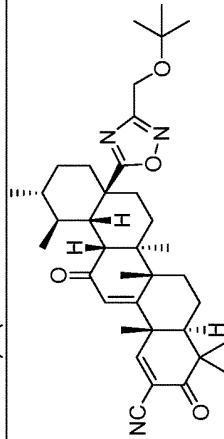
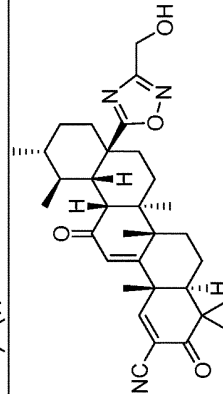
40

50

構造式	
	T11
	T12
	T13
	T14

10

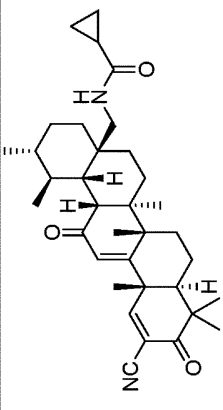
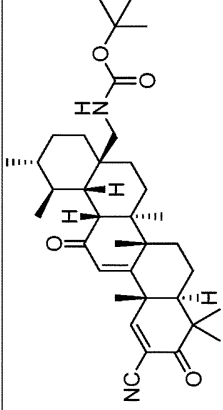
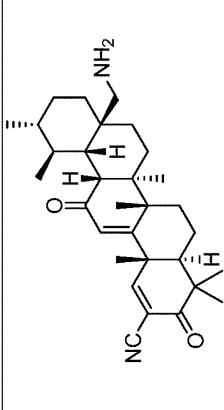
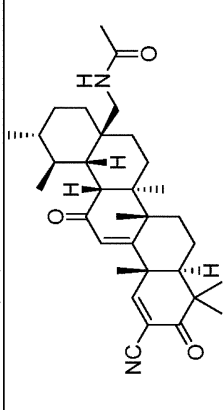
20

構造式	
	T7
	T8
	T9
	T10

30

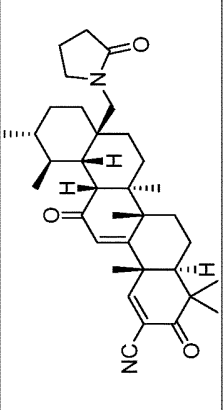
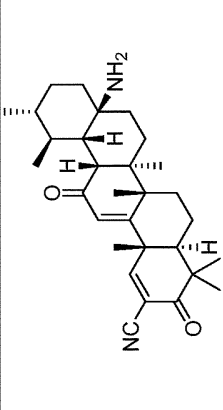
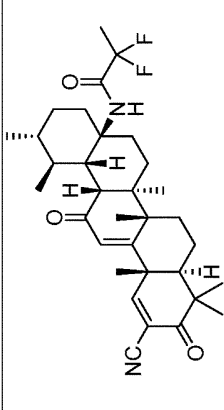
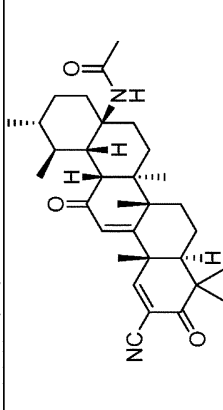
40

50

構造式	
	
	
	
	
ID	
T19	
T20	
T21	
T22	

10

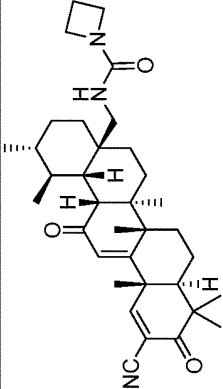
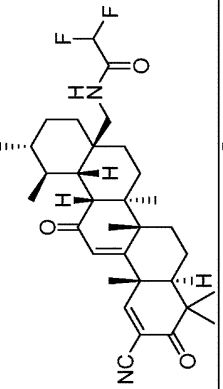
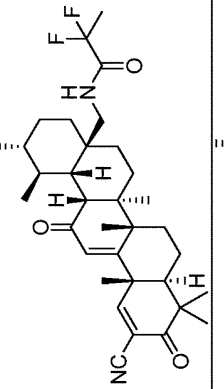
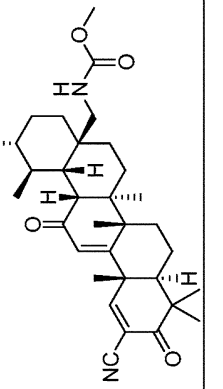
20

構造式	
	
	
	
	
ID	
T15	
T16	
T17	
T18	

30

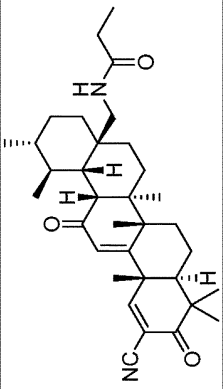
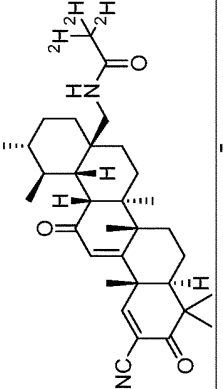
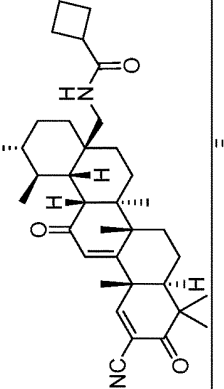
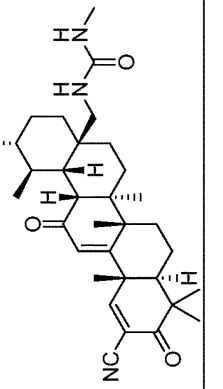
40

50

構造式	
	T27
	T28
	T29
	T30

10

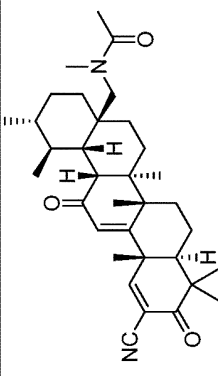
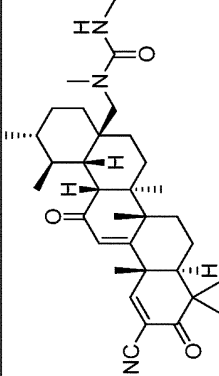
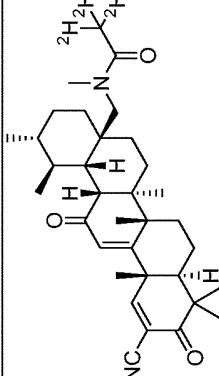
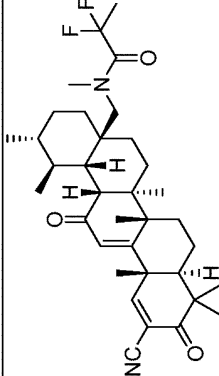
20

構造式	
	T23
	T24
	T25
	T26

30

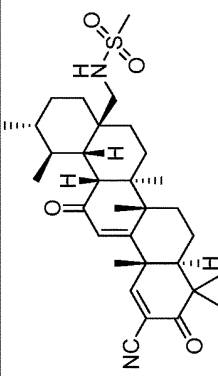
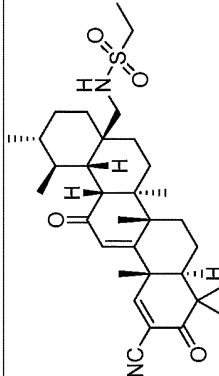
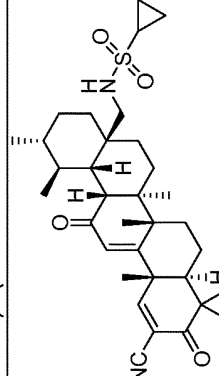
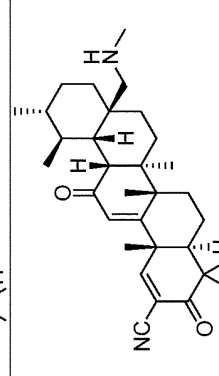
40

50

構造式	
	T35
	T36
	T37
	T38

10

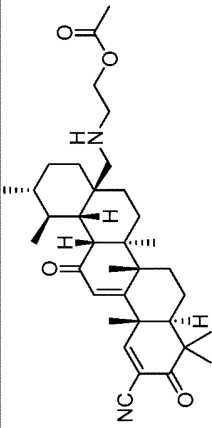
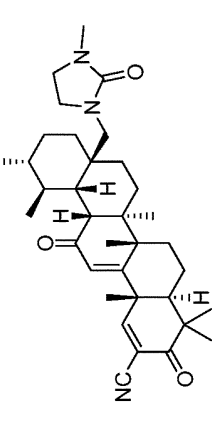
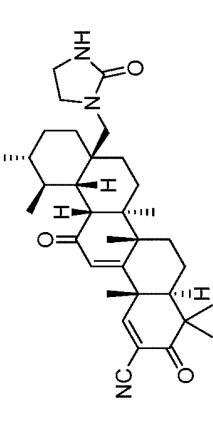
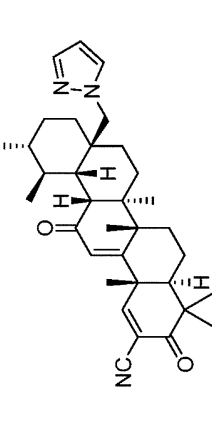
20

構造式	
	T31
	T32
	T33
	T34

30

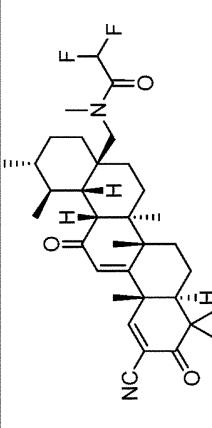
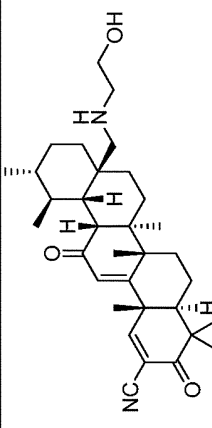
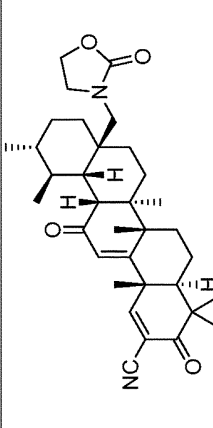
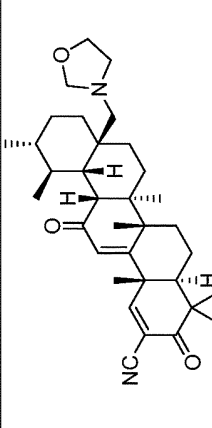
40

50

構造式	
	T43
	T44
	T45
	T46

10

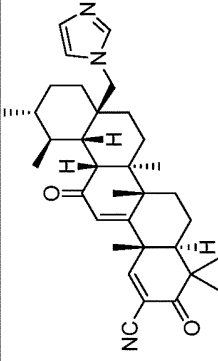
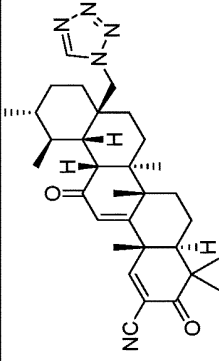
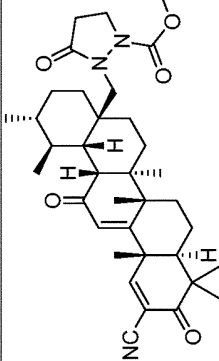
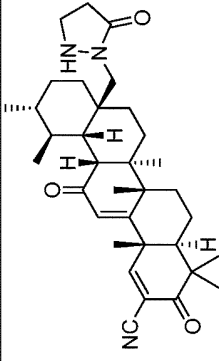
20

構造式	
	T39
	T40
	T41
	T42

30

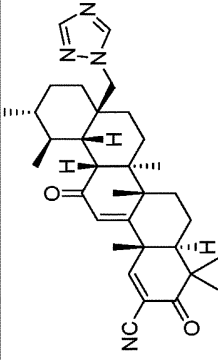
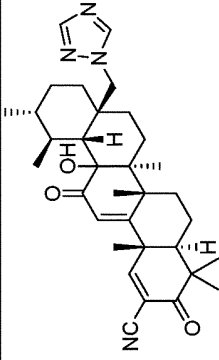
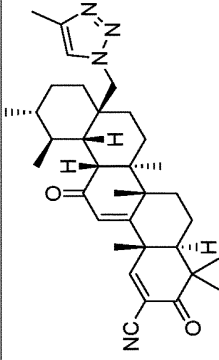
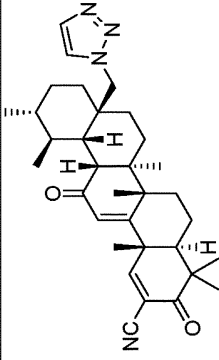
40

50

構造式	
	T51
	T52
	T53
	T54

10

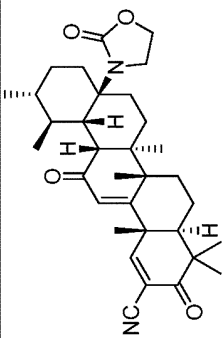
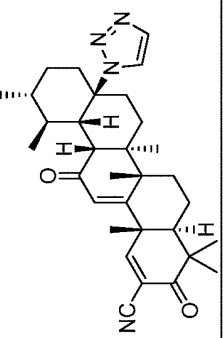
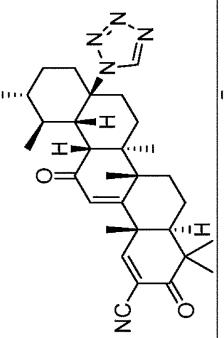
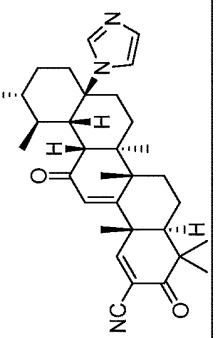
20

構造式	
	T47
	T48
	T49
	T50

30

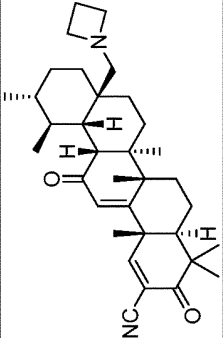
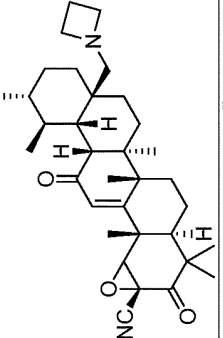
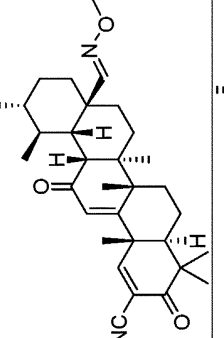
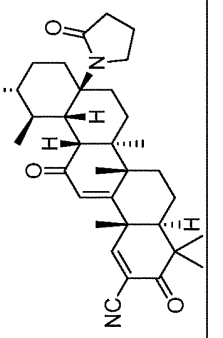
40

50

構造式	
	T59
	T60
	T61
	T62

10

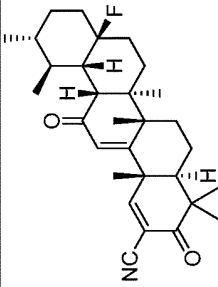
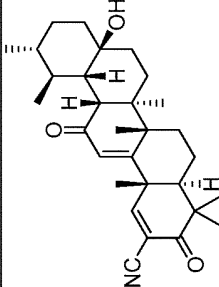
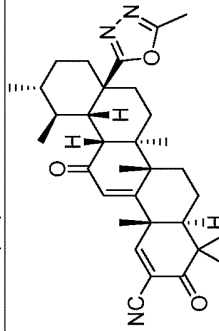
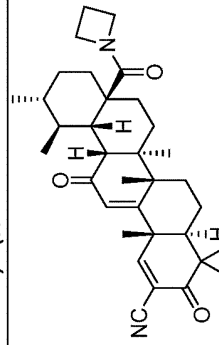
20

構造式	
	T55
	T56
	T57
	T58

30

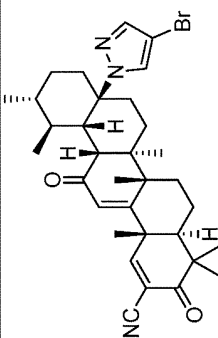
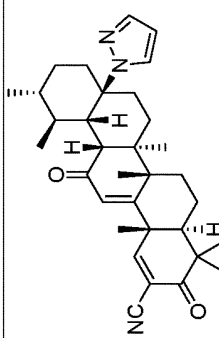
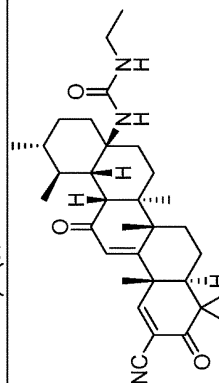
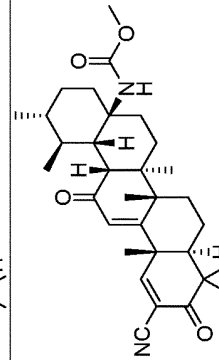
40

50

構造式	
	
	
	
	
ID	
T67	
T68	
T69	
T70	

10

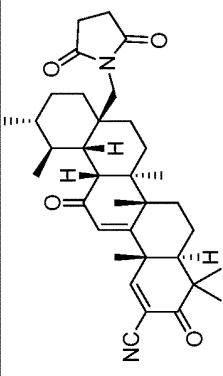
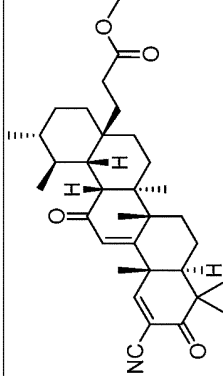
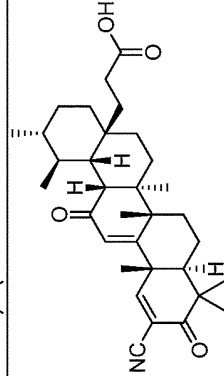
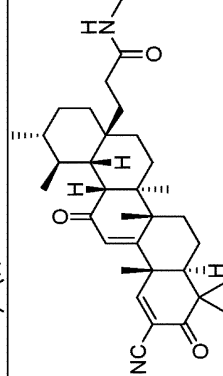
20

構造式	
	
	
	
	
ID	
T63	
T64	
T65	
T66	

30

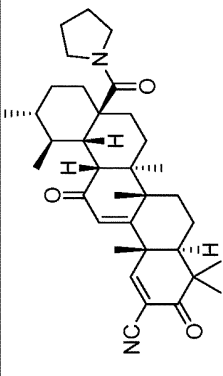
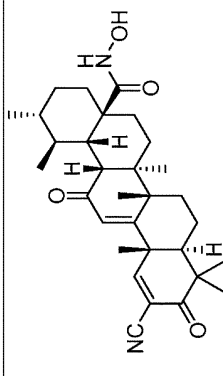
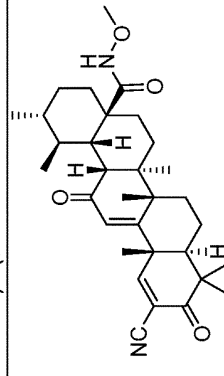
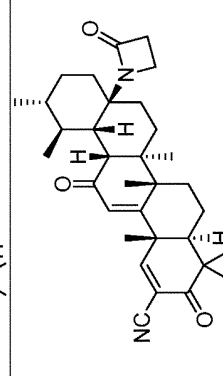
40

50

構造式	
	T75
	T76
	T77
	T78

10

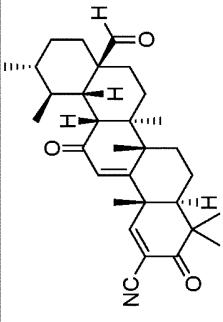
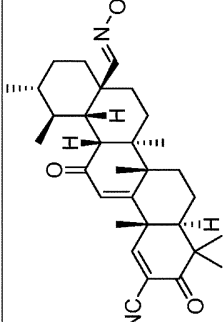
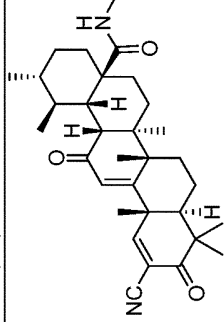
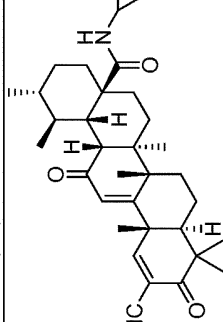
20

構造式	
	T71
	T72
	T73
	T74

30

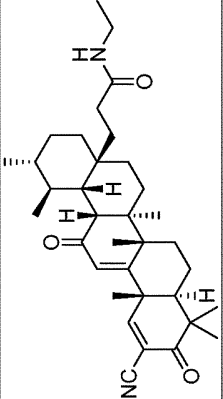
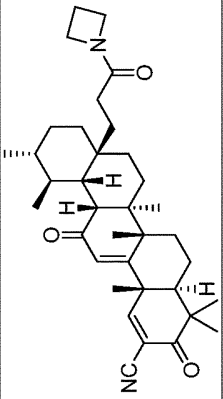
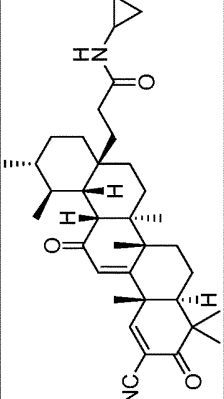
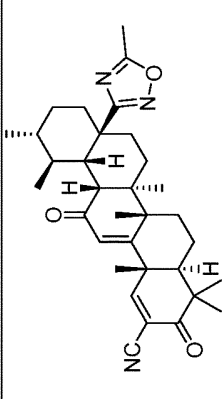
40

50

構造式	
	T83
	T84
	T85
	T86

10

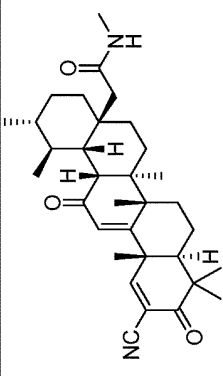
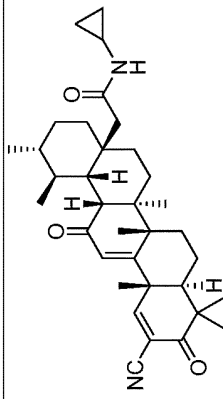
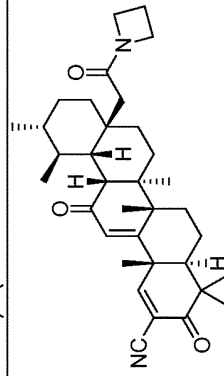
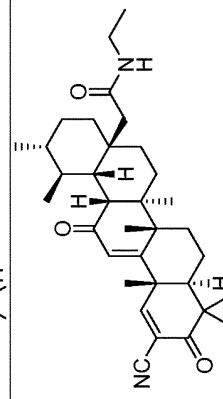
20

構造式	
	T79
	T80
	T81
	T82

30

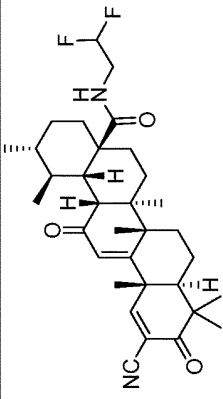
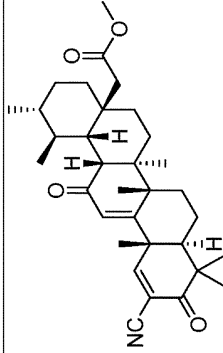
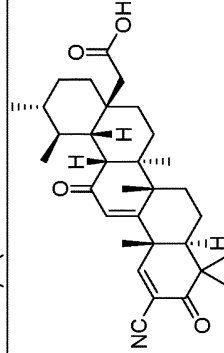
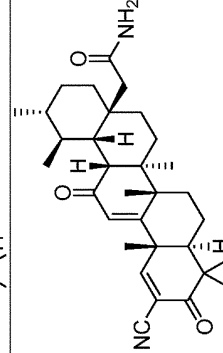
40

50

構造式	
	T91
	T92
	T93
	T94

10

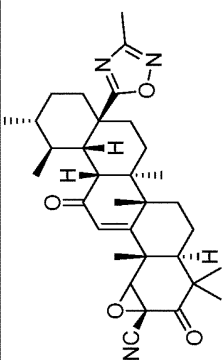
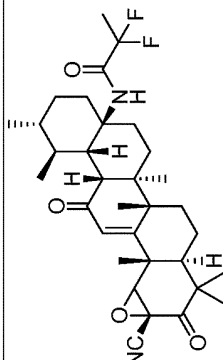
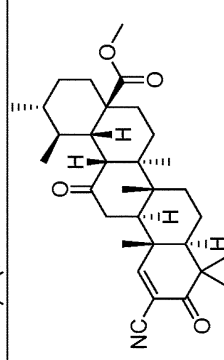
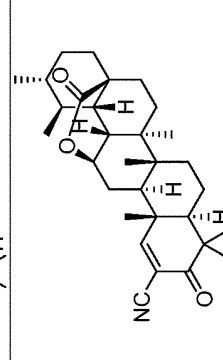
20

構造式	
	T87
	T88
	T89
	T90

30

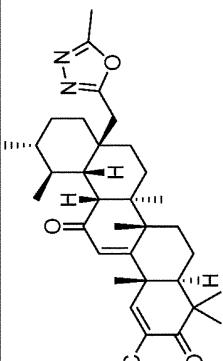
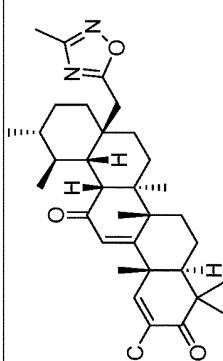
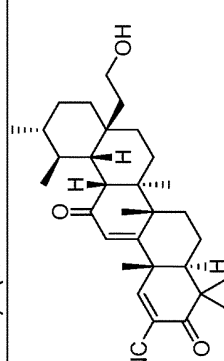
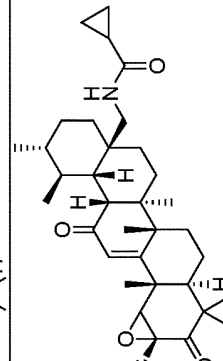
40

50

構造式	
	T99
	T100
	T101
	T102

10

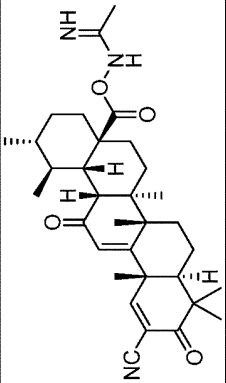
20

構造式	
	T95
	T96
	T97
	T98

30

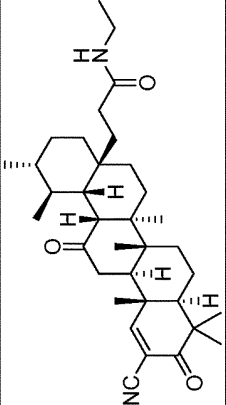
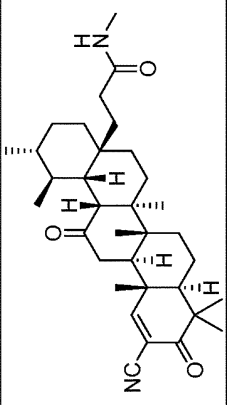
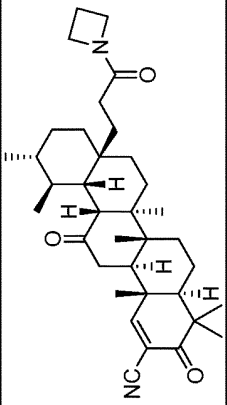
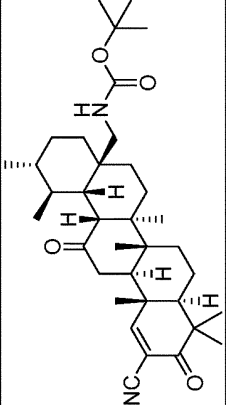
40

50

構造式	
ID	T107

10

20

構造式				
ID	T103	T104	T105	T106

30

40

【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態では、本発明の全ての化合物は、本明細書又はそれ以外で考察される1つ以上の疾患又は障害の予防及び治療のために使用され得る。いくつかの実施形態では、中間体、代謝産物、及び／又はプロドラッグとして本明細書で特徴付けられる又は例示される化合物のうちの1つ以上はまた、1つ以上の疾患又は障害の予防及び治療に有用であり得る。明示的に反して記載されない限り、本発明の全ての化合物は、活性医薬成分（API）としての使用が企図される「活性化合物」及び「治療化合物」と考えられる。ヒト又は獣医学の使用への実際の適合性は、典型的には、臨床治験プロトコルと、規制手順、例えば、Food and Drug Administration（FDA）に

50

よって管理される規制手順との組み合わせを使用して判定される。米国では、FDAは、ヒト及び獣医学の薬物、ワクチン、及び他の生物学的製品、並びに医療デバイスの安全性、有効性、品質、及び保安を確実にすることによって、公衆衛生を保護する責任を担う。

【0048】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、本明細書又はそれ以外で考察される適応症における使用のためであるかにかかわらず、インビボ、エクスピボ、及び／又はインビトロで比較されたときに、従来技術で既知の化合物よりも、効力があり得、少ない毒性を有し得、長く作用し得、強力であり得、少ない副作用をもたらし得、容易に吸収され得、代謝的に安定し得、親油性であり得、親水性であり得、良好な薬力学を有し得、かつ／又は良好な薬物動態プロファイル（例えば、高い経口バイオアベイラビリティ及び／又は低いクリアランス）を有し得るとする利点を有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、従来技術の化合物よりも有用な薬理学的、物理的、及び／又は化学的特性を有するという利点を有する。

10

【0049】

本発明の化合物は、1つ以上の非対称的に置換された炭素、硫黄、又はリン原子を含有し得、光学活性又はラセミ形態で単離され得る。したがって、具体的な立体化学又は異性体形態が具体的に示されない限り、化学式の全てのキラル、ジアステレオマー、ラセミ形態、エピマー形態、及び全ての幾何異性体形態が意図されている。化合物は、ラセミ体及びラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物、及び個別のジアステレオマーとして発生し得る。いくつかの実施形態では、単一のジアステレオマーが得られる。本発明の化合物のキラル中心は、S又はR配置を有することができる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、定義される立体化学的配向を有する2つ以上の原子を含有し得る。

20

【0050】

本発明の化合物を表すために使用される化学式は、典型的には、可能ないくつかの異なる互変異性体のうちの1つのみを示す。例えば、多くのタイプのケトン基は、対応するエノール基と平衡して存在することが既知である。同様に、多くのタイプのイミン基は、エナミン基と平衡して存在する。どの互変異性体が所与の化合物について描写されるかにかかわらず、かつどの互変異性体が最も一般的であるかにかかわらず、所与の化学式の全ての互変異性体が意図されている。

30

【0051】

加えて、本発明の化合物を構成する原子は、このような原子の全ての同位体形態を含むことが意図されている。本明細書で使用される場合、同位体は、同じ原子数を有するが異なる質量数を有する原子を含む。一般的な例としてかつ非限定的に、水素の同位体は、トリチウム及び重水素を含み、炭素の同位体は、 ^{13}C 及び ^{14}C を含む。

【0052】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、プロドラッグとして機能するか、又はプロドラッグとして機能するように誘導体化され得る。プロドラッグは、医薬品の多くの望ましい品質（例えば、溶解性、バイオアベイラビリティ、製造など）を増強することが既知であるため、本発明のいくつかの方法において使用される化合物は、所望される場合、プロドラッグ形態で送達され得る。したがって、本発明は、本発明の化合物のプロドラッグ及びプロドラッグを送達する方法を企図する。本発明で使用される化合物のプロドラッグは、修飾が通例の操作又はインビボのいずれかで親化合物に切断されるような様式で、化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製され得る。したがって、プロドラッグは、例えば、本明細書に記載される化合物であって、プロドラッグが患者に投与されたときに、ヒドロキシ、アミノ、又はカルボキシ基が、それぞれ、ヒドロキシ、アミノ、又はカルボン酸を形成するように切断するいずれかの基に結合している、化合物を含む。

40

【0053】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、塩又は非塩形態で存在する。いくつかの実施形態では、塩形態に関して、本明細書で提供される化合物のいずれかの塩形態の一部

50

分を形成する特定のアニオン又はカチオンは、塩が全体として薬理学的に許容される限り、重要でない。薬学的に許容される塩の更なる例、並びにそれらの調製及び使用方法は、参照により本明細書に組み込まれる *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002) に提示されている。

【0054】

多くの有機化合物は、溶媒と複合体を形成することができ、有機化合物は、溶媒中で反応しているか、又は溶媒から沈殿している若しくは結晶化されていることが理解されよう。これらの複合体は、「溶媒和物」として既知である。溶媒が水である場合、複合体は、「水和物」として既知である。また、多くの有機化合物は、結晶及び非晶質形態を含む1つを超える固体形態で存在することができることが理解されよう。本明細書で提供される化合物のいずれかの溶媒和物を含む、本明細書で提供される化合物の全ての固体形態は、本発明の範囲内である。

10

【0055】

II. 生物学的活性

iNOSの異常又は過剰発現は、多くの疾患プロセスの病因に関係している。例えば、NOが、強力な変異原であること (Tamir and Tannebaum, 1996)、及び一酸化窒素もまた、COX-2を活性化することができること (Salvemini et al., 1994) が明らかである。更に、iNOSの顕著な増加が、発がん物質であるアゾキシメタンによって誘導されたラット結腸腫瘍内に存在する (Takahashi et al., 1997)。オレアノール酸の一連の合成トリテルペノイド類似体は、細胞炎症プロセス、例えば、マウスマクロファージ内の誘導型一酸化窒素シンターゼ (iNOS) 及びCOX-2のIFN- γ による誘導の強力な阻害剤であることが示されている。全てが参照により本明細書に組み込まれる、Honda et al. (2000a)、Honda et al. (2000b)、及びHonda et al. (2002) を参照されたい。IFN γ 誘導性NO産生の抑制についてのアッセイ結果は、本発明の化合物のうちのいくつかについて、実施例2での表2及び3に示される。このアッセイに関する詳細はまた、実施例2で提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、化合物が、 γ -インターフェロンへの曝露によって誘導される、マクロファージ由来のRAW 264.7細胞内の一酸化窒素の産生を阻害する能力によって特徴付けられる。

20

30

【0056】

Nrf2は、細胞保護遺伝子を調節する転写因子であり、細胞保護遺伝子は、抗酸化応答エレメント (ARE) を、細胞保護遺伝子のプロモーター内に含有する (Wu et al., 2006)。ARE依存性ルシフェラーゼ活性の測定は、Nrf2誘導の定量的評価を可能にする。AREc32レポーター細胞株は、異なるNrf2活性化因子を特徴付ける研究において以前から使用されている (Dinkova-Kostova & Wang, 2011、Roubalova et al., 2016、Roubalova et al., 2017、Wu et al., 2012)。ARE依存性ルシフェラーゼ活性の抑制についてのアッセイ結果は、本発明の化合物のうちのいくつかについて、実施例2での表2及び3に示される。このアッセイに関する詳細はまた、実施例2で提供される。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、細胞内で、組織内で、かつ抗酸化／抗炎症Nrf2経路の活性化を必要としている患者において、それを行うために使用され得る。

40

【0057】

III. 炎症及び／又は酸化ストレスに関連する疾患

炎症は、感染性又は寄生性生物に対する耐性及び損傷組織の修復を提供する生物学的プロセスである。炎症は、一般に、局在型血管拡張、発赤、腫脹、及び疼痛、感染又は傷害部位への白血球の動員、TNF- α 及びIL-1などの炎症性サイトカインの産生、並びに過酸化水素、スーパーオキシド、及びペルオキシナイトライトなどの活性酸素又は窒素

50

種の産生によって特徴付けられる。炎症の後期段階において、組織リモデリング、血管新生、及び瘢痕形成（線維症）が、創傷治癒プロセスの一部として発生し得る。通常の状況下で、炎症応答は、調節され、一時的であり、感染又は傷害が適切に対処されると、組織化された様式で解消される。しかしながら、調節機構が失敗すると、急性炎症は、過剰になり得、生命を脅かし得る。代替として、炎症は、慢性になり得、累積組織損傷又は全身性合併症を引き起こし得る。本明細書に提示される証拠に少なくとも基づいて、本発明の化合物は、炎症、又は炎症若しくは酸化ストレスに関連する疾患若しくは障害の治療又は予防において使用され得る。

【0058】

多くの重篤な難治性ヒト疾患は、炎症プロセスの調節不全を伴い、がん、アテローム性動脈硬化症、及び糖尿病などの疾患を含み、これらの疾患は、伝統的に、炎症状態としてみなされていなかった。がんの場合、炎症プロセスは、腫瘍形成、進行、転移、及び療法に対する耐性に関連する。脂質代謝の障害として長い間みなされていたアテローム性動脈硬化症は、現在、主に、炎症状態であると理解され、活性化されたマクロファージが、アテローム性動脈硬化巣の形成及び最終的な破裂において重要な役割を果たす。炎症シグナル伝達経路の活性化はまた、インスリン耐性の発症において、かつ糖尿病性高血糖症に関連する末梢組織損傷において役割を果たすことが示されている。スーパーオキシド、過酸化水素、一酸化窒素、及びペルオキシナイトライトなどの活性酸素種及び活性窒素種の過剰産生は、炎症状態の特徴である。ペルオキシナイトライト産生の調節不全の証拠が、多種多様な疾患において報告されている（Szabo et al., 2007、Schultz et al., 2008、Forstermann, 2006、Pall, 2007）。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、活性酸素種の過剰産生を低減するために使用され得る。

【0059】

関節リウマチ、ループス、乾癬、及び多発性硬化症などの自己免疫疾患は、患部組織内の炎症プロセスの不適切で、かつ慢性活性化を伴い、これは、免疫系における自己対非自己認識及び応答機構の機能不全から生じる。アルツハイマー病及びパーキンソン病などの神経変性疾患において、神経損傷は、ミクログリアの活性化、及び誘導型一酸化窒素シンターゼ（iNOS）などの炎症促進性タンパク質のレベルの上昇と相関する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、炎症促進性タンパク質のレベルの上昇を低減又は予防するために使用され得る。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、1つ以上の自己免疫疾患の治療を必要としている患者においてそれを行うために使用され得る。

【0060】

腎不全、心不全、肝不全、及び慢性閉塞性肺疾患などの慢性臓器不全は、慢性酸化ストレス及び炎症の存在に密接に関連し、線維症の発症及び臓器機能の最終的な喪失をもたらす。大及び小血管を覆う血管内皮細胞内の酸化ストレスは、内皮機能不全をもたらし得、全身性心血管疾患、糖尿病の合併症、慢性腎疾患、及び他の形態の臓器不全、並びに中枢神経系及び網膜の変性疾患を含むいくつかの他の加齢関連疾患の発症における重要な寄与因子であると考えられる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、酸化ストレス及び／又は炎症を低減又は予防するために使用され得る。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、慢性臓器不全の治療又は予防を必要としている患者においてそれを行うために使用され得る。

【0061】

多くの他の障害は、患部組織内の酸化ストレス及び炎症を伴い、炎症性腸疾患、炎症性皮膚疾患、放射線療法及び化学療法に関連する粘膜炎、ぶどう膜炎、緑内障、黄斑変性症、及び様々な形態の網膜症などの眼疾患、移植不全及び拒絶、虚血再灌流傷害、慢性疼痛、変形性関節症及び骨粗鬆症を含む、骨及び関節の変性状態、喘息及び嚢胞性線維症、発作性障害、並びに統合失調症、うつ病、双極性障害、心的外傷後ストレス障害、注意欠陥障害、自閉症スペクトラム障害、及び神経性食欲不振症などの摂食障害を含む神経精神状態を含む。炎症シグナル伝達経路の調節不全は、筋ジストロフィー及び様々な形態の悪液

質を含む筋消耗疾患の病態における主要な因子であると考えられる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、酸化ストレス及び炎症を伴う障害の治療又は予防を必要としている患者の患部組織内においてそれを行うために使用され得る。

【0062】

生命を脅かす様々な急性障害はまた、炎症シグナル伝達の調節不全を伴い、脾臓、腎臓、肝臓、又は肺を伴う急性臓器不全、心筋梗塞又は急性冠動脈症候群、脳卒中、敗血症性ショック、外傷、重症熱傷、及びアナフィラキシーを含む。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、炎症シグナル伝達の調節不全の治療又は予防を必要としている患者においてそれを行うために使用され得る。

【0063】

感染性疾患の多くの合併症はまた、炎症応答の調節不全を伴う。炎症応答は、侵入する病原体を死滅させることができるが、過剰炎症応答はまた、非常に破壊的であり得、いくつかの場合、感染組織内の損傷の主な原因であり得る。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、感染性疾患の治療又は予防を必要とする患者においてそれを行うために使用され得、また、それを必要としている患者における炎症応答の調節不全を伴い得る。更に、過剰炎症応答はまた、TNF- α 及びIL-1などの炎症性サイトカインの過剰産生に起因して、全身性合併症をもたらし得る。これは、重症インフルエンザ、重症急性呼吸器症候群、及び敗血症から生じる死亡率における因子であると考えられる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、炎症性サイトカインの過剰産生の低減又は予防を必要としている患者においてそれを行うために使用され得る。

【0064】

一態様では、本明細書に開示する化合物は、化合物が、 γ -インターフェロンへの曝露によって誘導される、マクロファージ由来のRAW 264.7細胞内の一酸化窒素の産生を阻害する能力によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、化合物が、NQO1などの抗酸化タンパク質の発現を誘導し、COX-2及び誘導型一酸化窒素シンターゼ(iNOS)などの炎症促進性タンパク質の発現を低減する能力によって特徴付けられる。これらの特性は、酸化ストレス及び炎症プロセスの調節不全を伴う広範囲な疾患及び障害の治療に関連し、これらの疾患及び障害は、がん、電離放射線への局在型又は全身曝露からの合併症、放射線療法又は化学療法からもたらされる粘膜炎、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症を含む心血管疾患、虚血再灌流傷害、腎不全及び心不全を含む急性及び慢性臓器不全、呼吸器疾患、糖尿病及び糖尿病の合併症、重症アレルギー、移植拒絶、移植片対宿主病、神経変性疾患、眼及び網膜の疾患、急性及び慢性疼痛、変性関節症及び骨粗鬆症を含む変性骨疾患、炎症性腸疾患、皮膚炎及び他の皮膚疾患、敗血症、熱傷、発作性障害、並びに神経精神障害を含む。

【0065】

理論に束縛されないが、抗酸化／抗炎症Keap1/Nrf2/ARE経路の活性化は、本明細書に開示される化合物の抗炎症及び／又は抗発がん特性に関係している。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、抗酸化／抗炎症Keap1/Nrf2/ARE経路を活性化するために使用され得る。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、抗炎症及び／又は抗酸化特性を有する。

【0066】

別の態様では、本明細書に開示される化合物は、1つ以上の組織内の酸化ストレスのレベルの上昇によって引き起こされる状態を有する対象を治療するために使用され得る。酸化ストレスは、スーパーオキシド、過酸化水素、一酸化窒素、及び（一酸化窒素とスーパーオキシドとの反応によって形成される）ペルオキシナイトライトなどの活性酸素種の異常に高いレベル又は長期レベルからもたらされる。酸化ストレスは、急性又は慢性炎症のいずれかを伴い得る。酸化ストレスは、ミトコンドリア機能不全によって、マクロファージ及び好中球などの免疫細胞の活性化によって、電離放射線若しくは細胞毒性化学療法剤（例えば、ドキソルビシン）などの外部薬剤への急性曝露によって、外傷若しくは他の急性組織傷害によって、虚血／再灌流によって、循環不良若しくは貧血によって、局所型若

10

20

30

40

50

しくは全身性低酸素若しくは高酸素によって、炎症性サイトカイン及び他の炎症関連タンパク質のレベルの上昇によって、かつ／又は高血糖若しくは低血糖などの他の異常な生理学的状態によって引き起こされ得る。

【0067】

心筋梗塞、腎不全、移植不全及び拒絶、脳卒中、心血管疾患、及び自己免疫疾患のモデルを含む、多くのこのような状態の動物モデルにおいて、Nrf2経路の標的遺伝子である誘導型ヘムオキシゲナーゼ（HO-1）の発現を刺激することは、有意な治療効果を有することが示されている（例えば、Sacerdoti et al., 2005、Abraham & Kappas, 2005、Bach, 2006、Araujo et al., 2003、Liu et al., 2006、Ishikawa et al., 2001、Kruger et al., 2006、Satoh et al., 2006、Zhou et al., 2005、Morse and Choi, 2005、Morse and Choi, 2002）。この酵素は、遊離ヘムを、鉄、一酸化炭素（CO）、及び（その後、強力な抗酸化分子であるビリルビンに変換される）ビリベルジンに分解する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、誘導型ヘムオキシゲナーゼ（HO-1）の発現を刺激するために使用され得る。

10

【0068】

別の態様では、本発明の化合物は、炎症によって悪化した酸化ストレスからもたらされる急性及び慢性組織損傷又は臓器不全の予防又は治療において使用され得る。このカテゴリ内にある疾患の例としては、心不全、肝不全、移植不全及び拒絶、腎不全、肺炎、線維性肺疾患（とりわけ、嚢胞性線維症、COPD、及び特発性肺線維症）、（合併症を含む）糖尿病、アテローム性動脈硬化症、虚血再灌流傷害、緑内障、脳卒中、自己免疫疾患、自閉症、黄斑変性症、並びに筋ジストロフィーが挙げられる。例えば、自閉症の場合、研究は、中枢神経系内の酸化ストレスの増加が疾患の発症に寄与し得ることを示唆している（Chauhan and Chauhan, 2006）。

20

【0069】

証拠はまた、酸化ストレス及び炎症を、中枢神経系の多くの他の障害の発症及び病態に関連付けており、これらの障害は、精神病性障害、大うつ病、及び双極性障害などの精神障害、てんかんなどの発作性障害、片頭痛、神経障害性疼痛、又は耳鳴などの疼痛及び感覚症候群、並びに注意欠陥障害などの行動症候群を含む。例えば、全てが参照により本明細書に組み込まれる、Dickerson et al., 2007、Hanson et al., 2005、Kendall-Tackett, 2007、Lencz et al., 2007、Dudhgaonkar et al., 2006、Lee et al., 2007、Morris et al., 2002、Ruster et al., 2005、McIver et al., 2005、Sarchielli et al., 2006、Kawakami et al., 2006、Ross et al., 2003を参照されたい。例えば、TNF、インターフェロン- γ 、及びIL-6を含む炎症性サイトカインのレベルの上昇は、主な精神病に関連する（Dickerson et al., 2007）。ミクログリア活性化がまた、主な精神病に関連付けられている。したがって、炎症性サイトカインを下向き調節し、ミクログリアの過剰活性化を阻害することは、統合失調症、大うつ病、双極性障害、自閉症スペクトラム障害、及び他の神経精神障害を有する患者において有益であり得る。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、炎症性サイトカインを下向き調節し、かつ／又はミクログリアの過剰活性化を阻害するために使用され得る。

30

40

【0070】

したがって、酸化ストレス単独又は炎症によって悪化した酸化ストレスを伴う病態において、治療は、対象に、治療有効量の、本発明の化合物、例えば、上記の又は本明細書全体に記載される化合物を投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、治療は、酸化ストレスの予測可能な状態（例えば、臓器移植又はがん患者への放射線療法の施し）の前に予防的に施されてもよく、又は治療は、確立された酸化ストレス及び炎症を伴う状況

50

において治療的に施されてもよい。

【0071】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、炎症状態、例えば、敗血症、皮膚炎、自己免疫疾患、及び変形性関節症を治療するために使用され得る。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、炎症性疼痛及び／又は神経障害性疼痛を、例えば、Nrf2を誘導すること及び／又はNF-κBを阻害することによって治療するために使用され得る。

【0072】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、疾患、例えば、がん、炎症、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、自閉症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、関節リウマチ、ループス、クローン病、及び乾癬などの自己免疫疾患、炎症性腸疾患、病因が一酸化窒素又はプロスタグランジンのいずれかの過剰産生を伴うと考えられる全ての他の疾患、並びに酸化ストレス単独又は炎症によって悪化した酸化ストレスを伴う病態の治療及び予防において使用され得る。

【0073】

炎症の別の態様は、プロスタグランジンEなどの炎症性プロスタグランジンの産生である。これらの分子は、血管拡張、血漿漏出、局所型疼痛、温度上昇、及び炎症の他の症状を促進する。酵素COX-2の誘導型形態は、COX-2の産生に関連し、高いレベルのCOX-2が、炎症組織内に見出される。結果として、COX-2の阻害は、炎症の多くの症状を緩和し得、いくつかの重要な抗炎症薬（例えば、イブプロフェン及びセレコキシブ）は、COX-2活性を阻害することによって作用する。しかしながら、最近の調査は、シクロペントノンプロスタグランジン（cypG）（例えば、15-デオキシプロスタグランジンJ2、別名PGJ2）のクラスが、炎症の組織化された解消の刺激において役割を果たすことを実証している（例えば、Rajakar et al., 2007）。COX-2はまた、シクロペントノンプロスタグランジンの産生に関連する。結果として、COX-2の阻害は、炎症の完全な解消を妨げ得、潜在的に、組織内の活性化された免疫細胞の持続を促進し、慢性「くすぶり型」炎症をもたらす。この効果は、選択的COX-2阻害剤を長期間使用する患者の心血管疾患の発生率の増加の原因であり得る。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、COX-2の産生を低減又は阻害するために使用され得る。

【0074】

別の態様では、本明細書に開示される化合物は、細胞内の炎症促進性サイトカインの産生を、レドックス感受性転写因子の活性を調節するタンパク質上の調節システイン残基（RCR）を選択的に活性化することによって制御するために使用され得る。cypGによるRCRの活性化は、解消促進性プログラムを開始することが示されており、解消促進性プログラムにおいて、抗酸化及び細胞保護転写因子Nrf2の活性は、強力に誘導され、酸化促進性及び炎症促進性転写因子NF-κB及びSTATの活性は、抑制される。いくつかの実施形態では、これは、抗酸化及び還元性分子（NQO1、HO-1、SOD1、γ-GCS）の産生を増加させ、酸化ストレス、並びに酸化促進性及び炎症促進性分子（iNOS、COX-2、TNF-α）の産生を減少させる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、炎症イベントの宿主細胞が非炎症状態に復帰することを、炎症の解消を促進し宿主への過剰組織損傷を制限することによって引き起こし得る。

【0075】

IV. 医薬製剤及び投与経路

別の態様では、このような治療を必要としている患者への投与のために、（医薬調製物、医薬組成物、医薬製品、薬用製品、医薬、薬品、又は薬とも称される）医薬製剤は、示される投与経路に適切な1つ以上の賦形剤及び／又は薬物担体とともに製剤化される、治療有効量の、本明細書に開示される化合物を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、ヒト及び／又は獣医学的患者の治療に適する様式で製剤化される。いくつかの実施形態では、製剤化は、本明細書に開示される化合物のうちの1つ以上を、以下の賦形剤、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステ

ル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸及び硫酸のナトリウム及びカルシウム塩、ゼラチン、アカシア、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、並びに／又はポリビニルアルコールのうちの1つ以上と混合する又は組み合わせることを含む。いくつかの実施形態では、例えば、経口投与のために、医薬製剤は、錠剤化されてもよく又はカプセル化されてもよい。いくつかの実施形態では、化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、及び／又は様々な緩衝液中に溶解させてもよく又はスラリー化されてもよい。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、滅菌などの製薬動作に供され得、かつ／又は薬物担体及び／若しくは賦形剤、例えば、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、脂質などのカプセル化剤、デンドリマー、ポリマー、アルブミンなどのタンパク質、核酸、及び緩衝液を含有し得る。

10

【0076】

医薬製剤は、様々な方法、例えば、経口又は注射（例えば、皮下、静脈内、及び腹腔内）によって投与され得る。投与経路に依存して、本明細書に開示される化合物は、化合物を、酸の作用及び化合物を不活性化し得る他の自然条件から保護するための材料でコーティングされ得る。活性化化合物を非経口投与以外の方法で投与するために、化合物を化合物の不活性化を防止するための材料でコーティングすること、又は化合物をこの材料と同時に投与することが必要であり得る。いくつかの実施形態では、活性化化合物は、患者に、適切な担体、例えば、リポソーム、又は希釈剤中で投与され得る。薬学的に許容される希釈剤は、生理食塩水及び緩衝水溶液を含む。リポソームは、水中油中水C G Fエマルション及び従来のリポソームを含む。

20

【0077】

本明細書に開示される化合物はまた、非経口、腹腔内、脊髄内、又は脳内投与され得る。分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、及びこれらの混合物中で、かつ油中で調製され得る。通常の貯蔵条件及び使用条件下で、これらの調製物は、微生物の増殖を防止するための保存剤を含有し得る。

【0078】

注射使用に好適な医薬組成物は、（水溶性の場合）滅菌水溶液、又は滅菌注射溶液若しくは分散液の即時調製のための分散液及び滅菌粉末を含む。担体は、例えば、水、エタノール、（グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなどの）ポリオール、これらの好適な混合物、及び植物油を含有する溶媒又は分散媒であることができる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散液の場合、必要とされる粒子サイズの維持によって、かつ界面活性剤の使用によって維持され得る。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、及びチメロサルなどによって達成され得る。多くの場合、等張化剤、例えば、糖、塩化ナトリウム、又はマンニトール及びソルビトールなどの多価アルコールを組成物中に含むことが好ましい。注射組成物の長期吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム又はゼラチンを組成物中に含めることによってもたらされ得る。

30

40

【0079】

本明細書に開示される化合物は、例えば、不活性希釈剤又は同化できる食用担体で経口投与され得る。化合物及び他の成分はまた、硬質若しくは軟質シェルゼラチンカプセル内に封入されてもよく、錠剤に圧縮されてもよく、又は患者の飲食物中に直接組み込まれてもよい。治療的経口投与のために、本明細書に開示される化合物は、賦形剤とともに組み込まれ得、摂取可能な錠剤、バッカル錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、及びウエハなどの形態で使用され得る。組成物及び調製物中の治療化合物の百分率は、もちろん、変動し得る。このような医薬製剤中の治療化合物の量は、好適な投与量が得られるような量である。

【0080】

50

治療化合物はまた、皮膚、眼、耳、又は粘膜に局所投与され得る。治療化合物の局所投与は、局所溶液、ローション、クリーム、軟膏、ゲル、泡、経皮パッチ、又はチンキとしての、化合物の製剤を含み得る。治療化合物が局所投与のために製剤化されるときに、化合物は、化合物が投与される組織への化合物の透過性を増加させる1つ以上の薬剤と組み合わせられ得る。他の実施形態では、局所投与は、眼に施されることが企図される。このような投与は、角膜、結膜、又は強膜の表面に適用され得る。いずれの理論にも束縛されることを望まないが、眼の表面への投与は、治療化合物が眼の後部に到達することを可能にすると考えられる。点眼局所投与は、溶液、懸濁液、軟膏、ゲル、又はエマルションとして製剤化され得る。最後に、局所投与はまた、口の内側などの粘膜への投与を含み得る。このような投与は、歯、びらん、又は潰瘍などの粘膜内の特定の場所への直接投与であることができる。代替として、肺への局在送達が所望される場合、治療化合物は、吸入によって、乾燥粉末又はエアロゾル製剤中で投与され得る。

10

【0081】

いくつかの実施形態では、非経口組成物を、投与の容易さ及び投与量の均一性のために単位剤形で製剤化することが有利であり得る。本明細書で使用される場合、単位剤形とは、治療される患者に単位投与量として好適である物理的に別々の単位を指し、各単位は、必要とされる医薬担体に関連して所望の治療効果をもたらすように計算される所定の量の治療化合物を含有する。いくつかの実施形態では、本発明の単位剤形についての仕様は、(a) 治療化合物の固有の特徴及び達成される特定の治療効果、並びに (b) このような治療化合物を患者の選択された状態の治療のために配合する技術分野に内在する制限によって規定され、これらに直接依存する。いくつかの実施形態では、活性化合物は、患者の状態に関連する状態を治療するのに十分な治療有効投与量で投与される。例えば、化合物の効力は、ヒト又は別の動物の疾患の治療における効力を予測し得る動物モデル系において評価され得る。

20

【0082】

いくつかの実施形態では、治療化合物についての有効用量範囲は、様々な異なる動物についての動物研究において判定される有効用量から外挿され得る。いくつかの実施形態では、 mg/kg でのヒト等価用量 (HED) は、以下の式に従って計算され得る (例えば、参照により本明細書に組み込まれる Reagan-Shaw et al., FASEB J., 22 (3): 659-661, 2008 を参照されたい)。

30

$$\text{HED} (\text{mg}/\text{kg}) = \text{動物用量} (\text{mg}/\text{kg}) \times (\text{動物 } K_m / \text{ヒト } K_m)$$

変換における K_m 係数の使用は、体質量のみに基づくのではなく、体表面積 (BSA) に基づく HED 値をもたらす。ヒト及び様々な動物についての K_m 値は、周知である。例えば、平均 60 kg の (1.6 m^2 の BSA を有する) ヒトについての K_m は、37 であり、 20 kg (0.8 m^2 の BSA) の小児は、25 の K_m を有する。いくつかの関連する動物モデルについての K_m もまた、周知であり、これは、マウスについて (0.02 kg の重量及び 0.007 の BSA とすれば) 3 の K_m 、ハムスターについて (0.08 kg の重量及び 0.02 の BSA とすれば) 5 の K_m 、ラットについて (0.15 kg の重量及び 0.025 の BSA とすれば) 6 の K_m 、及びサルについて (3 kg の重量及び 0.24 の BSA とすれば) 12 の K_m を含む。

40

【0083】

治療組成物の正確な量は、従事者の判断に依存し、各個体に特異的である。しかしながら、計算された HED 用量は、一般的なガイドを提供する。用量に影響する他の因子は、患者の身体的及び臨床的状态、投与経路、治療の意図された目標、並びに特定の治療製剤の効能、安定性、及び毒性を含む。

【0084】

患者に投与される、本開示の化合物又は本開示の化合物を含む組成物の実際の投与量は、身体的及び生理学的因子、例えば、治療される動物のタイプ、年齢、性別、体重、状態の重症度、治療されている疾患のタイプ、以前の又は同時の治療介入、患者の特発性、及び投与経路によって判定され得る。これらの因子は、当業者によって判定され得る。投与

50

の責任を担う従事者は、典型的には、組成物中の活性成分の濃度、及び個別の患者に適切な用量を判定する。投与量は、個別の医師によって、いずれかの合併症のイベントで調整され得る。

【0085】

いくつかの実施形態では、治療有効量は、典型的には、約0.001mg/kg～約1000mg/kg、約0.01mg/kg～約750mg/kg、約100mg/kg～約500mg/kg、約1mg/kg～約250mg/kg、約10mg/kg～約150mg/kgで、1日又は数日間の毎日1回以上の用量投与において（もちろん、投与様式及び上記の因子に依存して）変動する。他の好適な用量範囲は、1日当たり1mg～10,000mg、1日当たり100mg～10,000mg、1日当たり500mg～10,000mg、及び1日当たり500mg～1,000mgを含む。いくつかの実施形態では、量は、1日当たり750mg～9,000mgの範囲で1日当たり10,000mg未満である。

10

【0086】

いくつかの実施形態では、医薬製剤中の活性化合物の量は、約2～約75重量%である。これらの実施形態のうちのいくつかでは、量 場合 約25～約60重量%。

【0087】

単一又は複数用量の薬剤が企図される。複数用量の送達のための所望の時間間隔は、当業者によって、通例の実験のみを使用して判定され得る。例として、患者に、1日2用量が、約12時間間隔で投与され得る。いくつかの実施形態では、薬剤は、1日1回投与される。

20

【0088】

薬剤は、通例のスケジュールで投与され得る。本明細書で使用される場合、通例のスケジュールとは、所定の指定された期間を指す。通例のスケジュールは、スケジュールが所定のスケジュールである限り、長さが同一である又は異なる期間を包含し得る。例えば、通例のスケジュールは、1日2回、毎日、2日毎、3日毎、4日毎、5日毎、6日毎、毎週基準、毎月基準、又はこれらの間のいずれかの設定された日数若しくは週数の投与を伴い得る。代替として、所定の通例のスケジュールは、第1の週間に1日2回基準、続いて、数ヶ月間に毎日基準の投与などを伴い得る。他の実施形態では、本発明は、薬剤が経口で摂取され得ること、及びそのタイミングが食物摂取に依存する又は依存しないことを提供する。したがって、例えば、薬剤は、いつ患者が摂食したか又は摂食するかにかかわらず、毎朝及び／又は毎晩摂取され得る。

30

【0089】

V. 併用療法

単独療法として使用されることに加えて、本発明の化合物はまた、併用療法における使用が見出され得る。有効な併用療法は、両方の薬剤を含む単一の組成物若しくは薬理学的製剤で達成されてもよく、又は同時に投与される2つの異なる組成物若しくは製剤であって、一方の組成物が、本発明の化合物を含み、他方の組成物が、第2の薬剤を含む、2つの異なる組成物若しくは製剤で達成されてもよい。代替として、療法は、分から月の範囲の間隔によって、他の薬剤の治療前であってもよく、又は他の薬剤の治療後であってもよい。

40

【0090】

このような併用療法の非限定的な例としては、本発明の1つ以上の化合物と、別の抗炎症剤、化学療法剤、放射線療法、抗うつ剤、抗精神病剤、抗けいれん剤、気分安定剤、抗感染剤、抗高血圧剤、コレステロール低下剤若しくは血中脂質の他の調節剤、体重減少を促進するための薬剤、抗血栓剤、心筋梗塞若しくは脳卒中などの心血管イベントを治療若しくは予防するための薬剤、抗糖尿病剤、移植拒絶若しくは移植片対宿主病を低減するための薬剤、抗関節炎剤、鎮痛剤、抗喘息剤若しくは呼吸器疾患のための他の治療、又は皮膚障害の治療若しくは予防のための薬剤との併用が挙げられる。本発明の化合物は、がんワクチンを含む（が、これに限定されない）、がんへの患者の免疫応答を改善するように

50

設計された薬剤と組み合わせられ得る。参照により本明細書に組み込まれる Lu et al. (2011) を参照されたい。

【0091】

VI. 定義

以下の定義は、参照により本明細書に組み込まれるいずれかの参考文献におけるいずれの矛盾する定義にも取って代わる。しかしながら、ある用語が定義されるということは、定義されないいずれかの用語が不確定であることを示すとして考えられるべきでない。むしろ、使用される全ての用語は、本発明を、当業者が本発明の範囲を理解することができ本発明を実施することができるような用語で説明すると考えられる。

【0092】

化学基の文脈で使用されるときに、「水素」とは、 $-H$ を意味し、「ヒドロキシ」とは、 $-OH$ を意味し、「オキソ」とは、 $=O$ を意味し、「カルボニル」とは、 $-C(=O)-$ を意味し、「カルボキシ」とは、 $(-COOH$ 又は $-CO_2H$ とも記述される) $-C(=O)OH$ を意味し、「ハロ」とは、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ を意味し、「アミノ」とは、 $-NH_2$ を意味し、「ヒドロキシアミノ」とは、 $-NHOH$ を意味し、「ニトロ」とは、 $-NO_2$ を意味し、イミノとは、 $=NH$ を意味し、「シアノ」とは、 $-CN$ を意味し、「イソシアニル」とは、 $-N=C=O$ を意味し、「アジド」とは、 $-N_3$ を意味し、一価の文脈で、「ホスフェート」とは、 $-OP(O)(OH)_2$ 又はその脱プロトン化形態を意味し、二価の文脈で、「ホスフェート」とは、 $-OP(O)(OH)O-$ 又はその脱プロトン化形態を意味し、「メルカプト」とは、 $-SH$ を意味し、「チオ」とは、 $=S$ を意味し、「チオカルボニル」とは、 $-C(=S)-$ を意味し、「スルホニル」とは、 $-S(O)_2-$ を意味し、「スルフィニル」とは、 $-S(O)-$ を意味する。

【0093】

化学式の文脈で、記号「 $-$ 」は、単結合を表し、「 $=$ 」は、二重結合を表し、「 $\equiv$ 」は、三重結合を表す。記号

「 $----$ 」

は、任意選択の結合を表し、任意選択の結合は、存在する場合、単結合又は二重結合のいずれかである。別途示されない限り、記号

「 $====$ 」

は、単結合又は二重結合を表す。例えば、記号

「 $=====$ 」

はまた、単結合、二重結合、又は「エポキシ化二重結合」を、これが具体的に提供されるときに表すことができる。「エポキシ化二重結合」は、基



を表す。更に、単結合記号「 $-$ 」は、1つ又は2つの不斉原子を接続するときに、いずれの好ましい立体化学も示さないことに留意されたい。代わりに、これは、全ての立体異性体及びこれらの混合物を網羅する。記号

「 $\sim$ 」

は、結合を横切って垂直に描かれる

(例えば、メチルについて $\begin{array}{c} | \\ -CH_3 \end{array}$)

ときに、基の付着点を示す。読者が付着点を明確に同定するのに支援するために、付着点は、典型的には、より大きい基についてこの様式のみで同定されることに留意されたい。

記号

「」

は、単結合であって、くさびの太い端に付着した基が、「頁外」にある、単結合を表す。

記号

「」

は、単結合であって、くさびの太い端に付着した基が、「頁内」にある、単結合を表す。

記号

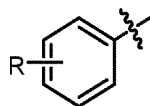
「」

10

は、単結合であって、二重結合（例えば、E 又は Z のいずれか）の周りの幾何学が未定義である、単結合を表す。したがって、両方の選択枝及びこれらの組み合わせが意図されている。本出願に示される構造の原子上のいずれの未定義の価も、この原子に結合した水素原子を暗黙的に表す。炭素原子上の太字点は、この炭素に付着した水素が紙の平面外に配向されていることを示す。

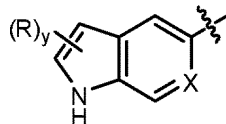
【0094】

変数が、環系上の「浮遊基」、例えば、下記の式中の基「R」として描写される



20

ときに、変数は、安定した構造が形成される限り、描写、暗示、又は明示的に定義される水素を含む、環原子のうちのいずれかに付着したいずれかの水素原子を置き換え得る。変数が、縮合環系上の「浮遊基」、例えば、以下の式中の基「R」として描写される



30

ときに、変数は、別途指定されない限り、縮合環のいずれかの環原子のうちのいずれかに付着したいずれかの水素を置き換え得る。置換可能な水素は、安定した構造が形成される限り、描写される水素（例えば、上記の式中の窒素に付着した水素）、暗示される水素（例えば、示されないが存在すると理解される、上記の式の水素）、明示的に定義される水素、及び任意選択の水素であって、その存在が、環原子の同一性に依存する、任意選択の水素（例えば、X が $-CH-$ に等しいときに、基 X に付着した水素）を含む。描写される例では、R は、縮合環系の 5 員環又は 6 員環上のいずれかに存在し得る。上記の式では、括弧で囲まれる R の直後の下付き文字「y」は、数値変数を表す。別途指定されない限り、この変数は、環又は環系の置換可能な水素原子の最大数によってのみ制限される、0、1、2、又は 2 超のいずれかの整数であることができる。

40

【0095】

化学基及び化合物クラスについて、基又はクラス内の炭素原子の数は、以下のとおり示される。「 C_n 」又は「 $C = n$ 」は、基／クラス内の炭素原子の正確な数（n）を定義する。「 $C \leq n$ 」は、基／クラス内にあることができる炭素原子の最大数（n）を定義し、最小数は、該当の基／クラスについて可能な限り小さい。例えば、基「アルキル（ $C \leq 8$ ）」、「アルカンジイル（ $C \leq 8$ ）」、「ヘテロアリール（ $C \leq 8$ ）」、及び「アシル（ $C \leq 8$ ）」内の炭素原子の最小数は、1 であり、基「アルケニル（ $C \leq 8$ ）」、「アルキニル（ $C \leq 8$ ）」、及び「ヘテロシクロアルキル（ $C \leq 8$ ）」内の炭素原子の最小数は、2 であり、基「シクロアルキル（ $C \leq 8$ ）」内の炭素原子の最小数は、3 であり、基「アリール（ $C \leq 8$ ）」及び「アレレンジイル（ $C \leq 8$ ）」内の炭素原子の最小数は、6 であることが

50

理解される。「 $C_n \sim n'$ 」は、基内の炭素原子の最小数 (n) 及び最大数 (n') の両方を定義する。したがって、「アルキル ($C_2 \sim 10$)」は、2～10個の炭素原子を有するアルキル基を示す。これらの炭素数指標は、これが修飾する化学基又はクラスの前又は後にあり得、これは、意味の変化を示すことなく、括弧で囲まれてもよく又は囲まれなくてもよい。したがって、「 $C_1 \sim 4$ -アルキル」、「 $C_1 \sim 4$ -アルキル」、「アルキル ($C_1 \sim 4$)」、及び「アルキル ($C \leq 4$)」という用語は、全て同義である。以下に記載される場合を除き、全ての炭素原子は、基又は化合物が、指定される数の炭素原子で当てはまるかを判定するために計数される。例えば、ジヘキシルアミノ基は、ジアルキルアミノ (C_{12}) 基の例であるが、ジアルキルアミノ (C_6) 基の例ではない。同様に、フェニルエチルは、アラルキル ($C = 8$) 基の例である。本明細書で定義される化学基又は化合物クラスのうちのいずれかが「置換」という用語によって修飾されるときに、水素原子を置き換える、部分内のいずれの炭素原子も計数されない。したがって、合計7つの炭素原子を有するメトキシヘキシルは、置換アルキル ($C_1 \sim 6$) の例である。別途指定されない限り、炭素原子限度のない請求項セットに列挙されるいずれの化学基又は化合物クラスも、12以下の炭素原子限度を有する。

10

【0096】

化合物又は化学基を修飾するために使用されるときに、「飽和」という用語は、以下に記載される場合を除き、化合物又は化学基が、炭素-炭素二重結合及び炭素-炭素三重結合を有さないことを意味する。この用語が、原子を修飾するために使用されるときに、これは、原子が二重又は三重結合の一部分でないことを意味する。飽和基の置換バージョンの場合、1つ以上の炭素酸素二重結合又は炭素窒素二重結合が存在し得る。このような結合が存在するときに、ケト-エノール互変異性又はイミン/エナミン互変異性の一部分として発生し得る炭素-炭素二重結合は排除されない。「飽和」という用語が、物質の溶液を修飾するために使用されるときに、これは、この物質がそれ以上、この溶液中に溶解することができないことを意味する。

20

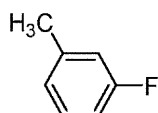
【0097】

「脂肪族」という用語は、このように修飾される化合物又は化学基が、非環状又は環状化合物又は基であるが、非芳香族化合物又は基であることを示す。脂肪族化合物/基内で、炭素原子は、直鎖、分枝鎖、又は非芳香族環（脂環式）で一緒に連結され得る。脂肪族化合物/基は、飽和であることができ、炭素-炭素単結合（アルカン/アルキル）によって連結されているか、又は不飽和であることができ、1つ以上の炭素-炭素二重結合（アルケン/アルケニル）又は1つ以上の炭素-炭素三重結合（アルキン/アルキニル）によって連結されている。

30

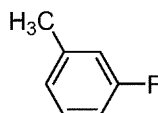
【0098】

「芳香族」という用語は、このように修飾される化合物又は化学基が、完全に共役した環状 π 系内の、 $4n+2$ 電子を有する平面不飽和原子環を有することを示す。芳香族化合物又は化学基は、単一の共鳴構造として描写され得るが、1つの共鳴構造の描写は、いずれかの他の共鳴構造も指すと解釈される。例えば、



40

とは、



を指すとも解釈される。

【0099】

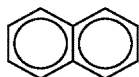
芳香族化合物はまた、円を使用して描写されて、完全に共役した環状 π 系内の電子の非

50

局在化性質を表し得、2つの非限定的なその例が、以下に示される：



及び



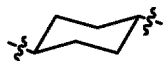
。

【0100】

「アルキル」という用語は、炭素原子を付着点として有し、直鎖又は分枝非環状構造を有し、炭素及び水素以外の原子を有さない一価飽和脂肪族基を指す。基 $-\text{CH}_3$ (Me)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Pr 又はプロピル)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (i-Pr、ⁱPr、又はイソプロピル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Bu)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (sec-ブチル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (イソブチル)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (tert-ブチル、t-ブチル、t-Bu、又は^tBu)、及び $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (ネオペンチル) は、アルキル基の非限定的な例である。「アルカンジイル」という用語は、1つ又は2つの飽和炭素原子を付着点として有し、直鎖又は分枝非環状構造を有し、炭素-炭素二重結合又は三重結合を有さず、炭素及び水素以外の原子を有さない二価飽和脂肪族基を指す。基 $-\text{CH}_2-$ (メチレン)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ は、アルカンジイル基の非限定的な例である。「アルキリデン」という用語は、二価基 $=\text{CRR}'$ であって、式中、R 及び R' が、独立して、水素又はアルキルである、二価基 $=\text{CRR}'$ を指す。アルキリデン基の非限定的な例としては、 $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、及び $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ が挙げられる。「アルカン」とは、式 $\text{H}\sim\text{R}$ を有する化合物のクラスであって、式中、R が、上記で定義されるようなアルキルである、化合物のクラスを指す。

【0101】

「シクロアルキル」という用語は、炭素原子を付着点として有し、当該炭素原子が、1つ以上の非芳香族環構造の一部分を形成する、一価飽和脂肪族基であって、炭素-炭素二重結合又は三重結合を有さず、炭素及び水素以外の原子を有さない、一価飽和脂肪族基を指す。非限定的な例としては、 $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (シクロプロピル)、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル (Cy) が挙げられる。本明細書で使用される場合、この用語は、非芳香族環構造の炭素原子に付着した (炭素数限度が許す) 1つ以上のアルキル基の存在を排除しない。「シクロアルカンジイル」という用語は、2つの炭素原子を付着点として有し、炭素-炭素二重結合又は三重結合を有さず、炭素及び水素以外の原子を有さない二価飽和脂肪族基を指す。基



は、シクロアルカンジイル基の非限定的な例である。「シクロアルカン」とは、式 $\text{H}\sim\text{R}$ を有する化合物のクラスであって、式中、R が、上記で定義されるようなシクロアルキルである、化合物のクラスを指す。

【0102】

「アルケニル」という用語は、炭素原子を付着点として有し、直鎖又は分枝非環状構造を有し、少なくとも1つの非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有さず、炭素及び水素以外の原子を有さない一価不飽和脂肪族基を指す。非限定的な例としては、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (ビニル)、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (アリル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、及び $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ が挙げられる。「アルケンジイル」という用語は、2つの炭素原子を付着点として有

し、直鎖又は分枝非環状構造を有し、少なくとも1つの非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有さず、炭素及び水素以外の原子を有さない二価不飽和脂肪族基を指す。基 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、及び $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ は、アルケンジイル基の非限定的な例である。アルケンジイル基は脂肪族であるが、両方の端で接続されると、この基は、芳香族構造の一部分を形成することが排除されないことに留意されたい。「アルケン」及び「オレフィン」という用語は、同義であり、式 $\text{H}\sim\text{R}$ を有する化合物のクラスであって、式中、 R が、上記で定義されるようなアルケニルである、化合物のクラスを指す。同様に、「末端アルケン」及び「 α -オレフィン」という用語は、同義であり、1つの炭素-炭素二重結合のみを有するアルケンであって、この結合が、分子の端におけるビニル基の一部分である、アルケン

10

【0103】

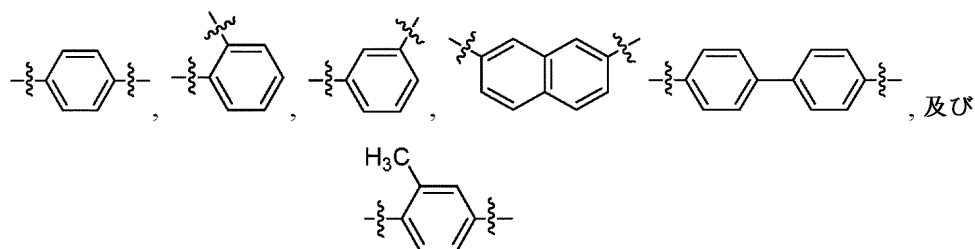
「アルキニル」という用語は、炭素原子を付着点として有し、直鎖又は分枝非環状構造を有し、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し、炭素及び水素以外の原子を有さない一価不飽和脂肪族基を指す。本明細書で使用される場合、アルキニルという用語は、1つ以上の非芳香族炭素-炭素二重結合の存在を排除しない。基 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 、及び $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ は、アルキニル基の非限定的な例である。「アルキン」とは、式 $\text{H}\sim\text{R}$ を有する化合物のクラスであって、式中、 R がアルキニルである、化合物のクラスを指す。

【0104】

「アリール」という用語は、芳香族炭素原子を付着点として有し、当該炭素原子が、1つ以上の芳香族環構造の一部分を形成し、1つ以上の芳香族環構造がそれぞれ、6つの環原子を有し、6つの環原子が全て、炭素である、一価不飽和芳香族基であって、炭素及び水素以外の原子からならない、一価不飽和芳香族基を指す。1つを超える環が存在する場合、環は、縮合環であってもよく、又は未縮合環であってもよい。未縮合環は、共有結合で接続されている。本明細書で使用される場合、アリールという用語は、第1の芳香族環又は存在するいずれかの追加の芳香族環に付着した（炭素数限度が許す）1つ以上のアルキル基の存在を排除しない。アリール基の非限定的な例としては、フェニル（Ph）、メチルフェニル、（ジメチル）フェニル、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$ （エチルフェニル）、ナフチル、及びビフェニルに由来する一価基（例えば、4-フェニルフェニル）が挙げられる。「アレレンジイル」という用語は、2つの芳香族炭素原子を付着点として有し、当該炭素原子が、1つ以上の6員芳香族環構造の一部分を形成し、1つ以上の6員芳香族環構造がそれぞれ、6つの環原子を有し、6つの環原子が全て、炭素である、二価芳香族基であって、炭素及び水素以外の原子からならない、二価芳香族基を指す。本明細書で使用される場合、アレレンジイルという用語は、第1の芳香族環又は存在するいずれかの追加の芳香族環に付着した（炭素数限度が許す）1つ以上のアルキル基の存在を排除しない。1つを超える環が存在する場合、環は、縮合環であってもよく、又は未縮合環であってもよい。未縮合環は、共有結合で接続されている。アレレンジイル基の非限定的な例には、

20

30



40

が挙げられる。

【0105】

「アレール」とは、式 $\text{H}\sim\text{R}$ を有する化合物のクラスであって、式中、 R が、上記で定義されるようなアリールである、化合物のクラスを指す。ベンゼン及びトルエンは、アレ

50

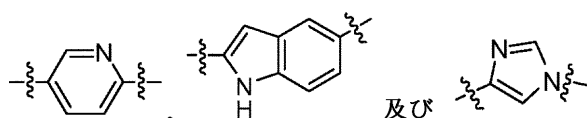
ーンの非限定的な例である。

【0106】

「アラルキル」という用語は、一価基－アルカンジイル－アリアルであって、アルカンジイル及びアリアルという用語がそれぞれ、上記で提供される定義と一致する様式で使

【0107】

「ヘテロアリアル」という用語は、芳香族炭素原子又は窒素原子を付着点として有し、当該炭素原子又は窒素原子が、1つ以上の芳香族環構造の一部分を形成し、1つ以上の芳香族環構造がそれぞれ、3つ～8つの環原子を有する、一価芳香族基であって、芳香族環構造の環原子のうちの少なくとも1つが、窒素、酸素、又は硫黄であり、ヘテロアリアル基が、炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素、及び芳香族硫黄以外の原子からならない、一価芳香族基を指す。1つを超える環が存在する場合、環は、縮合環であるが、ヘテロアリアルという用語は、1つ以上の環原子に付着した（炭素数限度が許す）1つ以上のアルキル又はアリアル基の存在を排除しない。ヘテロアリアル基の非限定的な例としては、ベンゾキサゾリル、ベンズイミダゾリル、フラニル、イミダゾリル（Im）、インドリル、インダゾリル、イソキサゾリル、メチルピリジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、フェニルピリジニル、ピリジニル（ピリジル）、ピロリル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリル、キナゾリル、キノキサリニル、トリアジニル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニル、及びトリアゾリルが挙げられる。「N－ヘテロアリアル」という用語は、窒素原子を付着点として有するヘテロアリアル基を指す。「ヘテロアレーン」とは、式H～Rを有する化合物のクラスであって、式中、Rがヘテロアリアルである、化合物のクラスを指す。ピリジン及びキノリンは、ヘテロアレーンの非限定的な例である。「ヘテロアレレンジイル」という用語は、2つの芳香族炭素原子、2つの芳香族窒素原子、又は1つの芳香族炭素原子及び1つの芳香族窒素原子を2つの付着点として有し、当該原子が、1つ以上の芳香族環構造の一部分を形成し、1つ以上の芳香族環構造がそれぞれ、3つ～8つの環原子を有する、二価芳香族基であって、芳香族環構造の環原子のうちの少なくとも1つが、窒素、酸素、又は硫黄であり、二価基が、炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素、及び芳香族硫黄以外の原子からならない、二価芳香族基を指す。1つを超える環が存在する場合、環は、縮合環であるが、ヘテロアレレンジイルという用語は、1つ以上の環原子に付着した（炭素数限度が許す）1つ以上のアルキル又はアリアル基の存在を排除しない。ヘテロアレレンジイル基の非限定的な例としては、



が挙げられる。

【0108】

「ヘテロアラルキル」という用語は、一価基－アルカンジイル－ヘテロアリアルであって、アルカンジイル及びヘテロアリアルという用語がそれぞれ、上記で提供される定義と一致する様式で使

【0109】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、炭素原子又は窒素原子を付着点として有し、当該炭素原子又は窒素原子が、1つ以上の非芳香族環構造の一部分を形成し、1つ以上の非芳香族環構造がそれぞれ、3つ～8つの環原子を有する、一価非芳香族基であって、非芳香族環構造の環原子のうちの少なくとも1つが、窒素、酸素、又は硫黄であり、ヘテロシクロアルキル基が、炭素、水素、窒素、酸素、及び硫黄以外の原子からならない、一価非芳香族基を指す。1つを超える環が存在する場合、環は、縮合環である。本明細書で使

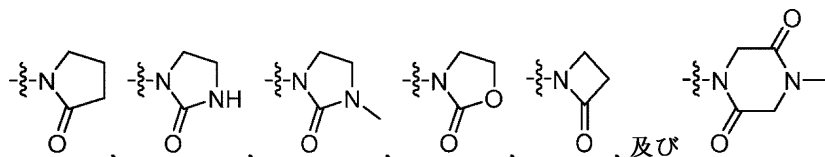
のアルキル基の存在を排除しない。また、この用語は、環又は環系内の1つ以上の二重結合の存在を排除せず、ただし、得られる基が、依然として非芳香族であることを条件とする。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としては、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、オキシラニル、及びオキセタニルが挙げられる。「N-ヘテロシクロアルキル」という用語は、窒素原子を付着点として有するヘテロシクロアルキル基を指す。N-ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としては、N-ピロリジニル及び



10

が挙げられる。「ヘテロシクロアルキル」という用語が、「置換」という修飾語とともに使用されるときに、1つ以上の水素原子は、独立して、各事例において、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 、若しくは $-S(O)_2NH_2$ によって置き換えられているか、又は2つ若しくは4つ以上の水素原子は、それぞれ、1つ若しくは2つのオキソ基で置き換えられている。例えば、以下の基

20



は、置換ヘテロシクロアルキル基（より具体的には、置換N-ヘテロシクロアルキル基）の非限定的な例である。

【0110】

「アシル」という用語は、基 $-C(O)R$ であって、式中、Rが、上記で定義されるような、水素、アルキル、シクロアルキル、又はアリールである、基 $-C(O)R$ を指す。基 $-CHO$ 、 $-C(O)CH_3$ （アセチル、Ac）、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH(CH_2)_2$ 、 $-C(O)C_6H_5$ 、及び $-C(O)C_6H_4CH_3$ は、アシル基の非限定的な例である。「チオアシル」は、基 $-C(O)R$ の酸素原子が、硫黄原子 $-C(S)R$ で置き換えられていることを除いて、類似の様式で定義される。「アルデヒド」という用語は、 $-CHO$ 基に付着した、上記で定義されるようなアルキル基に対応する。

30

【0111】

「アルコキシ」という用語は、基 $-OR$ であって、式中、Rが、上記で定義されるようなアルキルである、基 $-OR$ を指す。非限定的な例としては、 $-OCH_3$ （メトキシ）、 $-OCH_2CH_3$ （エトキシ）、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ （イソプロポキシ）、又は $-OC(CH_3)_3$ （tert-ブトキシ）が挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用されるときに、「シクロアルコキシ」、「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「アリールオキシ」、「アラルコキシ」、「ヘテロアリールオキシ」、「ヘテロシクロアルコキシ」、及び「アシルオキシ」という用語は、 $-OR$ として定義される基であって、式中、Rが、それぞれ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、及びアシルである、基を指す。「アルキルチオ」及び「アシルチオ」という用語は、基 $-SR$ であって、式中、Rが、それぞれ、アルキル及びアシルである、基 $-SR$ を指す。「アルコール」という用語は、上記で定義されるようなアルカンであって、水素原子のうちの少なくとも1つが、ヒドロキシ基で置き換えられている、アルカンに対応する。「エーテル」という用語

40

50

は、上記で定義されるようなアルカンであって、水素原子のうちの少なくとも1つが、アルコキシ基で置き換えられている、アルカンに対応する。

【0112】

「アルキルアミノ」という用語は、基-NHRであって、式中、Rが、上記で定義されるようなアルキルである、基-NHRを指す。非限定的な例としては、 -NHCH_3 及び $\text{-NHCH}_2\text{CH}_3$ が挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用されるときに、「シクロアルキルアミノ」という用語は、 -NHR として定義される基であって、式中、Rが、シクロアルキルである、基を指す。「ジアルキルアミノ」という用語は、基-NRR'であって、式中、R及びR'が、同じ又は異なるアルキル基であることができる、基-NRR'を指す。ジアルキルアミノ基の非限定的な例としては、 $\text{-N(CH}_3)_2$ 及び $\text{-N(CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ が挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用されるときに、「アミド」(アシルアミノ)という用語は、基-NHRであって、式中、Rが、上記で定義されるようなアシルである、基-NHRを指す。アミド基の非限定的な例は、 -NHC(O)CH_3 である。

10

【0113】

「ヘテロシクロアルキル」という用語を除いて、化学基が「置換」という修飾語とともに使用されるときに、基の1つ以上の水素原子は、独立して、各事例において、 -OH 、 -F 、 -Cl 、 -Br 、 -I 、 -NH_2 、 -NO_2 、 $\text{-CO}_2\text{H}$ 、 $\text{-CO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{-CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 -CN 、 -SH 、 -OCH_3 、 $\text{-OCH}_2\text{CH}_3$ 、 -C(O)CH_3 、 -NHCH_3 、 $\text{-NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{-N(CH}_3)_2$ 、 -C(O)NH_2 、 -C(O)NHCH_3 、 $\text{-C(O)N(CH}_3)_2$ 、 -OC(O)CH_3 、 -NHC(O)CH_3 、 $\text{-S(O)}_2\text{OH}$ 、又は $\text{-S(O)}_2\text{NH}_2$ によって置き換えられている。例えば、以下の基、 $\text{-CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{-CH}_2\text{Cl}$ 、 -CF_3 、 $\text{-CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{-CH}_2\text{C(O)OH}$ 、 $\text{-CH}_2\text{C(O)OCH}_3$ 、 $\text{-CH}_2\text{C(O)NH}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{C(O)CH}_3$ 、 $\text{-CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{-CH}_2\text{OC(O)CH}_3$ 、 $\text{-CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{N(CH}_3)_2$ 、及び $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ は、置換アルキル基の非限定的な例である。「ヒドロキシアアルキル」という用語は、置換アルキルのサブセットであって、1つ以上の水素原子が、炭素、水素、及び酸素以外の他の原子が存在しないように、ヒドロキシ(すなわち、 -OH)基で置き換えられている、置換アルキルのサブセットである。基 $\text{-CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 -CH(OH)CHOH 、 $\text{-CH}_2\text{CH(OH)CH}_3$ 、及び $\text{-CH(OH)CH}_2\text{OH}$ は、ヒドロキシアアルキル基の非限定的な例である。「モノヒドロキシアアルキル」という用語は、置換アルキルのサブセットであって、1つの水素原子が、炭素、水素、及び1つの酸素以外の他の原子が存在しないように、ヒドロキシ(すなわち、 -OH)基で置き換えられている、置換アルキルのサブセットである。基 $\text{-CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、及び $\text{-CH}_2\text{CH(OH)CH}_3$ は、モノヒドロキシアアルキル基の非限定的な例である。「フルオロアルキル」という用語は、置換アルキルのサブセットであって、1つ以上の水素原子が、炭素、水素、及びフッ素以外の他の原子が存在しないように、フルオロで置き換えられている、置換アルキルのサブセットである。基 $\text{-CH}_2\text{F}$ 、 -CHF_2 、及び -CF_3 は、フルオロアルキル基の非限定的な例である。「モノフルオロアルキル」という用語は、置換アルキルのサブセットであって、1つの水素原子が、炭素、水素、及び1つのフッ素以外の他の原子が存在しないように、フルオロで置き換えられている、置換アルキルのサブセットである。基 $\text{-CH}_2\text{F}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、及び $\text{-CH}_2\text{CH(F)CH}_3$ は、モノフルオロアルキル基の非限定的な例である。「アミノアルキル」という用語は、置換アルキルのサブセットであって、1つ以上の水素原子が、炭素、水素、及び窒素以外の他の原子が存在しないように、アミノ(すなわち、 -NH_2)基で置き換えられている、置換アルキルのサブセットである。基 $\text{-CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{-CH(NH}_2)\text{CH}_3$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH(NH}_2)\text{CH}_3$ 、及び $\text{-CH(NH}_2)\text{CH}_2\text{NH}_2$ は、アミノアルキル基の非限定的な例である。「モノアミノアルキル」という用語は、置換アルキルのサブセットであって、1つの水素原子が、炭素、水素、及び1つの窒素以外の他の原子が存在しないように、アミノ(すなわち、 -NH_2)基で置き換え

20

30

40

50

られている、置換アルキルのサブセットである。基 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、及び $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ は、モノアミノアルキル基の非限定的な例である。置換アラルキルの非限定的な例は、(3-クロロフェニル)-メチル、及び2-クロロ-2-フェニル-エト-1-イルである。基 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ (カルボキシル)、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ (メチルカルボキシル)、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ (カルバモイル)、及び $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ は、置換アシル基の非限定的な例である。基 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 及び $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ は、置換アミド基の非限定的な例である。

【0114】

化学基が、「極性置換」という修飾語とともに使用されるときに、基の1つ以上の水素原子は、独立して、各事例において、以下の極性置換基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、又は $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ のうちの1つによって置き換えられており、ただし、全ての水素が、このように置換されているわけではないことを条件とする。

【0115】

化学基が、「単極性置換」という修飾語とともに使用されるときに、基の1つのみの水素原子は、以下の極性置換基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、又は $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ のうちの1つによって置換されている。単極性置換アルキル基の非限定的な例としては、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、及び $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ が挙げられる。

【0116】

本明細書で使用される略語のうちのいくつかは、以下のとおりである。Acは、アセチル基($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$)を示す；Bocとは、tert-ブチルオキシカルボニルを指す；COX-2、シクロオキシゲナーゼ-2；cYPGとは、シクロペンテノンプロスタグランジンを指す；DBDMHとは、1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントインを指す；DIBAL-Hは、ジイソブチルアルミニウムヒドリドである；DMAPとは、4-ジメチルアミノピリジンを示す；DMFは、ジメチルホルムアミドである；DMSOは、ジメチルスルホキシドである；EDCとは、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドを指す；Et₂O、ジエチルエーテル；HO-1は、誘導型ヘムオキシゲナーゼIFN γ を表すか、又はIFN- γ は、インターフェロン γ を表す；IL-1 β は、インターロイキン-1 β を表す；iNOSは、誘導型一酸化窒素シンターゼを表す；NCSとは、N-クロロスクシンイミドを指す；NMOとは、N-メチルモルホリンN-オキシドを指す；NOは、一酸化窒素を表す；Pyは、ピリジンを表す；T3Pとは、プロピルホスホン酸無水物を指す；TFAは、トリフルオロ酢酸である；THFは、テトラヒドロフランである；TNF α 又はTNF- α 、腫瘍壊死因子- α ；TPAPは、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウムである；Tsは、トシルを表す；TsOH又はp-TsOHは、p-トルエンスルホン酸である。

【0117】

特許請求の範囲及び／又は本明細書で「含む(comprising)」という用語と併せて使用されるときに、「a」又は「an」という単語の使用は、「1つ」を意味し得るが、これはまた、「1つ以上」、「少なくとも1つ」、及び「1つ又は1つを超える」の意味と一致する。

【0118】

本出願全体にわたって、「約」という用語は、値が、この値を判定するために使用され

るデバイス若しくは方法についての誤差の内在性変動、又は研究対象若しくは患者間に存在する変動を含むことを示すために使用される。

【0119】

（活性化合物、活性物質、活性剤、医薬薬剤、薬剤、生物学的活性分子、又は治療化合物とも称される）「活性成分」（A I）又は活性医薬成分（A P I）は、生物学的に活性である、医薬薬物中の成分である。

【0120】

「含む（comprise）」、「有する（have）」、及び「含む（include）」という用語は、開放型連結動詞である。これらの動詞の1つ以上のうちのいずれかの形態又は時制、例えば、「含む（comprises）」、「含む（comprising）」、「有する（has）」、「有する（having）」、「含む（includes）」、及び「含む（including）」もまた、開放型である。例えば、1つ以上のステップを「含む（comprises）」、「有する（has）」、又は「含む（includes）」いずれかの方法は、これらの1つ以上のステップのみを有することに限定されず、他の列挙されないステップも網羅する。

【0121】

「有効な」という用語が、本明細書及び／又は特許請求の範囲で使用される場合、この用語は、所望の、期待される、又は意図されている結果を達成するのに適切であることを意味する。患者又は対象を化合物で治療する文脈で使用されるときに、「有効量」、「治療有効量」、又は「薬学的に有効な量」とは、患者又は対象に投与されたときに、以下に定義されるような疾患のこのような治療又は予防をもたらすのに十分である、化合物の量を意味する。

【0122】

「賦形剤」は、薬品、医薬組成物、製剤、又は薬物送達系の活性成分と一緒に製剤化される、薬学的に許容される物質である。賦形剤は、例えば、組成物を安定化するために、組成物を増量するために（したがって、この目的で使用されるときに、しばしば「増量剤」、「充填剤」、又は「希釈剤」と称される）、又は治療的増強を最終剤形中の活性成分に付与するために、例えば、薬物吸収を容易にする、粘度を低減する、若しくは溶解性を増強するために使用され得る。賦形剤は、抗接着剤、結合剤、コーティング剤、着色剤、崩壊剤、香料、流動促進剤、滑沢剤、保存剤、吸着剤、甘味剤、及びビヒクルの薬学的に許容されるバージョンを含む。活性成分を輸送するための媒体として機能する主な賦形剤は、通常、ビヒクルと称される。賦形剤はまた、インビトロ安定性、例えば、変性又は凝集の防止を、予想される貯蔵寿命にわたって支援することに加えて、製造プロセスにおいて、例えば、活性物質の取り扱いを、例えば、粉末流動性又は非固着特性を容易にすることによって支援するために使用され得る。賦形剤の適合性は、典型的には、投与経路、剤形、活性成分、及び他の因子に依存して変動する。

【0123】

化合物の修飾語として使用されるときに、「水和物」という用語は、化合物が、例えば、化合物の固体形態で、各化合物分子と会合した1つ未満（例えば、半水和物）、1つ（例えば、一水和物）、又は1つを超える（例えば、二水和物）の水分子を有することを意味する。

【0124】

本明細書で使用される場合、「IC₅₀」という用語は、得られる最大応答の50%である阻害用量を指す。この定量的尺度は、所与の生物学的、生化学的、又は化学的プロセス（又はプロセスの構成要素、すなわち、酵素、細胞、細胞受容体、又は微生物）を半分に阻害するために必要とされる、特定の薬物又は他の物質（阻害剤）の量を示す。

【0125】

第1の化合物の「異性体」は、別個の化合物であって、各分子が、第1の化合物と同じ構成原子を含有するが、三次元でのこれらの原子の構成が異なる、化合物である。

【0126】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される場合、「患者」又は「対象」という用語は、生存哺乳類生物、例えば、ヒト、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、又はそれらのトランスジェニック種を指す。ある実施形態では、患者又は対象は、霊長類である。ヒト患者の非限定的な例は、成人、若年者、乳児、及び胎児である。

【0127】

本明細書で全般的に使用される場合、「薬学的に許容される」とは、合理的な利益／リスク比に応じて、過剰毒性、刺激、アレルギー応答、又は他の問題若しくは合併症がなく、ヒト及び動物の組織、臓器、及び／又は体液と接触して使用されるのに、健全な医学的判断の範囲内で好適である、化合物、材料、組成物、及び／又は剤形を指す。

【0128】

「薬学的に許容される塩」とは、本明細書に開示される化合物の塩であって、上記で定義されるように薬学的に許容され、所望の薬理学的活性を有する、塩を意味する。このような塩は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、及びリン酸などで形成された酸付加塩；又は、有機酸、例えば、1, 2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、3-フェニルプロピオン酸、4, 4'-メチレンビス(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、4-メチルピシクロ[2.2.2]オクト-2-エン-1-カルボン酸、酢酸、脂肪族モノ及びジカルボン酸、脂肪族硫酸、芳香族硫酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクロペンタンプロピオン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヘプタン酸、ヘキサノ酸、ヒドロキシナフトエ酸、乳酸、ラウリル硫酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、o-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、シュウ酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、フェニル置換アルカン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、ビルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、三級ブチル酢酸、及びトリメチル酢酸などで形成された酸付加塩を含む。薬学的に許容される塩はまた、塩基付加塩を含み、塩基付加塩は、存在する酸性プロトンが無機又は有機塩基と反応することが可能であるときに、形成され得る。許容される無機塩基は、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウム、及び水酸化カルシウムを含む。許容される有機塩基は、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、及びN-メチルグルカミンなどを含む。本発明のいずれかの塩の一部を形成する特定のアニオン又はカチオンは、塩全体が薬理学的に許容される限り、重要でないことを認識されたい。薬学的に許容される塩の更なる例、並びにそれらの調製及び使用方法は、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)に提示されている。

【0129】

「薬学的に許容される担体」、「薬物担体」、又は単純に「担体」は、化学薬剤の担持、送達、及び／又は輸送に関与する活性成分薬品と一緒に製剤化される、薬学的に許容される物質である。薬物担体は、薬物の送達及び有効性を改善するために使用され得、例えば、薬物バイオアベイラビリティを調節し、薬物代謝を減少させ、かつ／又は薬物毒性を低減するための制御放出技術を含む。いくつかの薬物担体は、具体的な標的部位への薬物送達の有効性を増加させ得る。担体の例としては、リポソーム、（例えば、ポリ（乳酸-ε-グリコール）酸から作製される）ミクロスフェア、アルブミンミクロスフェア、合成ポリマー、ナノファイバー、タンパク質-DNA複合体、タンパク質コンジュゲート、赤血球、ピロソーム、及びデンドリマーが挙げられる。

【0130】

（医薬品、医薬調製物、医薬組成物、医薬製剤、医薬製品、薬用製品、医薬、薬品、薬、又は単純に、薬物、薬剤、若しくは調製物とも称される）「医薬薬物」は、疾患を診断、治癒、治療、又は予防するために使用される組成物であり、組成物は、（上記で定義さ

10

20

30

40

50

れる) 活性医薬成分 (API) を含み、任意選択で、(上記で定義される) 賦形剤とも称される1つ以上の不活性成分を含有する。

【0131】

「予防」又は「予防すること」は、(1) 対象若しくは患者の疾患の発病を阻害することであって、対象若しくは患者が、疾患のリスク及び／若しくは素因があり得るが、疾患の病態若しくは総体症状のうちのいずれか若しくは全てを、依然として経験していない若しくは呈さない、阻害すること、並びに／又は(2) 対象若しくは患者の疾患の病態若しくは総体症状の発病を遅延させることであって、対象若しくは患者が、疾患のリスク及び／若しくは素因があり得るが、疾患の病態若しくは総体症状のうちのいずれか若しくは全てを、依然として経験していない若しくは呈さない、遅延させることを含む。

10

【0132】

「プロドラッグ」とは、インビボで代謝的に、本発明の活性医薬成分に変換可能な化合物を意味する。プロドラッグ自体は、活性を、このプロドラッグ形態で有してもよく又は有さなくてもよい。例えば、ヒドロキシ基を含む化合物は、エステルとして投与され得、エステルは、加水分解によってインビボで、ヒドロキシ化合物に変換される。インビボでヒドロキシ化合物に変換され得る好適なエステルの非限定的な例としては、アセテート、シトレート、ラクテート、ホスフェート、タータレート、マロネート、オキサレート、サリチレート、プロピオネート、スクシネート、フマレート、マレエート、メチレンビス-β-ヒドロキシナフトエート、ゲンチセート、イセチオネート、ジ-*p*-トルオイルタータレート、メタンスルホネート、エタンスルホネート、ベンゼンスルホネート、*p*-トル

20

【0133】

「立体異性体」又は「光学異性体」は、所与の化合物の異性体であって、同じ原子が、同じ他の原子に結合しているが、三次元でのこれらの原子の構成が異なる、異性体である。エナンチオマーは、所与の化合物の立体異性体であって、左手及び右手のように、互いの鏡像である、立体異性体である。「ジアステレオマー」は、所与の化合物の立体異性体であって、エナンチオマーでない、立体異性体である。キラル分子は、立体中心又は不斉中心とも称されるキラル中心を含有し、キラル中心は、基を有する分子内のいずれかの点であるが、必ずしも原子でなく、これにより、いずれかの2つの基の相互交換が立体異性体をもたらす。有機化合物中で、キラル中心は、典型的には、炭素、リン、又は硫黄原子であるが、他の原子が、有機及び無機化合物中で、立体中心であることも可能である。分子は、複数の立体中心を有することができ、多くの立体異性体をこれに与える。立体異性体が四面体不斉中心(例えば、四面体炭素)に起因する化合物中で、仮説上可能な立体異性体の総数は、 2^n を超えず、式中、 n は、四面体立体中心の数である。対称性を有する分子は、頻繁に、可能な最大数よりも少ない立体異性体を有する。エナンチオマーの50:50の混合物は、ラセミ混合物と称される。代替として、エナンチオマーの混合物は、エナンチオマー的に富化され得、このため、1つのエナンチオマーは、50%超の量で存在する。典型的には、エナンチオマー及び／又はジアステレオマーは、当該技術分野で既知の技法を使用して分解又は分離され得る。立体化学が定義されていないいずれかの立体中心又はキラリティ軸についてのそれ、この立体中心又はキラリティ軸は、立体中心又はキラリティ軸のR形態で、S形態で、又はラセミ及び非ラセミ混合物を含む、R及びS形態の混合物として存在することができることが企図される。本明細書で使用される場合、「他の立体異性体を実質的に含まない」という語句は、組成物が、15%以下、より好ましくは、10%以下、更により好ましくは、5%以下、又は最も好ましくは、1%以下の別の立体異性体を含有することを意味する。

30

40

【0134】

「治療」若しくは「治療すること」は、(1) 疾患の病態若しくは総体症状を経験している若しくは呈する対象若しくは患者の疾患を阻害すること(例えば、病態及び／又は総

50

体症状の更なる発症を停止すること）、（２）疾患の病態若しくは総体症状を経験している若しくは呈する対象若しくは患者の疾患を寛解させること（例えば、病態及び／又は総体症状を逆転させること）、並びに／又は（３）疾患の病態若しくは総体症状を経験している若しくは呈する対象若しくは患者の疾患若しくはその症状のいずれかの測定可能な減少をもたらすことを含む。

【０１３５】

「単位用量」という用語は、化合物又は組成物の製剤であって、単一の治療有効用量の活性成分を患者に単回投与で提供するのに十分な様式で調製されるような、製剤を指す。使用され得るこのような単位用量製剤は、単一の錠剤、カプセル、若しくは他の経口製剤、又はシリンジ注入可能な液体を有する単一のバイアル若しくは他の注射製剤を含むが、これらに限定されない。

10

【０１３６】

上記の定義は、参照により本明細書に組み込まれるいずれかの参考文献におけるいずれの矛盾する定義にも取って代わる。しかしながら、ある用語が定義されるということは、定義されないいずれかの用語が不確定であることを示すとして考えられるべきでない。むしろ、使用される全ての用語は、本発明を、当業者が本発明の範囲を理解することができ本発明を実施することができるような用語で説明すると考えられる。

【実施例】

【０１３７】

VII. 実施例

20

実施例１：実験手順及び特徴付けデータ

A. 全般的な情報

別途示されない限り、市販の試薬を、受け取ったとおりに使用し、全ての反応を、窒素雰囲気下で実行した。全ての溶媒は、HPLC又はACSグレードであった。核磁気共鳴（NMR）スペクトルを、Varian Inova-400分光計において、400 MHz (^1H NMR)の動作周波数で記録した。化学シフト(δ)を、残渣溶媒に対してppmで得（通常、 ^1H NMRのためのクロロホルム δ 7.26 ppm）、カップリング定数(J)を、Hzで得る。多重度を、一重項についてs、二重項についてd、三重項についてt、四重項についてq、及び多重項についてmとして表にする。質量スペクトルを、Agilent 6120質量分析計において記録した。実施例１に概説される方法に従って、かつ参照により本明細書に組み込まれる、WO2009/129546、WO2012/125488、及びWO2014/040056に開示されている方法を含む、当業者に既知の方法に従って、本開示の化合物を調製し得る。

30

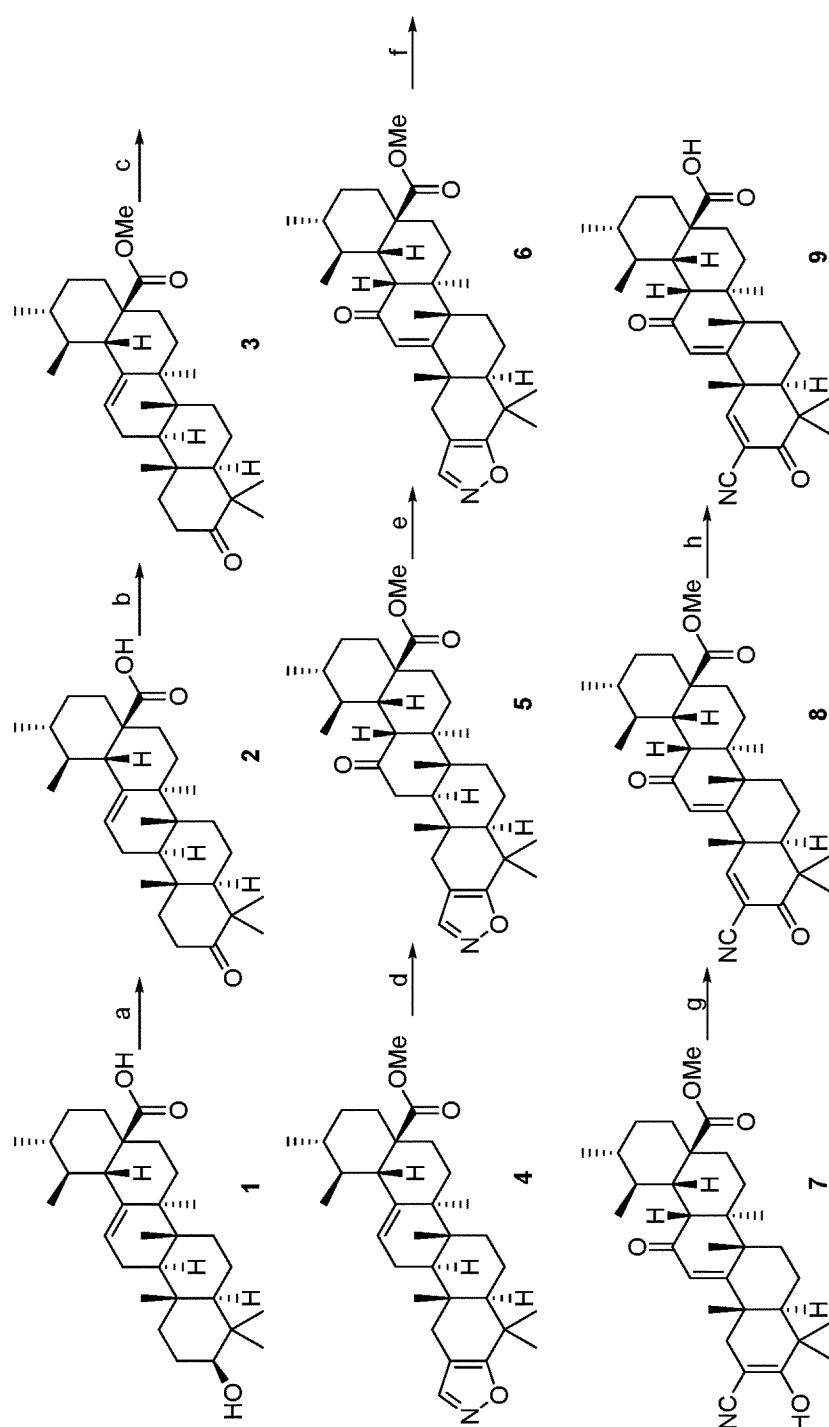
【０１３８】

B. 本開示の化合物への合成経路

スキーム１

40

50



10

20

30

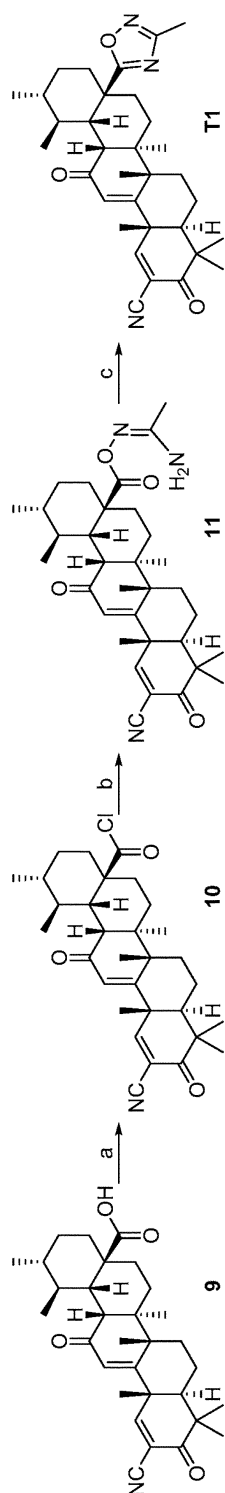
40

試薬及び条件：a) 4-メチルモルホリンN-オキシド、TPAP、4 ÅのMS、CH₂Cl₂、rt、定量的収率；b) ヘキサン中のTMSCHN₂、トルエン、MeOH、0℃～rt、72%；c) 1) HCO₂Et、NaOMe、MeOH、0℃～rt；2) 6MのHCl水溶液、EtOH、NH₂OH・HCl、55℃、75%；d) 30%のH₂O₂水溶液、ギ酸、rt、75%；e) PyH⁺Br₃⁻、MeCN、50℃、87%；f) NaOMe、MeOH、55℃、定量的収率；g) 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；ピリジン、60℃、86%；h) NaOAc、LiBr、DMAc、150℃、67%。

【0139】

スキーム2

50



試薬及び条件：a) オキサリルクロリド、DMF、 CH_2Cl_2 、 $0^\circ\text{C} \sim \text{rt}$ ；b) N'-ヒドロキシアセトイミドアミド、Et₃N、 CH_2Cl_2 、 $0^\circ\text{C} \sim \text{rt}$ 、42%；c) テトラブチルアンモニウムヒドロキシド水溶液、THF、rt、41%。

【0140】

スキーム3

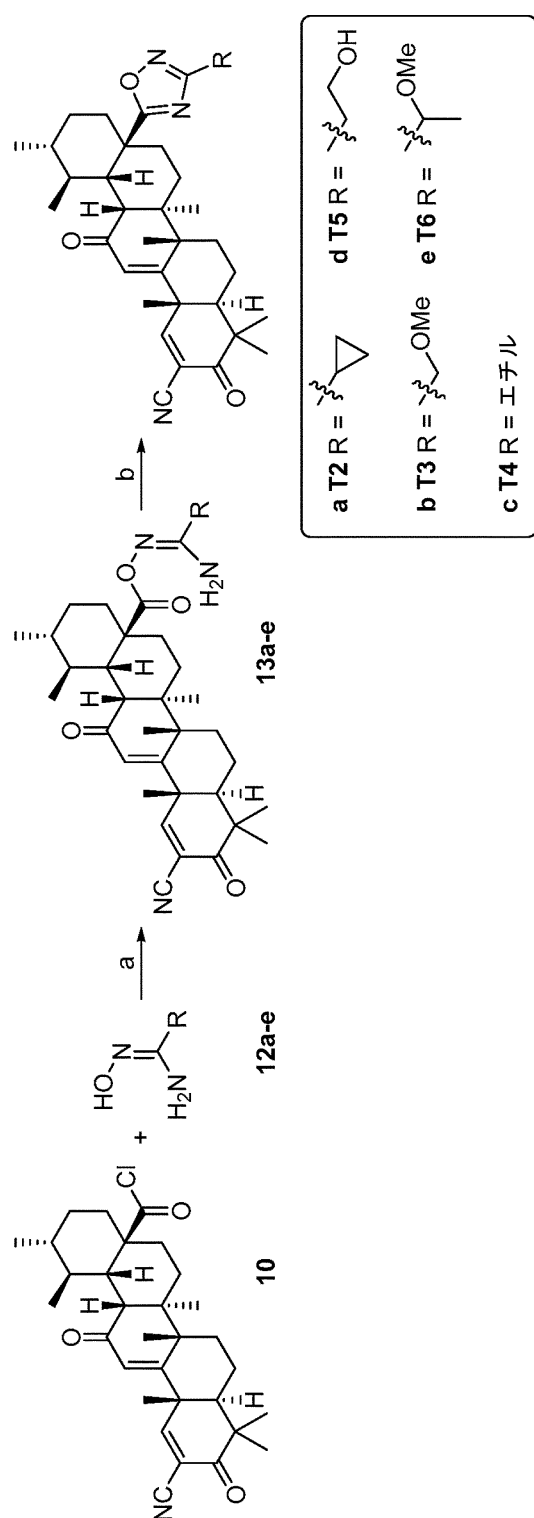
10

20

30

40

50



10

20

30

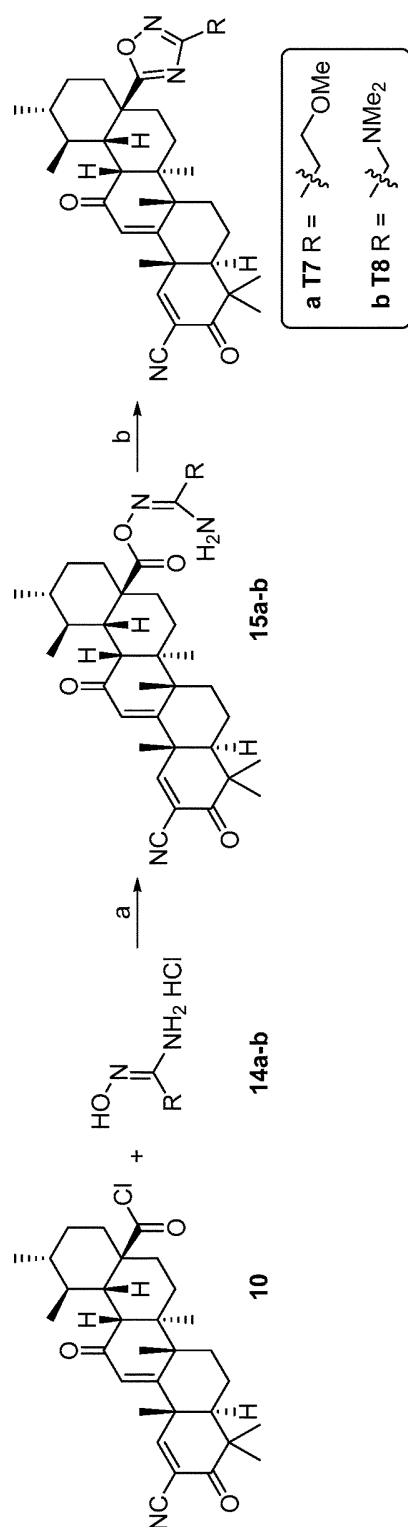
40

試薬及び条件：a) Et_3N 、 CH_2Cl_2 、 $0^\circ\text{C}\sim\text{rt}$ 、13aについて60%、13bについて72%、13cについて91%、13dについて62%、13eについて61%；b) テトラブチルアンモニウムヒドロキシド水溶液、THF、rt、T2について56%、T3について30%、T4について36%、T5について18%、T6について34%。

【0141】

スキーム4

50



試薬及び条件：a) Et_3N 、 CH_2Cl_2 、 $0^\circ\text{C} \sim \text{rt}$ 、**15a**について55%、**15b**について58%；b) テトラブチルアンモニウムヒドロキシド水溶液、THF、rt、**T7**について52%、**T8**について23%。

【0142】

スキーム5

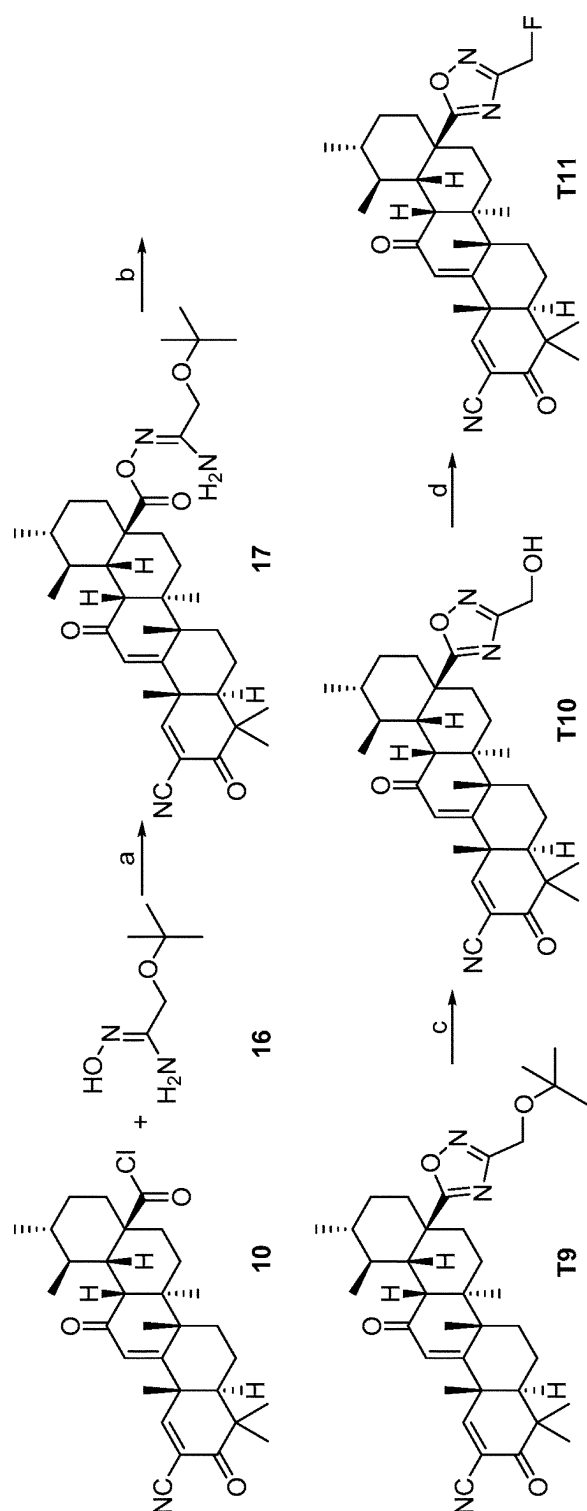
10

20

30

40

50



試薬及び条件：a) Et_3N 、 CH_2Cl_2 、 $0^\circ\text{C}\sim\text{rt}$ 、72%；b) テトラブチルアンモニウムヒドロキシド溶液、 MeOH 、 THF 、 rt 、70%；c) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 、 CH_2Cl_2 、 $0^\circ\text{C}\sim\text{rt}$ 、78%；d) ヒューニツヒ塩基、エチルジイソプロピルアミントリヒドロフルオリド、ペルフルオロ-1-ブタンスルホニルフルオリド、 MeCN 、 0°C 、40%。

【0143】

スキーム6

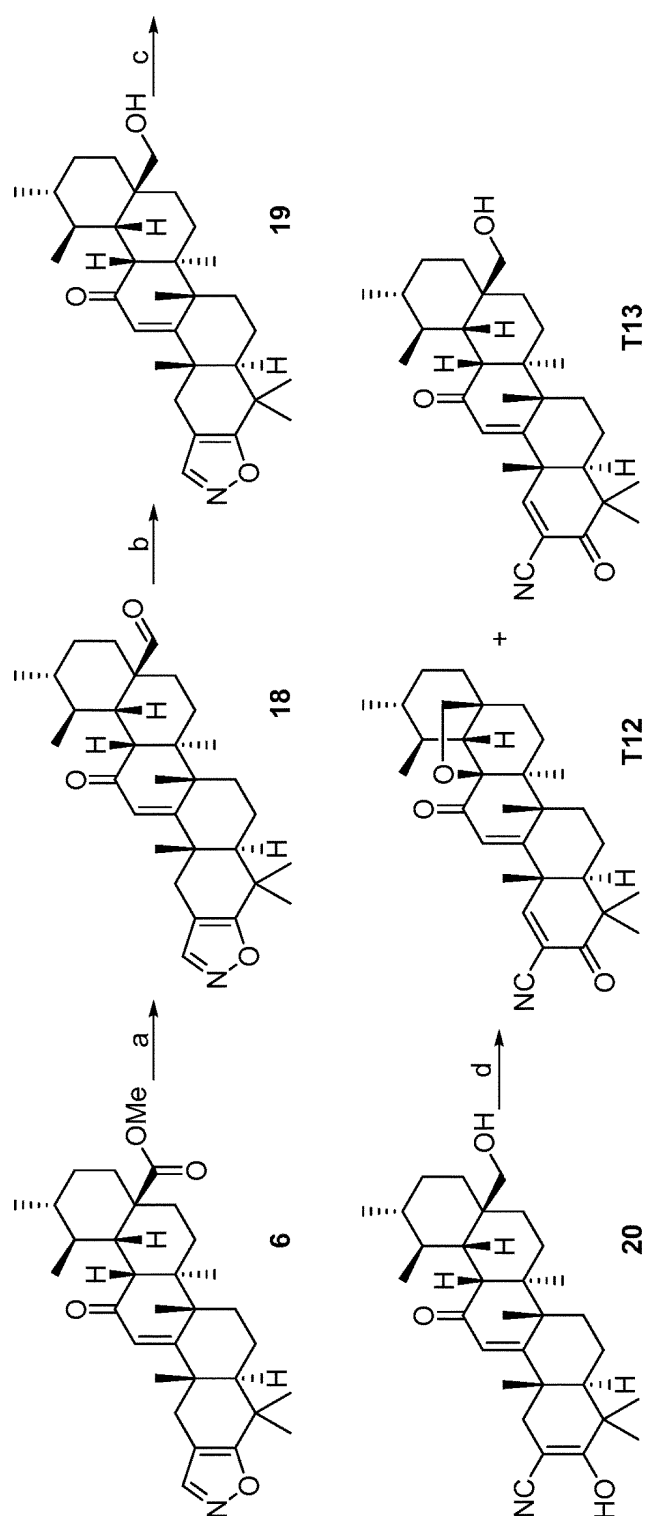
10

20

30

40

50



試薬及び条件：a) 1) DIBAL-H、THF、0°C ~ rt；2) 4-メチルモルホリンN-オキシド、TPAP、4 ÅのMS、CH₂Cl₂、rt、48%；b) NaBH₄、EtOH、0°C、87%；c) NaOMe、MeOH、55°C、87%；d) 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、0°C；ピリジン、60°C、T12について23%、T13について27%。

【0144】

スキーム7

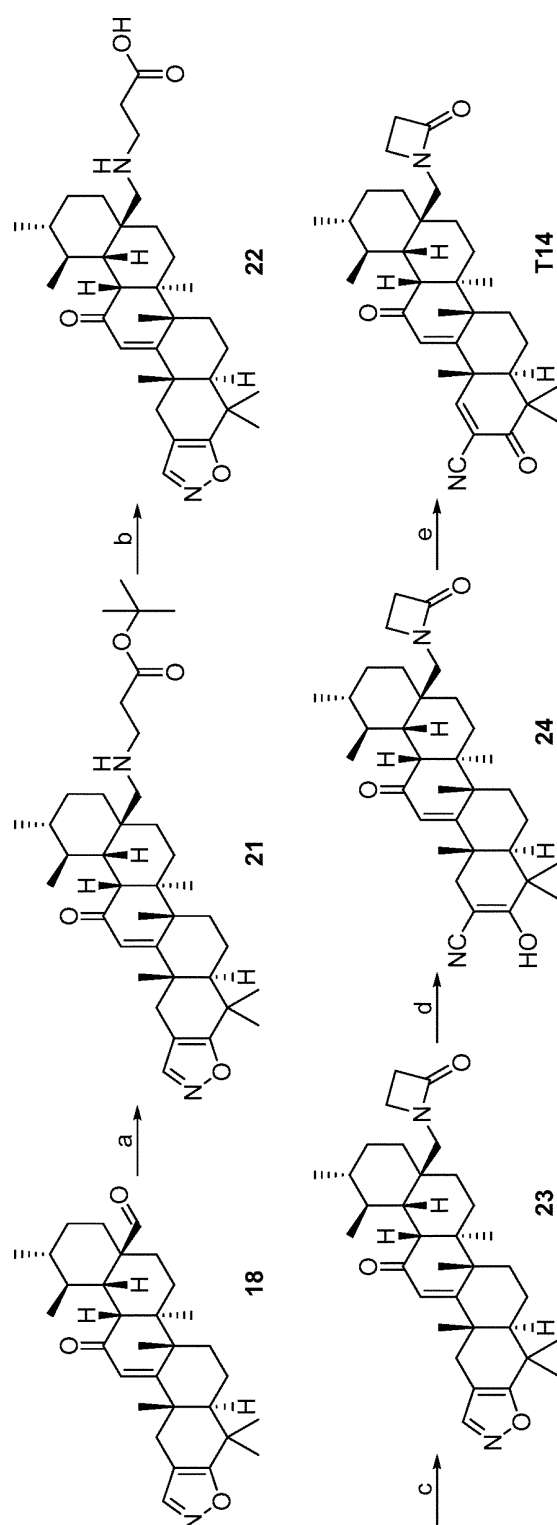
10

20

30

40

50



10

20

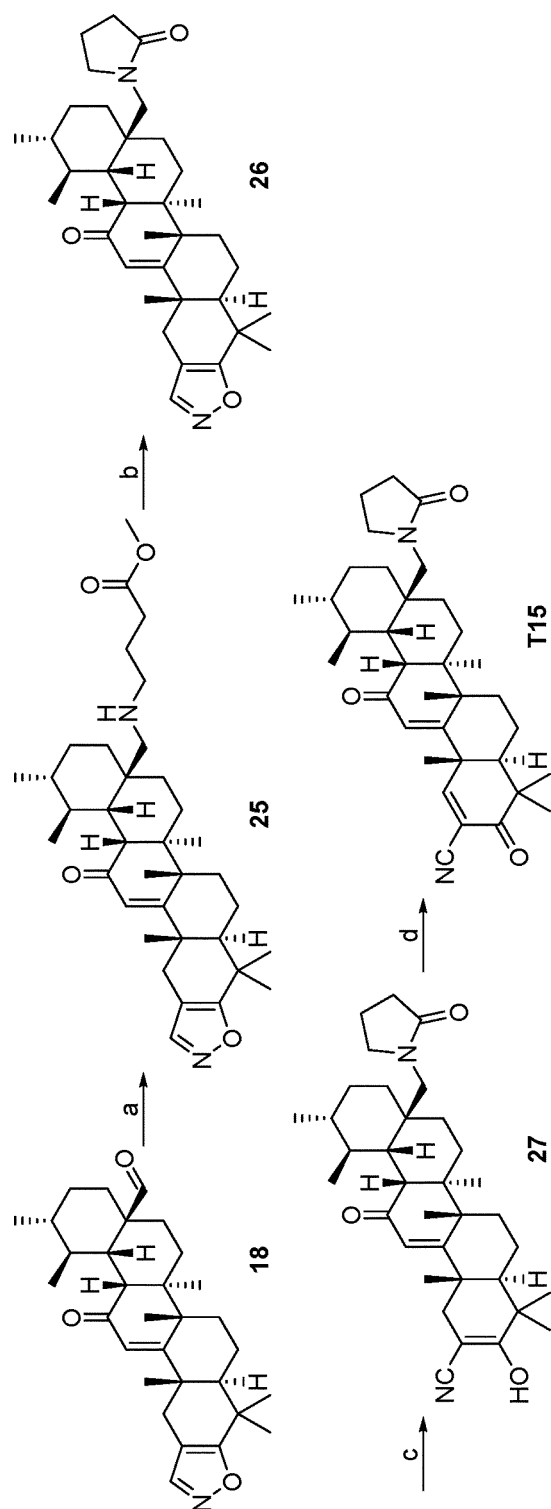
30

40

試薬及び条件：a) 1) *tert*-ブチル 3-アミノプロパノエートヒドロクロリド、 Et_3N 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、THF、rt；2) NaBH_4 、MeOH、rt、63%；b) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 、 CH_2Cl_2 、rt；c) POCl_3 、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 、0°C、21からの38%；d) NaOMe、MeOH、55°C、94%；e) 1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、0°C；ピリジン、60°C、56%。

【0145】
スキーム8

50



試薬及び条件：a) 1) メチル 4-アミノブタノエートヒドロクロリド、 Et_3N 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、THF、rt；2) NaBH_4 、MeOH、rt；b) トルエン、 140°C 、18からの57%；c) NaOMe 、MeOH、 55°C 、80%；d) 1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、 0°C ；ピリジン、 60°C 、54%。

【0146】
スキーム9

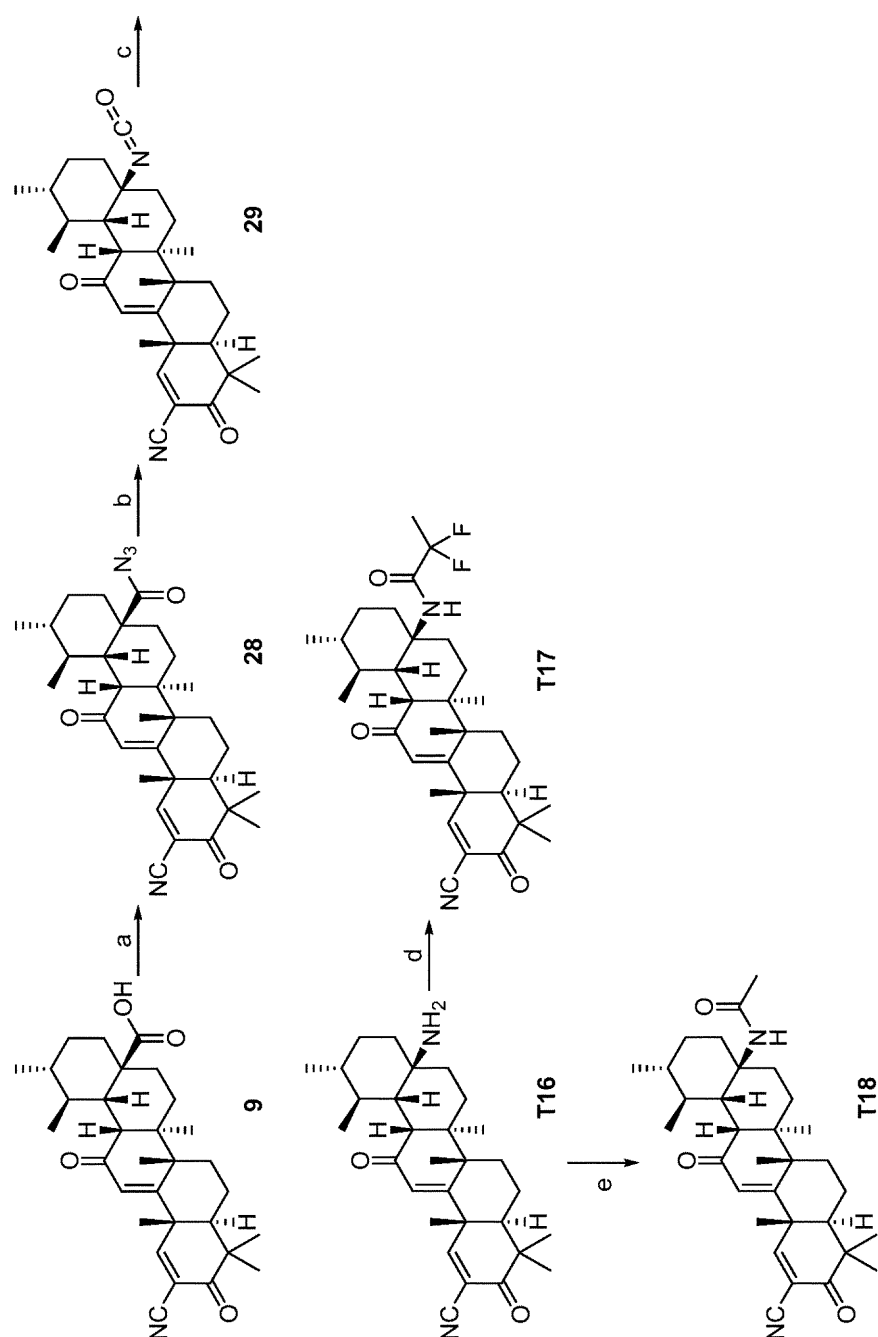
10

20

30

40

50



試薬及び条件：a) ジフェニルホスホリルアジド、 Et_3N 、トルエン、 $0^\circ\text{C} \sim \text{rt}$ 、87%；b) トルエン、 80°C ；c) HCl 、 MeCN 、 rt 、28からの61%；d) 2, 2-ジフルオロプロピオン酸、T3P、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 、 rt 、47%；e) AcCl 、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 、 0°C 、24%。

【0147】

スキーム10

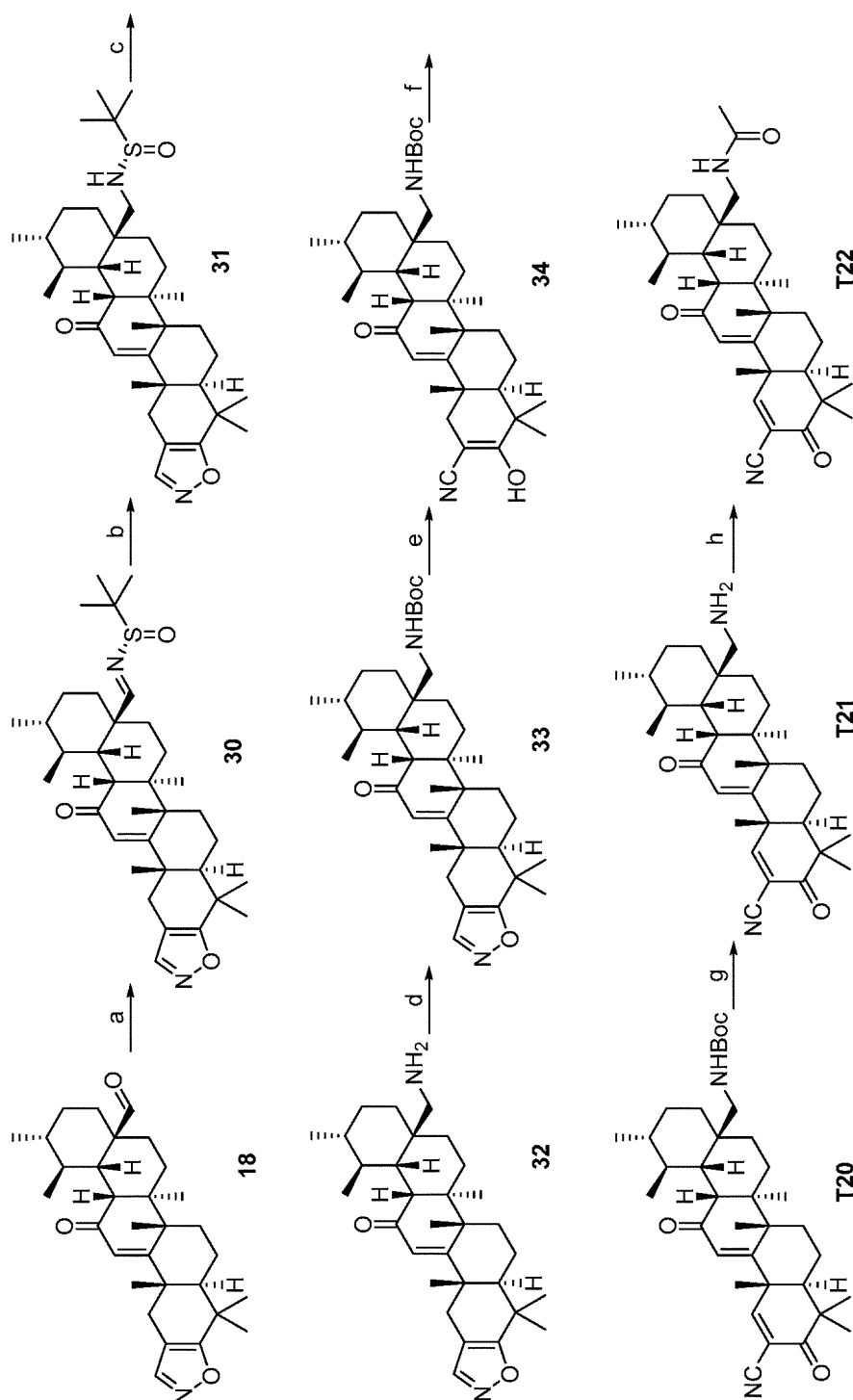
10

20

30

40

50



試薬及び条件：a) (S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド、 MgSO_4 、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ 、THF、還流、92%；b) NaBH_4 、MeOH、 0°C 、82%；c) 1,4-ジオキサン中の6MのHCl、 0°C 、75%；d) Boc_2O 、 NaHCO_3 、THF、 H_2O 、rt、43%；e) NaOMe 、MeOH、 55°C 、82%；f) 1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、 0°C ；ピリジン、 60°C 、97%；g) TFA、 CH_2Cl_2 、 0°C ； NaHCO_3 、EtOAc、 H_2O 、84%；h) Ac_2O 、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 、 0°C 、58%。

【0148】

スキーム11

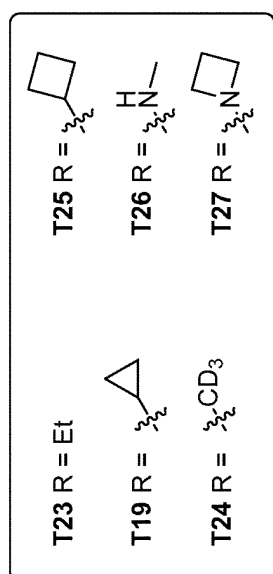
10

20

30

40

50

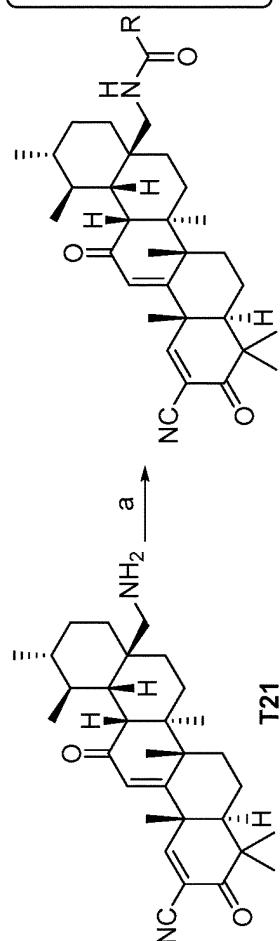


10

20

30

40

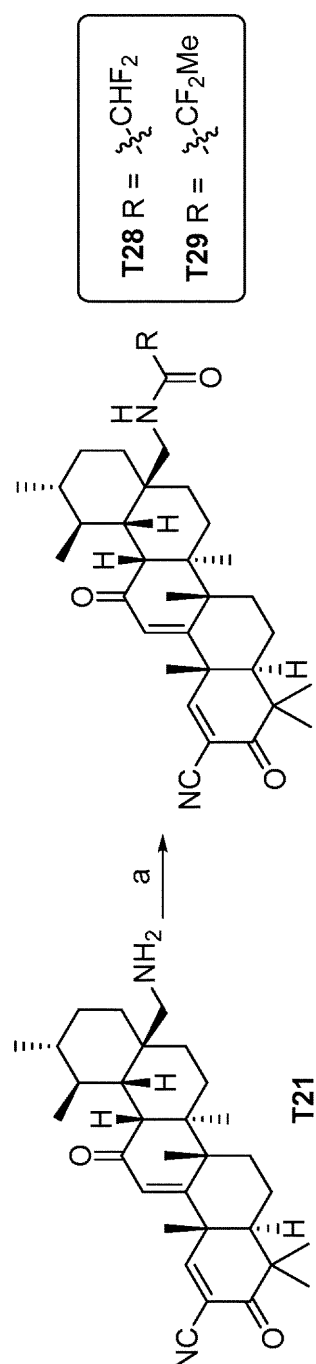


試薬及び条件：a) RCOCl 、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 、 0°C 、T23について48%、T19について44%、T24について53%、T25について56%、T26について25%、T27について48%。

【0149】

スキーム12

50



試薬及び条件：a) RCOOH 、 T_3P 、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 、 0°C 、T28について33%、T29について48%。

【0150】
スキーム13

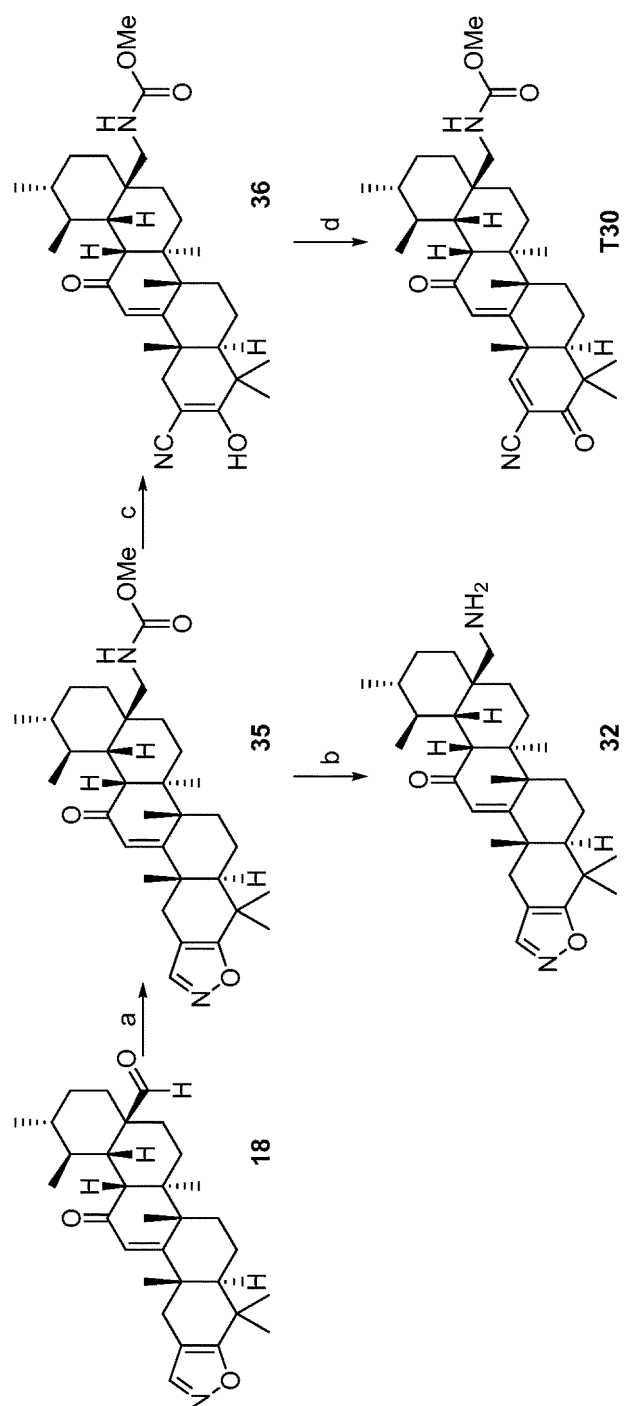
10

20

30

40

50



試薬及び条件：a) メチルカルバメート、tert-ブチルジメチルシラン、TFA、100℃、71%；b) 12MのHCl水溶液、酢酸、120℃、92%；c) NaOMe、MeOH、55℃、84%；d) 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；ピリジン、60℃、72%。

【0151】

スキーム14

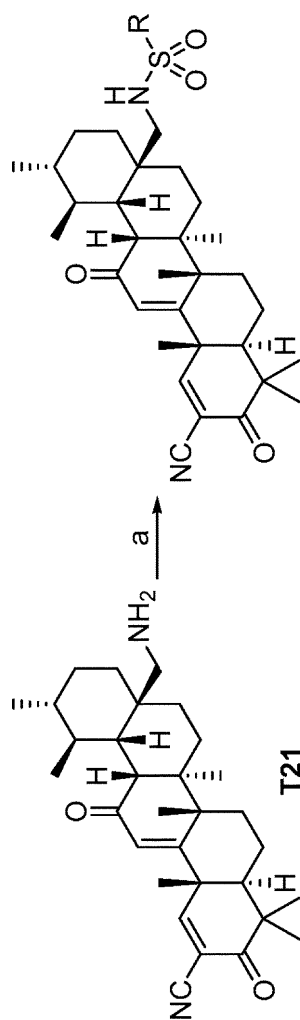
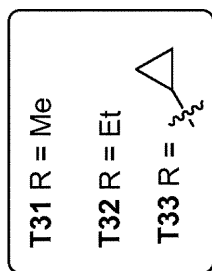
10

20

30

40

50



試薬及び条件：a) $\text{R SO}_2 \text{Cl}$ 、 $\text{Et}_3 \text{N}$ 、 $\text{CH}_2 \text{Cl}_2$ 、T31について52%、T32について46%、T33について20%。

【0152】

スキーム15

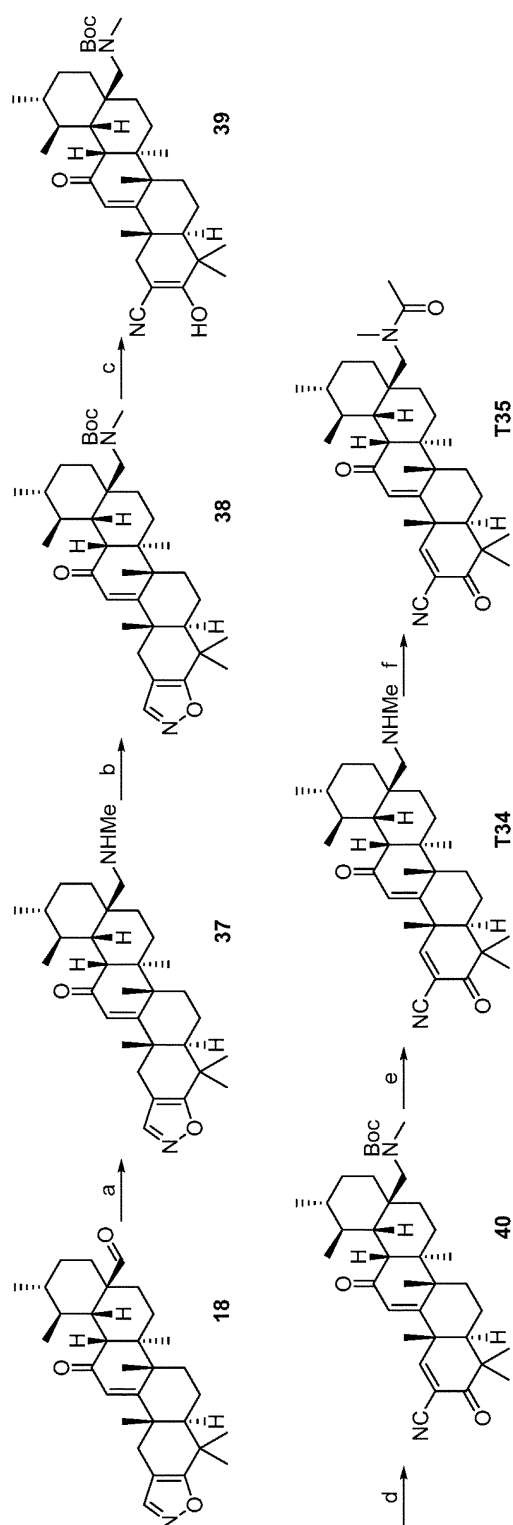
10

20

30

40

50



試薬及び条件：a) メチルアミン、THF、0℃～rt；AcOH、NaBH₃CN、MeOH、0℃～rt；b) Boc₂O、NaHCO₃、THF、H₂O、rt、18からの64%；c) NaOMe、MeOH、55℃、67%；d) 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；ピリジン、60℃、56%；e) TFA、CH₂Cl₂、0℃、86%；f) Ac₂O、Et₃N、CH₂Cl₂、0℃、41%。

【0153】

スキーム16

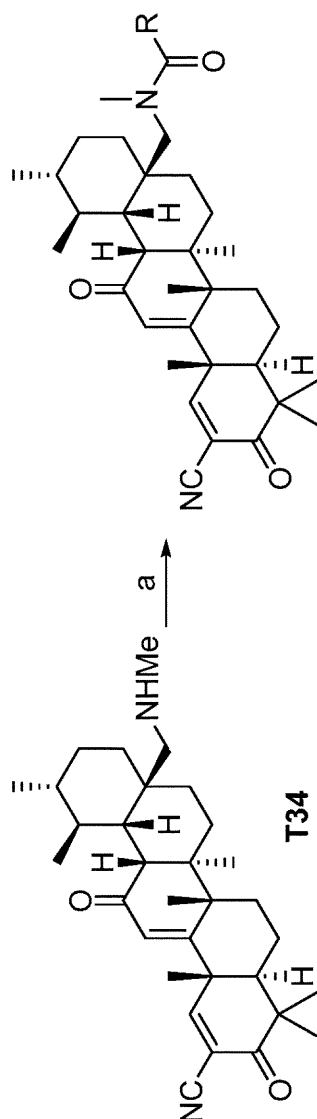
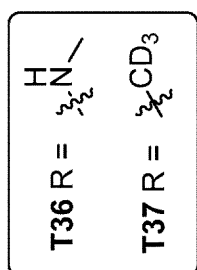
10

20

30

40

50



試薬及び条件：a) RCOCl、Et₃N、CH₂Cl₂、0℃、T36について38%、T37について38%。

【0154】

スキーム17

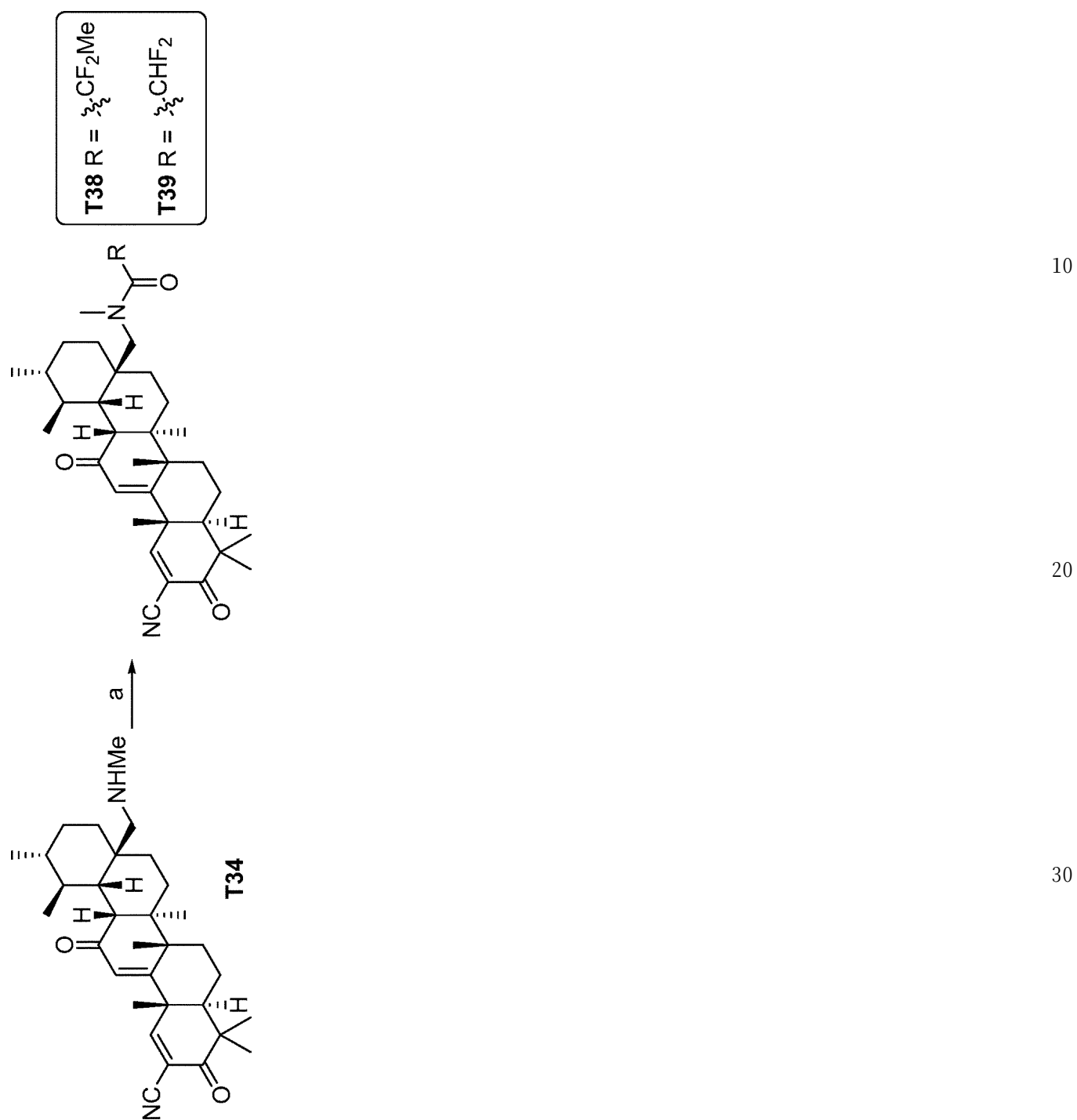
10

20

30

40

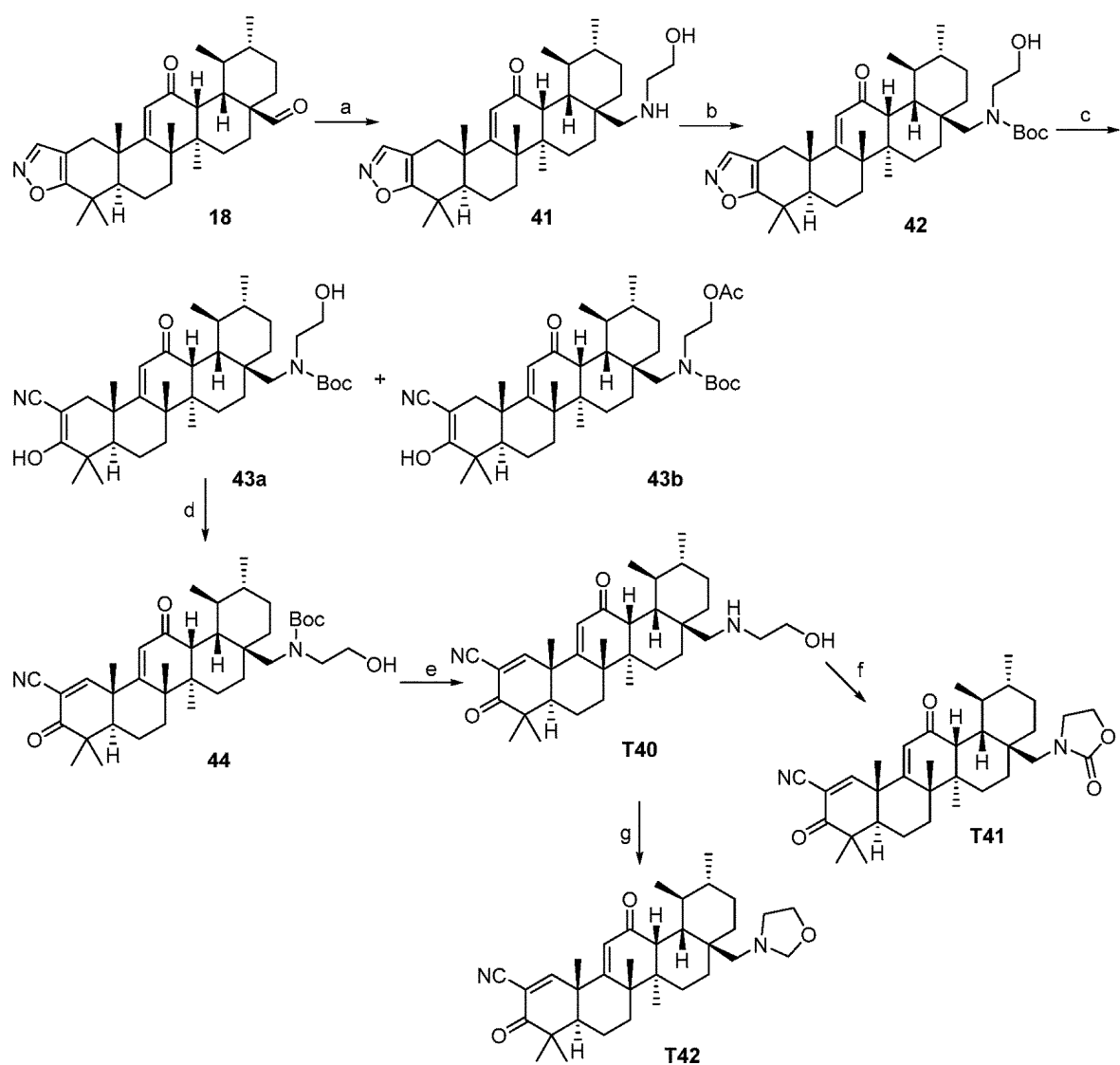
50



試薬及び条件：a) RCOOH 、 T_3P 、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 、 $0^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 、**T38** について 25%、**T39** について 20%。

【0155】

スキーム18



試薬及び条件：a) エタノールアミン、AcOH、THF、rt；NaBH₃CN、MeOH、rt、91%；b) Boc₂O、Et₃N、CH₂Cl₂、rt、81%；c) K₂CO₃、MeOH、rt、43aについて61%、43bについて30%；d) 1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；ピリジン、55℃、51%；e) TFA、CH₂Cl₂、rt、77%；f) CDI、CH₂Cl₂、rt、34%；g) (HCHO)_n、THF、75℃、8%。

【0156】

スキーム19

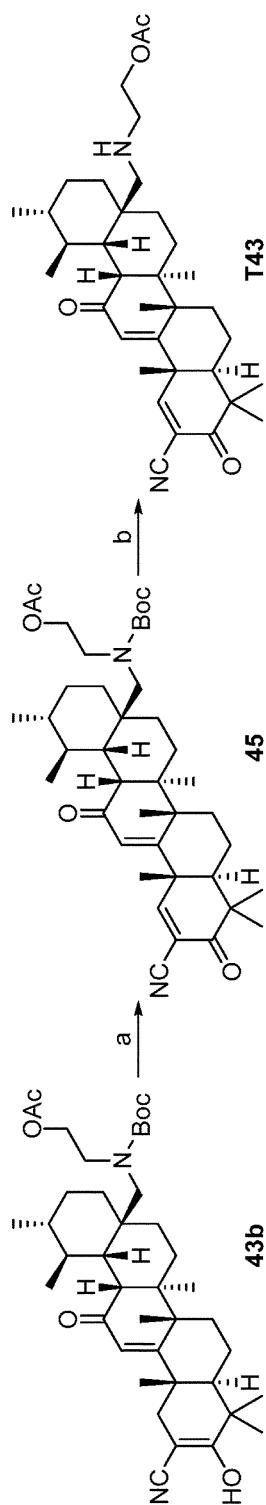
10

20

30

40

50



試薬及び条件：a) 1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；
 ピリジン、55℃、71%；b) TFA、CH₂Cl₂、rt、90%。

【0157】

スキーム20

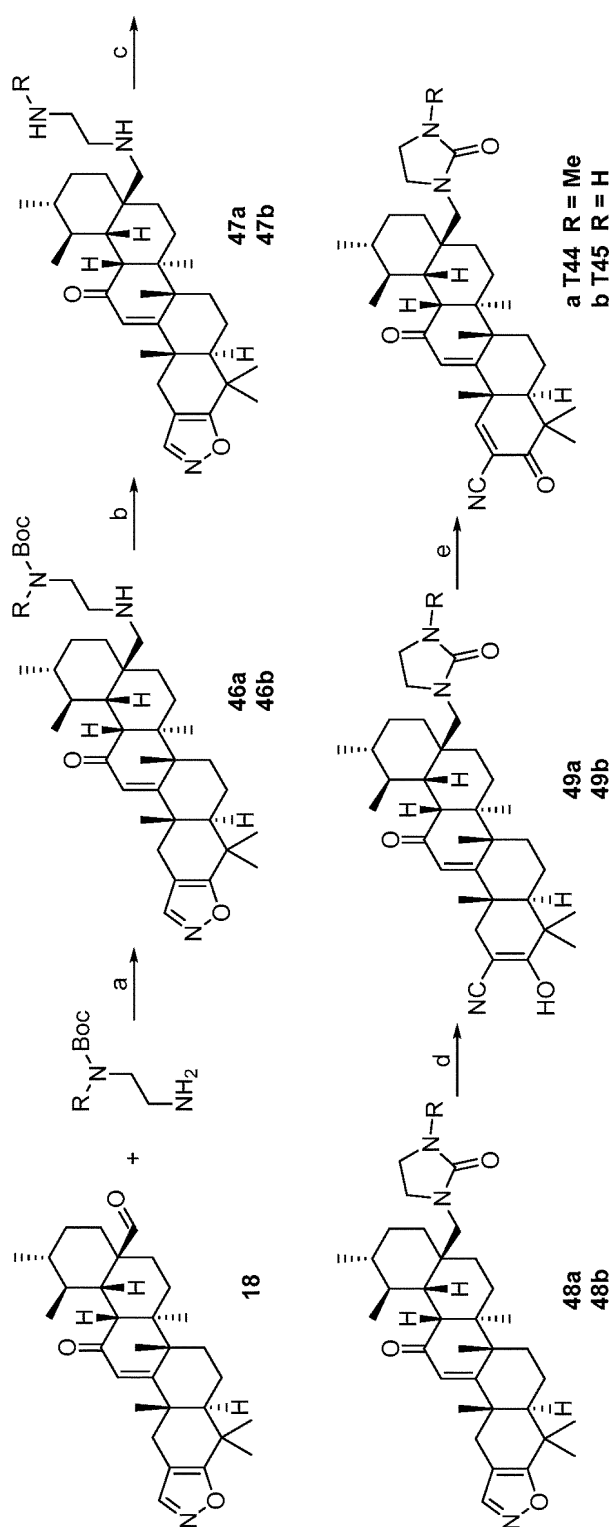
10

20

30

40

50



試薬及び条件：a) AcOH、THF、rt；NaBH₃CN、MeOH、rt；b) TFA、CH₂Cl₂、rt；c) ホスゲン、CH₂Cl₂、rt、18からの48aについて42%、18からの48bについて14%；d) NaOMe、MeOH、55℃、49aについて93%、49bについて83%；e) 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；ピリジン、55℃、T44について25%、T45について10%。

【0158】

スキーム21

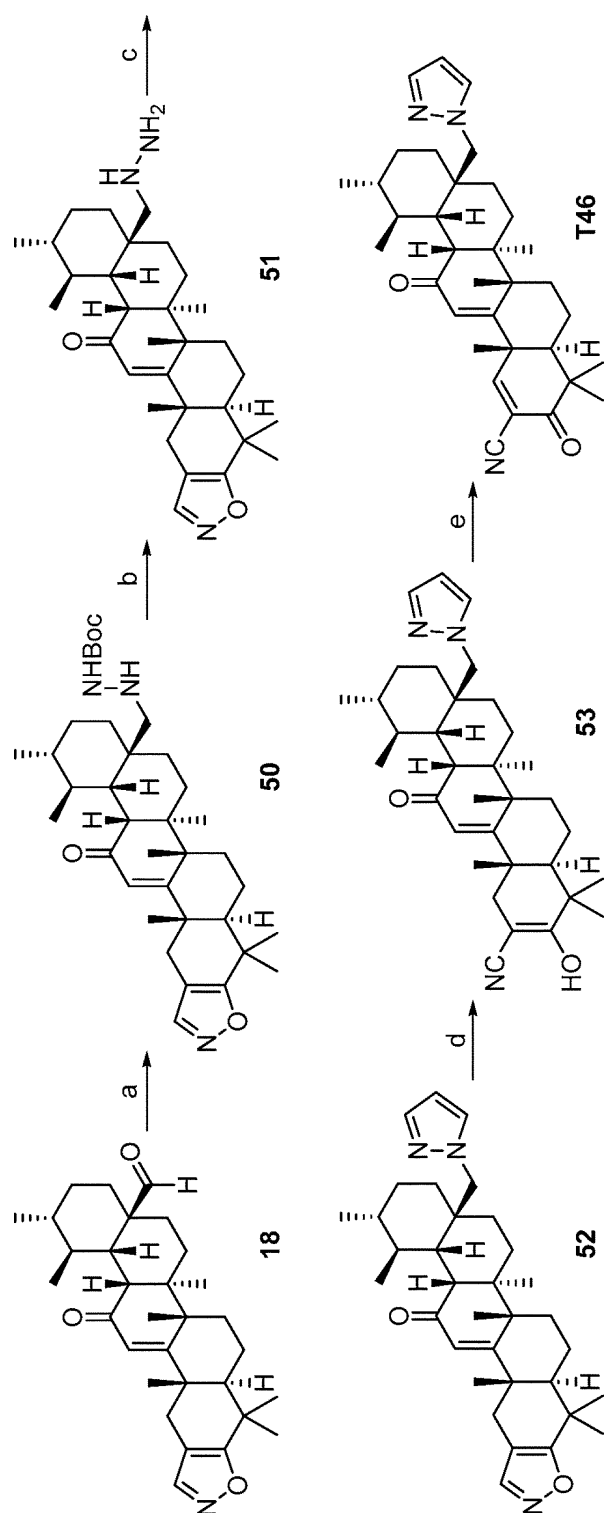
10

20

30

40

50



10

20

30

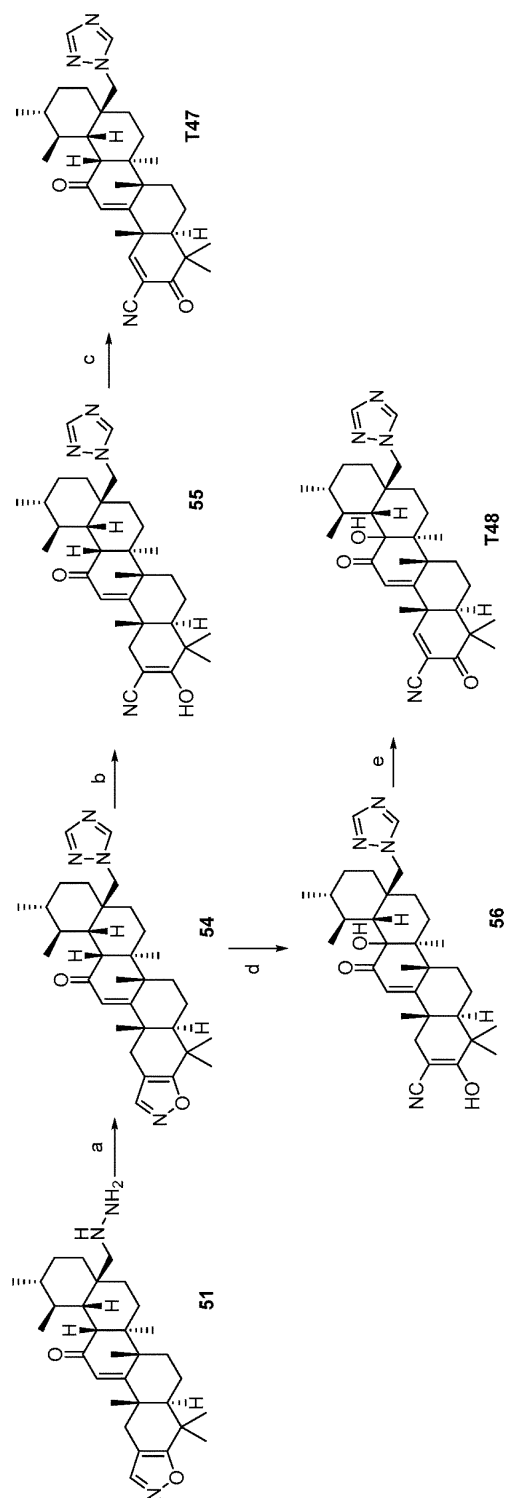
40

試薬及び条件：a) *tert*-ブチルカルバゼート、THF、70℃；AcOH、 NaBH_3CN 、MeOH、rt~60℃、定量的収率；b) 1,4-ジオキサン中のHCl、THF、rt；c) 1,1,3,3-テトラメトキシプロパン、12MのHCl、EtOH、70℃、50からの56%；d) NaOMe、MeOH、55℃、42%；e) 1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；ピリジン、55℃、39%。

【0159】

スキーム22

50



試薬及び条件：a) 1, 3, 5-トリアジン、ギ酸、rt、45%；b) K₂CO₃、MeOH、rt~45 °C、53%；c) 1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルヒダントイン、DMF、0 °C；ピリジン、55 °C、62%；d) NaOMe、MeOH、55 °C、10%；e) 1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルヒダントイン、DMF、0 °C；ピリジン、55 °C、30%。

【0160】

スキーム23

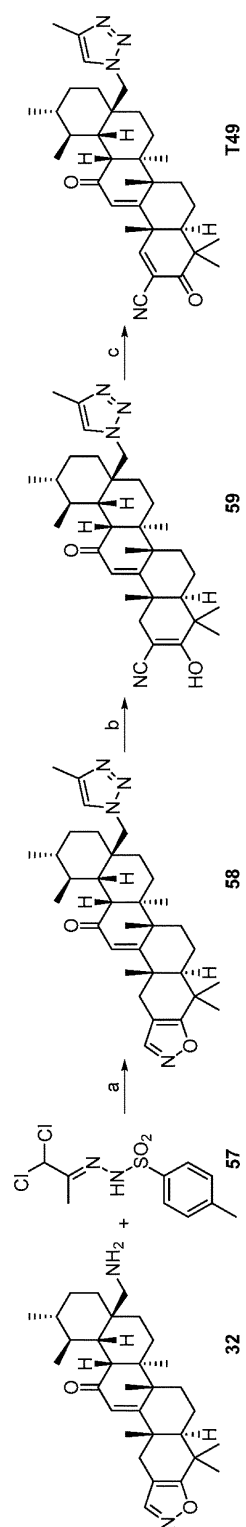
10

20

30

40

50



10

20

30

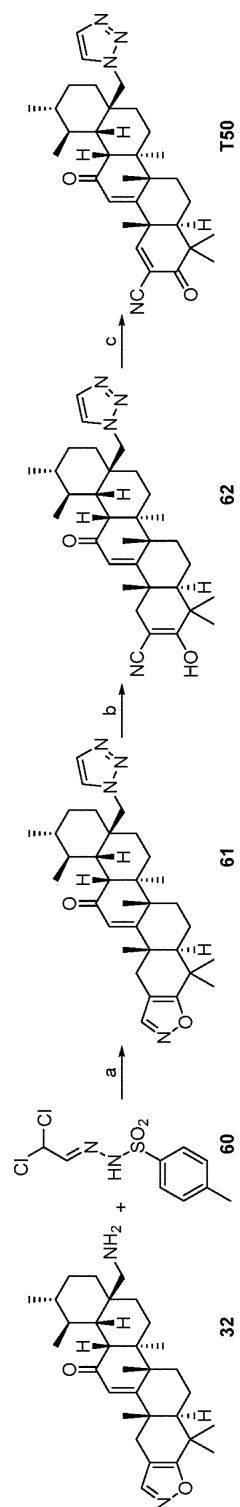
40

試薬及び条件：a) DIPEA、EtOH、MeCN、 $0^{\circ}C \sim rt$ 、52%；b) K_2CO_3 、MeOH、 rt 、65%；c) 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、 $0^{\circ}C$ ；ピリジン、 $60^{\circ}C$ 、58%。

【0161】

スキーム24

50



10

20

30

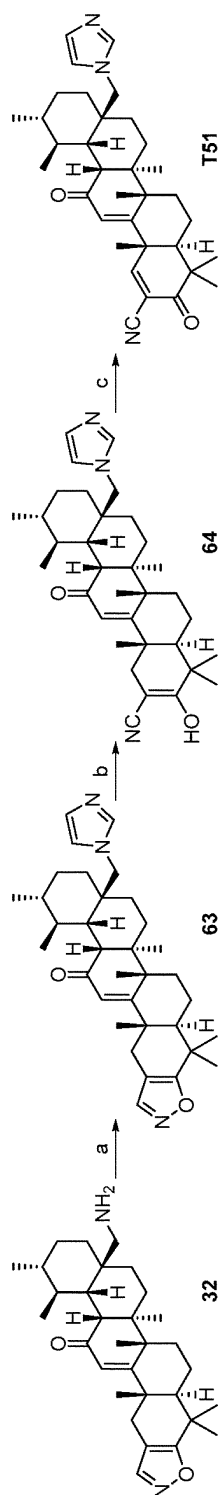
40

試薬及び条件：a) DIPEA、EtOH、MeCN、0℃～rt、52%；b) K₂CO₃、MeOH、rt、68%；c) 1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；ピリジン、60℃、80%。

【0162】

スキーム25

50



10

20

30

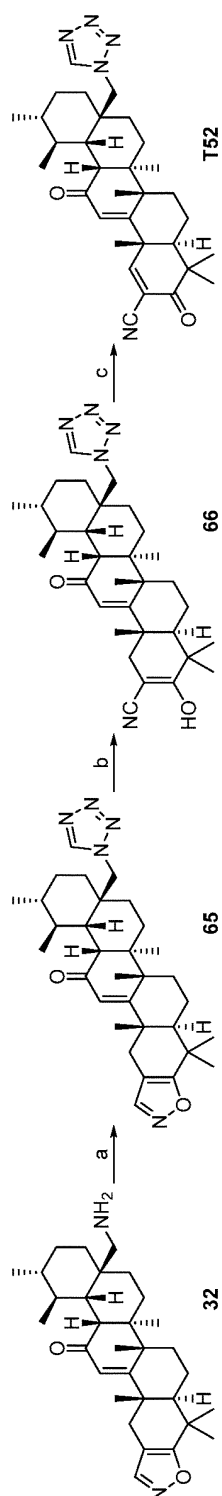
40

試薬及び条件：a) (HCHO)_n、三量体グリオキサール二水和物、(NH₄)₂CO₃、MeOH、rt、85%；b) K₂CO₃、MeOH、rt、定量的収率；c) 1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；ピリジン、60℃、21%。

【0163】

スキーム26

50



試薬及び条件：a) トリメチルオルトホルメート、 NaN_3 、 AcOH 、 $rt \sim 80^\circ\text{C}$ 、70%；b) NaOMe 、 MeOH 、 55°C 、57%；c) 1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン、 DMF 、 0°C ；ピリジン、 60°C 、79%。

【0164】

スキーム27

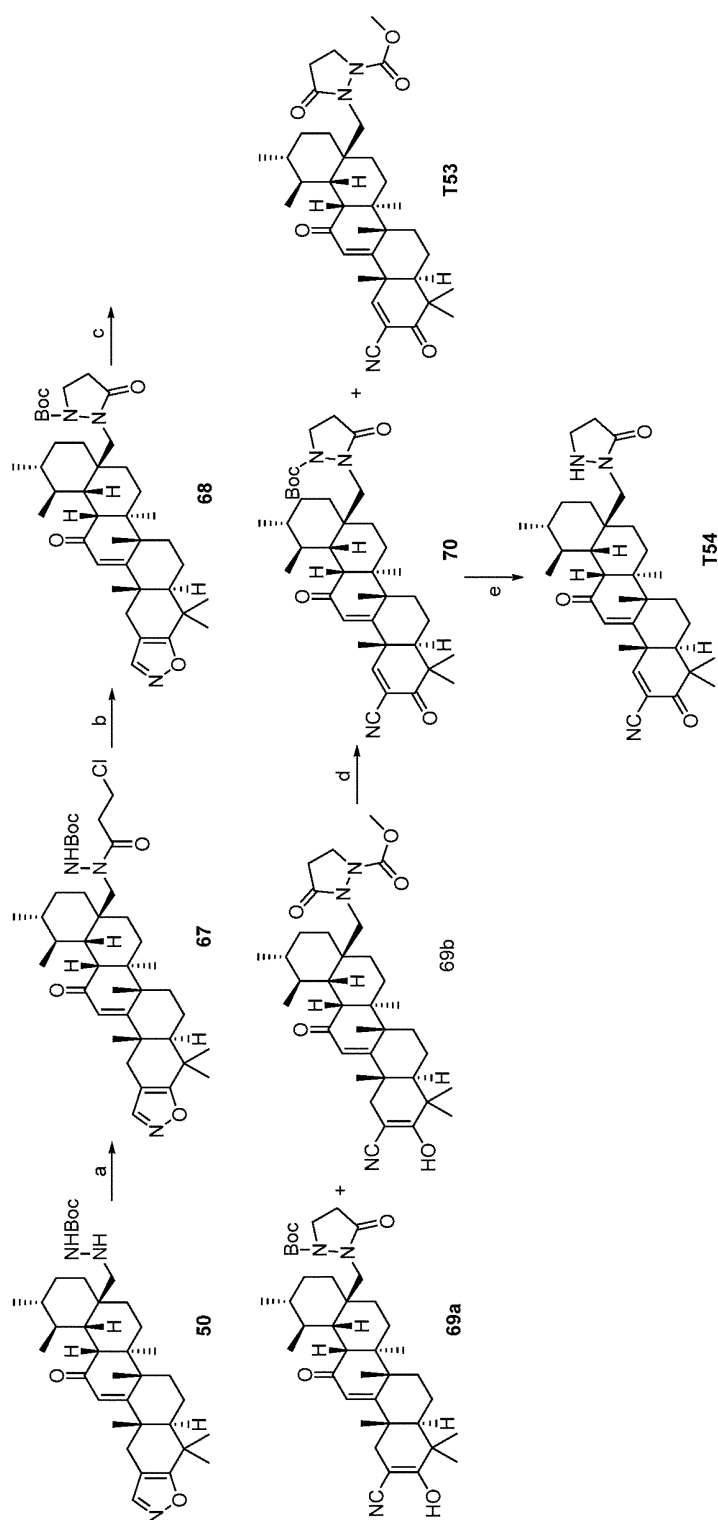
10

20

30

40

50



試薬及び条件：a) 3-クロロプロピオニルクロリド、 CH_2Cl_2 、 $0^\circ\text{C} \sim \text{rt}$ 、94%；b) K_2CO_3 、DMF、 rt 、68%；c) NaOMe 、 MeOH 、 55°C ；d) 1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン、DMF、 0°C ；ピリジン、 55°C 、70について50%、T53について6%；e) TFA、 CH_2Cl_2 、 rt 、11%。

【0165】
スキーム28

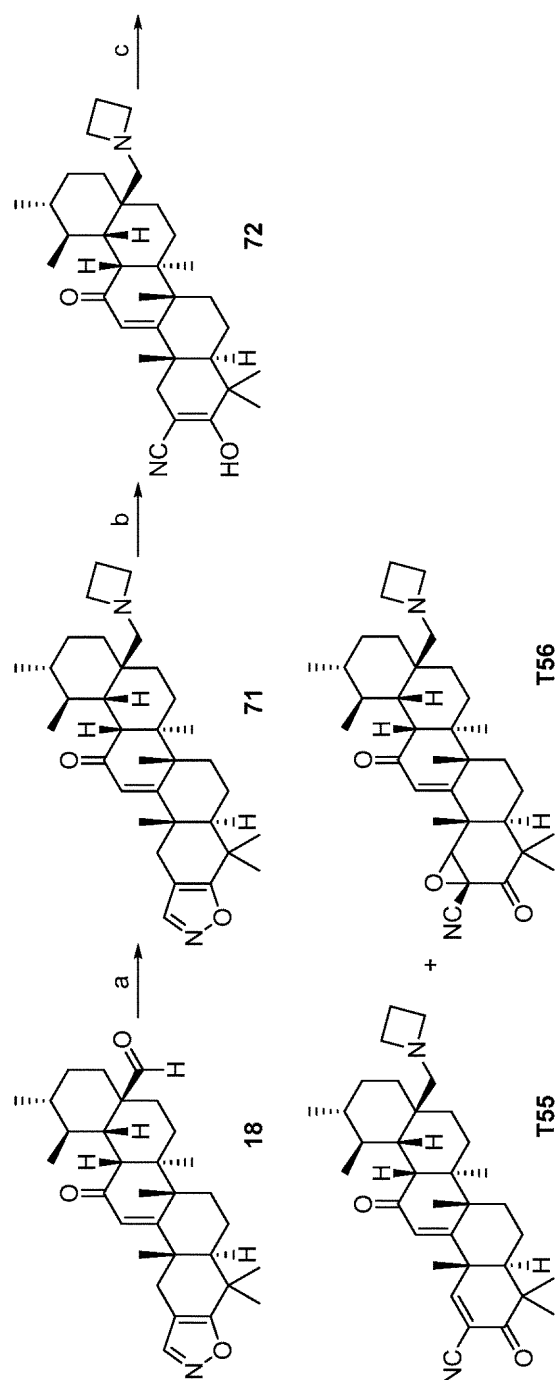
10

20

30

40

50



試薬及び条件：a) アゼチジン、AcOH、THF、rt；NaBH₃CN、MeOH、rt、44%；b) NaOMe、MeOH、55℃、24%；c) DDQ、トルエン、55℃、T55について12%、T56について7%。

【0166】

スキーム29

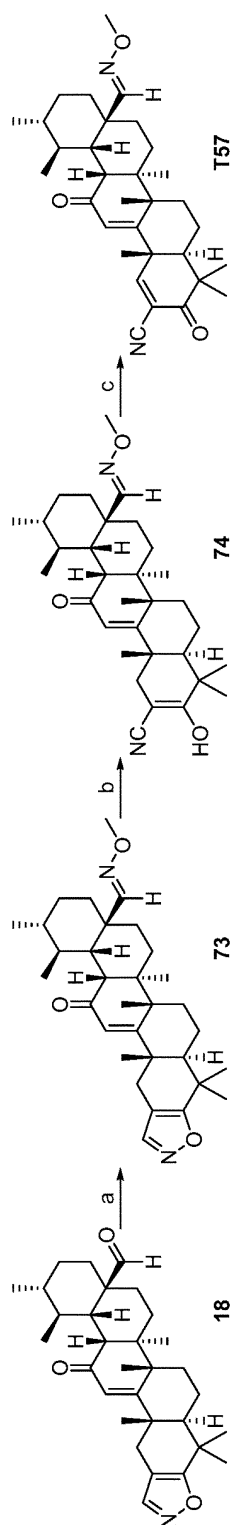
10

20

30

40

50



10

20

30

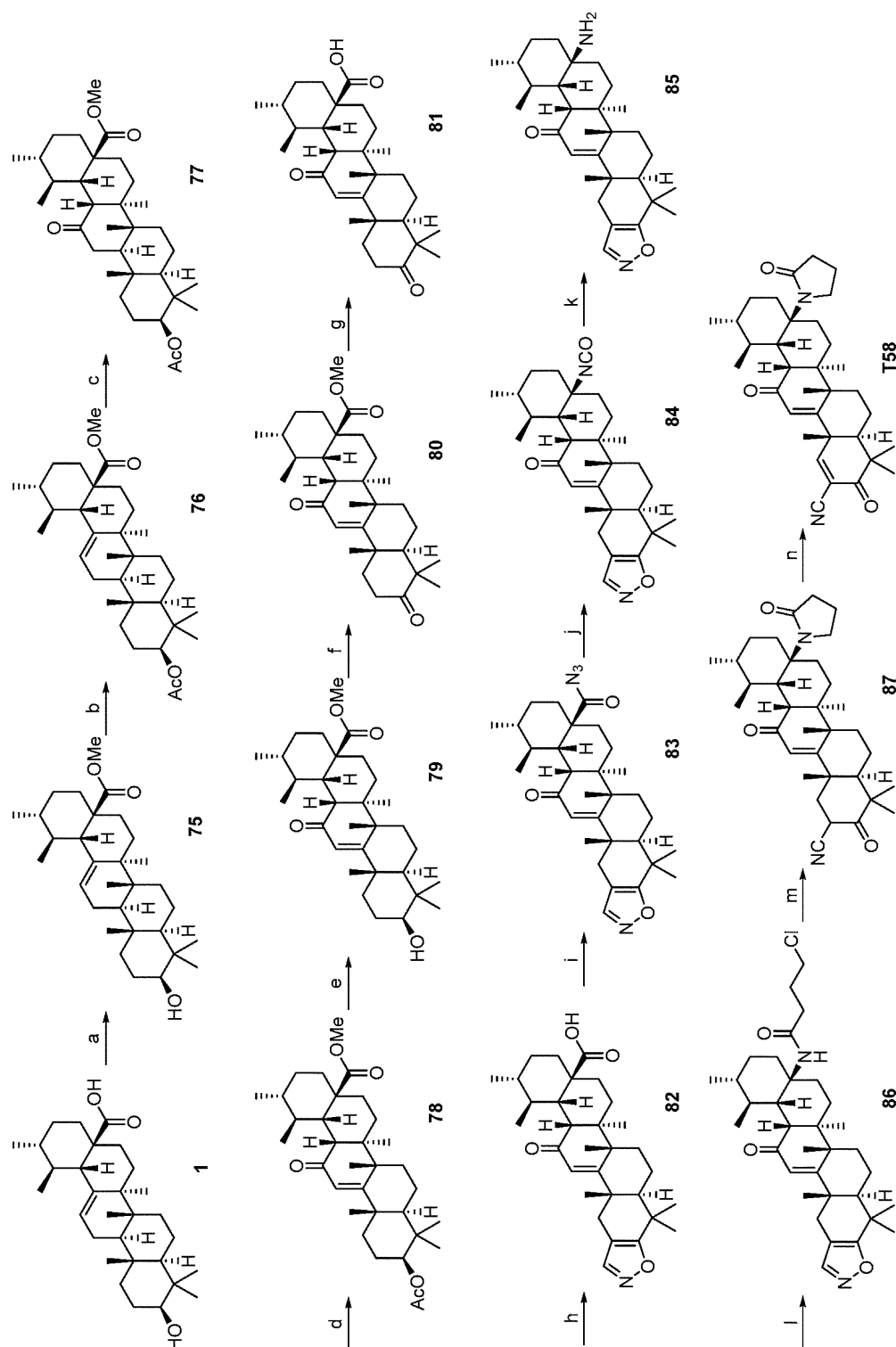
40

試薬及び条件：a) $\text{NH}_2\text{OMe} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、 MeOH 、 THF 、 rt 、定量的収率；b) K_2CO_3 、 MeOH 、 rt 、定量的収率；c) 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、 DMF 、 0°C ；ピリジン、 60°C 、61%。

【0167】

スキーム30

50



試薬及び条件：a) MeI、 K_2CO_3 、DMF、rt；b) Ac_2O 、 $100^\circ C$ ；c) H_2O_2 、 HCO_2H 、 CH_2Cl_2 、rt、1からの59%；d) ピリジニウムトリプロミド、MeCN、 $50^\circ C$ 、定量的収率；e) K_2CO_3 、MeOH、rt；f) DMF、EtOAc、T3P、 Et_3N 、rt、78からの76%；g) LiBr、NaOAc、DMAc、 $150^\circ C$ 、74%；h) 1) HCO_2Et 、NaOMe、MeOH、rt；2) HCl水溶液、 $NH_2OH \cdot HCl$ 、EtOH、 $55^\circ C$ 、90%；i) DPPA、 Et_3N 、トルエン、 $0^\circ C \sim rt$ ；j) トルエン、 $80^\circ C$ ；k) 12NのHCl水溶液、 $0^\circ C$ 又はrt、82からの71%；l) 4-クロロブチリルクロリド、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 、rt、81%；m) NaH、DMF、 $0^\circ C \sim rt$ 、54%；n) 1, 3-ジブ

10

20

30

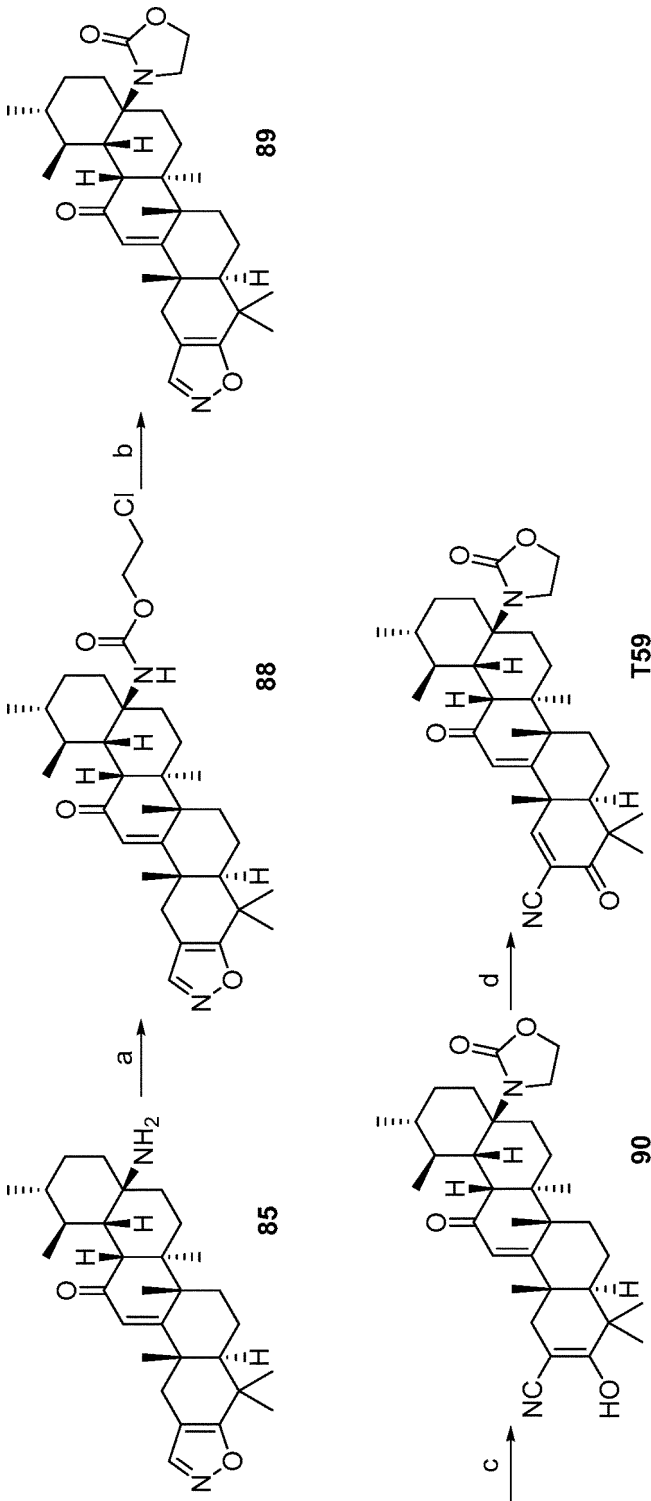
40

50

ロモ-5, 5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；ピリジン、60℃、10%。

【0168】

スキーム31



10

20

30

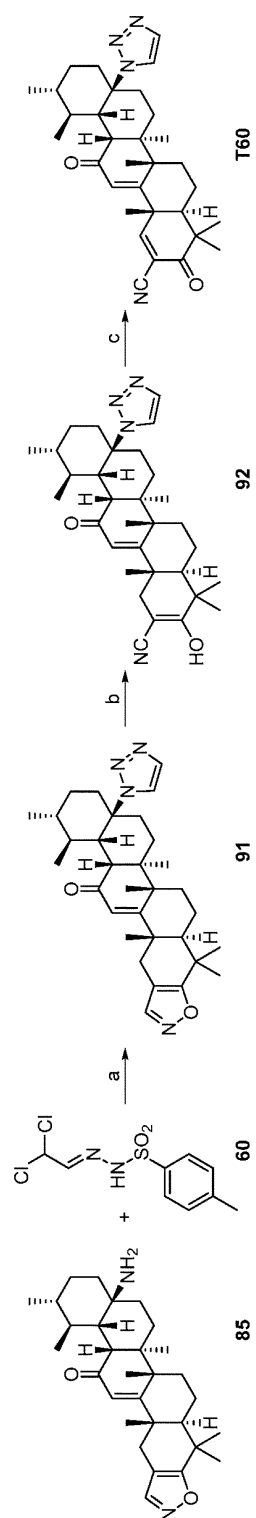
40

試薬及び条件：a) 2-クロロエチルクロロホルメート、Et₃N、CH₂Cl₂、rt、46%；b) t-BuOK、THF、0℃；c) K₂CO₃、MeOH、rt、88からの48%；d) 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；ピリジン、60℃、72%。

【0169】

スキーム32

50



試薬及び条件：a) DIPEA、EtOH、MeCN、 $0^{\circ}C \sim rt$ 、68%；b) K_2CO_3 、MeOH、 rt 、97%；c) DDQ、トルエン、 $CHCl_3$ 、 $50^{\circ}C$ 、67%。

【0170】

スキーム33

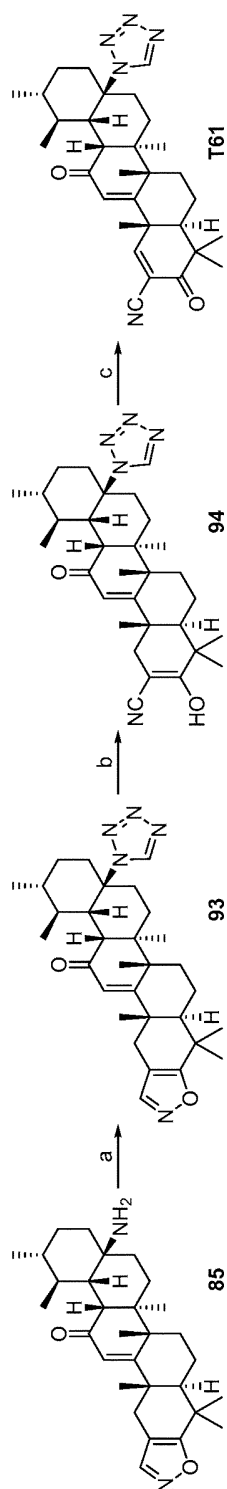
10

20

30

40

50



10

20

30

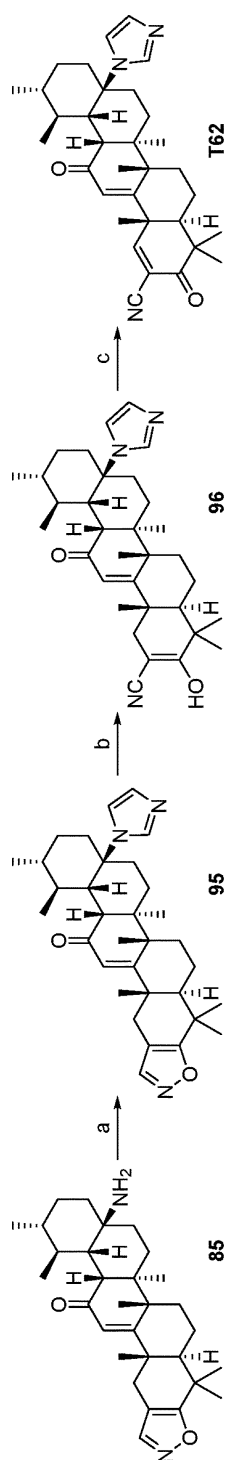
40

試薬及び条件：a) NaN_3 、トリメチルオルトホルメート、酢酸、 $rt \sim 80^\circ\text{C}$ 、38%；b) K_2CO_3 、 MeOH 、 $rt \sim 55^\circ\text{C}$ 、89%；c) DDQ 、 CHCl_3 、 50°C 、62%。

【0171】

スキーム34

50



試薬及び条件：a) パラホルムアルデヒド、グリオキサル三量体二水和物、 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 、 MeOH 、 rt 、42%；b) K_2CO_3 、 MeOH 、 rt 、34%；c) DDQ 、 CHCl_3 、 50°C 、42%。

【0172】

スキーム35

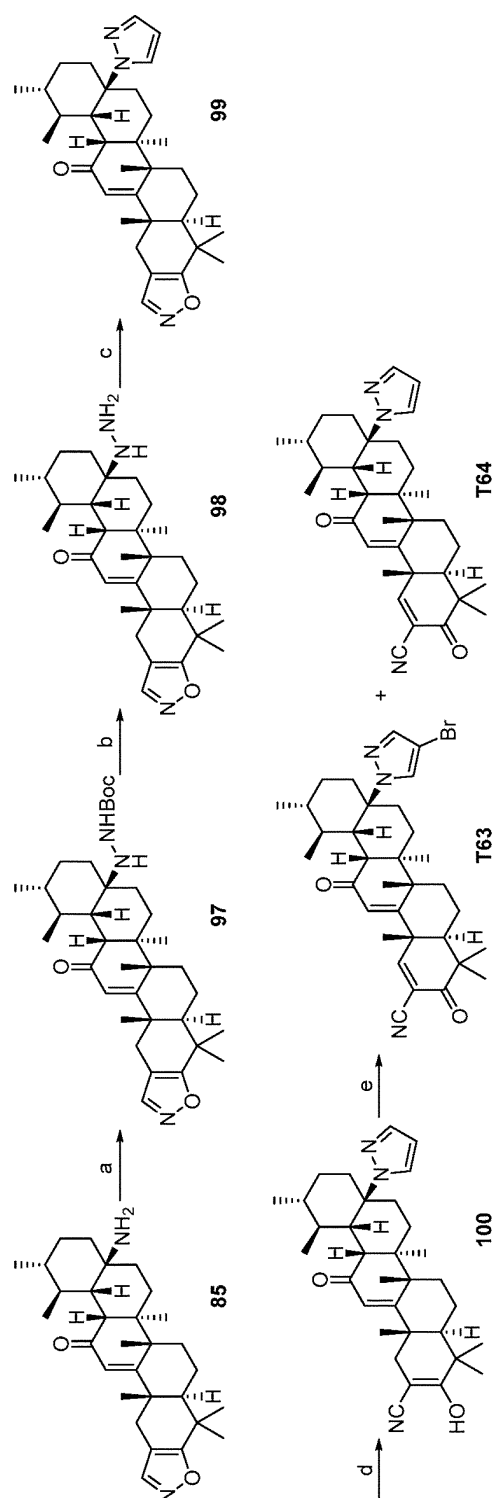
10

20

30

40

50



試薬及び条件：a) *tert*-ブチル3-(トリクロロメチル)-1,2-オキサジリジン-2-カルボキシレート、 CH_2Cl_2 、 $-78^\circ\text{C} \sim \text{rt}$ 、20%；b) 1,4-ジオキサン中のHCl、THF、 $\text{rt} \sim 55^\circ\text{C}$ ；c) 1,1,3,3-テトラメトキシプロパン、12MのHCl、EtOH、 70°C 、97からの47%；d) K_2CO_3 、MeOH、 rt 、37%；e) 1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、 0°C ；ピリジン、 55°C 、T63について16%、T64について20%。

【0173】

スキーム36

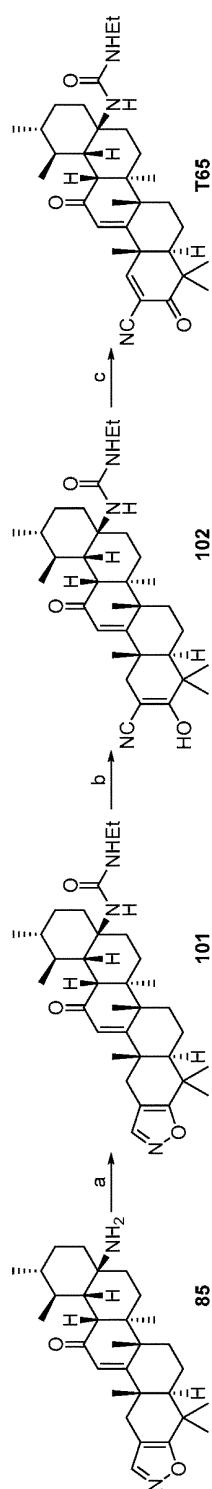
10

20

30

40

50



試薬及び条件：a) エチルイソシアネート、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 、rt、87%；b) K_2CO_3 、 MeOH 、rt、38%；c) DDQ、トルエン、 CHCl_3 、50℃、19%。

【0174】

スキーム37

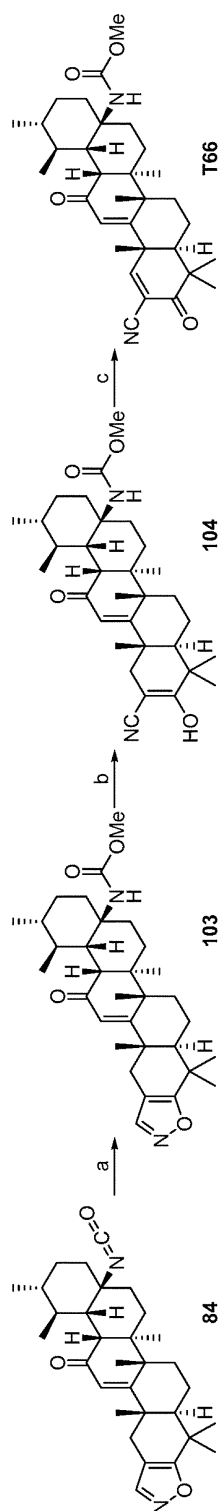
10

20

30

40

50



10

20

30

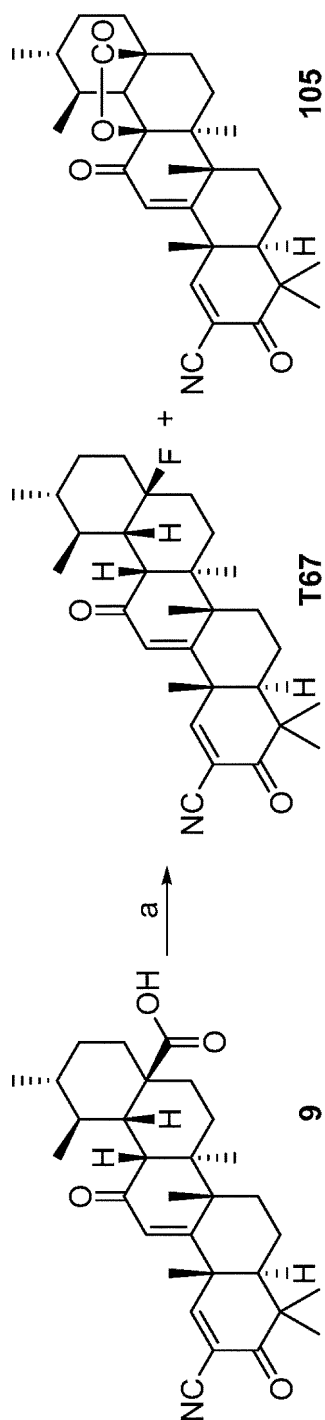
40

試薬及び条件：a) NaOMe、MeOH、0℃～rt；b) K₂CO₃、MeOH、rt、29からの65%；b) 1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；ピリジン、55℃、88%。

【0175】

スキーム38

50



試薬及び条件：a) XeF_2 、 CH_2Cl_2 、rt、T67について11%、105について36%。
 【0176】
 スキーム39

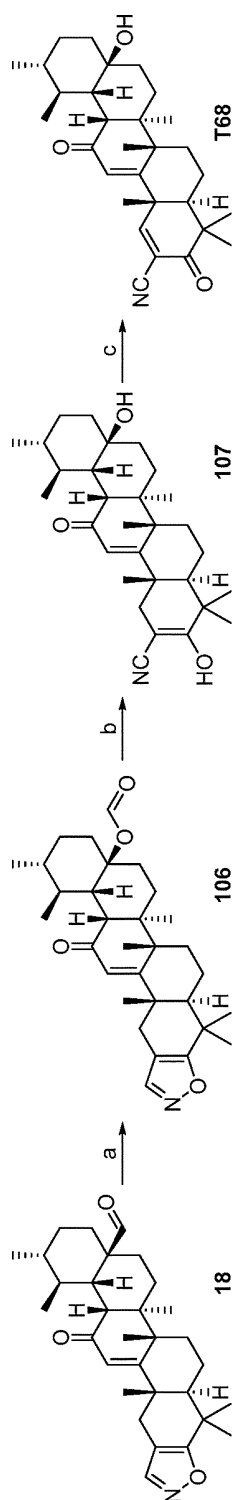
10

20

30

40

50



10

20

30

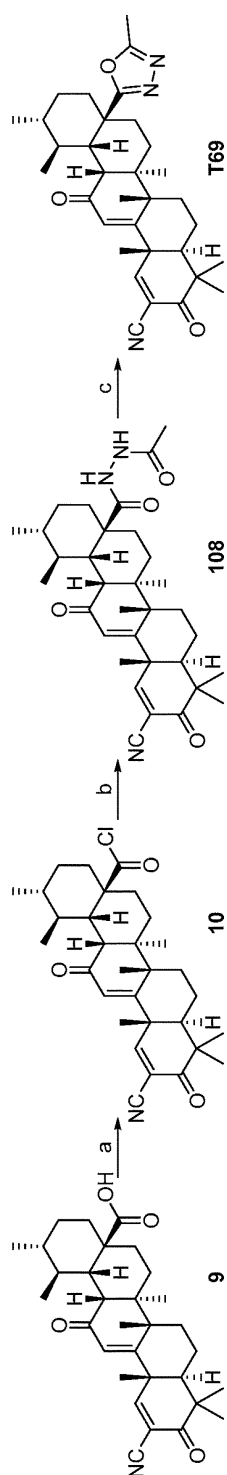
40

試薬及び条件：a) 過酢酸、NaOAc、rt、79%；b) NaOMe、MeOH、55℃、69%；c) 1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；ピリジン、55℃、79%。

【0177】

スキーム40

50



10

20

30

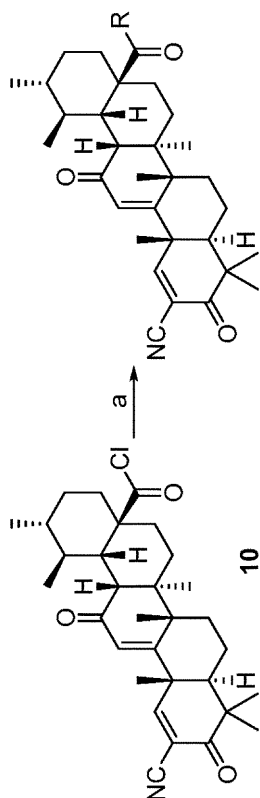
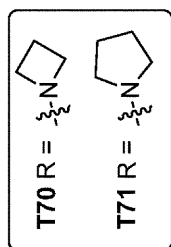
40

試薬及び条件：a) オキサリルクロリド、DMF、 CH_2Cl_2 、 $0^\circ\text{C} \sim \text{rt}$ ；b) AcNHNH_2 、2-メチルテトラヒドロフラン、 CH_2Cl_2 、 rt 、9からの31%；c) $p\text{-TsOH}$ 、トルエン、82%。

【0178】

スキーム41

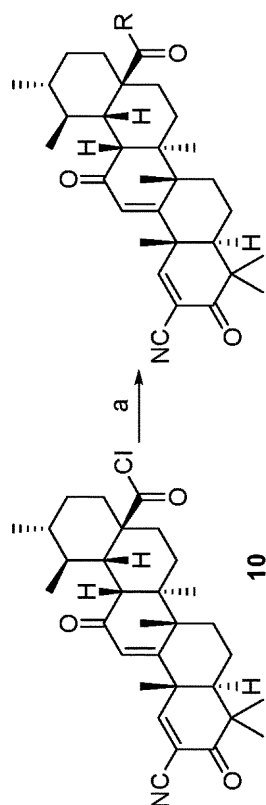
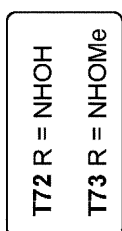
50



試薬及び条件：a) R H、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 、 $0^\circ\text{C} \sim \text{rt}$ 、T70について29%、T71について82%。

【0179】

スキーム42



試薬及び条件：a) $\text{RH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、THF、水、rt、T72について53%、T73について58%。

【0180】

スキーム43

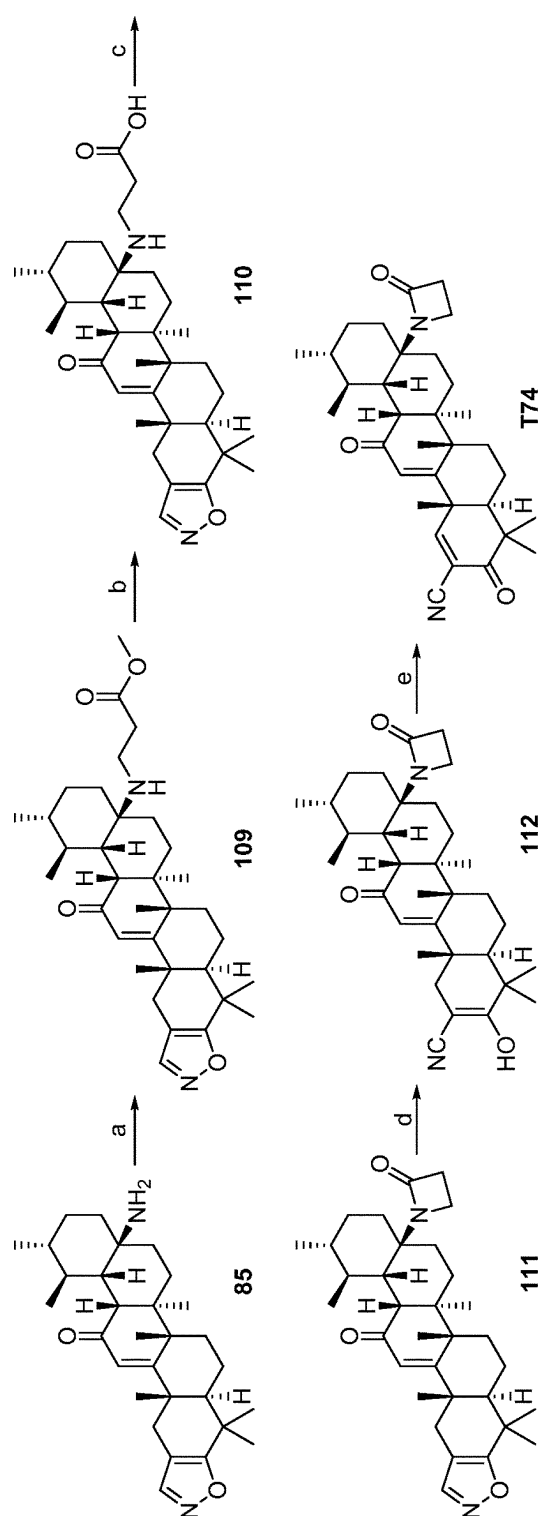
10

20

30

40

50



試薬及び条件：a) メチルアクリレート、 Et_3N 、 MeOH 、 50°C 、78%；b) HCl 、1,4-ジオキサン、水；c) POCl_3 、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 、 rt 、109からの75%；d) K_2CO_3 、 MeOH 、 rt 、49%；e) 1,3-ジブロモペンタン、5,5-ジメチルヒダントイン、 DMF 、 0°C ；ピリジン、 60°C 、32%。

【0181】

スキーム44

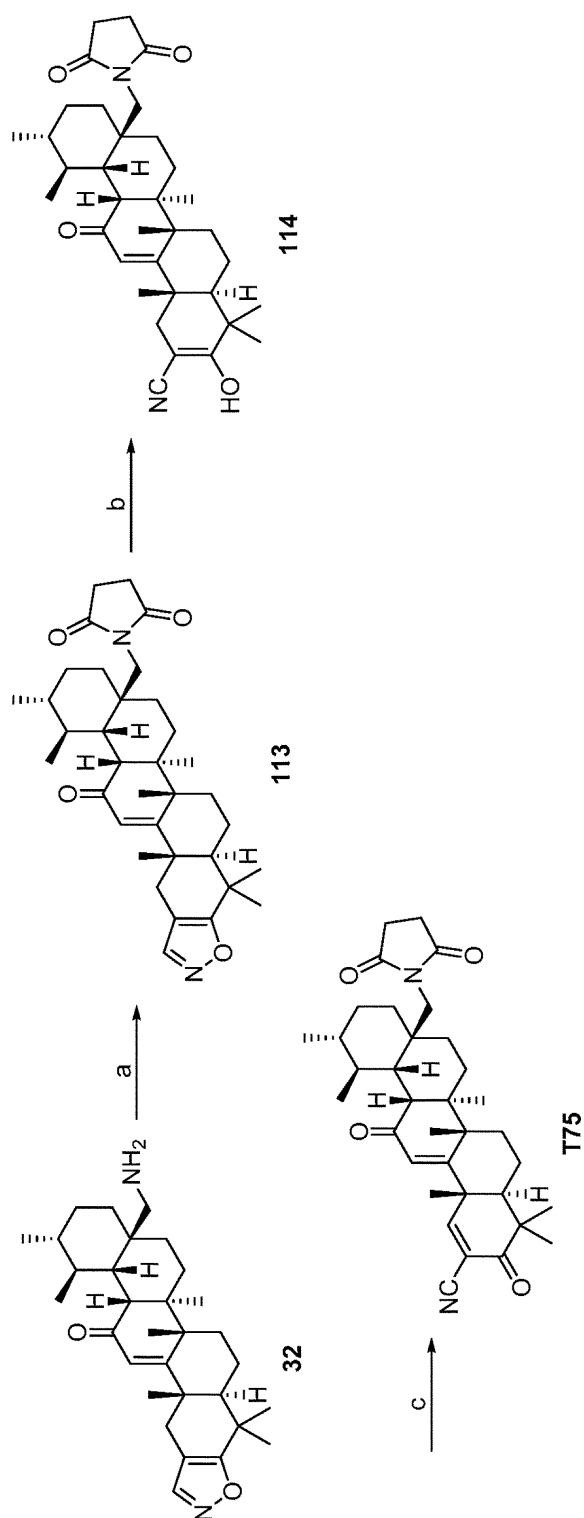
10

20

30

40

50



試薬及び条件：a) 無水コハク酸、DMAP、1,4-ジオキサン、150℃、42%
 ; b) K_2CO_3 、MeOH、rt、50%、18% ; c) 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃ ; ピリジン、60℃、93%。

【0182】

スキーム45

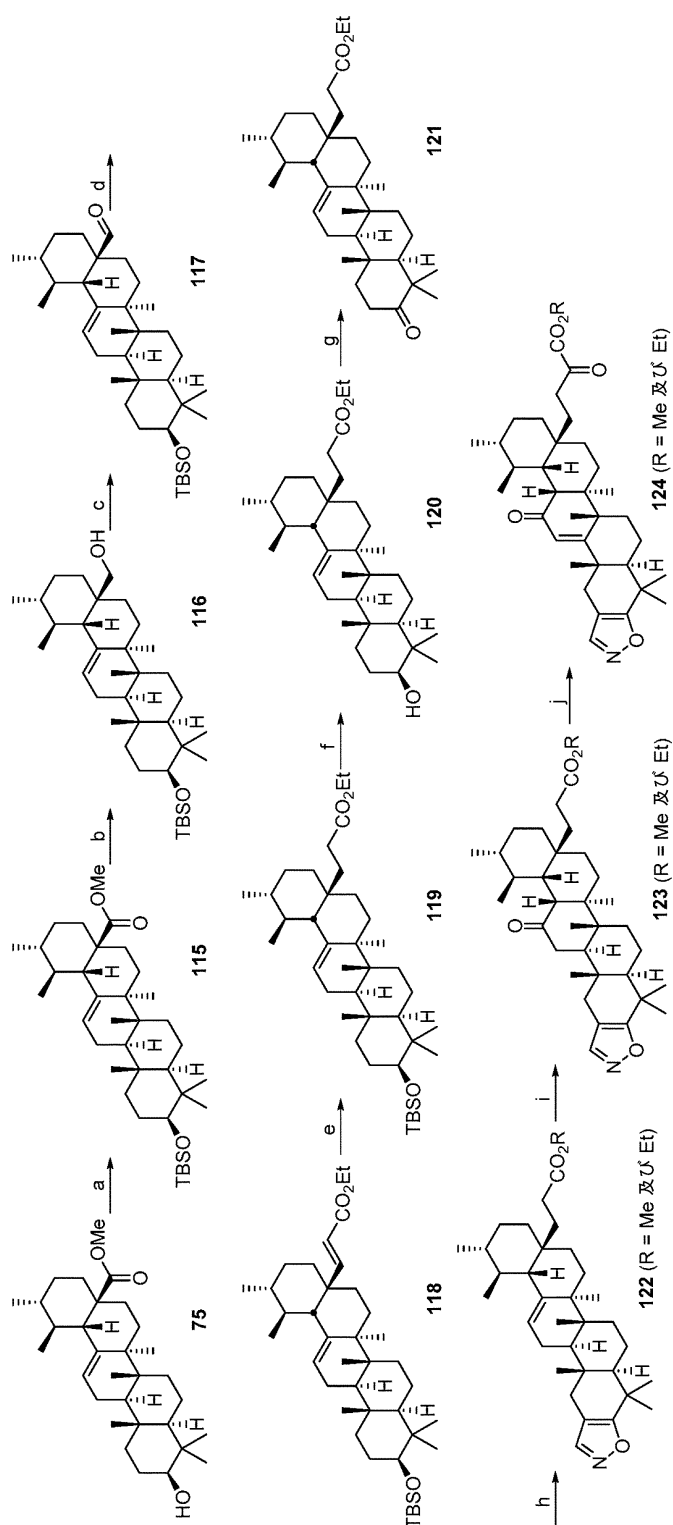
10

20

30

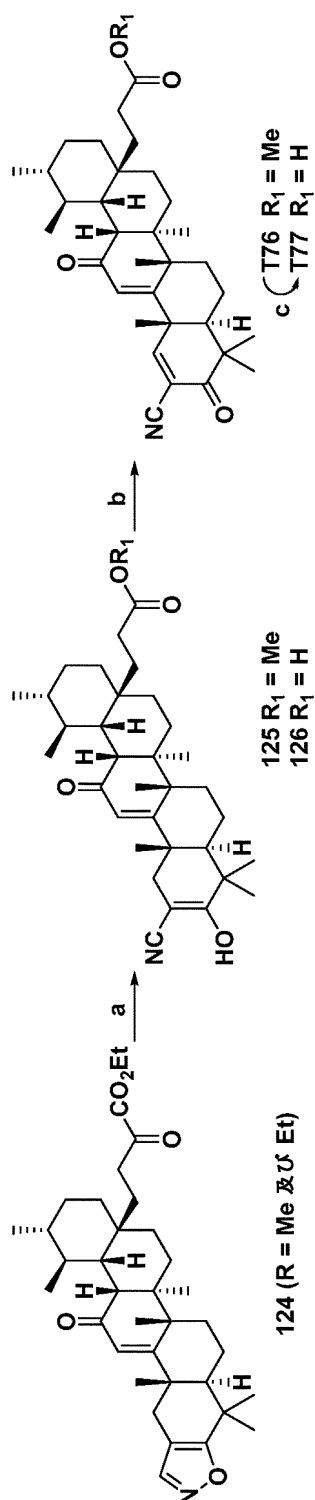
40

50



試薬及び条件：a) TBSOTf、2, 6-ルチジン、MeCN、rt、79%；b) DIBAL-H、THF、ヘキサン、0℃～rt、定量的収率；c) NMO、TPAP、4 ÅのMS、rt、66%；d) トリエチルホスホノアセテート、t-BuOK、THF、0℃～rt、89%；e) 水素、10%のPd/C、rt、定量的収率；f) TBAF、THF、rt；g) デスマーチンペルヨージナン、CH₂Cl₂、rt、119からの69%；h) 1) HCO₂Et、NaOMe、MeOH、0℃～rt；2) 6MのHCl水溶液、NH₂OH-HCl、EtOH、55℃、85%；i) オゾン、CH₂Cl₂、-78℃；Me₂S、rt、63%；j) ピリジニウムトリプロミド、MeCN、50℃、70%。

【 0 1 8 3 】
スキーム 46



10

20

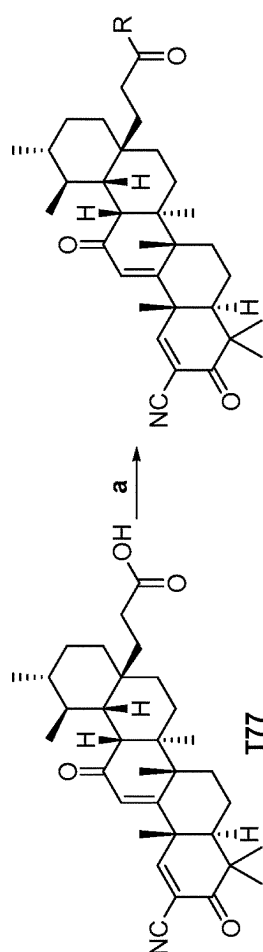
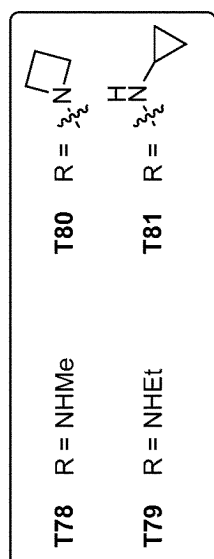
30

40

試薬及び条件：a) NaOMe、MeOH、55℃；b) 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；ピリジン、55℃；124からのT76について20%、124からのT77について53%；c) HCl水溶液、MeCN、65℃、80%。

【 0 1 8 4 】
スキーム 47

50



試薬及び条件：a) RH、HATU、Et₃N、DMF、rt、T78について67%、T79について22%、T80について54%、T81について55%。

【0185】

スキーム48

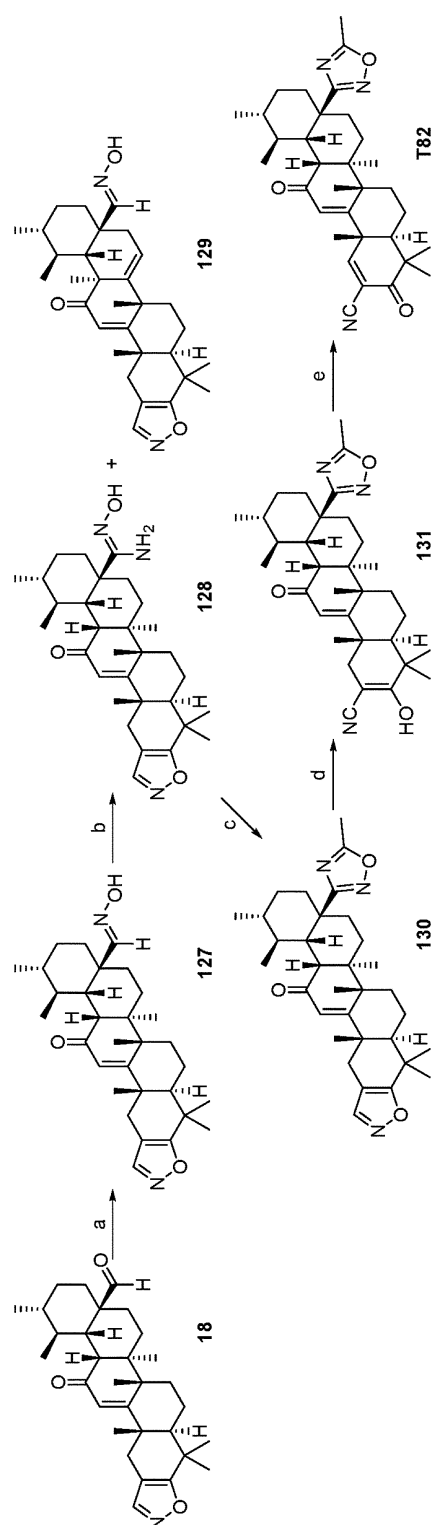
10

20

30

40

50



試薬及び条件：a) $\text{NH}_2\text{OH}-\text{HCl}$ 、 NaOAc 、 EtOH 、 H_2O 、 rt ；b) NCS 、 12N の HCl 水溶液、 MeCN 、 -10°C ；水中の NH_3 、 $-10^\circ\text{C}\sim\text{rt}$ 、18からの128について8.5%、18からの129について57%；c) Ac_2O 、 AcOH 、 $\text{rt}\sim100^\circ\text{C}$ 、40%；d) K_2CO_3 、 MeOH 、 rt 、52%；e) 1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン、 DMF 、 0°C ；ピリジン、 55°C 、28%。

【0186】

スキーム49

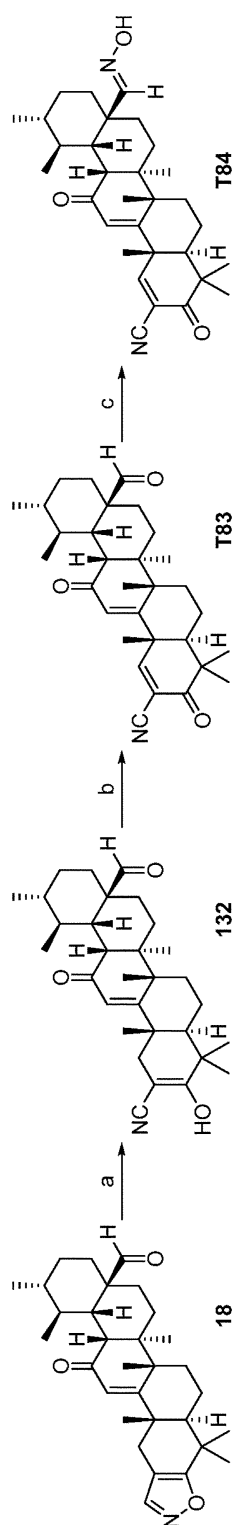
10

20

30

40

50



10

20

30

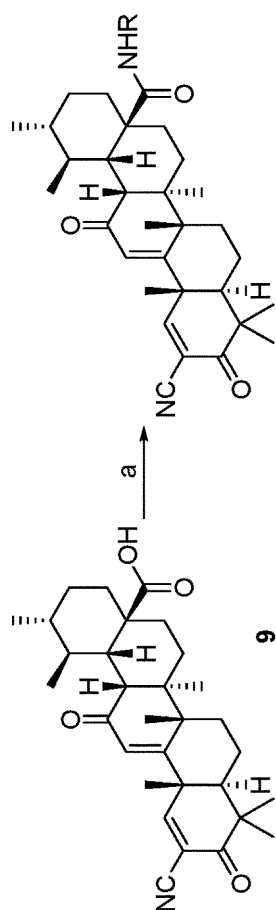
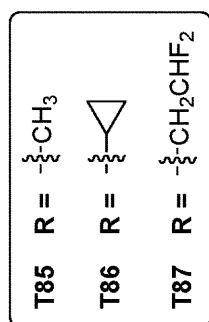
40

試薬及び条件：a) K_2CO_3 、MeOH、rt、70%；b) 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；ピリジン、55℃、58%；c) $NH_2OH \cdot HCl$ 、NaOAc、EtOH、 H_2O 、rt、64%。

【0187】

スキーム50

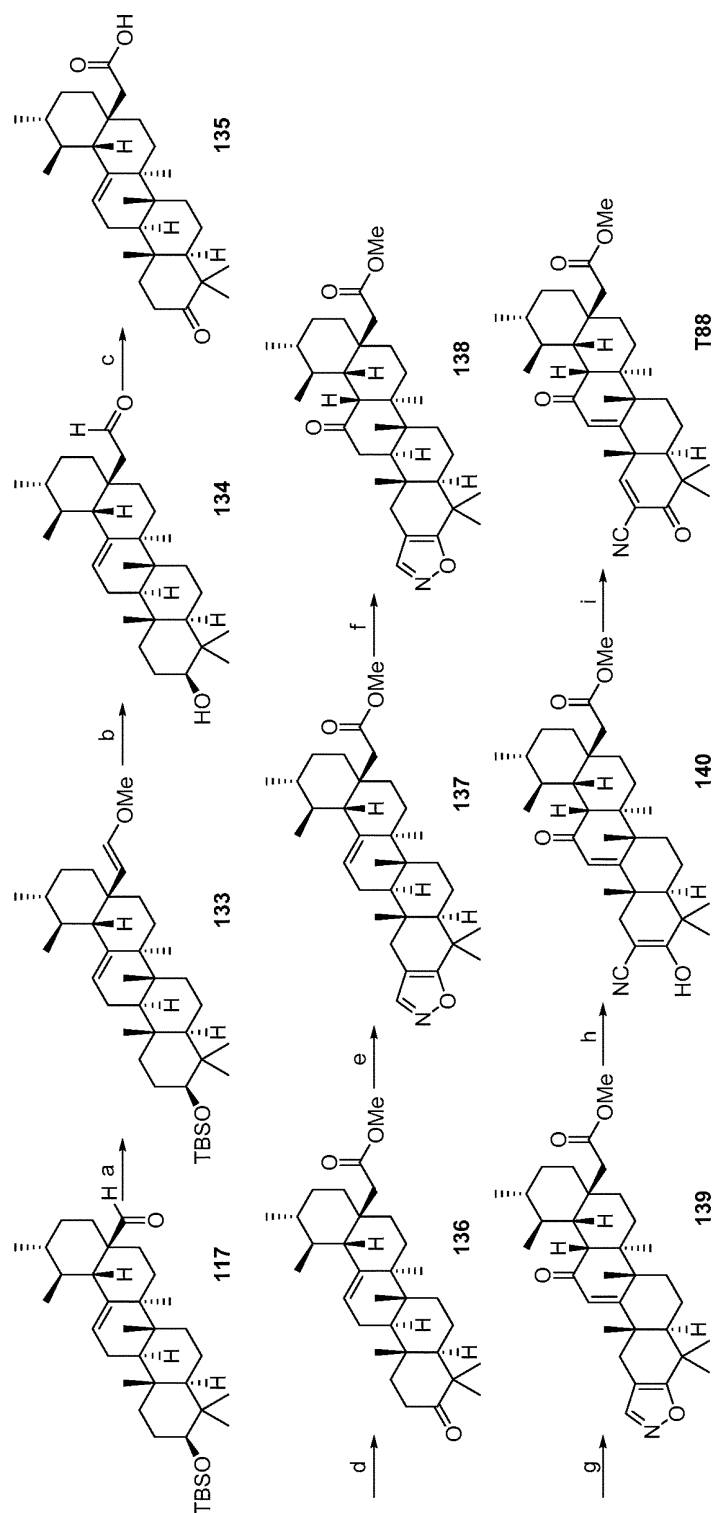
50



試薬及び条件：a) RNH₂、Et₃N、HATU、DMF、rt、T85について75%、T86について76%、T87について97%。

【0188】

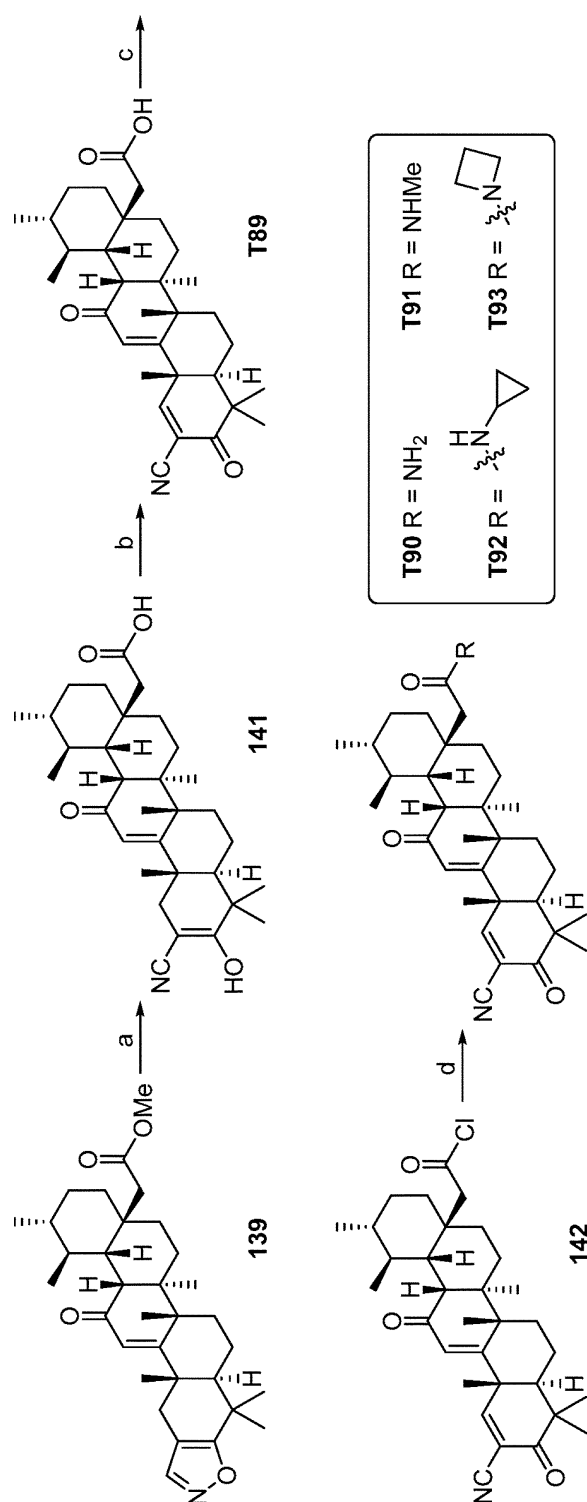
スキーム51



試薬及び条件：a) (メトキシルメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド、LHMDS、THF、rt、定量的収率；b) HCl / 1, 4-ジオキサン、rt、90%；c) ジョーンズ試薬、アセトン、0℃～rt、65%；d) MeI、K₂CO₃、DMF、rt、90%；e) 1) HCO₂Et、NaOMe、MeOH、0℃～rt；2) HCl水溶液、NH₂OH-HCl、EtOH、55℃；f) オゾン、CH₂Cl₂、-78℃；Me₂S、rt；71%；g) ピリジニウムトリブロミド、MeCN、50℃、67%；h) NaOMe、MeOH、55℃、80%；i) 1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；ピリジン、55℃、73%。

【0189】

スキーム 52



試薬及び条件：a) NaOMe、MeOH、水、60℃、61%；b) 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；ピリジン、60℃、79%；c) オキサリクロリド、CH₂Cl₂、0℃～rt、定量的収率；d) RH、CH₂Cl₂、0℃、T90について54%、T91について53%、T92について44%、T93について55%。

【0190】

スキーム 53

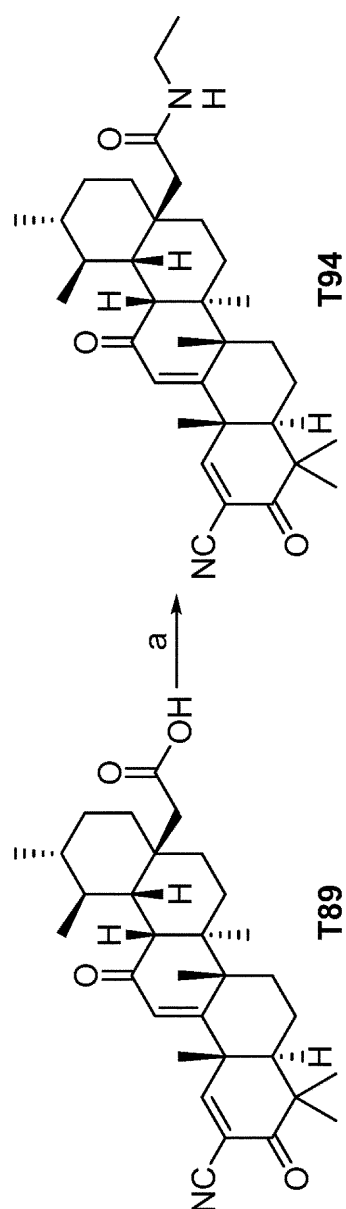
10

20

30

40

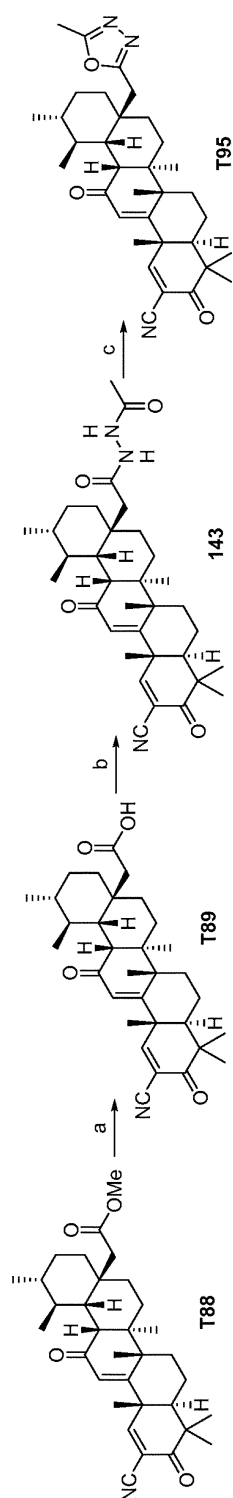
50



試薬及び条件：a) EtNH₂、HATU、DIPEA、DMF、rt、47%

【0191】

スキーム54



10

20

30

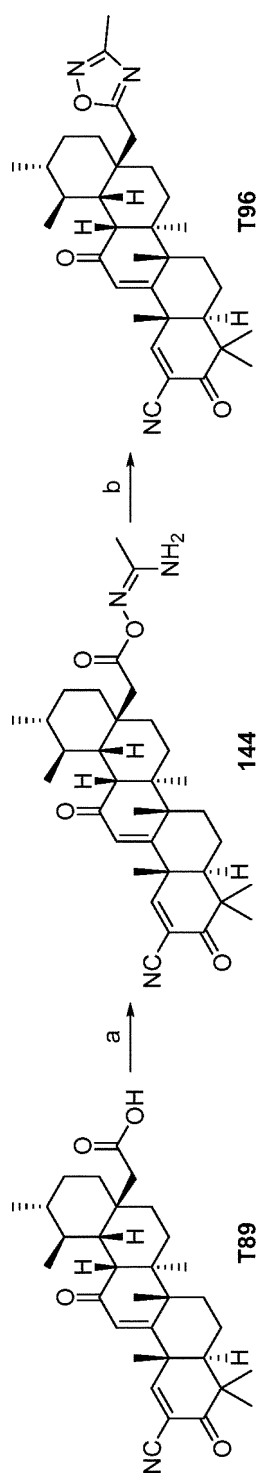
40

試薬及び条件：a) 6 MのHCl水溶液、DME、マイクロ波130℃、50%；b) アセトヒドラジド、Et₃N、DMAP、EDC・HCl、CH₂Cl₂、rt、50%；c) p-TsOH・H₂O、トルエン、還流、30%。

【0192】

スキーム55

50



試薬及び条件：a) N'-ヒドロキシアセトイミドアミド、HATU、DIPEA、CH₂Cl₂、rt、90%；b) トルエン、EtOAc、200℃、20%。

【0193】

スキーム56

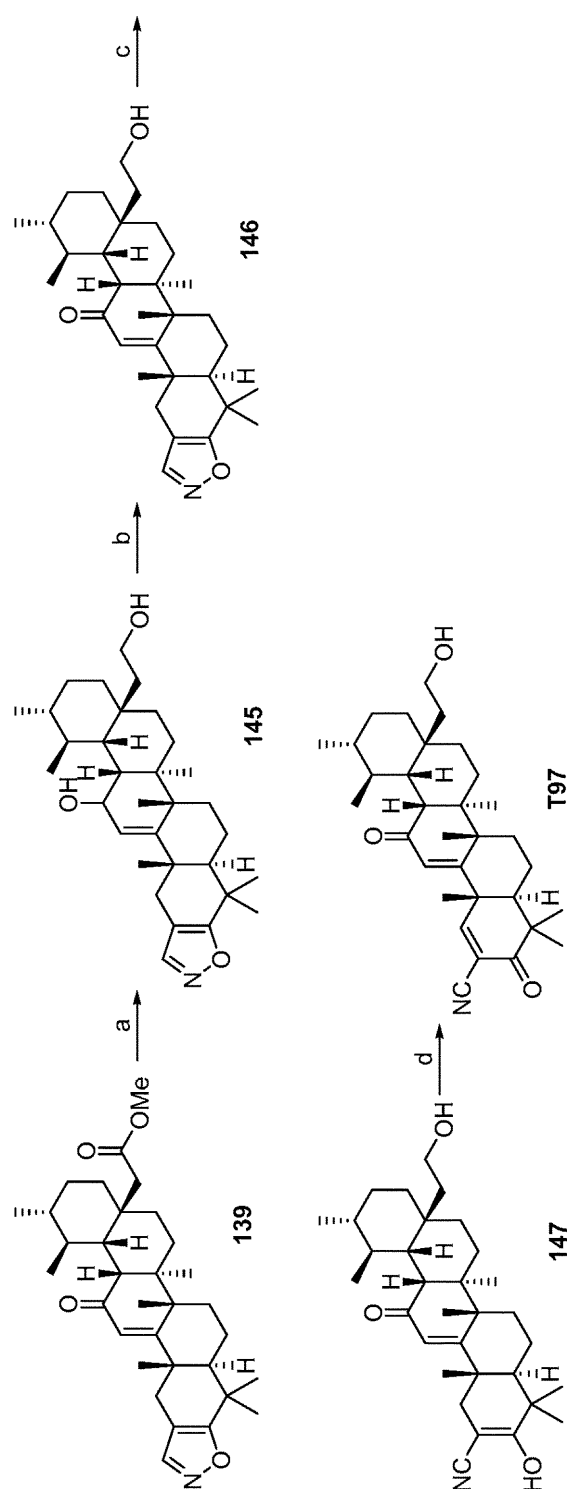
10

20

30

40

50



10

20

30

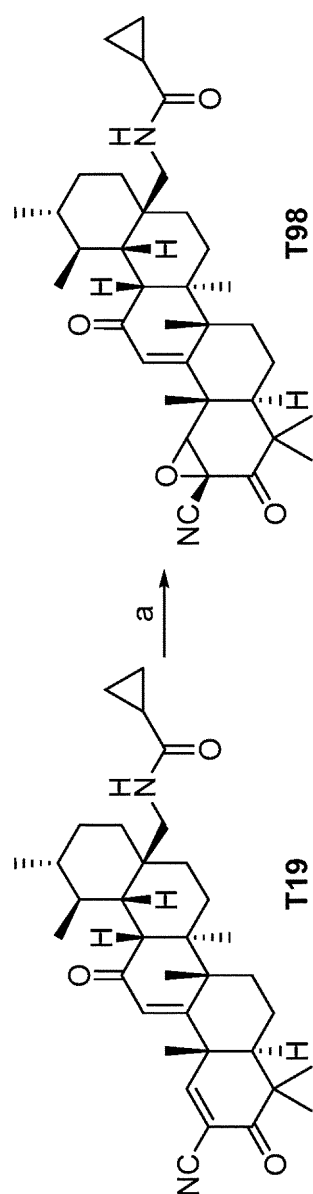
40

試薬及び条件：a) DIBAL-H、THF、0℃～rt；b) NBS、DME、水、rt、139からの70%；c) NaOMe、MeOH、55℃、88%；d) DDQ、THF、rt、27%。

【0194】

スキーム57

50



試薬及び条件：a) 30%の H_2O_2 水溶液、MeCN、rt、59%。

【0195】

スキーム58

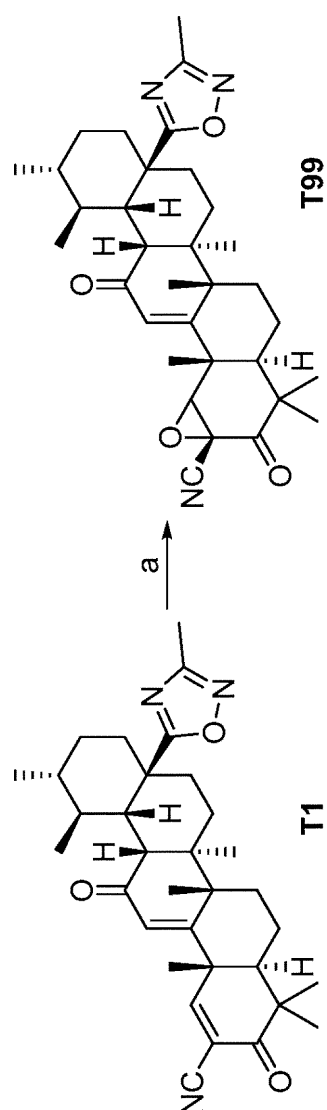
10

20

30

40

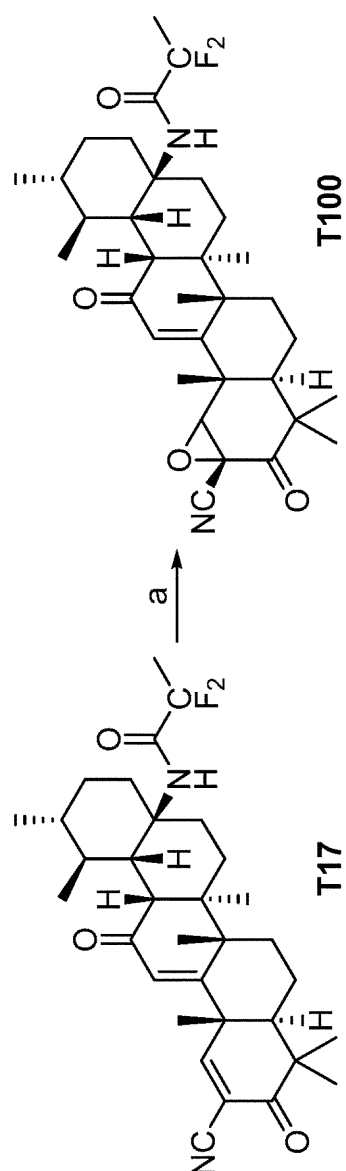
50



試薬及び条件：a) 30%の H_2O_2 水溶液、MeCN、rt、79%。

【0196】

スキーム59



試薬及び条件：a) 30%の H_2O_2 水溶液、 MeCN 、 rt 、52%。
 【0197】
 スキーム60

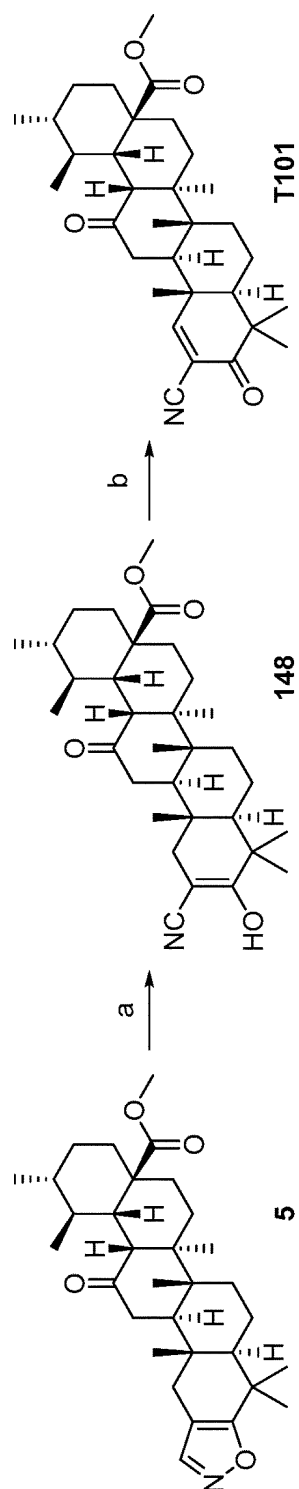
10

20

30

40

50



試薬及び条件：a) NaOMe、MeOH、55℃；b) 1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；2つのステップについてピリジン、60℃、98%

【0198】

スキーム61

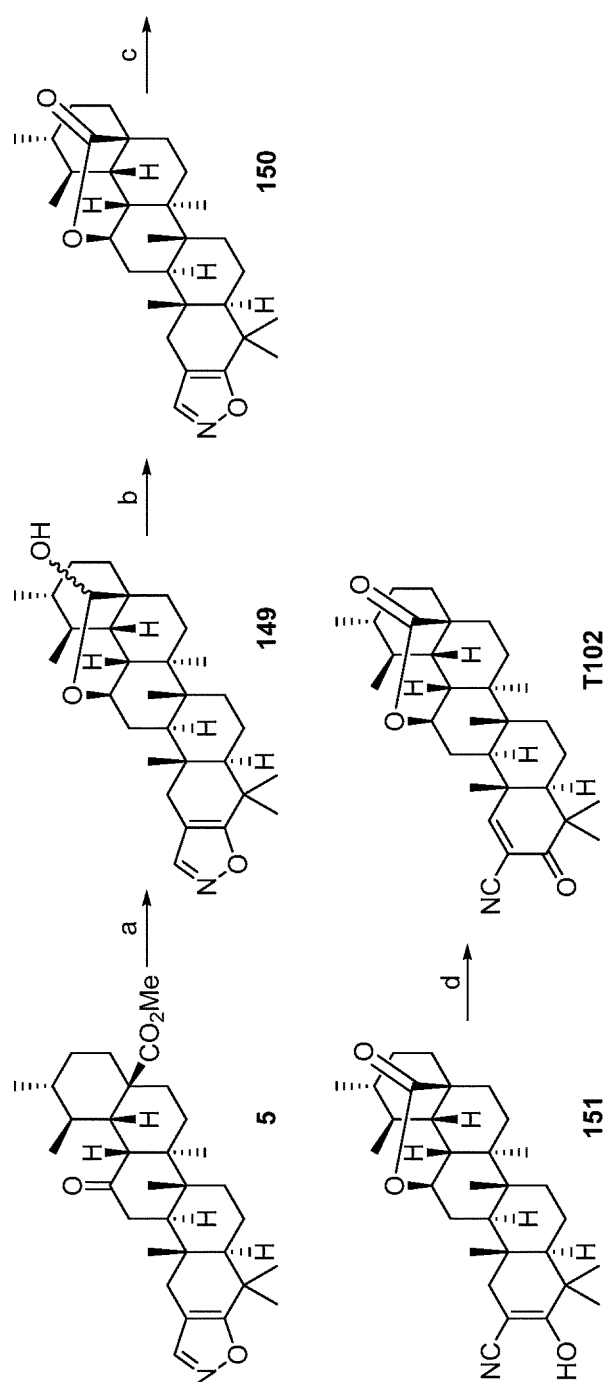
10

20

30

40

50



試薬及び条件：a) DIBAL-H、トルエン、THF、0℃～rt、85%；b) ジョーンズ試薬、アセトン、0℃、79%；c) K₂CO₃、MeOH、rt、44%；d) 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；ピリジン、55℃、88%。

【0199】

スキーム62

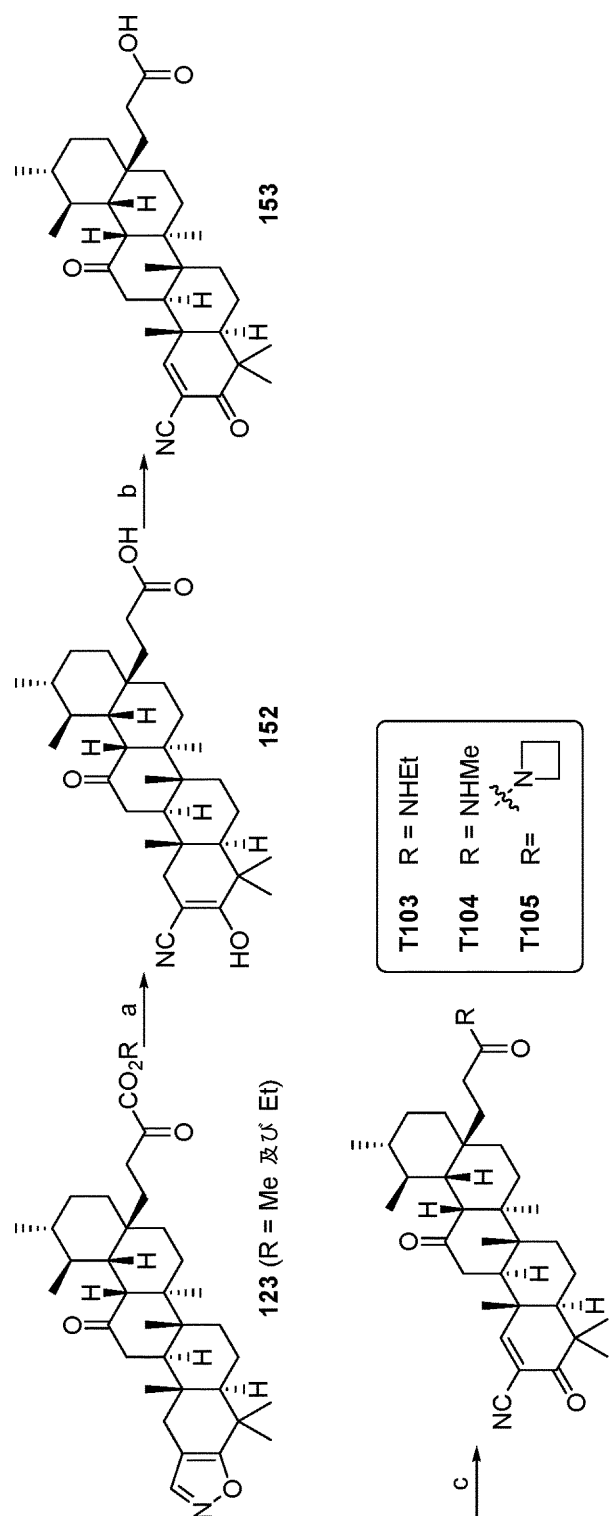
10

20

30

40

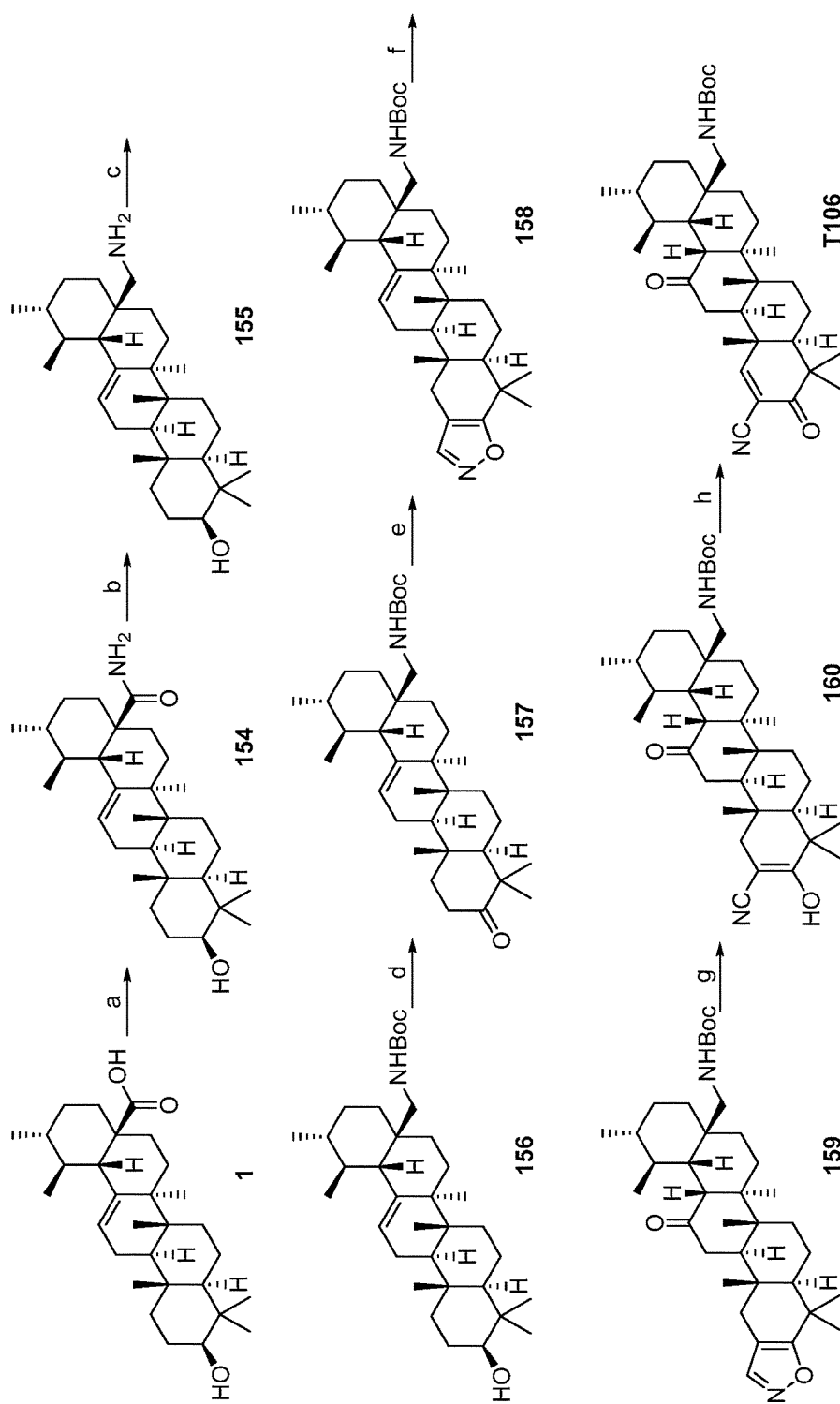
50



試薬及び条件：a) NaOMe、MeOH、55℃、99%；b) 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；ピリジン、55℃、75%；c) RH、HATU、Et₃N、DMF、rt、T103について56%、T104について62%、T105について66%。

【 0 2 0 0 】

スキーム 63



10

20

30

40

試薬及び条件：a) HATU、Et₃N、MeOH中のアンモニア、DMF、rt、定量的収率；b) LiAlH₄、THF、還流、83%；c) Boc₂O、NaHCO₃、THF、水、rt、89%；d) DMSO、T3P、EtOAc、0℃；DIPEA、rt、97%；e) 1) HCO₂Et、NaOMe、MeOH、0℃～rt；6NのHCl水溶液、NH₂OH・HCl、EtOH、55℃；2) Boc₂O、NaHCO₃、THF、水、rt、80%；f) 1) m-CPBA、CH₂Cl₂、rt；2) MeSO₃H、0℃、66%；h) NaOMe、MeOH、55℃；i) 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、DMF、0℃；ピリジン、60℃、159からの79%。

【0201】

50

C. 特徴付けデータ

化合物 2：ウルソール酸 1（500 g、1.09 mol）を、 CH_2Cl_2 （6 L）中に溶解させた。4 Å の MS（1000 g）及び 4-メチルモルホリン N-オキシド（282 g、2.41 mmol）を添加した。混合物を室温で 10 分間、 N_2 下で撹拌した。テトラプロピルアンモニウムペルルテネート（TPAP、38.6 g、110 mmol）を添加した。混合物を、室温で 2 時間撹拌し、次いで、10% の Na_2SO_3 水溶液（2 L）でクエンチした。混合物を、 CH_2Cl_2 （2×2 L）で抽出した。有機抽出物を、組み合わせ、水（2 L）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物 2（520 g、定量的収率）を、白色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。 $m/z = 455$ （ $M+1$ ）。

10

【0202】

化合物 3：トルエン（2.1 L）及び MeOH（0.7 L）中の化合物 2（520 g、1.09 mol 以下）の混合物に、（トリメチルシリル）ジアゾメタン（ヘキサン中の 2.0 M の溶液、0.82 L、1.64 mol）を、0℃ でゆっくり添加した。混合物を、周囲温度で一晩撹拌し、0℃ に冷却し、酢酸（1 L）でクエンチし、周囲温度で 10 分間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の 0～100% の EtOAc で溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物 3（370 g、収率 72%）を白色の固体として得た。

【0203】

化合物 4：0℃ での、化合物 3（120 g、0.256 mol）及びギ酸エチル（586 mL、7.25 mol）の混合物に、ナトリウムメトキシド（MeOH 中の 30 重量% の溶液、768 mL、3.84 mol）を添加した。混合物を、周囲温度で 2 時間撹拌した。 HCl 水溶液（6 M、640 mL、3.84 mol）、EtOH（2.4 L）、及びヒドロキシルアミンヒドロクロリド（26.7 g、0.384 mol）を順次添加した。得られた混合物を、55℃ で 4 時間加熱し、次いで、濃縮した。残渣を、水（1 L）で希釈し、EtOAc（3×2 L）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の 33% の EtOAc で溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物 4（95 g、収率 75%）を白色の固体として得た。 $m/z = 494$ （ $M+1$ ）。

20

【0204】

化合物 5：30% の過酸化水素水溶液（205 mL、2.01 mol）を、ギ酸（1 L、26.5 mol）に、撹拌しながら室温で添加した。得られた溶液を、ギ酸（200 mL）中の化合物 4（90 g、182 mmol）の溶液に、撹拌しながら室温で添加した。混合物を、室温で一晩撹拌し、10℃ に冷却し、10% の Na_2SO_3 水溶液でクエンチした。混合物を、EtOAc（2 L）で抽出した。有機抽出物を、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の 0～100% の EtOAc で溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物 5（70 g、収率 75%）を白色の固体として得た。 $m/z = 510$ （ $M+1$ ）。

30

【0205】

化合物 6：アセトニトリル（1.3 L）中の化合物 5（70 g、137 mmol）の溶液に、ピリジニウムトリブロミド（57 g、178 mmol）を、室温で添加した。反応混合物を、50℃ で 3 時間撹拌し、冷却し、10% の Na_2SO_3 水溶液でクエンチした。混合物を、 CH_2Cl_2 （3×1 L）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の 0～40% の EtOAc で溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物 6（61 g、収率 87%）を白色の固体として得た。 $m/z = 508$ （ $M+1$ ）。

40

【0206】

化合物 7：室温での、MeOH（30 mL）中の化合物 6（3.01 g、5.93 mmol）の撹拌混合物に、ナトリウムメトキシド（MeOH 中の 25 重量%、2.03 mL、8.89 mmol）を添加した。混合物を、55℃ で 2 時間加熱し、0℃ に冷却し、1

50

0%の NaH_2PO_4 水溶液(150 mL)中に0℃で注いだ。混合物を、0℃で10分間攪拌し、次いで、濾過した。湿ったケーキを、水(50 mL)で洗浄し、次いで、 EtOAc (100 mL)中に溶解させた。混合物を水(20 mL)及びブライン(20 mL)で順次洗浄した。有機抽出物を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物7(3.14 g、定量的収率)を、淡ピンク色の固体として得た。 $m/z = 508$ ($M+1$)。

【0207】

化合物8：化合物7(3.14 g、5.93 mmol以下)を、無水DMF(15 mL)中に溶解させ、0℃に冷却した。無水DMF(15 mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(848 mg、2.97 mmol)の溶液を、 N_2 下で添加した。混合物を、0℃で1時間攪拌し、次いで、ピリジン(1.92 mL、23.7 mmol)で処理した。混合物を、60℃で4時間攪拌し、室温に冷却し、1NのHCl水溶液(100 mL)中に注いだ。混合物を室温で10分間攪拌し、濾過した。固体を、水(2×20 mL)で洗浄し、 EtOAc (100 mL)中に溶解させた。溶液を1NのHCl水溶液(50 mL)及び水(50 mL)で順次洗浄した。組み合わされた洗浄水溶液を、 EtOAc (50 mL)で抽出し、水(20 mL)で洗浄した。組み合わされた有機抽出物を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~100%の EtOAc で溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物8(2.58 g、収率86%)を淡黄色の固体として得た。 $m/z = 506$ ($M+1$)。

【0208】

化合物9：0℃での、N,N-ジメチルアセトアミド(20 mL)中の、化合物8(1.00 g、1.98 mmol)及び NaOAc (406 mg、4.94 mmol)の攪拌混合物に、 LiBr (1.72 g、19.8 mmol)を添加した。混合物を、反応物を N_2 で通気しながら、150℃で6時間加熱し、0℃に冷却し、1NのHCl水溶液(40 mL)で処理した。混合物を室温で10分間攪拌し、次いで濾過した。湿ったケーキを、水(3×20 mL)で洗浄し、 EtOAc (80 mL)中に溶解させた。溶液を水(3×20 mL)及びブライン(20 mL)で洗浄した。有機抽出物を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~70%の EtOAc で溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物9(655 mg、収率67%)を茶色の固体として得た。 $m/z = 492$ ($M+1$)。

【0209】

化合物10：0℃での、 CH_2Cl_2 (6.9 mL)中の化合物9(339 mg、0.689 mmol)の溶液に、オキサリルクロリド(0.175 mL、2.00 mmol)及び1滴のDMFを順次添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を、トルエン(5 mL)中に溶解させ、濃縮した。プロセスを、4回繰り返して、残渣オキサリルクロリドを除去した。残渣を、真空下で乾燥させて、化合物10を、暗褐色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。 $m/z = 446$ ($M-\text{COCl}$)。

【0210】

化合物11(T107)：0℃での、 CH_2Cl_2 (6.9 mL)中の化合物10(全てが上記からのもの、0.689 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.287 mL、2.06 mmol)及びN'-ヒドロキシアセトイミドアミド(76.6 mg、1.03 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水で洗浄した。洗浄水溶液を、 CH_2Cl_2 で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 中の0~20%のアセトンで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物11(160 mg、収率42%)を褐色の固体として得た。 $m/z = 548$ ($M+1$)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.03(s, 1H), 6.12(s, 1H), 4.81(bs, 2H), 3.03(dd, $J=11.6, 3.2$ Hz, 1H), 2.62(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 1.96(s, 3H), 1.48(s, 3H), 1.26(s, 3H),

1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17–1.96 (m, 15H), 1.15 (s, 3H), 0.92 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J=6.5$ Hz, 3H).

【0211】

化合物T1：室温での、THF (7.1 mL) 中の化合物11の溶液 (130 mg、0.237 mmol) に、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド溶液 (40重量%の水溶液、0.510 mL、0.782 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。水溶液を、EtOAcで抽出した。組み合わされた有機抽出物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0～60%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T1 (51 mg、収率41%) を褐色の固体として得た。 $m/z=530$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.54 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (td, $J=13.8, 4.5$ Hz, 1H), 2.07–1.99 (m, 1H), 1.90–1.20 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (d, $J=5.8$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

10

【0212】

化合物13a：0℃での、 CH_2Cl_2 (2.4 mL) 中の化合物10 (125 mg、0.245 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.102 mL、0.732 mmol) 及び化合物12a (38.2 mg、0.382 mmol) を添加した。混合物を、室温で1時間攪拌し、次いで、 CH_2Cl_2 と水との間で分配した。水層を、分離し、 CH_2Cl_2 で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の0～20%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物13a (85 mg、収率60%) を黄色の固体として得た。 $m/z=574$ ($M+1$).

20

【0213】

化合物T2：室温での、THF (1 mL) 中の化合物13a (55 mg、0.096 mmol) の溶液に、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド溶液 (40重量%の水溶液、0.10 mL、0.15 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。水層を、EtOAcで抽出した。組み合わされた有機抽出物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を化合物13a (30 mg、0.052 mmol) から得た粗生成物と合わせ、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0～50%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T2 (46 mg、収率56%) を白色の固体として得た。 $m/z=556$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.12 (dd, $J=11.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 2.22 (td, $J=13.7, 4.5$ Hz, 1H), 2.09–1.93 (m, 2H), 1.90–0.90 (m, 17H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (d, $J=5.6$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

30

40

【0214】

化合物13b：0℃での、 CH_2Cl_2 (2.3 mL) 中の化合物10 (120 mg、0.235 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.098 mL、0.70 mmol) 及び化合物12b (37 mg、0.36 mmol) を添加した。混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで、 CH_2Cl_2 と水との間で分配した。水層を、分離し、 CH_2Cl_2 で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0～80%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物13b (98 mg、収率72%) を黄色の固体として得た。 $m/z=578$ ($M+1$).

50

【0215】

化合物T3：室温での、THF（5 mL）中の化合物13b（98 mg、0.17 mmol）の溶液に、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド溶液（40重量%の水溶液、0.221 mL、0.339 mmol）を添加した。混合物を室温で8時間攪拌し、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。水層を、EtOAcで抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中の0～80%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T3（29 mg、収率30%）を白色の固体として得た。 $m/z = 560$ （M+1）；¹H NMR（400 MHz，CDCl₃） δ 8.02（s，1H），6.10（s，1H），4.54（d，J=1.8 Hz，2H），3.42（s，3H），3.21（dd，J=11.2，3.7 Hz，1H），2.47（d，J=3.8 Hz，1H），2.28（td，J=13.7，4.5 Hz，1H），2.08（m，1H），1.95–1.20（m，13H），1.43（s，3H），1.25（s，3H），1.17（s，3H），1.16（s，3H），0.99（s，3H），0.95（d，J=5.7 Hz，3H），0.80（d，J=6.6 Hz，3H）。

10

【0216】

化合物13c：0℃での、CH₂Cl₂（2 mL）中の化合物10（100 mg、0.196 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（0.082 mL、0.59 mmol）及び化合物12c（26 mg、0.30 mmol）を添加した。混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで、CH₂Cl₂と水との間で分配した。水層を、分離し、CH₂Cl₂で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～80%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物13c（100 mg、収率91%）を白色の固体として得た。 $m/z = 562$ （M+1）。

20

【0217】

化合物T4：室温での、THF（5.3 mL）中の化合物13c（100 mg、0.178 mmol）の溶液に、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド溶液（40重量%の水溶液、0.231 mL、0.354 mmol）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～40%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T4（35 mg、収率36%）を白色の固体として得た。 $m/z = 544$ （M+1）；¹H NMR（400 MHz，CDCl₃） δ 8.02（s，1H），6.10（s，1H），3.18（m，1H），2.72（q，J=7.6 Hz，2H），2.60（d，J=3.8 Hz，1H），2.26（td，J=13.8，4.5 Hz，1H），2.07–1.99（m，1H），1.95–1.20（m，16H），1.44（s，3H），1.25（s，3H），1.17（s，3H），1.16（s，3H），0.99（s，3H），0.95（d，J=5.7 Hz，3H），0.80（d，J=6.6 Hz，3H）。

30

【0218】

化合物13d：0℃での、CH₂Cl₂（7.4 mL）中の化合物10 [化合物9（365 mg）から生成されたもの、0.742 mmol以下]の溶液に、トリエチルアミン（0.309 mL、2.22 mmol）及び化合物12d（116 mg、1.11 mmol）を添加した。混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで、CH₂Cl₂と水との間で分配した。水層を、分離し、CH₂Cl₂で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中の0～80%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物13d（265 mg、収率62%）を白色の固体として得た。 $m/z = 578$ （M+1）。

40

【0219】

化合物T5：室温での、THF（13 mL）中の化合物13d（265 mg、0.459 mmol）の溶液に、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド溶液（40重量%の水溶

50

液、0.893 mL、1.37 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌し、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中の0~70%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、部分的に精製した生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~90%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって再び精製して、化合物T5 (46 mg、収率18%) を黄色の固体として得た。m/z = 560 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.96 (q, J=5.9 Hz, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.97 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.53 (d, J=3.8 Hz, 1H), 2.36 (t, J=6.3 Hz, 1H), 2.28 (td, J=13.7, 4.5 Hz, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.95-1.10 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, J=5.6 Hz, 3H), 0.80 (d, J=6.6 Hz, 3H).

10

20

30

40

50

【0220】

化合物13e: 0℃での、CH₂Cl₂ (2.3 mL) 中の化合物10 (120 mg、0.235 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.098 mL、0.70 mmol) 及び化合物12e (41.6 mg、0.352 mmol) を添加した。混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで、CH₂Cl₂と水との間で分配した。水層を、分離し、CH₂Cl₂で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~70%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物13e (85 mg、収率61%) を黄色の固体として得た。m/z = 592 (M+1).

【0221】

化合物T6: 室温での、THF (4.3 mL) 中の化合物13e (85 mg、0.14 mmol) の溶液に、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド溶液 (40重量%の水溶液、0.186 mL、0.285 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌し、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中の0~70%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、部分的に精製した生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~100%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって再び精製して、化合物T6 (2つのジアステレオマーの約1:1の混合物; 28 mg、収率34%) を黄色の固体として得た。m/z = 574 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.47-4.56 (m, 1H), 3.31 (s, 1.5H), 3.28 (s, 1.5H), 3.15-3.24 (m, 1H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.27 (td, J=13.7, 4.5 Hz, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.98-1.20 (m, 16H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 6H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, J=5.6 Hz, 3H), 0.80 (d, J=6.6 Hz, 3H).

【0222】

化合物15a: 0℃での、CH₂Cl₂ (2.45 mL) 中の化合物10 (125 mg、0.245 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.102 mL、0.732 mmol) 及び化合物14a (59 mg、0.38 mmol) を添加した。混合物を、室温で1時間攪拌し、次いで、CH₂Cl₂と水との間で分配した。水層を、分離し、CH₂Cl₂で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中の0~50%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物15a (80 mg、収率55%) を黄色の固体として得た。m/z = 592 (M+1).

【0223】

化合物 T 7 : 室温での、THF (4 mL) 中の化合物 15 a (80 mg、0.14 mmol) の溶液に、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド溶液 (40 重量%の水溶液、0.175 mL、0.268 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機抽出物を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~50%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T 7 (40 mg、収率52%) を白色の固体として得た。 $m/z = 574$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), δ 3.72 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.97 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.60 (d, J=3.8 Hz, 1H), 2.26 (td, J=13.8, 4.5 Hz, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.90-1.10 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, J=5.8 Hz, 3H), 0.80 (d, J=6.6 Hz, 3H).

10

【0224】

化合物 15 b : 0℃での、CH₂Cl₂ (2.3 mL) 中の化合物 10 (120 mg、0.235 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.098 mL、0.70 mmol) 及び化合物 14 b (54 mg、0.35 mmol) を添加した。混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで、CH₂Cl₂ と水との間で分配した。水層を、分離し、CH₂Cl₂ で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の0~100%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 15 b (80 mg、収率58%) を黄色の固体として得た。 $m/z = 591$ (M+1).

20

【0225】

化合物 T 8 : 室温での、THF (4 mL) 中の化合物 15 b (80 mg、0.14 mmol) の溶液に、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド溶液 (40 重量%の水溶液、0.176 mL、0.270 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌し、EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機抽出物を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の0~100%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T 8 (18 mg、収率23%) を白色の固体として得た。 $m/z = 573$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.60 (d, J=1.8 Hz, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.45 (d, J=3.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.95-1.10 (m, 13H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, J=5.7 Hz, 3H), 0.80 (d, J=6.6 Hz, 3H).

30

【0226】

化合物 17 : 0℃での、CH₂Cl₂ (2.3 mL) 中の化合物 10 [化合物 9 から生成されたもの (111 mg)、0.226 mmol 以下] の溶液に、トリエチルアミン (0.075 mL、0.564 mmol) 及び化合物 16 (40 mg、0.27 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (2×15 mL) で洗浄した。組み合わせられた洗浄水溶液を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~100%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 17 (101 mg、収率72%) を黄色の固体として得た。 $m/z = 620$ (M+1).

40

【0227】

化合物 T 9 : 室温での、THF (1.6 mL) 中の化合物 17 (101 mg、0.163 mmol) の溶液に、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド (MeOH 中の1.0 M

50

の溶液、0.326 mL、0.326 mmol) を添加した。混合物を室温で72時間攪拌し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (2×15 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。洗浄水溶液を、組み合わせ、EtOAc (20 mL) で抽出し、これを、水 (2×10 mL) で洗浄した。組み合わせられた有機抽出物を、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~50%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T9 (69 mg、収率70%) を白色の固体として得た。 $m/z = 602 (M+1)$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.19 (dd, J=11.2, 3.7 Hz, 1H), 2.54 (d, J=3.8 Hz, 1H), 2.26 (td, J=13.7, 4.5 Hz, 1H), 2.10–2.02 (m, 1H), 1.95–1.20 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (d, J=5.6 Hz, 3H), 0.80 (d, J=6.6 Hz, 3H).

10

[0228]

化合物T10: 0℃での、CH₂Cl₂ (1.1 mL) 中の化合物T9 (68 mg、0.11 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.44 mL、5.6 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を、EtOAc (2×10 mL) 中に溶解させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~100%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T10 (48 mg、収率78%) を白色の固体として得た。 $m/z = 546 (M+1)$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.19 (dd, J=11.8, 3.5 Hz, 1H), 2.55 (d, J=3.8 Hz, 1H), 2.33–2.24 (m, 2H), 2.10–2.00 (m, 1H), 1.95–1.10 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, J=5.7 Hz, 3H), 0.80 (d, J=6.6 Hz, 3H).

20

[0229]

化合物T11: 化合物T10 (47 mg、0.086 mmol) を、アセトニトリル (0.4 mL) 中に溶解させ、0℃に冷却した。ヒューニツヒ塩基 (0.068 mL、0.39 mmol)、アセトニトリル (0.2 mL) 中のエチルジイソプロピルアミントリヒドロフルオリド (24 mg、0.13 mmol) の溶液、及びペルフルオロ-1-ブタンスルホニルフルオリド (52 mg、0.17 mmol) を順次添加した。混合物を0℃で1時間攪拌し、次いでEtOAc (20 mL) で希釈した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL)、水 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。有機抽出物を、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~40%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、部分的に精製した化合物生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~35%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって再び精製して、化合物T11 (19 mg、収率40%) を白色の固体として得た。 $m/z = 548 (M+1)$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.43 (d, J=46.4 Hz, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.49 (d, J=3.8 Hz, 1H), 2.30 (td, J=13.8, 4.5 Hz, 1H), 2.12–2.04 (m, 1H), 1.98–1.20 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 6H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (d, J=5.7 Hz, 3H), 0.81 (d, J=6.6 Hz, 3H).

30

40

[0230]

化合物18: 0℃での、THF (600 mL) 中の化合物6 (60 g、118 mmol) の溶液に、DIBAL-H (トルエン中の1.0 Mの溶液、946 mL、946 mmol)

50

l) をゆっくり添加した。反応混合物を、室温で5時間攪拌した。0℃に冷却した後、反応物を、アセトン(100 mL)でクエンチし、次いで、ロッシェルズ塩水溶液(200 mL)で慎重に処理した。混合物を、室温に温めさせ、30分間攪拌し、CH₂Cl₂(3×1 L)で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン(1 L)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物(65 g)を、白色の固体として得た。粗生成物を、CH₂Cl₂(1.2 L)中に溶解させた。4 ÅのMS(130 g)及び4-メチルモルホリンN-オキシド(30.5 g、260 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で10分間、N₂下で攪拌した。テトラプロピルアンモニウムペルルテネート(TPAP、4.1 g、11.7 mmol)を添加した。反応混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで、10%のNa₂SO₃水溶液(150 mL)でクエンチした。混合物を、CH₂Cl₂(2×500 mL)で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、水(1 L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~40%のEtOAcで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物18(27 g、収率48%)を白色の固体として得た。m/z = 478 (M+1)。

10

【0231】

化合物19：0℃での、EtOH(4 mL)中の化合物18(200 mg、0.419 mmol)の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム(17 mg、0.45 mmol)を添加した。混合物を、0℃で1時間攪拌し、EtOAc(20 mL)で希釈し、1 NのHCl水溶液(10 mL)で処理し、5分間攪拌した。有機抽出物を、分離し、水(10 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~80%のEtOAcで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物19(174 mg、収率87%)を白色の固体として得た。m/z = 480 (M+1)。

20

【0232】

化合物20：室温での、MeOH(2 mL)中の化合物19(95 mg、0.20 mmol)の攪拌混合物に、ナトリウムメトキシド(MeOH中の25重量%、0.091 mL、0.40 mmol)を添加した。混合物を、55℃で2時間加熱し、室温に冷却し、10%のNaH₂PO₄水溶液(20 mL)で処理した。混合物を、EtOAc(2×20 mL)で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~70%のEtOAcで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物20(83 mg、収率87%)を白色の固体として得た。m/z = 480 (M+1)。

30

【0233】

化合物T12及びT13：化合物20(83 mg、0.17 mmol)及び1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(25 mg、0.087 mmol)を、フラスコ内で秤量し、0℃に冷却した。無水DMF(0.85 mL)を添加した。混合物を、0℃で1時間攪拌し、次いで、ピリジン(0.056 mL、0.69 mmol)で処理した。反応物を60℃で4時間攪拌し、室温に冷却し、EtOAc(20 mL)で希釈した。混合物を1 NのHCl水溶液(10 mL)、水(2×10 mL)及びブライン(10 mL)で洗浄した。有機抽出物を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~100%のEtOAcで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物T12(19 mg、収率23%)及び部分的に精製した化合物T13を得、これをカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル)によって再び精製して、化合物T13(22 mg、収率27%)を得た。化合物T12：淡黄色の固体；m/z = 476 (M+1)；¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.04(s, 1H), 6.19(s, 1H), 3.79(d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.45(dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 2.18(d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.06-1.00(m, 15H), 1.50(s, 3H), 1.48(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.19(s, 3H), 1.03(s, 3H)。

40

50

s, 3H), 0.94 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.80 (d, J=6.2 Hz, 3H). 化合物 T13: 淡黄色の固体; m/z = 478 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.62 (d, J=11.1 Hz, 1H), 3.51 (d, J=11.1 Hz, 1H), 2.76 (d, J=3.9 Hz, 1H), 2.33 (dd, J=11.5, 3.8 Hz, 1H), 1.90 (td, J=13.7, 4.4 Hz, 1H), 1.85–1.05 (m, 15H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.90 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.71 (d, J=6.7 Hz, 3H).

【0234】

化合物 21: THF (2 mL) 中の tert-ブチル 3-アミノプロパノエートヒドロクロリド (152 mg、0.837 mmol) を、Et₃N (0.12 mL、0.84 mmol)、及び THF (2 mL) 中の化合物 18 (200 mg、0.419 mmol) の溶液で順次処理した。反応物を、室温で 2.5 時間攪拌し、次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (27 mg、0.13 mmol) を添加した。反応物を、更に 5 時間攪拌した。NaBH₄ (32 mg、0.84 mmol) 及び MeOH (4 mL) を添加した。混合物を、室温で 15 分間攪拌し、次いで、氷浴中で冷却した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) を添加した。混合物を、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の 0~100% の EtOAc で溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 21 (160 mg、収率 63%) を白色の固体として得た。m/z = 607 (M+1)。

【0235】

化合物 22: CH₂Cl₂ (5 mL) 中の化合物 21 (160 mg、0.264 mmol) を、トリフルオロ酢酸 (2.5 mL) で 0℃ で処理した。反応物を、室温で 4 時間攪拌した。完了の際に、反応物を濃縮した。残渣を、トルエン (3×20 mL) 中に溶解させ、濃縮した。残渣を、真空下で乾燥させて、粗化合物 22 (145 mg) を得、これを精製することなく次のステップで使用した。m/z = 551 (遊離アミンの M+1)。

【0236】

化合物 23: 化合物 22 (145 mg、0.263 mmol) を、CH₂Cl₂ (8 mL) 中に溶解させ、0℃ に冷却した。Et₃N (110 μL、0.790 mmol) 及び オキシ塩化リン (V) (32 μL、0.34 mmol) を順次添加した。混合物を、0℃ で 20 分間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) でクエンチし、周囲温度で 5 分間攪拌した。混合物を、CH₂Cl₂ (2×20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~100% の EtOAc で溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 23 (53 mg、化合物 21 からの収率 38%) を白色の固体として得た。m/z = 533 (M+1)。

【0237】

化合物 24: 化合物 23 (53 mg、0.099 mmol) を、MeOH (2 mL) と室温で混合した。ナトリウムメトキシド (MeOH 中の 25 重量% の溶液、46 μL、0.20 mmol) を、室温で添加した。混合物を、55℃ で 2 時間攪拌した。0℃ に冷却した後、10% の NaH₂PO₄ 水溶液 (20 mL) を添加した。混合物を、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物 24 (50 mg、収率 94%) を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。m/z = 533 (M+1)。

【0238】

化合物 T14: 化合物 24 (50 mg、0.094 mmol) を、DMF (2 mL) 中に溶解させ、0℃ に N₂ 下で冷却した。DMF (0.5 mL) 中の 1,3-ジブromo-5

10

20

30

40

50

、5-ジメチルヒダントイン（13 mg、0.047 mmol）の溶液を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。ピリジン（30 μ L、0.38 mmol）を添加した。混合物を、60℃で4時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を、EtOAc（20 mL）で希釈し、1 NのHCl水溶液（10 mL）、水（2 $\times$ 10 mL）、及びブライン（20 mL）で洗浄した。有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～50%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T14（28 mg、収率56%）を白色の固体として得た。 $m/z = 531$ （ $M+1$ ）；¹H NMR（400 MHz，CDCl₃） δ 8.05（s，1H），6.14（s，1H），3.47–3.39（m，1H），3.38–3.30（m，1H），3.25（d， $J=14.5$ Hz，1H），3.17（d， $J=14.5$ Hz，1H），3.00（t， $J=4.1$ Hz，2H），2.91（d， $J=3.7$ Hz，1H），2.24（dd， $J=10.9$ ，2.8 Hz，1H），2.04–1.89（m，2H），1.90–1.00（m，13H），1.50（s，3H），1.44（s，3H），1.26（s，3H），1.19（s，3H），1.13（s，3H），0.89（d， $J=6.3$ Hz，3H），0.70（d， $J=6.6$ Hz，3H）。

【0239】

化合物25：THF（2 mL）中のメチル4-アミノブタノエートヒドロクロリド（129 mg、0.837 mmol）の懸濁液に、Et₃N（0.12 mL、0.84 mmol）を添加した。混合物を、室温で10分間攪拌した後、THF（2 mL）中の化合物18（200 mg、0.42 mmol）の溶液を、室温で添加した。混合物を、室温で2.5時間攪拌し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（355 mg、1.67 mmol）で処理し、室温で更に5時間攪拌した。MeOH（4 mL）及び水素化ホウ素ナトリウム（38 mg、0.96 mmol）を順次添加し、混合物を、室温で15分間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液（20 mL）を添加した。混合物を、EtOAc（3 $\times$ 30 mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン（30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗化合物25（259 mg）を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。 $m/z = 579$ （ $M+1$ ）。

【0240】

化合物26：トルエン（6 mL）中の化合物25（259 mg、0.42 mmol以下）を、140℃で6時間加熱し、次いで、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～100%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物26（140 mg、化合物18からの収率57%）を白色の固体として得た。 $m/z = 547$ （ $M+1$ ）。

【0241】

化合物27：MeOH（5 mL）中の化合物26（477 mg、0.872 mmol）の溶液を、ナトリウムメトキシド（MeOH中の25重量%の溶液、400 μ L、1.74 mmol）で室温で処理した。混合物を、55℃で2時間加熱し、室温に冷却し、10%のNaH₂PO₄水溶液（20 mL）で処理した。混合物を、EtOAc（2 $\times$ 20 mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～60%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物27（380 mg、収率80%）を白色の固体として得た。 $m/z = 547$ （ $M+1$ ）。

【0242】

化合物T15：DMF（3 mL）中の化合物27（50 mg、0.091 mmol）を、0℃に冷却した。DMF（0.5 mL）中の1，3-ジブromo-5，5-ジメチルヒダントイン（13 mg、0.046 mmol）の溶液を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。ピリジン（30 μ L、0.37 mmol）を添加した。反応物を、60℃で4時間加熱し、次いで、室温に冷却した。混合物を、EtOAc（20 mL）で希釈し、1 NのHCl水溶液（10 mL）、水（2 $\times$ 10 mL）、及びブライン（20 mL）で順次洗浄した。有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロ

10

20

30

40

50

マトグラフィー（ヘキサン中の0～50%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T15（27mg、収率54%）を白色の固体として得た。 $m/z = 545$ ($M+1$)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.58 (dt, $J=9.5$, 6.6Hz, 1H), 3.44 (dt, $J=9.3$, 7.3Hz, 1H), 3.37 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 2.38 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.25–2.20 (m, 1H), 2.10–1.00 (m, 17H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.88 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

10

【0243】

化合物28：0℃での、トルエン（6mL）中の化合物9（290mg、0.590mmol）の懸濁液に、トリエチルアミン（1.64mL、11.8mmol）を添加した。次いで、ジフェニルホスホリルアジド（1.27mL、5.90mmol）を、0℃でゆっくり添加した。混合物を、0℃で2時間攪拌し、室温まで温め、更に18時間攪拌した。反応混合物を、シリカゲルカラム上に直接ロードし、フラッシュクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 中の0～30%のEtOAcで溶出）によって精製して、化合物28（266mg、収率87%）を、無色の半固体として得た。 $m/z = 517$ ($M+1$)。

【0244】

化合物29：トルエン（4mL）中の化合物28（266mg、0.515mmol）の混合物を、80℃で2.5時間攪拌し、次いで、濃縮して、化合物29（252mg）を、白色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。 $m/z = 489$ ($M+1$)。

20

【0245】

化合物T16：0℃での、MeCN（20mL）中の化合物29（252mg、0.52mmol）の溶液に、HCl水溶液（12M、1.29mL、15.5mmol）を添加した。混合物を、0℃で2時間攪拌し、室温まで温め、更に16時間攪拌した。反応混合物を、水（10mL）で希釈し、0℃に冷却した。NaOH（619mg、15.5mmol）を添加し、得られた混合物を、5分間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を、EtOAc（3×50mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン（100mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（0～100%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T16（146mg、収率61%）を白色の固体として得た。 $m/z = 463$ ($M+1$)； ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.88 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 2.21–0.96 (m, 18H), 0.86 (d, $J=5.9$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

30

【0246】

化合物T17：室温での、 CH_2Cl_2 （2mL）中の化合物T16（68mg、0.15mmol）の溶液に、2,2-ジフルオロプロピオン酸（24mg、0.22mmol）を添加した。次いで、プロピルホスホン酸無水物（T3P、EtOAc中の50重量%の溶液、310 μL 、0.51mmol）及びトリエチルアミン（100 μL 、0.73mmol）を、室温で順次添加した。混合物を、室温で3時間攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃水溶液（10mL）でクエンチした。混合物を、10分間攪拌し、次いで、EtOAc（3×30mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン（10mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～40%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T17（38mg、収率47%）を白色の固体として得た。 $m/z = 555$ ($M+1$)； ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 6.1

40

50

3 (s, 1H), 5.96 (br s, 1H), 2.91 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.73 (t, $J=19.3$ Hz, 3H), 1.83–0.80 (m, 13H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.88 (d, $J=5.7$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

【0247】

化合物T18: 0℃での、 CH_2Cl_2 (2 mL) 中の化合物T16 (58 mg、0.13 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (87 μL 、0.63 mmol) 及びアセチルクロリド (22 μL 、0.31 mmol) を順次添加した。混合物を、0℃で2時間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) でクエンチした。得られた混合物を、 EtOAc (3×10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~40%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T18 (15.5 mg、収率24%) を白色の固体として得た。 $m/z=505$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.06 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 2.56–2.47 (m, 1H), 2.39–2.27 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.90–1.06 (m, 13H), 1.45 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.87 (d, $J=5.8$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

10

20

【0248】

化合物30: THF (300 mL) 中の、化合物18 (15.0 g、31.4 mmol)、(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (11.4 g、94.2 mmol)、 MgSO_4 (3.77 g、30.6 mmol)、及びチタン(IV)エトキシド (21.5 g、94.2 mmol) の混合物を、2時間加熱還流した。冷却後、混合物を、ブライン (100 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の16%の EtOAc で溶出するシリカゲル) によって精製して、生成物30 (16.7 g、収率92%) を白色の固体として得た。 $m/z=581$ ($M+1$).

30

【0249】

化合物31: THF (20 mL) 中の化合物30 (2.0 g、3.4 mmol) の攪拌溶液に、 MeOH (20 mL) 中の NaBH_4 (525 mg、13.8 mmol) を、0℃で添加した。混合物を、0℃で2時間攪拌し、次いで、アセトンでクエンチした。溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の50%の EtOAc で溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物31 (1.64 g、収率82%) を白色の固体として得た。 $m/z=583$ ($M+1$).

【0250】

化合物32: HCl (1, 4-ジオキサン中の6 M、60 mL) 中の化合物31 (6.7 g、11.5 mmol) の溶液を、0℃で2時間攪拌した。溶媒を除去した。残渣を、分取逆相HPLC (C18、0.1%の HCl を含有する水中の5~80%の MeCN で溶出) によって精製して、化合物32の HCl 塩 (4.4 g、収率75%) を、白色の固体として得た。 $m/z=479$ ($M+1$).

40

【0251】

化合物33: THF (9 mL) 及び水 (3 mL) 中の化合物32 (402 mg、0.84 mmol) の溶液に、 NaHCO_3 (212 mg、2.52 mmol) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート (220 mg、1.01 mmol) を、室温で順次添加した。反応物を、室温で2時間攪拌した。混合物を、 EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (2×20 mL) 及び水 (20 mL) で洗浄した。有機抽出物を、M

50

g SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の40%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物33（207 mg、収率43%）を白色の固体として得た。 $m/z = 579$ ($M+1$)。

【0252】

化合物34：MeOH（6 mL）中の化合物33（423 mg、0.73 mmol）を、ナトリウムメトキシド溶液（MeOH中の25重量%、334 μL 、1.46 mmol）で、室温で窒素下で処理した。混合物を、55℃で1.5時間加熱し、次いで、0℃に冷却した。混合物を、10%の NaH_2PO_4 水溶液（10 mL）で処理し、EtOAc（2×20 mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン（20 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～80%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物34（347 mg、収率82%）を得た。 $m/z = 523$ ($M-C_4H_7$)。

10

【0253】

T20：化合物34（347 mg、0.599 mmol）を、DMF（6 mL）中に溶解させ、0℃に窒素下で冷却した。1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン（86 mg、0.30 mmol）を、バイアル内のDMF（1 mL）中に溶解させた。溶液を、反応物に滴加した。DMF（1 mL）を使用して、バイアルをすすぎ、反応混合物に添加した。混合物を0℃で1時間撹拌した。ピリジン（145 μL 、1.80 mmol）を添加した。混合物を、60℃で8時間加熱した。0℃に冷却した後、混合物を、EtOAc（20 mL）で希釈し、水（2×10 mL）及びブライン（20 mL）で洗浄した。有機抽出物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～50%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T20（336 mg、収率97%）を得た。 $m/z = 521$ ($M-C_4H_7$)； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.05 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.63 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.93 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.02–2.02 (m, 10H), 0.89 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

20

【0254】

T21： CH_2Cl_2 （6 mL）中の化合物T20（336 mg、0.58 mmol）を、0℃でトリフルオロ酢酸（1.2 mL、16 mmol）で処理した。反応物を0℃で3時間撹拌した。反応物をEtOAc（30 mL）及び飽和 NaHCO_3 水溶液（30 mL）で希釈した。層を分離し、有機層を、飽和 NaHCO_3 水溶液（2×20 mL）及び水（30 mL）で洗浄した。水相を、EtOAc（20 mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン（30 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗化合物T21（234 mg、収率84%）を、白色の固体として得た。粗生成物（20 mg）を、カラムクロマトグラフィー [CH_2Cl_2 中の0～15%（MeOH中の1%のEt₃N）で溶出するシリカゲル] によって精製して、化合物T21（15 mg、収率75%）を、オフホワイトの固体として得ることによって、分析試料を得た。 $m/z = 477$ ($M+1$)； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ）8.07 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.06 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 2.28 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.09–1.88 (m, 14H), 0.90 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

30

40

【0255】

T22：0℃での、 CH_2Cl_2 （1 mL）中の粗化合物T21（44 mg、0.092 mmol）の溶液に、Et₃N（26 μL 、0.19 mmol）及び無水酢酸（13 μ

50

L、0.14 mmol)を順次添加した。反応物を0℃で30分間攪拌した。反応物をEtOAc(10 mL)及び水(10 mL)で希釈した。層を分離し、有機抽出物を水(2×10 mL)で洗浄した。洗浄水溶液を、組み合わせ、EtOAc(20 mL)で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン(30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~100%のEtOAcで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物T22(28 mg、収率58%)をオフホワイトの固体として得た。 $m/z = 519 (M+1)$; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.10(s, 1H), 6.15(s, 1H), 5.58(t, J=6.4 Hz, 1H), 3.34(d, J=6.4 Hz, 2H), 3.00(d, J=3.7 Hz, 1H), 2.20(m, 1H), 2.02(s, 3H), 1.93(td, J=13.4, 3.9 Hz, 1H), 1.50(s, 3H), 1.47(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.19(s, 3H), 1.12(s, 3H), 1.01-2.07(m, 14H), 0.89(d, J=6.3 Hz, 3H), 0.70(d, J=6.6 Hz, 3H)。

10

【0256】

T23: 0℃での、CH₂Cl₂(1 mL)中の粗化合物T21(30 mg、0.064 mmol未満)の溶液に、Et₃N(26 μL、0.18 mmol)及びプロピオニルクロリド(6 μL、0.069 mmol)を順次添加した。反応物を、0℃で30分間攪拌した。反応物を、EtOAc(10 mL)と水(10 mL)との間で分配した。有機抽出物を水(2×10 mL)で洗浄した。組み合わせられた水相を、EtOAc(20 mL)で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物T23(16 mg、収率48%)をオフホワイトの固体として得た。 $m/z = 533 (M+1)$; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.06(s, 1H), 6.12(s, 1H), 5.53(t, J=6.0 Hz, 1H), 3.43(dd, J=13.9, 6.9 Hz, 1H), 3.26(dd, J=13.9, 6.1 Hz, 1H), 2.98(d, J=3.7 Hz, 1H), 2.25(q, J=7.6 Hz, 2H), 2.19(m, 1H), 2.06(m, 1H), 1.91(td, J=13.5, 4.3 Hz, 1H), 1.50(s, 3H), 1.48(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.19(s, 3H), 1.18(t, J=7.6 Hz, 3H), 1.12(s, 3H), 1.00-1.84(m, 13H), 0.90(d, J=6.4 Hz, 3H), 0.71(d, J=6.6 Hz, 3H)。

20

30

【0257】

T19: 0℃での、CH₂Cl₂(1 mL)中の粗化合物T21(88%純粋、31 mg、0.057 mmol)の溶液に、Et₃N(24 μL、0.17 mmol)及びシクロプロパンカルボニルクロリド(6 μL、0.068 mmol)を順次添加した。反応物を、室温で1時間攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)でクエンチした。混合物を、CH₂Cl₂(3×10 mL)で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~100%のEtOAcで溶出するシリカゲル)によって精製して、部分的に精製した生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル)によって再び更に精製して、化合物T19(14 mg、収率44%)をオフホワイトの固体として得た。 $m/z = 545 (M+1)$; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.08(s, 1H), 6.13(s, 1H), 5.71(t, J=6.4 Hz, 1H), 3.48(dd, J=13.9, 7.1 Hz, 1H), 3.24(dd, J=13.9, 5.9 Hz, 1H), 2.96(d, J=3.7 Hz, 1H), 2.21(dd, J=11.5, 3.3 Hz, 1H), 2.04(td, J=13.5, 4.8 Hz, 1H), 1.90(td, J=13.6, 4.5 Hz, 1H), 1.70-1.84(m, 4H), 1.50(s, 3H)

40

50

, 1.45 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.02–1.61 (m, 10H), 0.99–0.93 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.72–0.78 (m, 2H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

【0258】

T24: 0℃での、CH₂Cl₂ (1 mL) 中の粗化合物 T21 (40 mg、0.084 mmol 未満) の溶液に、Et₃N (35 μL、0.25 mmol) 及び d3-アセチルクロリド (7 μL、0.092 mmol) を順次添加した。反応物を 0℃で 30 分間攪拌した。反応物を EtOAc (10 mL) 及び水 (10 mL) で希釈した。層を分離し、有機抽出物を水 (2 × 10 mL) で洗浄した。組み合わせられた洗浄水溶液を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0～80% のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T24 (23 mg、収率 53%) をオフホワイトの固体として得た。m/z = 522 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.57 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.00 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.93 (td, J = 13.3, 3.9 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.00–1.84 (m, 13H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

10

20

【0259】

T25: 0℃での、CH₂Cl₂ (3 mL) 中の粗化合物 T21 (88% 純粋、40 mg、0.074 mmol) の溶液に、Et₃N (31 μL、0.22 mmol) 及びシクロブタンカルボニルクロリド (10 μL、0.089 mmol) を順次添加した。反応物を、室温で 2 時間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) でクエンチした。混合物を、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0～60% のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T25 (23 mg、収率 56%) をオフホワイトの固体として得た。m/z = 559 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.43 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 13.8, 6.1 Hz, 1H), 2.96–3.10 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.00–2.34 (m, 22H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

30

【0260】

T26: 0℃での、CH₂Cl₂ (1 mL) 中の粗化合物 T21 (40 mg、0.084 mmol 未満) の溶液に、Et₃N (35 μL、0.25 mmol) 及びメチルアミノホルミルクロリド (10 mg、0.11 mmol) を順次添加した。反応物を 0℃で 30 分間攪拌した。反応物を EtOAc (10 mL) 及び水 (10 mL) で希釈した。層を分離し、有機抽出物を水 (2 × 10 mL) で洗浄した。組み合わせられた洗浄水溶液を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0～80% のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、部分的に精製した生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0～80% のアセトンで溶出するシリカゲル) によって再び精製して、化合物 T26 (11 mg、収率 25%) をオフホワイトの固体として得た。m/z = 534 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.41

40

50

(m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.33 (dd, $J=14.0$, 6.8 Hz, 1H), 3.25 (dd, $J=13.9$, 5.6 Hz, 1H), 2.98 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.91 (td, $J=13.6$, 4.5 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.01–1.84 (m, 13H), 0.88 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

【0261】

T27: 0℃での、 CH_2Cl_2 (3 mL) 中の粗化合物 T21 (88% 純粋、40 mg、0.074 mmol) の溶液に、 Et_3N (31 μL 、0.22 mmol) 及びアゼチジン-1-カルボニルクロリド (11 mg、0.089 mmol) を順次添加した。反応物を、室温で3時間攪拌した。その後、追加量のアゼチジン-1-カルボニルクロリド (15 mg、0.13 mmol) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を、飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) でクエンチした。混合物を、 EtOAc (3×20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~100%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T27 (20 mg、収率48%) をオフホワイトの固体として得た。 $m/z=560$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.06 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.10 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J=7.5$ Hz, 4H), 3.40 (dd, $J=14.0$, 7.1 Hz, 1H), 3.15 (dd, $J=13.9$, 6.0 Hz, 1H), 3.04 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.01–1.92 (m, 14H), 0.89 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

【0262】

T28: 0℃での、 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の粗化合物 T21 (37 mg、0.078 mmol 未満) の溶液に、2,2-ジフルオロ酢酸 (11 mg、0.12 mmol)、 Et_3N (27 μL 、0.19 mmol)、及びプロピルホスホン酸無水物 (T3P、 EtOAc 溶液中の50%、55 μL 、0.093 mmol) を順次添加した。反応物を0℃で30分間攪拌し、次いで EtOAc (10 mL) 及び水 (10 mL) で希釈した。有機抽出物を水 (2×10 mL) で洗浄した。組み合わせられた洗浄水溶液を、 EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~40%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T28 (14 mg、収率33%) をオフホワイトの固体として得た。 $m/z=555$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 6.40 (bs, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.94 (t, $J=54.4$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J=13.8$, 7.2 Hz, 1H), 3.31 (dd, $J=13.8$, 6.1 Hz, 1H), 2.94 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.07–1.89 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.90 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.02–1.85 (m, 13H), 0.71 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

【0263】

T29: 0℃での、 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の粗化合物 T21 (37 mg、0.078 mmol 未満) の溶液に、2,2-ジフルオロプロパン酸 (13 mg、0.12 mmol)、 Et_3N (27 μL 、0.19 mmol)、及びプロピルホスホン酸無水物 (T3P、 EtOAc 溶液中の50重量%以上、55 μL 、0.093 mmol 以上) を順次添

加した。反応物を 0℃で 30 分間攪拌し、次いで EtOAc (10 mL) 及び水 (10 mL) で希釈した。有機抽出物を水 (2×10 mL) で洗浄した。組み合わされた洗浄水溶液を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~100% のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、部分的に精製した生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~40% のアセトンで溶出するシリカゲル) によって再び精製して、化合物 T29 (21 mg、収率 48%) をオフホワイトの固体として得た。m/z = 569 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.45 (bs, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.48 (dd, J=13.8, 6.9 Hz, 1H), 3.33 (dd, J=13.8, 6.4 Hz, 1H), 2.93 (d, J=3.8 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.83 (t, J=19.6 Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.01–2.08 (m, 15H), 0.90 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.71 (d, J=6.5 Hz, 3H).

10

【0264】

化合物 35: 20 mL のマイクロ波バイアル内で、化合物 18 (200 mg、0.42 mmol) 及びメチルカルバメート (126 mg、1.67 mmol) を、組み合わせ、アセトニトリル (9 mL) 中に溶解させた。トリフルオロ酢酸 (0.26 mL、3.35 mmol) 及び tert-ブチルジメチルシラン (0.56 mL、3.35 mmol) を、0℃で順次添加した。バイアルを、密封し、100℃で 2 日間加熱した。反応物を、室温に冷却し、EtOAc (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) でクエンチした。有機抽出物を水 (2×20 mL) で洗浄した。組み合わされた洗浄水溶液を、EtOAc (30 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~80% の EtOAc で溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 35 (160 mg、収率 71%) を得た。m/z = 537 (M+1).

20

【0265】

化合物 32: マイクロ波バイアル内で、酢酸 (1 mL) 中の化合物 35 (100 mg、0.186 mmol) を、室温で HCl 水溶液 (12 M、0.5 mL、6 mmol) 添加した。バイアルを、密封し、120℃で、Biota_ge マイクロウェーブ合成装置において 30 分間加熱した。室温に冷却した後、混合物を濃縮した。残渣を EtOAc (20 mL) で希釈した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) で洗浄した。有機抽出物を水 (2×10 mL) で洗浄した。組み合わされた洗浄水溶液を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー [(CH₂Cl₂ 中の 1% の Et₃N) 中の 0~20% の MeOH で溶出するシリカゲル] によって精製して、化合物 32 (純度 91%、90 mg、収率 92%) を得た。m/z = 479 (M+1).

30

【0266】

化合物 36: MeOH (4 mL) 中の化合物 35 (97 mg、0.18 mmol) を、ナトリウムメトキシド溶液 (MeOH 中の 25 重量%、83 µL、0.36 mmol) で、室温で窒素下で処理した。混合物を、55℃で 1.5 時間加熱し、次いで、0℃に冷却した。混合物を、10% の NaH₂PO₄ 水溶液 (10 mL) で処理した。混合物を、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~100% の EtOAc で溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 36 (81 mg、収率 84%) を得た。m/z = 537 (M+1).

40

【0267】

T30: 化合物 36 (81 mg、0.15 mmol) を、DMF (3 mL) 中に溶解さ

50

せ、0℃に窒素下で冷却した。1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン (22 mg、0.075 mmol) を、バイアル内のDMF (0.5 mL) 中に溶解させた。溶液を滴加した。DMF (0.5 mL) を使用して、バイアルをすすぎ、反応混合物に添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。ピリジン (36 μ L、0.45 mmol) を添加した。混合物を、60℃で8時間加熱した。0℃に冷却した後、混合物を、EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (2 $\times$ 10 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄した。有機抽出物を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T30 (58 mg、収率72%) をオフホワイトの固体として得た。 $m/z = 535$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.80 (t, J=6.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.30 (dd, J=14.1, 7.1 Hz, 1H), 3.21 (dd, J=13.9, 6.3 Hz, 1H), 2.97 (d, J=3.8 Hz, 1H), 2.20 (dd, J=11.2, 3.8 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.91 (td, J=13.5, 4.3 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.02–1.85 (m, 13H), 0.89 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.71 (d, J=6.6 Hz, 3H).

10

【0268】

T31: 0℃での、CH₂Cl₂ (3 mL) 中の粗化合物T21 (40 mg、0.084 mmol 未満) の溶液に、Et₃N (35 μ L、0.25 mmol) 及びメタンスルホンクロリド (12 mg、0.10 mmol) を順次添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、次いでEtOAc (20 mL) で希釈した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液 (20 mL) 及び水 (2 $\times$ 10 mL) で洗浄した。組み合わされた洗浄水溶液を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T31 (24 mg、収率52%) をオフホワイトの固体として得た。 $m/z = 555$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.38 (t, J=6.8 Hz, 1H), 3.10–3.23 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.77 (d, J=3.8 Hz, 1H), 2.24 (dd, J=11.1, 3.7 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.04–1.98 (m, 15H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.71 (d, J=6.7 Hz, 3H).

20

30

【0269】

T32: 0℃での、CH₂Cl₂ (3 mL) 中の粗化合物T21 (40 mg、0.084 mmol 未満) の溶液に、Et₃N (35 μ L、0.25 mmol) 及びエタンスルホンクロリド (13 mg、0.10 mmol) を順次添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、次いでEtOAc (20 mL) で希釈した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液 (20 mL) 及び水 (2 $\times$ 10 mL) で洗浄した。組み合わされた洗浄水溶液を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T32 (22 mg、収率46%) をオフホワイトの固体として得た。 $m/z = 569$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.23 (dd, J=5.6, 7.6 Hz, 1H), 3.22 (dd, J=13.0, 8.2 Hz, 1H), 3.01–3.11 (m, 3H), 2.76 (d, J=3.8 Hz, 1H), 2.21 (dd, J=11.1, 3.6 Hz, 1H), 1.98–1.69 (m, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)

40

50

), 1.02–1.60 (m, 9H), 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

【0270】

T33: 0℃での、CH₂Cl₂ (3 mL) 中の粗化合物T21 (40 mg、0.084 mmol 未満) の溶液に、Et₃N (35 μL、0.25 mmol) 及びシクロプロパンスルホニルクロリド (14 mg、0.10 mmol) を順次添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。追加量のシクロプロパンスルホニルクロリド (14 mg、0.10 mmol) を添加した。一晩攪拌した後、反応が完了しなかった。追加量のEt₃N (35 μL、0.25 mmol) 及びシクロプロパンスルホニルクロリド (14 mg、0.10 mmol) を添加した。反応物を室温で更に24時間攪拌した。反応物をEtOAc (20 mL) で希釈した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液 (20 mL) 及び水 (2×10 mL) で洗浄した。組み合わされた洗浄水溶液を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T33 (9 mg、収率20%) をオフホワイトの固体として得た。 $m/z = 581$ ($M+1$); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.06 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.39 (dd, $J = 8.2, 5.6$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 12.9, 8.3$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.45 (tt, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 11.4, 3.0$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.92–1.96 (m, 19H), 0.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

10

20

【0271】

化合物37: THF (5 mL) 中の化合物18 (250 mg、0.52 mmol) の溶液に、メチルアミン (THF中の2M、3.9 mL、7.8 mmol) を、0℃で添加した。反応物を、室温で2時間攪拌し、次いで、0℃に冷却した。酢酸 (0.45 mL、7.85 mmol) を添加した。反応物を、更に5分間攪拌し、次いで、MeOH (5 mL) 中のシアノ水素化ホウ素ナトリウム (493 mg、7.85 mmol) の溶液を添加した。反応物を室温で更に2時間攪拌した。EtOAc (20 mL) 及び飽和NaHCO₃水溶液 (20 mL) を添加した。有機抽出物を分離し、水 (2×20 mL) で洗浄した。組み合わされた水相を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗化合物37 (338 mg) を得、これを精製することなく次のステップで使用した。 $m/z = 493$ ($M+1$).

30

【0272】

化合物38: THF (3 mL) 及びH₂O (1 mL) 中の、粗化合物37 (338 mg、0.52 mmol 以下) 及びNaHCO₃ (69 mg、0.82 mmol) の混合物に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (225 mg、1.03 mmol) を、室温で添加した。反応物を室温で30分間攪拌した。EtOAc (20 mL) 及び水 (20 mL) を添加した。有機抽出物を、分離し、水 (2×20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~80%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物38 (196 mg、18からの収率64%) を得た。 $m/z = 537$ ($M-C_4H_7$).

40

【0273】

化合物39: MeOH (9 mL) 中の化合物38 (874 mg、1.47 mmol) を、ナトリウムメトキシド溶液 (MeOH中の25重量%、674 μL、2.95 mmol) で、室温で窒素下で処理した。混合物を、55℃で1.5時間加熱し、次いで、0℃に冷却した。混合物を、10%のNaH₂PO₄水溶液 (10 mL) で処理し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗

50

浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物39（584 mg、収率67%）を得た。 $m/z = 537$ （ $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7$ ）。

【0274】

化合物40：化合物39（584 mg、0.98 mmol）を、DMF（8 mL）中に溶解させ、0℃に窒素下で冷却した。1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン（141 mg、0.49 mmol）を、バイアル内のDMF（1 mL）中に溶解させた。溶液を滴加した。DMF（1 mL）を使用して、バイアルをすすぎ、反応混合物に添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。ピリジン（238 μL 、2.96 mmol）を添加した。混合物を、60℃で8時間加熱した。0℃に冷却した後、混合物を、EtOAc（20 mL）で希釈し、水（2×10 mL）及びブライン（20 mL）で洗浄した。有機抽出物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物40（327 mg、収率56%）を得た。 $m/z = 535$ （ $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7$ ）。

10

【0275】

T34： CH_2Cl_2 （6 mL）中の化合物40（327 mg、0.55 mmol）を、0℃でトリフルオロ酢酸（1.2 mL、16 mmol）で処理した。反応物を0℃で3時間攪拌し、次いでEtOAc（30 mL）及び飽和 NaHCO_3 水溶液（30 mL）で希釈した。有機抽出物を、分離し、飽和 NaHCO_3 水溶液（2×20 mL）及び H_2O （30 mL）で洗浄した。水相を、EtOAc（20 mL）で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン（30 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗化合物T34（234 mg、収率86%）を、黄色の固体として得た。粗生成物（30 mg）を、カラムクロマトグラフィー [CH_2Cl_2 中の0～15%（MeOH中の1%のEt₃N）で溶出するシリカゲル] によって3回精製して、化合物T34（20 mg、収率67%）を、淡黄色の固体として得ることによって、分析試料を得た。 $m/z = 491$ （ $\text{M}+1$ ）； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.05（s, 1H），6.14（s, 1H），2.82（d, $J=3.7$ Hz, 1H），2.57（d, $J=11.9$ Hz, 1H），2.47（d, $J=11.8$ Hz, 1H），2.43（s, 3H），2.27（dd, $J=3.2, 11.2$ Hz, 1H），1.50（s, 3H），1.37（s, 3H），1.27（s, 3H），1.20（s, 3H），1.13（s, 3H），1.03–1.96（m, 15H），0.88（d, $J=6.3$ Hz, 4H），0.70（d, $J=6.6$ Hz, 4H）。

20

30

【0276】

T35：0℃での、 CH_2Cl_2 （2 mL）中の粗化合物T34（40 mg、0.082 mmol）の溶液に、Et₃N（26 μL 、0.18 mmol）及び無水酢酸（13 μL 、0.14 mmol）を順次添加した。反応物を0℃で30分間攪拌し、次いでEtOAc（10 mL）及び H_2O （10 mL）で希釈した。有機抽出物を分離し、水（2×10 mL）で洗浄した。水相を、EtOAc（20 mL）で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン（20 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～60%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、部分的に精製した生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～60%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって再び精製して、化合物T35（18 mg、収率41%）をオフホワイトの固体として得た。 $m/z = 533$ （ $\text{M}+1$ ）； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.06（s, 1H），6.13（s, 1H），3.80（d, $J=13.9$ Hz, 1H），3.18（d, $J=3.7$ Hz, 1H），3.12（d, $J=13.9$ Hz, 1H），3.08（s, 3H），2.18–2.28（m, 2H），2.12（s, 3H），1.90（td, $J=13.9, 4.9$ Hz, 1H），1.72–1.84（m, 4H），1.50（s, 3H），1.45（s, 3H），1.26（s, 3H），1.19（s, 3H），1.12（s, 3H），1.04–1.65（m, 9H），0.88（d, $J=6.3$ Hz, 3H），

40

50

0.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

【0277】

T36: 0℃での、CH₂Cl₂ (2 mL) 中の粗化合物T34 (40 mg、0.082 mmol以下) の溶液に、Et₃N (34 μL、0.24 mmol) 及びメチルアミノホルミルクロリド (10 mg、0.11 mmol) を順次添加した。反応物を0℃で30分間攪拌し、次いでEtOAc (10 mL) 及び水 (10 mL) で希釈した。有機抽出物を分離し、水 (2×10 mL) で洗浄した。水相を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、部分的に精製した生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって再び精製して、化合物T36 (17 mg、収率38%) をオフホワイトの固体として得た。m/z = 548 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.37 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.90–3.01 (m, 4H), 2.81 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.14–2.31 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.01–1.91 (m, 14H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

10

20

【0278】

T37: 0℃での、CH₂Cl₂ (1 mL) 中の粗化合物T34 (62 mg、0.13 mmol以下) の溶液に、Et₃N (53 μL、0.38 mmol) 及びd3-アセチルクロリド (11 μL、0.16 mmol) を順次添加した。反応物を0℃で30分間攪拌し、次いでEtOAc (10 mL) 及び水 (10 mL) で希釈した。有機抽出物を分離し、水 (2×10 mL) で洗浄した。水相を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~40%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T37 (26 mg、収率38%) をオフホワイトの固体として得た。m/z = 536 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.78 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.16–2.27 (m, 2H), 1.89 (td, J = 13.9, 4.9 Hz, 1H), 1.72–1.83 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03–1.67 (m, 9H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

30

【0279】

T38: 0℃での、CH₂Cl₂ (2 mL) 中の、粗化合物T34 (40 mg、0.082 mmol以下) 及び2,2-ジフルオロプロパン酸 (13 mg、0.12 mmol) の溶液に、Et₃N (28 μL、0.20 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (T3P、EtOAc溶液中の50%、58 μL、0.098 mmol) を順次添加した。反応物を0℃で30分間、次いで室温で一晩攪拌した。追加量の、2,2-ジフルオロプロパン酸 (13 mg、0.12 mmol)、Et₃N (28 μL、0.2 mmol)、及びプロピルホスホン酸無水物 (T3P、EtOAc溶液中の50%、58 μL、0.098 mmol) を、0℃で添加した。反応物を、室温で更に2時間攪拌した。次いで、反応物を、Biotaageマイクロウェーブ合成装置において100℃で30分間加熱して、反応を完了させた。室温に冷却した後、反応物を、EtOAc (10 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL) でクエンチした。有機抽出物を分離し、水 (2×10 mL) で洗浄した。水相を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出

40

50

物を、ブライン（20 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～80%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、部分的に精製した生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～40%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって再び精製して、化合物T38（12 mg、収率25%）をオフホワイトの固体として得た。 $m/z = 583$ （ $M+1$ ）； ^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 ） δ 8.05（s，1H），6.14（s，1H），3.93（d， $J=13.6$ Hz，1H），3.26（s，3H），3.11（d， $J=13.7$ Hz，1H），2.97（d， $J=3.8$ Hz，1H），2.11–2.27（m，2H），1.84（t， $J=19.6$ Hz，3H），1.51（s，3H），1.43（s，3H），1.27（s，3H），1.20（s，3H），1.14（s，3H），1.04–1.98（m，14H），0.89（d， $J=6.2$ Hz，3H），0.70（d， $J=6.5$ Hz，3H）。

10

【0280】

T39：0℃での、 CH_2Cl_2 （1 mL）中の、粗化合物T34（40 mg、0.082 mmol以下）及び2，2-ジフルオロ酢酸（12 mg、0.12 mmol）の溶液に、 Et_3N （28 μL 、0.20 mmol）及びプロピルホスホン酸無水物（T3P、EtOAc溶液中の50%、58 μL 、0.098 mmol）を順次添加した。反応物を0℃で30分間、次いで室温で一晩攪拌した。追加量の、2，2-ジフルオロ酢酸（12 mg、0.12 mmol）、 Et_3N （28 μL 、0.20 mmol）、及びプロピルホスホン酸無水物（T3P、EtOAc溶液中の50%、58 μL 、0.098 mmol）を添加した。反応物を、室温で更に2時間攪拌し、次いで、Biota g eマイクロウェーブ合成装置において100℃で30分間加熱して、反応を完了させた。室温に冷却した後、反応物を、EtOAc（10 mL）で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液（10 mL）でクエンチした。有機抽出物を分離し、水（2×10 mL）で洗浄した。水相を、EtOAc（20 mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン（20 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～100%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、部分的に精製した生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～40%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって再び精製して、化合物T39（7 mg、収率20%）をオフホワイトの固体として得た。 $m/z = 569$ （ $M+1$ ）； ^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 ） δ 8.05（s，1H），6.14（s，1H），6.14（t， $J=53.2$ Hz，1H），3.94（d， $J=13.7$ Hz，1H），3.21（s，3H），3.09（d， $J=13.7$ Hz，1H），3.00（d， $J=3.8$ Hz，1H），2.12–2.27（m，2H），1.93（td， $J=14.1$ ，4.8 Hz，1H），1.73–1.86（m，4H），1.50（s，3H），1.43（s，3H），1.26（s，3H），1.19（s，3H），1.13（s，3H），1.03–1.65（m，9H），0.89（d， $J=6.4$ Hz，3H），0.69（d， $J=6.5$ Hz，3H）。

20

30

【0281】

化合物41：室温での、THF（10 mL）中の化合物18（400 mg、0.84 mmol）の溶液に、エタノールアミン（253 μL 、4.19 mmol）を、アルゴン雰囲気下で添加した。混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで、酢酸（240 μL 、4.19 mmol）を、室温で添加した。得られた混合物を、室温で更に2時間攪拌した。MeOH（10 mL）中のシアノ水素化ホウ素ナトリウム（263 mg、4.19 mmol）の溶液を、室温でゆっくり添加した。反応混合物を、室温で更に16時間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO_3 水溶液（10 mL）でクエンチした。混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc（3×10 mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（EtOAc中の0～20%のMeOHで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物41（400 mg、収率91%）を白色の固体として得た。 $m/z = 523$ （ $M+1$ ）。

40

50

【0282】

化合物42：室温での、 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の化合物41 (392 mg、0.75 mmol) の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (180 mg、0.82 mmol) 及び Et_3N (209 μL 、1.50 mmol) を順次添加した。混合物を、室温で16時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~40%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物42 (378 mg、収率81%) を無色の固体として得た。 $m/z = 623$ ($M+1$) .

【0283】

化合物43a及び43b：室温での、 MeOH (10 mL) 中の化合物42 (378 mg、0.61 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (168 mg、1.21 mmol) を添加した。混合物を、室温で19時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、 EtOAc (10 mL) 及び HCl 水溶液 (1 N、10 mL) の混合物中に溶解させ、これを、20分間室温で攪拌した。水相を、分離し、 EtOAc (2×10 mL) で抽出した。有機抽出物を、組み合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~50%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物43a (230 mg、収率61%) を白色の固体として、及び化合物43b (120 mg、収率30%) を白色の固体として得た。43a： $m/z = 623$ ($M+1$) ; 43b： $m/z = 665$ ($M+1$) .

【0284】

化合物44：0℃での、 DMF (2 mL) 中の化合物43a (230 mg、0.37 mmol) の溶液に、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン (51 mg、0.18 mmol) を、アルゴン雰囲気下で添加した。混合物を、0℃で1時間攪拌した。次いで、ピリジン (209 μL 、2.58 mmol) を、0℃で添加した。反応混合物を、55℃で更に4時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。混合物を、 HCl 水溶液 (1 N、10 mL) 中に注いだ。得られた混合物を、 EtOAc (3×10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (2×10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~40%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物44 (124 mg、収率54%) を白色の固体として得た。 $m/z = 521$ ($M-\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2$) .

【0285】

T40：室温での、 CH_2Cl_2 (3 mL) 中の化合物44 (124 mg、0.20 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.77 mL、9.99 mmol) を添加した。混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) を室温でゆっくり添加することによってクエンチした。混合物を、 CH_2Cl_2 (2×10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (0.5%の Et_3N を添加した CH_2Cl_2 中の0~90%の MeOH で溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T40 (80 mg、収率77%) を黄色の固体として得た。 $m/z = 521$ ($M+1$) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.62 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.76 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.64 (td, $J=13.2$, 4.4 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.91–3.24 (m, 15H), 0.89 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) .

【0286】

T41：室温での、無水 CH_2Cl_2 (2 mL) 中の化合物T40 (65 mg、0.12 mmol) の溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (20 mg、0.12 mmol) を添加した。混合物を、室温で3時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を

カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～40%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T41（23mg、収率34%）を白色の固体として得た。 $m/z = 547$ （ $M+1$ ）； ^1H NMR（400MHz， CDCl_3 ） δ 8.08（s，1H），6.16（s，1H），4.34（dd， $J=9.3$ ，6.8Hz，2H），3.78（q， $J=7.7$ Hz，1H），3.57（q， $J=8.6$ Hz，1H），3.46（d， $J=14.4$ Hz，1H），3.09（d， $J=14.4$ Hz，1H），2.97（d， $J=3.7$ Hz，1H），2.26（m，1H），2.09（m，1H），1.97（td， $J=13.8$ ，4.6Hz，1H），1.51（s，3H），1.44（s，3H），1.27（s，3H），1.20（s，3H），1.14（s，3H），1.02–1.85（m，13H），0.89（d， $J=6.3$ Hz，3H），0.71（d， $J=6.6$ Hz，3H）。

10

【0287】

T42：室温での、THF（2mL）中の化合物T40（25mg、0.048mmol）の溶液に、パラホルムアルデヒド（2.2mg、0.072mmol）を、アルゴン雰囲気下で添加した。反応フラスコを密封し、混合物を、75℃に加熱し、75℃で48時間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～40%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって最初に精製して、部分的に精製した生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～60%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって再び精製して、化合物T42（1.98mg、収率8%）を白色の固体として得た。 $m/z = 533$ （ $M+1$ ）； ^1H NMR（400MHz， CDCl_3 ） δ 8.07（s，1H），6.04（s，1H），3.74（ddd， $J=4.0$ ，10.0，11.6Hz，1H），3.56（dt， $J=11.3$ ，4.4Hz，1H），3.15（d， $J=12.7$ Hz，1H），2.78–2.90（m，2H），2.49（ddd， $J=12.5$ ，9.7，4.9Hz，1H），1.65（s，3H），1.52（s，3H），1.28（s，3H），1.20（s，3H），1.17（s，3H），1.00–2.14（m，19H），0.89（d， $J=6.4$ Hz，3H），0.79（d， $J=6.5$ Hz，3H）。

20

【0288】

化合物45：0℃での、DMF（1mL）中の化合物43b（124mg、0.19mmol）の溶液に、1，3-ジブromo-5，5-ジメチルヒダントイン（25.6mg、0.090）を、アルゴン雰囲気下で添加した。混合物を、0℃で1時間攪拌し、次いで、ピリジン（106 μL 、1.31mmol）を、0℃で添加した。得られた混合物を、55℃で4.5時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。混合物を、水（5mL）で希釈し、EtOAc（3 $\times$ 5mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン（2 $\times$ 5mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～40%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物45（87.5mg、収率71%）を白色の固体として得た。 $m/z = 607$ （ $M-\text{C}_4\text{H}_7$ ）

30

【0289】

T43：室温での、 CH_2Cl_2 （2mL）中の化合物45（87.5mg、0.13mmol）の溶液に、トリフルオロ酢酸（0.51mL、6.60mmol）を添加した。混合物を、室温で4時間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO_3 水溶液（10mL）をゆっくり添加することによってクエンチした。混合物を、 CH_2Cl_2 （2 $\times$ 10mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（0.5%の Et_3N が添加された CH_2Cl_2 中の0～90%のMeOHで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T43（67mg、収率90%）を、黄色の固体として得た。 $m/z = 563$ （ $M+1$ ）； ^1H NMR（400MHz， CDCl_3 ） δ 8.07（s，1H），6.15（s，1H），4.14（m，2H），2.85（dd， $J=6.2$ ，5.0Hz，2H），2.78（d， $J=3.8$ Hz，1H），2.67（d， $J=11.8$ Hz，1H），2.47（

40

50

d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 1H), 2.31 (dd, $J = 11.2, 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.91 (td, $J = 13.5, 4.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.65 (td, $J = 13.1, 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.05 – 1.85 (m, 13H), 0.88 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 3H), 0.70 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H).

【0290】

化合物46a：室温での、THF (7.5 mL) 中の化合物18 (250 mg、0.52 mmol) の溶液に、N-Boc-N-メチルエチレンジアミン (468 μL 、2.62 mmol) を、アルゴン雰囲気下で添加した。混合物を、室温で3時間攪拌し、次いで、酢酸 (150 μL 、2.62 mmol) を添加した。得られた混合物を、室温で更に5分間攪拌し、次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (164 mg、2.62 mmol) を、MeOH (10 mL) 中の溶液として室温で滴加した。反応混合物を、室温で更に16時間攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL) でクエンチした。混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂ (2×10 mL) 及びEtOAc (2×10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~30%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物46a (364 mg) を、白色の固体として得た。 $m/z = 636$ (M+1)。

10

【0291】

化合物47a：室温での、CH₂Cl₂ (5 mL) 中の化合物46a (364 mg、0.52 mmol以下) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.0 mL、26.2 mmol) を添加した。混合物を、室温で4時間攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃水溶液 (15 mL) で慎重にクエンチした。2つの相を分離し、水相を、CH₂Cl₂ (2×15 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物47a (282 mg) を、白色の固体として得た。 $m/z = 536$ (M+1)。

20

【0292】

化合物48a：室温での、無水CH₂Cl₂ (5 mL) 中の化合物47a (282 mg、0.52 mmol) の溶液に、ホスゲン溶液 (トルエン中の20%、418 μL 、0.79 mmol) を滴加した。混合物を、室温で20時間攪拌し、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (92 μL 、0.53 mmol) を、室温で添加した。反応混合物を、室温で更に3時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物48a (123 mg、化合物18からの収率42%) を、白色の固体として得た。 $m/z = 562$ (M+1)。

30

【0293】

化合物49a：室温での、MeOH (2 mL) 中の化合物48a (123 mg、0.22 mmol) の溶液に、ナトリウムメトキシド (MeOH中の25重量%、0.125 mL、0.55 mmol) を添加した。混合物を、55℃で3.5時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、酢酸 (5滴) でクエンチした。得られた混合物を濃縮し、残渣を、水 (10 mL) とCH₂Cl₂ (10 mL) との間で分配した。水相を、CH₂Cl₂ (10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物49a (114 mg、収率93%) を、白色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。 $m/z = 562$ (M+1)。

40

【0294】

T44：0℃での、DMF (2 mL) 中の化合物49a (114 mg、0.20 mmol) の溶液に、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン (27.8 mg、0.097 mmol) を、アルゴン雰囲気下で添加した。混合物を、0℃で1.5時間攪拌し

50

、次いで、ピリジン (66 μ L、0.81 mmol) を添加した。得られた混合物を、55 $^{\circ}$ C に加熱し、55 $^{\circ}$ C で更に3時間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却し、EtOAc (10 mL) とブライン (10 mL) との間で分配した。水相を、EtOAc (2 $\times$ 10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (2 $\times$ 10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T44 (28 mg、収率25%) を、オフホワイトの固体として得た。m/z = 560 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.44 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.21–3.35 (m, 3H), 3.09 (d, J=3.7 Hz, 1H), 2.88 (d, J=14.2 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.91 (td, J=13.6, 4.6 Hz, 1H), 1.72–1.85 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 4H), 1.26 (s, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.01–1.67 (m, 9H), 0.88 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.70 (d, J=6.6 Hz, 3H). [0295]

化合物 46b: 室温での、THF (10 mL) 中の化合物 18 (300 mg、0.63 mmol) の溶液に、N-Boc-エチレンジアミン (497 μ L、3.14 mmol) を、アルゴン雰囲気下で添加した。混合物を、室温で3時間攪拌し、次いで、酢酸 (180 μ L、3.14 mmol) を添加した。得られた混合物を、室温で更に5分間攪拌し、次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (197 mg、3.13 mmol) を、MeOH (10 mL) 中の溶液として室温で滴加した。反応混合物を、室温で更に16時間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) でクエンチした。混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~30%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 46b (440 mg) を、白色の固体として得た。m/z = 622 (M+1). [0296]

化合物 47b: 室温での、CH₂Cl₂ (5 mL) 中の化合物 46b (440 mg、0.63 mmol 以下) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.43 mL、31.4 mmol) を添加した。混合物を、室温で4時間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) をゆっくり添加してクエンチした。2つの相を分離し、水相を、CH₂Cl₂ (2 $\times$ 10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 47b (320 mg) を、白色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。m/z = 522 (M+1). [0297]

化合物 48b: 室温での、無水 CH₂Cl₂ (8 mL) 中の化合物 47b (320 mg、0.61 mmol) の溶液に、ホスゲン溶液 (トルエン中の20%、487 μ L、0.92 mmol) を滴加した。混合物を、室温で20時間攪拌し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (107 μ L、0.61 mmol) を添加した。反応混合物を、更に3時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~100%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 48b (48 mg、化合物 18 からの収率14%) を、白色の固体として得た。m/z = 548 (M+1). [0298]

化合物 49b: 室温での、MeOH (2 mL) 中の化合物 48b (48 mg、0.088 mmol) の懸濁液に、ナトリウムメトキシド (MeOH 中の25重量%、0.05 mL、0.22 mmol) を添加した。混合物を、55 $^{\circ}$ C で2.5時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、酢酸 (2 滴) でクエンチした。得られた混合物を濃縮し、残渣を、水 (10 mL) と CH₂Cl₂ (10 mL) との間で分配した。水相を、CH₂Cl₂ (2 $\times$ 5 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~30%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 49b (12 mg、収率12%) を、白色の固体として得た。m/z = 548 (M+1). [0299]

10

20

30

40

50

L)で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、水(10 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物49b(40 mg、収率83%)を、白色の固体として得た。 $m/z = 548$ ($M+1$)。

【0299】

T45: 0℃での、DMF(1 mL)中の化合物49b(40 mg、0.073 mmol)の溶液に、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(10 mg、0.035 mmol)を、アルゴン雰囲気下で添加した。混合物を、0℃で1.5時間攪拌し、次いで、ピリジン(24 μL 、0.29 mmol)を添加した。次いで、得られた混合物を、55℃に加熱し、55℃で更に3.5時間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却し、EtOAc(10 mL)とブライン(10 mL)との間で分配した。水相を、EtOAc(2×10 mL)で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン(2×10 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物T45(4 mg、収率10%)を、オフホワイトの固体として得た。 $m/z = 546$ ($M+1$) ; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.06(s, 1H), 6.14(s, 1H), 4.40(s, 1H), 3.63(m, 1H), 3.38-3.49(m, 3H), 3.24(d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.16(d, $J=3.7$ Hz, 1H), 3.09(d, $J=14.4$ Hz, 1H), 2.29(dd, $J=11.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.09(m, 1H), 1.95(td, $J=13.8, 4.8$ Hz, 1H), 1.71-1.86(m, 4H), 1.50(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.19(s, 3H), 1.14(s, 3H), 1.02-1.71(m, 9H), 0.89(d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.71(d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

10

20

【0300】

化合物50: 室温での、THF(10 mL)中の化合物18(600 mg、1.26 mmol)の溶液に、tert-ブチルカルバゼート(498 mg、3.76 mmol)を、窒素雰囲気下で添加した。混合物を、70℃に加熱し、70℃で18時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。酢酸(290 μL 、5.07 mmol)を添加し、続いて、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(319 mg、5.07 mmol)を、MeOH(10 mL)中の溶液としてゆっくり添加した。得られた混合物を、室温で6時間、次いで、60℃で26時間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc(20 mL)と飽和 NaHCO_3 水溶液(20 mL)との間で分配した。有機相をブライン(2×20 mL)で洗浄した。組み合わせられた水相を、EtOAc(2×10 mL)で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~40%のアセトンで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物50(780 mg、定量的収率)を白色の固体として得た。 $m/z = 538$ ($M-C_4H_7$)。

30

【0301】

化合物51: 室温での、THF(5 mL)中の化合物50(530 mg、0.85 mmol以下)の溶液に、HCl(1,4-ジオキサン中の4 M、2.58 mL、10.3 mmol)を滴加した。得られた混合物を、室温で2時間、次いで、60℃で16時間攪拌した。反応混合物を、真空下で濃縮して、化合物51のHCl塩(680 mg)を、オフホワイトの半固体として得た。 $m/z = 494$ ($M+1$)。

40

【0302】

化合物52: EtOH(5 mL)中の、室温での、化合物51のHCl塩(350 mg、0.44 mmol以下)の溶液に、1.1.3.3-テトラメトキシプロパン(72 μL 、0.43 mmol)及びHCl水溶液(12 M、99 μL 、1.18 mmol)を順次添加した。得られた混合物を、70℃まで加熱し、70℃で17時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc(20 mL)と飽和 NaHCO_3 水溶液(10 mL)との間で分配した。水相を、EtOAc(10 mL)で抽出した。組み合わせられた有

50

機抽出物を、ブライン（10 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～40%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物52（131 mg、50からの収率56%）を黄色の固体として得た。 $m/z = 530$ （ $M+1$ ）。

【0303】

化合物53：室温での、 MeOH （2 mL）中の化合物52（131 mg、0.25 mmol）の懸濁液に、ナトリウムメトキシド（ MeOH 中の25重量%、141 μL 、0.62 mmol）を添加した。混合物を、55℃で4時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、水（10 mL）と CH_2Cl_2 （10 mL）との間で分配した。水相を、 CH_2Cl_2 （2×5 mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、水（10 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物53（55 mg、収率42%）を、白色の固体として得た。 $m/z = 530$ （ $M+1$ ）。

10

【0304】

T46：0℃での、 DMF （1 mL）中の化合物53（55 mg、0.10 mmol）の溶液に、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン（14 mg、0.050 mmol）を、アルゴン雰囲気下で添加した。混合物を、0℃で1.5時間攪拌し、次いで、ピリジン（34 μL 、0.42 mmol）を、0℃で添加した。得られた混合物を、55℃で20時間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却し、 EtOAc （10 mL）とブライン（10 mL）との間で分配した。水相を、 EtOAc （10 mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン（2×10 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～60%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T46（21.6 mg、収率39%）を、オフホワイトの固体として得た。 $m/z = 528$ （ $M+1$ ）； $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.07（s, 1H），7.51（d, $J=1.6$ Hz, 1H），7.35（d, $J=2.0$ Hz, 1H），6.25（t, $J=2.1$ Hz, 1H），6.18（s, 1H），4.38（d, $J=14.1$ Hz, 1H），3.97（d, $J=14.0$ Hz, 1H），3.07（d, $J=3.8$ Hz, 1H），2.10–2.25（m, 2H），1.93（td, $J=13.8, 4.5$ Hz, 1H），1.77–1.87（m, 4H），1.52（s, 3H），1.47（s, 3H），1.28（s, 3H），1.21（s, 3H），1.18（s, 3H），1.00–1.69（m, 9H），0.87（d, $J=6.3$ Hz, 3H），0.71（d, $J=6.6$ Hz, 3H）。

20

30

【0305】

化合物54：室温での、ギ酸（5 mL）中の化合物51（174 mg、0.35 mmol）の溶液に、1,3,5-トリアジン（160 mg、1.97 mmol）を添加した。混合物を、16時間室温で攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc （20 mL）で希釈し、次いで飽和 NaHCO_3 水溶液（2×10 mL）で洗浄した。水相を、 EtOAc （10 mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン（10 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～40%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物54（83 mg、収率45%）を白色の固体として得た。 $m/z = 531$ （ $M+1$ ）。

40

【0306】

化合物55： MeOH （3 mL）中の化合物54（83 mg、0.16 mmol）の溶液に、炭酸カリウム（65 mg、0.47 mmol）を添加した。混合物を、室温で20時間、次いで、45℃で4時間攪拌した。溶媒を、減圧下で除去し、残渣を、 EtOAc （10 mL）と HCl 水溶液（0.5 N、10 mL）との間で分配した。水相を、 EtOAc （2×10 mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン（10 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～70%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精

50

製して、化合物 55 (44 mg、収率 53%) を、白色の固体として得た。m/z = 531 (M+1)。

【0307】

T47: 0℃での、DMF (1 mL) 中の化合物 55 (44 mg、0.083 mmol) の溶液に、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン (11 mg、0.040 mmol) を、アルゴン雰囲気下で添加した。混合物を、0℃で1時間攪拌した。追加量の1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン (2 mg、0.007 mmol) を添加し、混合物を、更に1.5時間攪拌させた。次いで、ピリジン (27 µL、0.33 mmol) を、0℃で添加した。得られた混合物を、55℃で3.5時間攪拌し、室温に冷却し、EtOAc (10 mL) とブライン (10 mL) との間で分配した。水相を、EtOAc (10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (2×10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~40%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T47 (27 mg、収率 62%) を白色の固体として得た。m/z = 529 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.37 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.97 (td, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 1.78–1.88 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.99–1.71 (m, 9H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

10

20

【0308】

化合物 56: 室温での、MeOH (1 mL) 中の化合物 54 (52 mg、0.098 mmol) の懸濁液に、ナトリウムメトキシド (MeOH 中の25重量%、56 µL、0.24 mmol) を添加した。混合物を、55℃で4時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、水 (10 mL) とCH₂Cl₂ (10 mL) との間で分配した。水相を、CH₂Cl₂ (2×5 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 56 (8 mg、収率 10%) を、白色の固体として得た。m/z = 547 (M+1)。

30

【0309】

T48: 0℃での、DMF (1 mL) 中の化合物 56 (8.5 mg、0.016 mmol) の溶液に、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン (2.1 mg、0.0075 mmol) を、アルゴン雰囲気下で添加した。混合物を、0℃で1.5時間攪拌し、次いで、ピリジン (5 µL、0.062 mmol) を、0℃で添加した。得られた混合物を、55℃で5時間攪拌し、室温に冷却し、EtOAc (10 mL) とブライン (10 mL) との間で分配した。水相を、EtOAc (10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (2×10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T48 (2.5 mg、収率 30%) を、白色の固体として得た。m/z = 545 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.41 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.85 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.73–2.03 (m, 5H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.94–1.64 (m, 9H), 0.82 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

40

【0310】

化合物 58: 0℃での、エタノール (3 mL) 中の化合物 32 (91% 純粋、39 mg

50

、0.074 mmol、91%純度)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(77 μ L、0.44 mmol)を添加した。反応物を、10分間攪拌した。アセトニトリル(0.5 mL)中の化合物57(33 mg、0.11 mmol)の溶液を添加した。反応物を、室温で3時間攪拌し、次いで、ロータリエバポレータにおいて濃縮した。残渣をEtOAc(30 mL)で希釈した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液(2×20 mL)及びブライン(20 mL)で洗浄した。有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の0~100%のEtOAcで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物58(21 mg、収率52%)を得た。 $m/z = 545$ (M+1)。

【0311】

化合物59: MeOH(1 mL)中の化合物58(34 mg、0.062 mmol)の溶液に、K₂CO₃(26 mg、0.19 mmol)を、室温で添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、次いでEtOAc(10 mL)及び10%のNaH₂PO₄水溶液(10 mL)で希釈した。有機抽出物を分離し、水(2×20 mL)で洗浄した。水相を、EtOAc(20 mL)で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物59(22 mg、収率65%)を得た。 $m/z = 545$ (M+1)。

【0312】

T49: 化合物59(33 mg、0.061 mmol)を、DMF(3 mL)中に溶解させ、0℃に窒素下で冷却した。1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(8.7 mg、0.030 mmol)を、バイアル内のDMF(0.5 mL)中に溶解させた。溶液を、反応混合物に添加した。DMF(0.5 mL)を使用して、バイアルをすすぎ、反応混合物に添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。ピリジン(15 μ L、0.18 mmol)を添加した。混合物を、60℃で8時間加熱した。0℃に冷却した後、混合物を、EtOAc(20 mL)で希釈し、水(2×10 mL)及びブライン(20 mL)で洗浄した。有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~100%のアセトンで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物T49(19 mg、収率58%)を、オフホワイトの固体として得た。 $m/z = 543$ (M+1); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.06(s, 1H), 7.24(d, J=0.9 Hz, 1H), 6.18(s, 1H), 4.65(d, J=14.0 Hz, 1H), 4.03(d, J=14.0 Hz, 1H), 2.98(d, J=3.8 Hz, 1H), 2.36(s, 3H), 2.24(dd, J=11.4, 3.5 Hz, 1H), 2.17(m, 1H), 1.94(td, J=13.9, 4.5 Hz, 1H), 1.78-1.87(m, 4H), 1.53(s, 3H), 1.47(s, 3H), 1.28(s, 3H), 1.21(s, 3H), 1.18(s, 3H), 1.00-1.69(m, 9H), 0.88(d, J=6.3 Hz, 3H), 0.72(d, J=6.6 Hz, 3H)。

【0313】

化合物61: 0℃での、エタノール(3 mL)中の化合物32(86%純粋、60 mg、0.11 mmol)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.11 mL、0.65 mmol)を添加した。反応物を、10分間攪拌した。アセトニトリル(0.5 mL)中の化合物60(45 mg、0.16 mmol)の溶液を添加した。反応物を、室温で3時間攪拌し、次いで、ロータリエバポレータにおいて濃縮した。残渣をEtOAc(30 mL)で希釈した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液(2×20 mL)及びブライン(20 mL)で洗浄した。有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の0~100%のEtOAcで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物61(30 mg、収率52%)を得た。 $m/z = 531$ (M+1)。

【0314】

10

20

30

40

50

化合物 62 : MeOH (1 mL) 中の化合物 61 (60 mg、0.11 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (47 mg、0.34 mmol) を、室温で添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、次いで EtOAc (10 mL) 及び 10% の NaH_2PO_4 水溶液 (10 mL) で希釈した。有機抽出物を分離し、水 (2×20 mL) で洗浄した。水相を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~60% のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 62 (41 mg、収率 68%) を得た。 $m/z = 531$ (M+1)。

【0315】

T50 : 化合物 62 (41 mg、0.077 mmol) を、DMF (3 mL) 中に溶解させ、0℃に窒素下で冷却した。1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン (11 mg、0.039 mmol) を、バイアル内の DMF (0.5 mL) 中に溶解させた。溶液を、反応混合物に添加した。DMF (0.5 mL) を使用して、バイアルをすすぎ、反応混合物に添加した。混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。ピリジン (19 µL、0.23 mmol) を添加した。混合物を、60℃で 7 時間加熱した。0℃に冷却した後、混合物を、EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (2×10 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄した。有機抽出物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~80% のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T50 (32.8 mg、収率 80%) をオフホワイトの固体として得た。 $m/z = 529$ (M+1) ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.06 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.76 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.14-2.28 (m, 2H), 1.95 (td, $J = 14.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.80-1.87 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.01-1.69 (m, 9H), 0.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

【0316】

化合物 63 : MeOH (6 mL) 中の、パラホルムアルデヒド (41 mg、1.38 mmol)、炭酸アンモニウム (64 mg、0.66 mmol)、及び三量体グリオキサール二水和物 (116 mg、0.55 mmol) の混合物に、化合物 32 (88% 純粋、100 mg、0.18 mmol) を添加した。混合物を、室温で一晩攪拌し、次いで、ロータリエバポレータにおいて濃縮した。残渣を、EtOAc (20 mL) と水 (20 mL) との間で分配した。有機抽出物を分離し、水 (2×20 mL) で洗浄した。水相を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー [CH_2Cl_2 中の 0~10% (MeOH 中の 1% の Et_3N) で溶出するシリカゲル] によって 2 回精製して、化合物 63 (83 mg、収率 85%) を得た。 $m/z = 530$ (M+1)。

【0317】

化合物 64 : MeOH (4 mL) 中の化合物 63 (83 mg、0.16 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (65 mg、0.47 mmol) を、室温で添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。混合物を、EtOAc (10 mL) と 10% の NaH_2PO_4 水溶液 (10 mL) との間で分配した。有機抽出物を分離し、水 (2×20 mL) で洗浄した。水相を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物 64 (83 mg、定量的収率) を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。 $m/z = 530$ (M+1)。

【0318】

T51 : 化合物 64 (83 mg、0.16 mmol) を、DMF (3 mL) 中に溶解さ

せ、0℃に窒素下で冷却した。1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン (22 mg、0.078 mmol) を、バイアル内のDMF (0.5 mL) 中に溶解させた。溶液を、反応混合物に添加した。DMF (0.5 mL) を使用して、バイアルをすすぎ、反応混合物に添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。ピリジン (38 μ L、0.47 mmol) を添加した。混合物を、60℃で8時間加熱した。0℃に冷却した後、混合物を、EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (2×10 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄した。有機抽出物を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー [CH₂Cl₂ 中の0~10% (MeOH 中の1%のEt₃N) で溶出するシリカゲル] によって精製して、部分的に精製した生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~100%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって再び精製して、化合物T51 (17 mg、収率21%) をオフホワイトの固体として得た。m/z = 528 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.06 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.04 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.89 (d, J=14.3 Hz, 1H), 2.90 (d, J=3.8 Hz, 1H), 2.31 (dd, J=11.3, 2.3 Hz, 1H), 2.02 (td, J=14.1, 4.5 Hz, 1H), 1.91 (td, J=13.6, 4.4 Hz, 1H), 1.80-1.88 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.99-1.74 (m, 9H), 0.87 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.71 (d, J=6.6 Hz, 3H).

10

20

【0319】

化合物65：室温での、氷酢酸 (2 mL) 中の化合物32 (88% 純粋、54 mg、0.099 mmol) の溶液に、トリメチルオルトホルメート (0.12 mL、1.1 mmol) を添加し、反応物を、20分間攪拌した。アジ化ナトリウム (97 mg、1.5 mmol) を添加し、反応物を、80℃で2時間加熱した。室温に冷却した後、EtOAc (20 mL) を添加し、反応混合物を、水 (20 mL)、飽和NaHCO₃ 水溶液 (2×20 mL)、及びブライン (20 mL) で洗浄した。有機抽出物を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~100%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物65 (37 mg、収率70%) を得た。m/z = 532 (M+1).

30

【0320】

化合物66：MeOH (1 mL) 中の化合物65 (37 mg、0.070 mmol) を、ナトリウムメトキシド溶液 (MeOH 中の25重量%、32 μ L、0.14 mmol) で、室温で窒素下で処理した。混合物を、55℃で1.5時間加熱し、次いで、0℃に冷却した。混合物を、10%のNaH₂PO₄ 水溶液 (10 mL) で処理し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物66 (21 mg、収率57%) を得た。m/z = 532 (M+1).

40

【0321】

T52：化合物66 (21 mg、0.039 mmol) を、DMF (2 mL) 中に溶解させ、0℃に窒素下で冷却した。1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン (5.6 mg、0.020 mmol) を、バイアル内のDMF (0.5 mL) 中に溶解させた。溶液を、反応混合物に添加した。DMF (0.5 mL) を使用して、バイアルをすすぎ、反応混合物に添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。ピリジン (10 μ L、0.12 mmol) を添加した。混合物を、60℃で4時間加熱した。0℃に冷却した後、混合物を、EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (2×10 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄した。有機抽出物を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~80%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T52 (16.6 mg、収率79%) をオフホワイトの固体として得

50

た。 $m/z = 530$ ($M+1$) ; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz , CDCl_3) 8.57 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.78 (d, $J=14.1\text{ Hz}$, 1H), 4.17 (d, $J=14.1\text{ Hz}$, 1H), 2.92 (d, $J=3.9\text{ Hz}$, 1H), 2.26 (ddd, $J=11.3, 3.9, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 2.15 (td, $J=13.8, 4.6\text{ Hz}$, 1H), 1.98 (td, $J=14.1, 4.6\text{ Hz}$, 1H), $1.82-1.88$ (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), $1.04-1.69$ (m, 9H), 0.90 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H), 0.73 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H) .

【0322】

化合物67 : 0°C での、 CH_2Cl_2 (3 mL) 中の化合物50 (247 mg、0.42 mmol) の溶液に、3-クロロプロピオニルクロリド (79.4 μL 、0.83 mmol) を添加した。混合物を、 0°C で30分間、次いで、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を、EtOAc (20 mL) と飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) との間で分配した。水層を、EtOAc ($2 \times 20\text{ mL}$) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物67 (268 mg、収率94%) を、白色の固体として得た。 $m/z = 684$ ($M+1$) .

【0323】

化合物68 : 室温での、DMF (5 mL) 中の化合物67 (268 mg、0.39 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (271 mg、1.96 mmol) を添加した。混合物を、室温で20時間攪拌し、次いで、EtOAc (20 mL) と水 (20 mL) との間で分配した。有機抽出物を、水 ($2 \times 20\text{ mL}$) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~100%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物68 (172 mg、収率68%) を、オフホワイトの固体として得た。 $m/z = 648$ ($M+1$) .

【0324】

化合物69a及び69b : 室温での、MeOH (2 mL) 中の化合物68 (172 mg、0.26 mmol) の懸濁液に、ナトリウムメトキシド (MeOH中の25重量%、152 μL 、0.66 mmol) を添加した。混合物を、 55°C で4時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、ブライン (10 mL) とEtOAc (10 mL) との間で分配した。水相を、EtOAc (10 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物69a及び69bの混合物 (約6:1の比で合計183 mg) を、ピンク色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。69aについて $m/z = 648$ ($M+1$)、及び69bについて $m/z = 606$ ($M+1$) .

【0325】

化合物70及びT53 : 0°C での、DMF (2 mL) 中の化合物69a及び69b (183 mg、0.26 mmol以下) の溶液に、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン (36.4 mg、0.127 mmol) を、アルゴン雰囲気下で添加した。混合物を、 0°C で1.5時間攪拌し、次いで、ピリジン (86 μL 、1.06 mmol) を、 0°C で添加した。得られた混合物を、 55°C で4時間攪拌し、室温に冷却し、EtOAc (10 mL) とブライン (10 mL) との間で分配した。水相を、EtOAc (10 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン ($2 \times 10\text{ mL}$) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって最初に精製して、化合物70 (86 mg、化合物68からの収率50%) をオフホワイトの固体として得、かつ部分的に精製した化合物T53 (16 mg) を得た。化合物T53を、カラムクロマト

10

20

30

40

50

グラフィー（ヘキサン中の0～35%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって再び精製して、化合物T53（9.3mg、化合物68からの収率6%）を、白色の固体として得た。化合物70： $m/z = 646$ （ $M+1$ ）。化合物T53： $m/z = 604$ （ $M+1$ ）； $^1\text{H NMR}$ （400MHz， CDCl_3 ） δ 8.06（s，1H），6.11（s，1H），3.98–4.16（m，3H），3.78（s，3H），3.73（d， $J=15.1\text{ Hz}$ ，1H），2.99（d， $J=3.6\text{ Hz}$ ，1H），2.48–2.66（m，2H），2.33（m，1H），1.90–2.02（m，2H），1.51（s，3H），1.44（s，3H），1.27（s，3H），1.20（s，3H），1.12（s，3H），0.88（d， $J=6.4\text{ Hz}$ ，3H），0.98–1.85（m，13H），0.68（d， $J=6.6\text{ Hz}$ ，3H）。

10

【0326】

T54：0℃での、 CH_2Cl_2 （1mL）中の化合物70（86mg、0.13mmol）の溶液に、トリフルオロ酢酸（0.31mL、4.0mmol）を添加した。混合物を、室温で3時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～70%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、部分的に精製された生成物を得た。得られた生成物を、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～80%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって再び精製した。得られた生成物を、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～60%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって3回目に精製して、化合物T54（9.7mg、収率11%）を、白色の固体として得た。 $m/z = 546$ （ $M+1$ ）； $^1\text{H NMR}$ （400MHz， CDCl_3 ） δ 8.21（s，1H），6.22（s，1H），3.58（d， $J=14.5\text{ Hz}$ ，1H），3.37（t， $J=7.7\text{ Hz}$ ，3H），3.26（d， $J=3.6\text{ Hz}$ ，1H），2.40–2.66（m，2H），2.17（m，1H），1.95–2.01（m，2H），1.72–1.88（m，5H），1.53（s，3H），1.45（s，3H），1.27（s，3H），1.20（s，3H），1.12（s，3H），0.99–1.59（m，8H），0.87（d， $J=6.3\text{ Hz}$ ，3H），0.67（d， $J=6.6\text{ Hz}$ ，3H）。

20

【0327】

化合物71：室温での、THF（8mL）中の化合物18（300mg、0.63mmol）の溶液に、アゼチジン（212 μL 、3.14mmol）を、アルゴン雰囲気下で添加した。混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで、酢酸（180 μL 、3.14mmol）を、室温で添加した。得られた混合物を、室温で更に1時間攪拌し、次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（197mg、3.14mmol）を、MeOH（8mL）中の溶液として滴加した。反応混合物を、室温で更に16時間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO_3 水溶液（20mL）でクエンチした。混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc（3 $\times$ 10mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（EtOAc中の0～20%のMeOHで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物71（145mg、収率44%）を、白色の固体として得た。 $m/z = 519$ （ $M+1$ ）。

30

【0328】

化合物72：室温での、MeOH（2mL）中の化合物71（145mg、0.28mmol）の懸濁液に、ナトリウムメトキシド（MeOH中の25重量%、0.16mL、0.70mmol）を添加した。混合物を、55℃で2.5時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、酢酸（5滴）でクエンチした。得られた混合物を濃縮し、残渣を、水（10mL）と CH_2Cl_2 （10mL）との間で分配した。水相を、 CH_2Cl_2 （2 $\times$ 10mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 中の0～100%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物72（35mg、収率24%）を、白色の固体として得た。 $m/z = 519$ （ $M+1$ ）。

40

【0329】

50

T 5 5 及び T 5 6 : 室温での、トルエン (4 mL) 中の化合物 7 2 (35 mg、0.067 mmol) の溶液に、DDQ (15.1 mg、0.067 mmol) を添加した。混合物を、55℃で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、EtOAc (10 mL) と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) との間で分配した。水相を、EtOAc (10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2×10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、最初に、カラムクロマトグラフィー (0.5% の Et₃N を含有するヘキサン中の0~100%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製し、次いで、カラムクロマトグラフィー (0.5% の Et₃N を含有する CH₂Cl₂ 中の0~70%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって再び精製し、最後に、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~100%のアセトンで溶出、次いで、CH₂Cl₂ 中の0~10%の MeOH で溶出する Redi Sep アミンカラム) によって精製して、化合物 T 5 5 (4.3 mg、収率 12%) を、白色の固体として得、T 5 6 (2.5 mg、収率 7%) を、白色の固体として得た。T 5 5 : m/z = 517 (M+1) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.14–3.34 (m, 4H), 2.80 (d, J=3.6 Hz, 1H), 2.45 (d, J=13.4 Hz, 1H), 2.23–2.35 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.04–1.90 (m, 15H), 0.87 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.68 (d, J=6.6 Hz, 3H). T 5 6 : m/z = 533 (M+1) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.20 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.12–3.40 (m, 4H), 2.80 (s, 1H), 2.46 (d, J=13.3 Hz, 1H), 2.22–2.38 (m, 2H), 1.98–2.10 (m, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12–1.92 (m, 14H), 0.87 (d, J=6.1, 3H), 0.69 (d, J=6.5 Hz, 3H).

10

20

【0330】

化合物 7 3 : 室温での、MeOH (2 mL) 中のメトキシアミンヒドロクロリド (44 mg、0.53 mmol) の溶液に、Et₃N (73 µL、0.52 mmol) を添加した。化合物 1 8 (50 mg、0.10 mmol) を、バイアル内の THF (1 mL) 中に溶解させた。溶液を、反応混合物に添加した。THF (1 mL) を使用して、バイアルをすすぎ、反応混合物に添加した。反応物を室温で4時間攪拌し、次いで EtOAc (20 mL) 及び H₂O (10 mL) で希釈した。有機抽出物を分離し、水 (2×20 mL) で洗浄した。水相を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物 7 3 (62 mg、定量的収率) を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。m/z = 507 (M+1) .

30

【0331】

化合物 7 4 : MeOH (3 mL) 中の化合物 7 3 (100 mg、0.197 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (82 mg、0.59 mmol) を、室温で添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、次いで EtOAc (10 mL) 及び 10% の NaH₂PO₄ 水溶液 (10 mL) で希釈した。有機抽出物を分離し、水 (2×20 mL) で洗浄した。水相を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗化合物 7 4 (109 mg、定量的収率) を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。m/z = 507 (M+1) .

40

【0332】

T 5 7 : 化合物 7 4 (109 mg、0.215 mmol) を、DMF (5 mL) 中に溶解させ、0℃に窒素下で冷却した。1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン (31 mg、0.11 mmol) を、バイアル内の DMF (1 mL) 中に溶解させた。溶液

50

を、反応混合物に添加した。DMF (1 mL) を使用して、バイアルをすすぎ、反応混合物に添加した。混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。ピリジン (52 μ L、0.65 mmol) を添加した。混合物を、60 °C で 4 時間加熱した。0 °C に冷却した後、混合物を、EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (2 $\times$ 10 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄した。有機抽出物を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 60 % のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T57 (66 mg、収率 61 %) を、オフホワイトの固体として得た。m/z = 505 (M+1) ; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 8.04 (s, 1H), 7.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.74 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 11.5, 3.8, 1.6 Hz, 1H), 2.14 (td, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.72–1.84 (m, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.08–1.61 (m, 8H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.6 Hz, 3H) .

10

【0333】

化合物 75 : 窒素下での、攪拌棒を備える炎乾燥させた丸底に、ウルソール酸 1 (250.0 g、0.548 mol)、K₂CO₃ (151.0 g、1.096 mol)、及び DMF (1.2 L) を添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、ヨードメタン (51.3 mL、0.822 mol) を添加した。反応混合物を、16 時間攪拌し、水 (2 L) 中に注ぎ、30 分間室温で攪拌した。沈殿した固体を、濾過によって収集し、水 (200 mL) 及びジエチルエーテル (100 mL) で洗浄した。湿ったケーキを、真空下で乾燥させて、粗化合物 75 (270.0 g) を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

20

【0334】

化合物 76 : Ac₂O (1.5 L、15.9 mol) 中の粗化合物 75 (270.0 g、0.548 mol 以下) の溶液を、100 °C で 5 時間攪拌した。AcOH (600 mL) 及び水 (900 mL) を、熱い反応混合物に添加し、次いで、反応混合物を、室温に冷却した。沈殿した固体を、濾過によって収集し、水 (500 mL) 及びジエチルエーテル (100 mL) で洗浄した。湿ったケーキを、真空下で乾燥させて、粗化合物 76 (260.0 g) を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

30

【0335】

化合物 77 : 過酸化水素水溶液 (620 mL、30 重量%、6.03 mol) を、ギ酸 (3 L) に、攪拌しながら室温で添加した。得られた溶液を、CH₂Cl₂ (3 L) 中の化合物 76 (260.0 g) の溶液に、攪拌しながら室温で添加した。混合物を、室温で 48 時間攪拌し、次いで、10 °C に冷却した。反応物を、10 % の Na₂SO₃ 水溶液 (3 L) でクエンチした。水相を、分離し、CH₂Cl₂ (2 L) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン (3 $\times$ 1 L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 20 % の EtOAc で溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 75 (170.0 g、収率 : 化合物 1 からの 59 %) を、白色の固体として得た。m/z = 529 (M+1) .

40

【0336】

化合物 78 : アセトニトリル (600 mL) 中の化合物 77 (30.0 g、56.7 mol) の溶液に、ピリジニウムトリブロミド (24.4 g、76.6 mmol) を、室温で添加した。反応混合物を、50 °C で 3 時間攪拌し、室温に冷却し、10 % の Na₂SO₃ 水溶液 (200 mL) でクエンチした。混合物を、CH₂Cl₂ (3 $\times$ 100 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 20 % の EtOAc で溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 78 (30 g、定量的収率) を、白色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。m/z = 527 (M+1)

50

【0337】

化合物79：MeOH（400L）中の粗化合物78（30g、56.7mmol以下）の溶液に、K₂CO₃（40.6g、294.5mmol）を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を、EtOAc（200mL）と水（300mL）との間で分配した。水相を、EtOAc（2×200mL）で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、水（300mL）及びブライン（300mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗化合物79（26.0g）を、白色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。m/z = 485（M+1）。

【0338】

化合物80：窒素下での、攪拌棒を備える炎乾燥させた丸底フラスコに、化合物79（26.0g、53.6mmol）、DMSO（150mL）、及びEtOAc（150mL）を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。プロピルホスホン酸無水物（T3P、EtOAc中の50重量%、68.2g、0.107mol）及びトリエチルアミン（14.6mL、0.107mol）を添加した。反応混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合物を、水（500mL）中に注ぎ、EtOAc（3×500mL）で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、水（3×500mL）及びブライン（500mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～30%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物80（21g、化合物78からの収率76%）を、白色の固体として得た。m/z = 483（M+1）。

【0339】

化合物81：化合物80（50g、103.6mmol）及びNaOAc（21.2g、258mmol）を、三口丸底フラスコ内で秤量した。混合物を、ジメチルアセトアミド（300mL）と混合した。LiBr（81.0g、932mmol）を添加した。混合物を、（150℃に予熱された）油浴中で、反応混合物を窒素で通気しながら加熱して、形成されたMeBrを16時間除去した。混合物を、水浴中で室温で冷却した。HCl水溶液（1M、1.5L）を添加した。混合物を、周囲温度で1時間攪拌した。沈殿した白色の固体を、濾過によって収集した。固体を水（150mL）で洗浄した。湿ったケーキを、CH₂Cl₂（500mL）中に溶解させた。混合物を水（2×500mL）で洗浄した。有機抽出物を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物81（36g、収率74%）を、白色の固体として得た。m/z = 469（M+1）。

【0340】

化合物82：化合物81（20g、43mmol）を、ギ酸エチル（100mL、1.24mol）と混合した。混合物を、0℃に冷却した。ナトリウムメトキシド（MeOH中の5Mの溶液、128mL、0.64mol）を添加した。反応混合物を、室温で3時間攪拌し、次いで、0℃に冷却した。HCl（6Mの水溶液、約79mL、0.47mol）をゆっくり添加して、pHを1～2に調整した。EtOH（400mL）及びヒドロキシルアミンヒドロクロリド（4.4g、63mmol）を添加した。反応混合物を、55℃で3時間攪拌した。EtOHを除去した。残渣を、CH₂Cl₂（1L）と水（1L）との間で分配した。水相を、分離し、CH₂Cl₂（2×500mL）で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、水（500mL）及びブライン（500mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～70%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物82（19g、収率90%）を、白色の固体として得た。m/z = 494（M+1）。

【0341】

化合物83：0℃で窒素下での、トルエン（100mL）中の、化合物82（11g、22.3mmol）及びEt₃N（6.8g、66.9mmol）の溶液に、ジフェニルホスホリルアジド（9.2g、33.5mmol）を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物をEtOAc（300mL）で希釈し、水（300mL）及びブライン（

300 mL) で洗浄した。有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗化合物 83 を得た。

【0342】

化合物 83 を、トルエン (100 mL) 中に溶解させ、80℃で3時間、窒素下で加熱した。反応混合物を濃縮して、粗化合物 84 を、白色の固体として得た。

【0343】

化合物 84 を、アセトニトリル (100 mL) 中に溶解させ、0℃に冷却した。濃縮 HCl (12 N の水溶液、41 mL、0.49 mmol) を添加した。混合物を、周囲温度で3時間攪拌した。沈殿した固体を、濾過によって収集し、アセトニトリル (20 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、化合物 85 の HCl 塩 (8 g、収率 71%) を、白色の固体として得た。 $m/z = 465$ ($M+1$)。 10

【0344】

化合物 86 : CH_2Cl_2 (9 mL) 中の化合物 85 の HCl 塩 (210 mg、0.42 mmol) の溶液に、 Et_3N (0.63 mL、4.52 mmol) を、室温で添加した。反応物を、0℃まで冷却し、4-クロロブチリルクロリド (0.15 mL、1.36 mmol) を添加した。反応は室温で2時間行われ、次いで EtOAc (20 mL) 及び HCl 水溶液 (1 M、20 mL) で希釈した。有機抽出物を分離し、水 (2×20 mL) で洗浄した。水相を、 EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%の EtOAc で溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 86 (210 mg、収率 82%) を得た。 $m/z = 569$ ($M+1$)。 20

【0345】

化合物 87 : DMF (3 mL) 中の化合物 86 (65 mg、0.11 mmol) の溶液に、 NaH (鋇油 (14 mg、0.34 mmol) 中の60%分散液を、0℃で添加した。反応物を、室温で2時間攪拌し、次いで、0℃まで冷却した。反応物を、 HCl 水溶液 (1 M、10 mL) でクエンチした。次いで、 EtOAc (20 mL) 及び水 (20 mL) を添加した。有機抽出物を分離し、水 (2×20 mL) で洗浄した。水相を、 EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、化合物 86 (156 mg、0.27 mmol) から同じ手順を使用して合成された別のバッチと組み合わせ、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~70%の EtOAc で溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 87 (112 mg、収率 54%) を得た。 $m/z = 533$ ($M+1$)。 30

【0346】

T58 : 化合物 87 (112 mg、0.21 mmol) を、 DMF (7 mL) 中に溶解させ、0℃に窒素下で冷却した。1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン (30 mg、0.105 mmol) を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。ピリジン (51 μL 、0.63 mmol) を添加した。混合物を、60℃で4時間加熱した。0℃に冷却した後、反応物を、 EtOAc (20 mL) で希釈し、10%の NaH_2PO_4 水溶液 (10 mL) を添加した。有機抽出物を分離し、水 (2×20 mL) で洗浄した。水相を、 EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~50%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって2回精製して、部分的に精製された生成物を得、これを、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~100%の EtOAc で溶出するシリカゲル) によって再び再精製して、化合物 T58 (13 mg、収率 9%) を、オフホワイトの固体として得た。 $m/z = 531$ ($M+1$) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.27-3.42 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.65 (bs, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.26-2.38 (m, 2H), 1.49 (s, 3 40 50

H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.05–2.02 (m, 16H), 0.90 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

【0347】

化合物88: CH₂Cl₂ (9 mL) 中の化合物85のHCl塩 (210 mg、0.42 mmol) の溶液に、Et₃N (0.25 mL、1.81 mmol) を、室温で添加した。反応物を、0℃まで冷却し、2-クロロエチルクロロホルメート (0.14 mL、1.36 mmol) を添加した。反応物を室温で4時間攪拌した。混合物をEtOAc (20 mL) 及び飽和NH₄Cl水溶液 (20 mL) で希釈した。有機抽出物を分離し、水 (2×20 mL) で洗浄した。水相を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0～60%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物88 (120 mg、収率46%) を得た。m/z = 571 (M+1)。

10

【0348】

化合物89: 0℃での、THF (2 mL) 中の化合物88 (120 mg、0.21 mmol) の溶液に、THF (2 mL) 中のカリウムtert-ブトキシド (28 mg、0.25 mmol) を添加した。反応物を、0℃で30分間攪拌した。反応物を、EtOAc (20 mL) で希釈し、飽和NH₄Cl水溶液 (20 mL) でクエンチした。有機抽出物を、分離し、水 (2×10 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物89 (112 mg) を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。m/z = 535 (M+1)。

20

【0349】

化合物90: MeOH (3 mL) 中の化合物89 (112 mg、0.21 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (116 mg、0.84 mmol) を、室温で添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、次いでEtOAc (20 mL) 及び10%のNaH₂PO₄水溶液 (10 mL) で希釈した。有機抽出物を分離し、水 (2×20 mL) で洗浄した。水相を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0～80%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物90 (54 mg、化合物88からの収率48%) を得た。m/z = 535 (M+1)。

30

【0350】

T59: 化合物90 (54 mg、0.10 mmol) を、DMF (4 mL) 中に溶解させ、0℃に窒素下で冷却した。1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン (14 mg、0.050 mmol) を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。ピリジン (24 µL、0.30 mmol) を添加した。混合物を、60℃で4時間加熱した。0℃に冷却した後、反応物を、EtOAc (20 mL) で希釈し、10%のNaH₂PO₄水溶液 (10 mL) を添加した。有機抽出物を分離し、水 (2×10 mL) で洗浄した。水相を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0～50%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T59 (39 mg、収率72%) を、オフホワイトの固体として得た。m/z = 533 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.04 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.06 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 3.61 (q, J = 9.5 Hz, 1H), 3.36 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.37 (bs, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.02–2.01 (m, 15H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

40

50

【0351】

化合物91：0℃での、EtOH（3mL）中の化合物85のHCl塩（220mg、0.44mmol）の溶液に、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（242μL、1.39mmol）を添加した。混合物を、0℃で10分間攪拌し、次いで、化合物60（260mg、0.92mmol）を、MeCN（3mL）及びEtOH（1mL）中の溶液として0℃で滴加した。得られた混合物を、0℃で1時間、次いで、室温で5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～40%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物91（163mg、収率68%）を、淡黄色の固体として得た。 $m/z = 517$ （ $M+1$ ）。

【0352】

化合物92：室温での、MeOH（10mL）中の化合物91（163mg、0.32mmol）の懸濁液に、炭酸カリウム（131mg、0.95mmol）を添加した。混合物を、室温で20時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc（10mL）とHCl水溶液（0.2N、10mL）との間で分配した。水相を、EtOAc（2×10mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物92（158mg、収率97%）を、白色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。 $m/z = 517$ （ $M+1$ ）。

【0353】

T60：室温での、トルエン（3mL）及びクロロホルム（2mL）中の化合物92（158mg、0.31mmol）の溶液に、DDQ（69.4mg、0.31mmol）を添加した。混合物を、50℃で45分間攪拌し、次いで、室温に冷却し、飽和NaHCO₃水溶液（10mL）でクエンチした。水相を、分離し、EtOAc（2×20mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、飽和NaHCO₃水溶液（2×10mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中の0～60%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T60（105mg、収率67%）を、白色の固体として得た。 $m/z = 515$ （ $M+1$ ）；¹H NMR（400MHz，CDCl₃）8.40（s，1H），7.83（s，1H），7.65（s，1H），6.29（s，1H），3.16（d，J=11.4Hz，1H），2.54（m，1H），2.36（td，J=13.9，4.8Hz，1H），2.28（d，J=3.6Hz，1H），2.00（m，1H），1.91（m，1H），1.53–1.79（m，7H），1.38（s，3H），1.20（s，3H），1.13（s，3H），1.11（s，3H），1.02–1.45（m，4H），0.90（d，J=5.7Hz，3H），0.79（s，3H），0.72（d，J=6.6Hz，3H）。

【0354】

化合物93：室温での、AcOH（4mL）中の化合物85（170mg、0.37mmol）の溶液に、トリメチルオルトホルメート（370μL、3.4mmol）及びアジ化ナトリウム（298mg、4.58mmol）を順次添加した。得られた混合物を、80℃で1時間、次いで、室温で16時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc（20mL）とH₂O（10mL）との間で分配した。水相を、EtOAc（10mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、飽和NaHCO₃水溶液（10mL）及びブライン（10mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～60%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物93（73mg、収率38%）を、白色の固体として得た。 $m/z = 518$ （ $M+1$ ）。

【0355】

化合物94：室温での、MeOH（3mL）中の化合物93（73mg、0.14mmol）の溶液に、炭酸カリウム（58mg、0.42mmol）を添加した。混合物を室温で18時間、次いで55℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を

10

20

30

40

50

、EtOAc (10 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。水相を、EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 94 (65 mg、収率 89%) を、白色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。 $m/z = 448$ (M-CHN₄)。

【0356】

T61: 室温での、クロロホルム (3 mL) 中の化合物 94 (65 mg、0.12 mmol) の溶液に、DDQ (28 mg、0.12 mmol) を添加した。混合物を、50 °C で1時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) を添加した。水相を、分離し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 × 10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~50%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T61 (40 mg、収率 62%) を、白色の固体として得た。 $m/z = 446$ (M-CHN₄) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.37 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.30 (dd, J=11.2, 3.6 Hz, 1H), 2.46-2.54 (m, 2H), 2.22 (d, J=3.7 Hz, 1H), 2.02 (dt, J=13.1, 3.1 Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.67-1.85 (m, 7H), 1.46 (s, 3H), 1.24-1.52 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.98 (d, J=5.9 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.80 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

【0357】

化合物 95: 室温での、MeOH (7 mL) 中の、パラホルムアルデヒド (183 mg、6.09 mmol)、炭酸アンモニウム (292 mg、3.04 mmol)、及びグリオキサル三量体二水和物 (548 mg、2.61 mmol) の溶液に、化合物 85 (202 mg、0.44 mmol) を添加した。得られた混合物を、室温で3日間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc (20 mL) とH₂O (20 mL) との間で分配した。水相を、EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 95 (94 mg、収率 42%) を、黄色の半固体として得た。 $m/z = 516$ (M+1)。

【0358】

化合物 96: 室温での、MeOH (5 mL) 中の化合物 95 (94 mg、0.18 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (76 mg、0.55 mmol) を添加した。混合物を、室温で16時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc (10 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。水相を、EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~70%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 96 (32 mg、収率 34%) を、白色の固体として得た。 $m/z = 516$ (M+1)。

【0359】

T62: 室温での、クロロホルム (3 mL) 中の化合物 96 (32 mg、0.062 mmol) の溶液に、DDQ (18 mg、0.062 mmol) を添加した。混合物を、50 °C で45分間攪拌し、次いで、室温に冷却した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) を添加した。水相を、分離し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 × 10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、最初に、カラムクロマトグラフィー (Redi Sep アミンカラム、CH₂Cl₂ 中の0~100%のアセトンで溶出) によって精製して、部分的に精製された生成物を得、これを、カラムクロマトグラフィー (シリカ

ゲル、0.5%のEt₃Nを含有するCH₂Cl₂中の0~80%のアセトン)によって再び精製して、化合物T62(14mg、収率42%)を、白色の固体として得た。 $m/z = 514 (M+1)$; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.05 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.05 (d, J=11.3Hz, 1H), 2.73 (d, J=3.6Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.57-1.91 (m, 9H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.14-1.49 (m, 4H), 0.96 (d, J=5.6Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.83 (d, J=6.7Hz, 4H).

【0360】

化合物97: -78℃での、CH₂Cl₂ (5mL) 中の化合物85のHCl塩 (400mg、0.80mmol) の溶液に、tert-ブチル3-(トリクロロメチル)-1,2-オキサジリジン-2-カルボキシレート (230mg、0.88mmol) を添加した。混合物を、-78℃で5時間攪拌し、次いで、室温までゆっくり温め、室温で15時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中のアセトンで0~50%溶出) によって精製して、化合物97 (92mg、収率20%) を、白色の固体として得た。 $m/z = 580 (M+1)$.

【0361】

化合物98: 室温での、THF (2mL) 中の化合物97 (92mg、0.16mmol) の溶液に、HCl (1,4-ジオキサン中の4M、0.60mL、2.4mmol) を滴加した。混合物を、室温で3時間、次いで、55℃で40時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮して、化合物98のHCl塩 (100mg) を、暗緑色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

【0362】

化合物99: 室温での、EtOH (1mL) 中の化合物98のHCl塩 (100mg、0.16mmol以下) の溶液に、1.1.3.3-テトラメトキシプロパン (29μL、0.18mmol) 及びHCl水溶液 (12N、40μL、0.48mmol) を順次添加した。得られた混合物を、70℃で4時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc (20mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液 (10mL) で洗浄した。水相を、分離し、EtOAc (10mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (10mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~40%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物99 (41mg、97からの収率49%) を黄褐色の半固体として得た。 $m/z = 516 (M+1)$.

【0363】

化合物100: 室温での、MeOH (3mL) 中の化合物99 (41mg、0.079mmol) の溶液に、炭酸カリウム (33mg、0.24mmol) を添加した。混合物を、室温で16時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~70%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物100 (15mg、収率37%) を、白色の固体として得た。 $m/z = 516 (M+1)$.

【0364】

T63及びT64: 0℃での、DMF (0.3mL) 中の化合物100 (14mg、0.027mmol) の溶液に、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン (3.7mg、0.013mmol) を、アルゴン雰囲気下で添加した。混合物を、0℃で1時間攪拌し、次いで、ピリジン (9μL、0.11mmol) を、0℃で添加した。得られた混合物を、55℃で4時間、次いで、40℃で16時間、アルゴン雰囲気下で攪拌した。反応混合物を、室温に冷却し、EtOAc (10mL) とブライン (10mL) との間で分配した。水相を、分離し、EtOAc (10mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (2×10mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減

10

20

30

40

50

圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～60%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T63（2.6mg、収率16%）を、白色の固体とし得、化合物T64（2.8mg、収率20%）を、白色の固体として得た。T63： $m/z = 592/594$ （ $M+1$ ）； ^1H NMR（400MHz， $CDCl_3$ ）8.01（s，1H），7.63（s，1H），7.47（s，1H），6.10（s，1H），3.22（d， $J=11.3$ Hz，1H），2.66（d， $J=3.4$ Hz，1H），2.21–2.42（m，2H），1.43（s，3H），1.25（s，3H），1.19（s，3H），1.16（s，3H），1.14–1.94（m，13H），0.95（d， $J=5.7$ Hz，3H），0.90（s，3H），0.84（d， $J=6.6$ Hz，3H）。T64： $m/z = 514$ （ $M+1$ ）； ^1H NMR（400MHz， $CDCl_3$ ）8.02（s，1H），7.62（dd， $J=2.4$ ，0.7Hz，1H），7.52（dd， $J=1.7$ ，0.6Hz，1H），6.28（dd， $J=2.4$ ，1.7Hz，1H），6.09（s，1H），3.26（dd， $J=11.2$ ，3.7Hz，1H），2.71（d， $J=3.7$ Hz，1H），2.31–2.38（m，2H），1.41（s，3H），1.25（s，3H），1.19（s，3H），1.16（s，3H），1.10–1.98（m，13H），0.96（d， $J=5.9$ Hz，3H），0.85（s，3H），0.84（d， $J=5.4$ Hz，3H）。

10

【0365】

化合物101：室温での、トルエン（5mL）中の化合物85のHCl塩（150mg、0.30mmol）の溶液に、TEA（92 μ L、0.66mmol）及びエチルイソシアネート（35 μ L、0.45mmol）を順次添加した。混合物を、室温で18時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～40%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物101（140mg、収率87%）を白色の固体として得た。 $m/z = 536$ （ $M+1$ ）。

20

【0366】

化合物102：室温での、MeOH（5mL）中の化合物101（140mg、0.26mmol）の溶液に、炭酸カリウム（108mg、0.78mmol）を添加した。混合物を、室温で20時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc（10mL）とHCl水溶液（0.2N、10mL）との間で分配した。水相を、EtOAc（2 $\times$ 10mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～65%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物102（53mg、収率38%）を、白色の固体として得た。 $m/z = 536$ （ $M+1$ ）。

30

【0367】

T65：室温での、トルエン（2mL）及びクロロホルム（2mL）中の化合物102（53mg、0.099mmol）の溶液に、DDQ（57mg、0.099mmol）を添加した。混合物を、50℃で45分間攪拌し、次いで、室温に冷却し、飽和NaHCO₃水溶液（10mL）でクエンチした。水相を、EtOAc（2 $\times$ 20mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、飽和NaHCO₃水溶液（2 $\times$ 10mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、最初に、カラムクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 中の0～60%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製し、次いで、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～100%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって再び精製して、化合物T65（9.9mg、収率19%）を、白色の固体として得た。 $m/z = 534$ （ $M+1$ ）；8.08（s，1H），6.11（s，1H），4.71（bs，1H），4.50（bs，1H），3.28（d， $J=3.7$ Hz，1H），3.17（m，2H），2.51（m，1H），2.39（m，1H），2.22（m，1H），1.49（s，3H），1.33（s，3H），1.27（s，3H），1.19（s，3H），1.12（s，3H），1.10（t， $J=7.2$ Hz，3H），1.06–1.94（m，13H），0.90（d， $J=5.7$ Hz，3H），0.72（d， $J=6.5$ Hz，3H）。

40

50

【0368】

化合物103：0℃での、MeOH（2mL）中の化合物84（167mg、0.34mmol）の溶液に、ナトリウムメトキシド（MeOH中の25重量%、389μL、1.70mmol）を添加した。混合物を、0℃で2時間、次いで、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を、EtOAc（10mL）と水（10mL）との間で分配した。水相を、EtOAc（2×5mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン（10mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～50%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物103（318mg）を、無色の半固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。 $m/z = 523$ （M+1）。

10

【0369】

化合物104：室温での、MeOH（3mL）中の化合物103（318mg、0.34mmol以下）の溶液に、炭酸カリウム（141mg、1.02mmol）を添加した。混合物を室温で20時間攪拌した。追加量の炭酸カリウム（70mg、0.50mmol）を添加した。反応混合物を、更に4時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc（10mL）と水（10mL）との間で分配した。水相を、分離し、EtOAc（2×10mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、水（2×10mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～60%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物104（115mg、化合物29からの収率65%）を、白色の固体として得た。 $m/z = 523$ （M+1）。

20

【0370】

T66：0℃での、DMF（1mL）中の化合物104（115mg、0.22mmol）の溶液に、1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン（30mg、0.11mmol）を、アルゴン雰囲気下で添加した。混合物を、0℃で1時間攪拌し、次いで、ピリジン（71μL、0.88mmol）を、0℃で添加した。得られた混合物を、55℃で3.5時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。混合物を、EtOAc（10mL）とブライン（10mL）との間で分配した。水相を、分離し、EtOAc（10mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン（2×10mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～60%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T66（100mg、収率88%）を、白色の固体として得た。 $m/z = 446$ （M-CH₃CONH）；¹H NMR（400MHz, CDCl₃）8.05（s, 1H）, 6.13（s, 1H）, 4.39（s, 1H）, 3.62（s, 3H）, 3.11（d, J=3.8Hz, 1H）, 2.43（d, J=11.1Hz, 1H）, 2.06-2.25（m, 2H）, 1.95（m, 1H）, 1.68-1.86（m, 6H）, 1.50（s, 3H）, 1.33（s, 3H）, 1.27（m, 3H）, 1.19（s, 3H）, 1.13（s, 3H）, 1.10-1.61（m, 6H）, 0.90（d, J=5.9Hz, 3H）, 0.74（d, J=6.6Hz, 3H）。

30

【0371】

T67：室温での、CH₂Cl₂（5mL）中の化合物9（196.3mg、0.40mmol）の溶液に、PTFEバイアル内のXeF₂（81mg、0.48mmol）を添加した。混合物を、室温で16時間攪拌し、次いで、CH₂Cl₂（10mL）の援助で、分液漏斗に移した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液（10mL）で洗浄した。水相を、分離し、CH₂Cl₂（2×10mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～25%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T67（20.6mg、収率11%）を、黄色の固体として得、化合物105（70mg、収率36%）を、黄色の固体として得た。T67： $m/z = 466$ （M+1）；¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 8.07（s, 1H）, 6.14（s, 1

40

50

H), 3.23 (t, $J=3.3$ Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.02–2.12 (m, 15H), 0.89 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=6.6$ Hz, 3H). 化合物105: $m/z=490$ ($M+1$).

【0372】

化合物106: 化合物18 (222 mg、0.465 mmol) を、酢酸 (2.3 mL) 中に溶解させた。NaOAc (76 mg、0.93 mmol) 及び過酢酸 (酢酸中の39重量%、158 μ L、0.929 mmol) を、室温で順次添加した。混合物を、室温で窒素下で16時間攪拌し、次いで、0℃に冷却した。10%の Na_2SO_3 水溶液 (20 mL) を添加した。混合物を、周囲温度で20分間攪拌した。沈殿した白色の固体を、濾過によって収集し、水 (30 mL) で洗浄した。湿ったケーキを、EtOAc (30 mL) 中に溶解させた。混合物を水 (20 mL) で洗浄した。有機抽出物を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~40%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、部分的に精製した化合物106 (180 mg、収率79%) を白色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。 $m/z=448$ ($M-\text{OCHO}$).

【0373】

化合物107: MeOH (3.6 mL) 中の部分的に精製した化合物106 (178 mg、 <0.361 mmol) の混合物に、ナトリウムメトキシド溶液 (MeOH中25重量%、165 μ L、0.721 mmol) を室温で窒素下で添加した。混合物を、55℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を、10%の NaH_2PO_4 水溶液 (15 mL) 及び水 (15 mL) で処理し、室温で10分間攪拌した。沈殿した白色の固体を、濾過によって収集し、水 (30 mL) で洗浄した。湿ったケーキを、EtOAc (30 mL) 中に溶解させた。混合物を水 (20 mL) で洗浄した。有機抽出物を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~40%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物107 (116 mg、収率69%) を、白色の固体として得た。 $m/z=448$ ($M-\text{OH}$).

【0374】

T68: 化合物107 (116 mg、0.25 mmol) を、DMF (0.7 mL) 中に溶解させた。混合物を、0℃に冷却した。DMF (0.6 mL) 中の1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン (36 mg、0.13 mmol) の溶液を添加した。混合物を0℃で2時間攪拌した。ピリジン (81 μ L、1.00 mmol) を添加した。混合物を、55℃で5~6時間攪拌した。混合物を、室温に冷却し、EtOAc (30 mL) で希釈し、10%の Na_2SO_3 水溶液 (15 mL)、1NのHCl水溶液 (15 mL)、及び水 (15 mL) で順次洗浄した。有機抽出物を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T68 (91 mg、収率79%) を、白色の固体として得た。 $m/z=446$ ($M-\text{OH}$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.07 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.56 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.92–2.12 (m, 2H), 1.71–1.89 (m, 5H), 1.51 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.98–1.67 (m, 8H), 0.89 (d, $J=5.6$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

【0375】

化合物10: 0℃で窒素下での、 CH_2Cl_2 (2 mL) 中の化合物9 (100 mg、0.203 mmol) の溶液に、オキサリルクロリド (53 μ L、0.61 mmol) 及びDMF (1滴) を順次添加した。混合物を、室温で3時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を、トルエン (2×10 mL) 中に溶解させ、減圧下で濃縮して、粗化合物10を、褐色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

【0376】

化合物108：化合物10（全て、最後のステップからのもの、0.203 mmol以下）を、2-メチルテトラヒドロフラン（2 mL）中に溶解させ、0℃に窒素下で冷却した。 CH_2Cl_2 （2.5 mL）中のアクテイルヒドラジド（25 mg、0.30 mmol）の懸濁液を添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。追加量のアクテイルヒドラジド（acteylhydrazide）（50 mg、0.60 mmol）を固体として添加した。混合物を室温で15時間攪拌した。混合物をEtOAc（40 mL）で希釈し、水（3×15 mL）で洗浄した。組み合わされた洗浄水溶液を、EtOAc（20 mL）で抽出し、これを、水（3×10 mL）で洗浄した。組み合わされた有機抽出物を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～100%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物108（35 mg、化合物9からの収率31%）を白色の固体として得た。 $m/z = 548$ （ $M+1$ ）。

10

【0377】

T69：トルエン（3 mL）中の化合物108（35 mg、0.064 mmol）の溶液を、ディーンスターク装置除去水で、1.5時間加熱還流した。混合物を、室温に冷却し、EtOAc（30 mL）で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液（10 mL）及び水（10 mL）で洗浄した。有機抽出物を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～100%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T69（27 mg、収率82%）を白色の固体として得た。 $m/z = 530$ （ $M+1$ ）； ^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 ）8.02（s，1H），6.09（s，1H），3.00（dd， $J = 11.3$ ，3.0 Hz，1H），2.50（s，3H），2.19–2.35（m，3H），2.05（m，1H），1.91（td， $J = 13.2$ ，4.5 Hz，1H），1.44（s，3H），1.26（s，3H），1.18–1.82（m，11H），1.17（s，3H），1.16（s，3H），1.07（s，3H），0.96（d， $J = 6.0$ Hz，3H），0.79（d， $J = 6.6$ Hz，3H）。

20

【0378】

T70：0℃で窒素下での、 CH_2Cl_2 （1 mL）中の化合物10（63 mg、0.125 mmol）の溶液に、アゼチジン（17 μL 、0.25 mmol）を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いでEtOAc（30 mL）で希釈した。混合物を水（3×10 mL）で洗浄した。有機抽出物を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～60%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T70（19 mg、収率29%）を淡黄色の固体として得た。 $m/z = 531$ （ $M+1$ ）； ^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 ） δ 8.05（s，1H），6.12（s，1H），4.31–4.72（m，2H），3.80–4.20（m，2H），2.84（dd， $J = 10.9$ ，3.5 Hz，1H），2.67（d， $J = 3.5$ Hz，1H），2.24（m，2H），1.49（s，3H），1.27（s，3H），1.26（s，3H），1.19（s，3H），1.13（s，3H），1.09–2.00（m，15H），0.91（d， $J = 6.4$ Hz，3H），0.74（d， $J = 6.6$ Hz，3H）。

30

40

【0379】

T71：0℃で窒素下での、 CH_2Cl_2 （1 mL）中の化合物10（63 mg、0.125 mmol）の溶液に、ピロリジン（21 μL 、0.26 mmol）を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、次いでEtOAc（30 mL）で希釈した。混合物を水（3×10 mL）で洗浄した。有機抽出物を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～100%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T71（56 mg、収率82%）を淡黄色の固体として得た。 $m/z = 545$ （ $M+1$ ）； ^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 ） δ 8.05（s，1H），6.10（s，1H），3.85（bs，1H），3.55（b

50

s, 3H), 3.21 (d, J=11.9 Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10–2.11 (m, 19H), 0.93 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.76 (d, J=6.5 Hz, 3H).

【0380】

T72: 室温で窒素下での、THF (1 mL) 及び水 (0.1 mL) 中の化合物 10 (32 mg、0.063 mmol) の混合物に、Et₃N (26 µL、0.19 mmol) 及びヒドロキシルアミンヒドロクロリド (8.7 mg、0.13 mmol) を順次添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、次いでEtOAc (30 mL) で希釈した。混合物を水 (3×10 mL) で洗浄した。有機抽出物を、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~85%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T72 (17 mg、収率53%) を淡黄色の固体として得た。m/z = 507 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (bs, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.09 (bs, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.64–2.74 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.69–1.92 (m, 8H), 1.49 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.15–1.63 (m, 6H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.74 (d, J=6.6 Hz, 3H).

10

【0381】

T73: 室温で窒素下での、THF (1 mL) 及び水 (0.1 mL) 中の化合物 10 (32 mg、0.063 mmol) の混合物に、Et₃N (26 µL、0.19 mmol) 及びメトキシアミンヒドロクロリド (10 mg、0.13 mmol) を順次添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、次いでEtOAc (30 mL) で希釈した。混合物を水 (3×10 mL) で洗浄した。有機抽出物を、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T73 (19 mg、収率58%) を淡黄色の固体として得た。m/z = 521 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.17 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.63 (d, J=3.6 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01–1.99 (m, 15H), 0.85 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.65 (d, J=6.5 Hz, 3H).

20

30

【0382】

化合物 109: MeOH (4 mL) 中の化合物 85 (100 mg、0.21 mmol) の溶液に、Et₃N (36 µL、0.26 mmol) 及びメチルアクリレート (78 µL、0.86 mmol) を、室温で添加した。反応物を、50℃で一晩加熱した。その後、追加量のEt₃N (36 µL、0.26 mmol) 及びメチルアクリレート (78 µL、0.86 mmol) を添加した。反応物を50℃で更に3日間攪拌した。混合物を、ロータリエバポレータにおいて濃縮した。残渣をEtOAc (20 mL) 及び10%のNaH₂PO₄ 水溶液 (10 mL) で希釈した。有機抽出物を分離し、H₂O (2×20 mL) で洗浄した。水相を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 109 (93 mg、収率78%) を得た。m/z = 551 (M+1).

40

【0383】

化合物 110: 化合物 109 (93 mg、0.17 mmol) に、HCl (1, 4-ジオキサン中の4 M (2 mL、8 mmol) 及び3滴の水を、室温で添加した。攪拌された反応物を、室温で一晩実行する。MeCN (1 mL) 及びHCl (6 Mの水溶液、1 mL) を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。追加量のHCl (6 Mの水溶液、2 mL) を

50

添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。化合物109を完全に消費した。反応物を、0℃まで冷却した。飽和NaHCO₃水溶液(30mL)及び10%のNaH₂PO₄水溶液(20mL)を添加して、pHを6~7に調整した。混合物を、EtOAc(30mL)で抽出した。水相を、分離し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗化合物110(91mg)を得、これを更に精製することなく次のステップで利用した。 $m/z = 537 (M+1)$ 。

【0384】

化合物111: 0℃での、CH₂Cl₂(3mL)中の化合物110(91mg、0.17mmol)の溶液に、Et₃N(71μL、0.51mmol)及びオキシ塩化リン(24μL、0.25mmol)を添加した。反応物を、室温で3時間攪拌し、次いで、EtOAc(20mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(10mL)でクエンチした。有機抽出物を分離し、H₂O(2×10mL)で洗浄した。水相を、EtOAc(20mL)で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物111(75mg、収率85%)を得た。 $m/z = 519 (M+1)$ 。

10

【0385】

化合物112: MeOH(3mL)中の化合物111(75mg、0.14mmol)の溶液に、K₂CO₃(60mg、0.43mmol)を、室温で添加した。反応は室温で一晩行われ、次いでEtOAc(20mL)及び10%のNaH₂PO₄水溶液(10mL)で希釈した。有機抽出物を分離し、H₂O(2×20mL)で洗浄した。水相を、EtOAc(20mL)で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗化合物112(37mg、49%)を得、これを更に精製することなく次のステップに運んだ。 $m/z = 519 (M+1)$ 。

20

【0386】

T74: 化合物112(35mg、0.067mmol)を、DMF(3mL)中に溶解させ、0℃に窒素下で冷却した。1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(10mg、0.034mmol)を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。ピリジン(16μL、0.2mmol)を添加した。混合物を60℃で9時間加熱した。0℃に冷却した後、反応物をEtOAc(20mL)及びH₂O(20mL)で希釈した。有機抽出物を分離し、H₂O(2×10mL)で洗浄した。水相を、EtOAc(20mL)で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~50%のアセトンで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物T74(11mg、収率32%)をオフホワイトの固体として得た。 $m/z = 517 (M+1)$; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.04(s, 1H), 6.15(s, 1H), 3.27(m, 1H), 2.99(m, 1H), 2.76-2.80(m, 3H), 2.37(m, 1H), 2.28(m, 1H), 1.94-2.07(m, 2H), 1.69-1.85(m, 6H), 1.50(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.27(s, 3H), 1.20(s, 3H), 1.14(s, 3H), 1.08-1.63(m, 6H), 0.90(d, J=6.1Hz, 3H), 0.74(d, J=6.6Hz, 3H)。

30

40

【0387】

化合物113: 化合物32のHCl塩(150mg、0.313mmol)及び無水コハク酸(47mg、0.47mmol)を、組み合わせ、1,4-ジオキサン(3.5mL)中に溶解させた。DMAP(17mg、0.14mmol)を添加した。反応物を、Biotopeマイクロウェーブ合成装置において150℃で16時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を、EtOAc(20mL)で希釈し、H₂O(3×20mL)で洗浄した。水相を、分離し、EtOAc(20mL)で抽出した。組み合わされた有機抽出

50

物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~100% の EtOAc で溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 113 (74 mg、収率 42%) を得た。 $m/z = 561$ ($M+1$)。

【0388】

化合物 114: MeOH (3 mL) 中の化合物 113 (74 mg、0.13 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (73 mg、0.53 mmol) を、室温で添加した。反応物を、室温で一晩攪拌し、次いで、EtOAc (20 mL) で希釈し、10% の NaH_2PO_4 水溶液 (20 mL) を添加した。有機抽出物を分離し、 H_2O (2×20 mL) で洗浄した。水相を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~60% のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 114 (13 mg、収率 18%) を得た。 $m/z = 561$ ($M+1$)。

10

【0389】

T75: 化合物 114 (13 mg、0.023 mmol) を、DMF (3 mL) 中に溶解させ、0℃ に窒素下で冷却した。1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン (3.3 mg、0.012 mmol) を添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。ピリジン (5.6 μL 、0.070 mmol) を添加した。混合物を 60℃ で 9 時間加熱した。0℃ に冷却した後、反応物を EtOAc (20 mL) 及び H_2O (20 mL) で希釈した。有機抽出物を分離し、 H_2O (2×10 mL) で洗浄した。水相を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~60% のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T75 (12 mg、収率 93%) をオフホワイトの固体として得た。 $m/z = 559$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.63 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 2.80–2.66 (m, 4H), 2.21–2.10 (m, 2H), 2.03–1.89 (m, 1H), 1.84–1.76 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.00–1.65 (m, 9H), 0.84 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

20

30

【0390】

化合物 115: MeCN (1.1 L) 中の化合物 75 (110 g、0.234 mol) の混合物に、tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (93 g、0.35 mol) 及び 2,6-ルチジン (63 g、0.59 mol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿した固体を、濾過によって収集し、真空下で乾燥させて、化合物 115 (108 g、収率 79%) を、白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.24 (t, $J=3.7$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.18 (dd, $J=11.3, 4.6$ Hz, 1H), 2.26–2.18 (m, 1H), 2.00 (td, $J=13.3, 4.5$ Hz, 1H), 1.93–1.87 (m, 2H), 1.77 (td, $J=13.6, 4.7$ Hz, 1H), 1.70–1.63 (m, 2H), 1.63–1.52 (m, 4H), 1.52–1.42 (m, 4H), 1.38–1.25 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 1.06–0.97 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.94–0.92 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.72–0.67 (m, 1H), 0.03 (s, 6H)。

40

【0391】

化合物 116: THF (300 mL) 中の化合物 115 (30.0 g、51.3 mmol) の溶液に、DIBAL-H (ヘキサン中の 1M、257 mL、257 mmol) を、

50

0℃で窒素下で滴加した。反応物を0℃で30分間、次いで室温で2時間攪拌した。反応物を0℃に冷却した。水(200mL)を慎重に添加した。次いで、EtOAc(400mL)及び10%のローゼル塩水溶液(400mL)を添加した。混合物を層が分離するまで攪拌した。有機抽出物を、水(2×500mL)及びブライン(500mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗化合物116(31.0g、定量的収率)を得、これを更に精製することなく次のステップのために使用した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 5.14(t, J=3.6Hz, 1H), 3.53(d, J=10.9Hz, 1H), 3.22-3.16(m, 2H), 1.98-1.87(m, 3H), 1.78(td, J=13.7, 4.7Hz, 1H), 1.67-1.41(m, 9H), 1.41-1.29(m, 3H), 1.29-1.14(m, 2H), 1.10(s, 3H), 1.05-0.99(m, 1H), 0.98(s, 3H), 0.97-0.95(m, 1H), 0.94(s, 3H), 0.94-0.86(m, 2H), 0.93(s, 3H), 0.91(s, 3H), 0.89(m, 9H), 0.81(d, J=5.6Hz, 3H), 0.75(s, 3H), 0.74-0.67(m, 1H), 0.03(s, 6H).

10

【0392】

化合物117: CH₂Cl₂(900mL)中の化合物116(93g、167mmol)の混合物に、NMO(42.97g、366.8mmol)及び4Åのモレキュラーシーブ(186g)を添加した。反応物を室温で15分間攪拌した。TPAP(5.86g、16.7mmol)を添加した。反応物を、室温で2時間攪拌した。混合物を、セライトパッドを介して濾過した。濾液を、10%のNa₂SO₃水溶液(300mL)で洗浄した。有機抽出物を、水(2×500mL)及びブライン(500mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の5%のEtOAcで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物117(61g、収率66%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.33(d, J=1.3Hz, 1H), 5.31(t, J=3.8Hz, 1H), 3.18(dd, J=11.1, 4.6Hz, 1H), 2.05-1.93(m, 2H), 1.93-1.88(m, 2H), 1.81(td, J=13.8, 5.0Hz, 1H), 1.69-1.51(m, 6H), 1.50-1.34(m, 5H), 1.33-1.25(m, 4H), 1.09(s, 3H), 1.08-1.02(m, 1H), 1.01-0.97(m, 1H), 0.96(s, 3H), 0.92(s, 3H), 0.90(s, 3H), 0.88(s, 9H), 0.87(d, J=6.0Hz, 3H), 0.76(s, 3H), 0.72(s, 3H), 0.71-0.66(m, 1H), 0.03(s, 6H).

20

30

【0393】

化合物118: トリエチルホスホノアセテート(121.2g、540.6mmol)を、THF(500mL)中のカリウムtert-ブトキシド(60.6g、540.1mmol)の混合物に、0℃で添加した。混合物を、0℃で15分間攪拌し、室温に温めさせた。THF(100mL)中の化合物117(20g、36mmol)の溶液を添加した。反応物を、室温で4時間攪拌し、次いで、水(200mL)でクエンチした。混合物を、EtOAc(2×200mL)で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、水(2×500mL)及びブライン(500mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、化合物117(20g、36mmol)から同じ手順を使用して得られた粗生成物と組み合わせ、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の5%のEtOAcで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物118(40g、収率89%)を、白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 6.91(d, J=16.3Hz, 1H), 5.69(d, J=16.3Hz, 1H), 5.22(t, J=3.6Hz, 1H), 4.16(q, J=7.1Hz, 2H), 3.18(dd, J=11.2, 4.6Hz, 1H), 2.16(td, J=13.6, 4.4Hz, 1H), 1.97-1.86(m, 2H), 1.82-1.68(m, 2H), 1.66-1.56(m, 3H), 1.54-1.30(m, 9H), 1.29-1.18(m, 5H

40

50

), 1.07 (s, 3H), 1.02–0.87 (m, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.84 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.72–0.65 (m, 1H), 0.03 (s, 6H).

【0394】

化合物119: MeOH (200 mL) 中の化合物118 (10 g、16 mmol)、10%のパラジウム炭素 (1 g) の混合物を、水素 (バルーン) 下で、室温で一晩攪拌した。触媒を、濾過によって除去した。濾液を濃縮して、粗化合物119 (10 g、定量的収率) を、白色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.13 (t, J=3.6 Hz, 1H), 4.09 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.19 (dd, J=11.2, 4.6 Hz, 1H), 2.29–2.05 (m, 2H), 2.00–1.84 (m, 4H), 1.73 (tt, J=12.8, 6.7 Hz, 1H), 1.67–1.29 (m, 13H), 1.29–1.14 (m, 6H), 1.08 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99–0.95 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.93–0.86 (m, 4H), 0.91 (d, J=2.9 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.80 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.74–0.67 (m, 1H), 0.03 (s, 6H).

【0395】

化合物120: 化合物119 (39 g、62 mmol) を、TBAF (THF 中の 1 M、622 mL、622 mmol) の溶液に、室温で添加した。反応混合物を、室温で4時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を、EtOAc (500 mL) とブライン (500 mL) との間で分配した。有機抽出物を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗化合物120 (33 g) を、白色の固体として得、これを更に精製せずに次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.13 (t, J=3.6 Hz, 1H), 4.17–4.10 (m, 2H), 3.22 (dd, J=10.8, 5.2 Hz, 1H), 2.26–2.05 (m, 2H), 2.01–1.82 (m, 4H), 1.80–1.48 (m, 8H), 1.47–1.29 (m, 6H), 1.28–1.14 (m, 6H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.99–0.96 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.90–0.83 (m, 1H), 0.80 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.76–0.70 (m, 1H).

【0396】

化合物121: CH₂Cl₂ (800 mL) 中の化合物120 (33 g、62 mmol 未満) の溶液に、デスマーチンペルヨージナン (54.6 g、128.7 mmol) を少しずつ添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (600 mL) を添加した。混合物を、CH₂Cl₂ (3×500 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、水 (2.0 L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の 10% の EtOAc で溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物121 (22 g、化合物119からの収率 69%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.09 (t, J=3.6 Hz, 1H), 4.10–3.99 (m, 2H), 2.48 (ddd, J=15.8, 11.0, 7.3 Hz, 1H), 2.31 (ddd, J=16.0, 6.9, 3.7 Hz, 1H), 2.19–1.99 (m, 2H), 1.96–1.76 (m, 5H), 1.69 (td, J=13.7, 13.2, 4.5 Hz, 1H), 1.60–1.45 (m, 2H), 1.44–1.22 (m, 10H), 1.22–1.08 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96–0.88 (m, 3H), 0.86 (d, J=5.9 Hz, 3H), 0.84–0.77 (m, 2H), 0.73 (d, J=5.8 Hz, 3H).

10

20

30

40

50

【0397】

化合物122：0℃での、ギ酸エチル（103 mL、1.27 mmol）中の化合物121（22.0 g、43.1 mmol）の混合物に、ナトリウムメトキシド（MeOH中の5 Mの溶液、130 mL、0.65 mmol）を添加した。反応混合物を、室温で3時間攪拌し、次いで、0℃に冷却した。HCl（6 Nの水溶液、約108 mL、0.65 mmol）をゆっくり添加して、pHを1～2に調整した。EtOH（400 mL）及びヒドロキシルアミンヒドロクロリド（4.5 g、65.0 mmol、1.5当量）を添加した。反応混合物を55℃で3時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂（2 L）と水（200 mL）との間に分配した。水相を、分離し、CH₂Cl₂（2×500 mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、水（200 mL）及びブライン（200 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～10%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物122（19.5 g、収率85%）を白色の固体として得た。化合物122は、メチル及びエチルエステルの混合物である。m/z = 522、536（M+1）。

10

【0398】

化合物123：CH₂Cl₂（20 mL）中の化合物122（2.0 g、3.7 mmol）の溶液を、-78℃に冷却した。反応混合物を、化合物122が消費されるまで（約15分）、オゾンで通気した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、ジメチルスルフィド（1.86 g、30 mmol）を添加した。混合物を、室温で1時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の20%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物123（1.3 g、収率63%）を白色の固体として得た。化合物123は、メチル及びエチルエステルの混合物である。m/z = 538、552（M+1）。

20

【0399】

化合物124：CH₃CN（90 mL）中の化合物123（9.0 g、16.3 mmol）の溶液に、ピリジニウムトリブロミド（6.8 g、21.3 mmol）を、室温で添加した。反応混合物を、50℃で3時間攪拌し、室温に冷却し、10%のNa₂SO₃水溶液（100 mL）でクエンチした。混合物を、CH₂Cl₂（3×100 mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～20%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物124（6 g、収率70%）を白色の固体として得た。化合物124は、メチル及びエチルエステルの混合物である。m/z = 536、550（M+1）。

30

【0400】

化合物125及び126：室温での、MeOH（5 mL）中の化合物124（300 mg、0.55 mmol）の懸濁液に、ナトリウムメトキシド（MeOH中の25重量%、624 µL、2.73 mmol）を添加した。混合物を、55℃で6時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、HCl水溶液（1 N、10 mL）とEtOAc（10 mL）との間で分配した。水相を、EtOAc（10 mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、水（2×10 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物125及び126の混合物（約6：1の比で合計295 mg）を、淡黄色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。化合物125：m/z = 536（M+1）；化合物126：m/z = 522（M+1）。

40

【0401】

T76及びT77：0℃での、DMF（1 mL）中の化合物125及び126（295 mg、0.55 mmol以下）の溶液に、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン（76 mg、0.27 mmol）を、アルゴン雰囲気下で添加した。混合物を、0℃で1.5時間攪拌し、次いで、ピリジン（178 µL、2.3 mmol）を、0℃で添加した。得られた混合物を、55℃で4.5時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。混合物

50

20

30

40

50

40

50

T79 : DMF (3 mL) 中の部分的に精製した化合物 T77 (40 mg、 <0.077 mmol) の溶液に、室温で、エチルアミン (THF 中 2 M、48 μ L、0.096 m

mol)、Et₃N (32 μL、0.23 mmol) 及び HATU (59 mg、0.15 mmol) を順次添加した。混合物を、室温で16時間攪拌し、次いで、ブライン (10 mL) と EtOAc (10 mL) との間で分配した。水相を、EtOAc (10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (2×5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中の0~60%のアセトン) によって精製して、化合物 T79 (9.3 mg、収率22%) を白色の固体として得た。m/z = 547 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.51 (bs, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.83 (d, J=3.7 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.99–2.19 (m, 23H), 0.88 (d, J=6.3 Hz, 4H), 0.68 (d, J=6.6 Hz, 4H).

10

【0405】

T80: 室温での、DMF (3 mL) 中の化合物 T77 (37.5 mg、0.072 mmol) の溶液に、アゼチジン (4.9 μL、0.072 mmol)、Et₃N (30 μL、0.22 mmol)、及び HATU (55 mg、0.14 mmol) を順次添加した。混合物を、室温で16時間攪拌し、次いで、ブライン (10 mL) と EtOAc (10 mL) との間で分配した。水相を、EtOAc (10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (2×5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T80 (21.6 mg、収率54%) を白色の固体として得た。m/z = 559 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.15 (t, J=7.7 Hz, 2H), 3.99 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.85 (d, J=3.6 Hz, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.14 (dd, J=2.8, 10.8 Hz, 1H), 1.73–2.06 (m, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.98–1.61 (m, 10H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.69 (d, J=6.6 Hz, 3H).

20

【0406】

T81: 室温での、DMF (3 mL) 中の化合物 T77 (39 mg、0.075 mmol) の溶液に、シクロプロピルアミン (6.5 μL、0.094 mmol)、Et₃N (31 μL、0.23 mmol)、及び HATU (57 mg、0.15 mmol) を順次添加した。混合物を、室温で16時間攪拌し、次いで、ブライン (10 mL) と EtOAc (10 mL) との間で分配した。水相を、EtOAc (10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (2×5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、CH₂Cl₂ 中の0~50%のアセトン) によって精製して、部分的に精製した生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の60%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって再び精製して、化合物 T81 (23 mg、収率55%) を白色の固体として得た。m/z = 559 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 2.79 (d, J=3.6 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.95–2.20 (m, 20H), 0.85 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.72 (m, 2H), 0.64 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.44 (m, 2H).

30

40

【0407】

化合物 127: EtOH (20 mL) 及び水 (1.25 mL) 中の、化合物 18 (500 mg、1.05 mmol)、ヒドロキシルアミンヒドロクロリド (95 mg、1.36 mmol)、及び NaOAc (155 mg、1.36 mmol) の溶液を、室温で16時

50

間攪拌した。反応混合物を、濃縮し、トルエン（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）で共沸した。残渣を、EtOAc（ 15 mL ）と水（ 10 mL ）との間で分配した。有機相を水（ 10 mL ）で洗浄した。組み合わされた水相を、EtOAc（ 10 mL ）で抽出した。組み合わされた有機相を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物127（ 530 mg ）を、白色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。 $m/z = 493 \text{ (M+1)}$ 。

【0408】

化合物128及び129： -10°C での、MeCN（ 5 mL ）中の化合物127（ 530 mg 、 1.05 mmol 以下）の溶液に、HCl水溶液（ 12 N 、 $17.5 \mu\text{L}$ 、 0.21 mmol ）を添加した。次いで、NCS（ 140 mg 、 1.05 mmol ）を、MeCN（ 5 mL ）中の溶液として -10°C で滴加した。得られた混合物を -10°C で45分間攪拌し、次いで、アンモニア（水中の29重量%、 0.7 mL 、 10.5 mmol ）を、 -10°C で添加した。反応混合物を、 -10°C で4時間攪拌し、室温までゆっくり温め、室温で18時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、EtOAc（ 10 mL ）と水（ 10 mL ）との間で分配した。水相を、EtOAc（ 10 mL ）で抽出し、組み合わされた有機抽出物を、水（ $2 \times 5 \text{ mL}$ ）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～70%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物128（ 45 mg 、化合物18からの収率8.5%）を、白色の固体として得、化合物129（ 293 mg 、化合物18からの収率57%）を、白色の固体として得た。化合物128： $m/z = 508 \text{ (M+1)}$ ；化合物129： $m/z = 491 \text{ (M+1)}$ 。

【0409】

化合物130：室温での、AcOH（ 1 mL ）中の化合物128（ 42 mg 、 0.083 mmol ）の溶液に、無水酢酸（ $12 \mu\text{L}$ 、 0.12 mmol ）を添加した。混合物を室温で60分間攪拌し、次いで 100°C に加熱し、 100°C で3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、トルエン（ $2 \times 10 \text{ mL}$ ）中に溶解させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～40%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物130（ 18 mg 、収率40%）を白色の固体として得た。 $m/z = 532 \text{ (M+1)}$ 。

【0410】

化合物131：室温での、MeOH（ 1 mL ）中の化合物130（ 18 mg 、 0.033 mmol ）の溶液に、炭酸カリウム（ 14 mg 、 0.10 mmol ）を添加した。混合物を、室温で16時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc（ 5 mL ）と水（ 5 mL ）との間で分配した。水相を、EtOAc（ $2 \times 5 \text{ mL}$ ）で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、水（ $2 \times 5 \text{ mL}$ ）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～70%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物131（ 9.2 mg 、収率52%）を白色の固体として得た。 $m/z = 532 \text{ (M+1)}$ 。

【0411】

T82： 0°C での、DMF（ 1 mL ）中の化合物131（ 9.2 mg 、 0.017 mmol ）の溶液に、1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン（ 2.4 mg 、 0.0083 mmol ）を、アルゴン雰囲気下で添加した。混合物を、 0°C で1.5時間攪拌し、次いで、ピリジン（ $5.6 \mu\text{L}$ 、 0.069 mmol ）を、 0°C で添加した。得られた混合物を、 55°C で3.5時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、EtOAc（ 5 mL ）とブライン（ 5 mL ）との間で分配した。水相を、EtOAc（ $2 \times 5 \text{ mL}$ ）で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン（ $2 \times 5 \text{ mL}$ ）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～60%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T82（ 2.5 mg 、収率28%）を白色の固体として得た。 $m/z = 530 \text{ (M+1)}$ ； $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ， CDCl_3 ） δ 8.02（s，1H），6.09（s，1H），3.

1.1 (dd, $J=11.4, 3.7$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.49 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.13–2.08 (m, 14H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (d, $J=5.6$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

【0412】

化合物132：室温での、MeOH (5 mL) 中の化合物18 (150 mg、0.31 mmol) の懸濁液に、 K_2CO_3 (130 mg、0.94 mmol) を添加した。得られた混合物を、室温で18時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、HCl水溶液 (1 N、10 mL) と EtOAc (10 mL) との間で分配した。水相を、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~40%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物132 (105 mg、収率70%) を白色の固体として得た。m/z = 478 (M+1)。

10

【0413】

T83：0℃での、DMF (1 mL) 中の化合物132 (105 mg、0.22 mmol) の溶液に、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン (30 mg、0.11 mmol) を、窒素雰囲気下で添加した。混合物を、0℃で1.5時間攪拌し、次いで、ピリジン (71 μ L、0.98 mmol) を、0℃で添加した。得られた混合物を、55℃で4.5時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。混合物を、EtOAc (10 mL) とブライン (10 mL) との間で分配した。水相を、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (2×10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T83 (61 mg、収率58%) を白色の固体として得た。m/z = 476 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.68 (dd, $J=11.5, 3.8$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.00–1.94 (m, 15H), 0.90 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

20

30

【0414】

T84：化合物T83 (47 mg、0.099 mmol)、ヒドロキシルアミンヒドロクロリド (8.9 mg、0.13 mmol)、及び NaOAc (15 mg、0.18 mmol) を、EtOH (2 mL) 及び水 (0.1 mL) 中で室温で混合した。混合物を、室温で3時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をトルエン (20 mL) で共沸させ、次いでカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~40%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T84 (30.8 mg、収率64%) を白色の固体として得た。m/z = 491 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.70 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 2.45–2.36 (m, 1H), 2.05–1.93 (m, 2H), 1.86–1.67 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.00–1.63 (m, 9H), 0.88 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

40

【0415】

T85：室温での、DMF (1 mL) 中の化合物9 (25 mg、0.051 mmol) の溶液に、メチルアミン (THF中の2 M、32 μ L、0.064 mmol)、Et₃N (21 μ L、0.15 mmol)、及び HATU (39 mg、0.10 mmol) を順次添加した。得られた混合物を、室温で16時間攪拌し、次いで、ブライン (5 mL) と E

50

t O A c (5 m L) との間で分配した。水相を、E t O A c (5 m L) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (2 × 5 m L) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~80%のE t O A cで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T 8 5 (1 9 . 4 m g、収率75%) を白色の固体として得た。m/z = 505 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.24 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.54 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00-1.98 (m, 15H), 0.85 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.60 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

10

【0416】

T 8 6 : 室温での、DMF (1 m L) 中の化合物9 (2 5 m g、0.051 mmol) の溶液に、シクロプロピルアミン (4.4 μL、0.064 mmol)、Et₃N (2 1 μL、0.15 mmol)、及びHATU (3 9 m g、0.10 mmol) を順次添加した。得られた混合物を、室温で16時間攪拌し、次いで、ブライン (5 m L) とE t O A c (5 m L) との間で分配した。水相を、E t O A c (5 m L) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (2 × 5 m L) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~70%のE t O A cで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T 8 6 (2 0 . 5 m g、収率76%) を白色の固体として得た。m/z = 531 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.46 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.63-2.74 (m, 2H), 2.50 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.09-1.91 (m, 14H), 0.87 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 0.71 (m, 2H), 0.59 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.49 (m, 1H), 0.38 (m, 1H).

20

【0417】

T 8 7 : 室温での、DMF (1 m L) 中の化合物9 (2 5 m g、0.051 mmol) の溶液に、2,2-ジフルオロエチルアミン (4.5 μL、0.064 mmol)、Et₃N (2 1 μL、0.15 mmol)、及びHATU (3 9 m g、0.10 mmol) を順次添加した。得られた混合物を、室温で16時間攪拌し、次いで、ブライン (5 m L) とE t O A c (5 m L) との間で分配した。水相を、E t O A c (5 m L) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (2 × 5 m L) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%のE t O A cで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T 8 7 (2 7 . 3 m g、収率97%) を白色の固体として得た。m/z = 555 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 6.59 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.83 (tt, J = 4.1, 56.4 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.11-1.96 (m, 15H), 1.09 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.66 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

30

40

【0418】

化合物133: THF (2 0 0 m L) 中の (メトキシルメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド (3 0 . 9 g、90.1 mmol) の混合物に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (THF中の1M、90.1 mL、90.1 mmol) を、0℃で窒素下で添加した。0℃で30分間攪拌された混合物及び室温に温められた。THF (5 0 m L

50

）中の化合物 117（10 g、18.0 mmol）の溶液を添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応物を水（200 mL）でクエンチした。混合物を、EtOAc（2 × 100 mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、H₂O（2 × 200 mL）及びブライン（200 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の 5 % の EtOAc で溶出するシリカゲル）によって精製して、粗化合物 133（11 g、定量的収率）を白色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 5.61（d, J = 7.0 Hz, 1H）, 5.14（t, J = 3.7 Hz, 1H）, 4.09（d, J = 6.9 Hz, 1H）, 3.50（s, 3H）, 3.23–3.15（m, 1H）, 1.98–1.80（m, 4H）, 1.65–1.22（m, 16H）, 1.06（s, 3H）, 0.98–0.86（m, 4H）, 0.93（s, 3H）, 0.92（s, 3H）, 0.91（s, 3H）, 0.90（s, 3H）, 0.89（s, 9H）, 0.80（d, J = 6.5 Hz, 3H）, 0.75（s, 3H）, 0.73–0.68（m, 1H）, 0.03（s, 6H）.

10

【0419】

化合物 134：HCl（1, 4-ジオキサン中の 4 M の溶液、100 mL）中の化合物 133（12 g、20.1 mmol）の溶液を、室温で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を、MTBE（100 mL）で洗浄して、化合物 134（8.2 g、収率 90 %）を、白色の固体として得た。m/z = 455（M+1）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.82（t, J = 3.2 Hz, 1H）, 5.19（t, J = 3.7 Hz, 1H）, 3.23（dd, J = 10.8, 5.1 Hz, 1H）, 2.53（dd, J = 14.7, 3.6 Hz, 1H）, 2.17–2.04（m, 2H）, 1.98–1.81（m, 3H）, 1.75–1.32（m, 13H）, 1.31–1.17（m, 2H）, 1.12（s, 3H）, 1.10–1.06（m, 1H）, 1.03（s, 3H）, 1.00（s, 3H）, 1.07–0.97（m, 1H）, 0.97–0.87（m, 1H）, 0.95（s, 3H）, 0.93（s, 3H）, 0.82（d, J = 5.9 Hz, 3H）, 0.79（s, 3H）, 0.77–0.70（m, 1H）.

20

【0420】

化合物 135：0 °C での、アセトン（70 mL）中の化合物 134（7.2 g、15.8 mmol）の溶液に、ジョーンズ試薬（アセトン中の 2 M、17.4 mL、34.8 mmol）を添加した。反応混合物を、室温で 2 時間攪拌し、0 °C に冷却した。10 % の Na₂SO₃ 水溶液（50 mL）を添加した。混合物を、EtOAc（2 × 50 mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、水（100 mL）及びブライン（100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の 0 ~ 20 % の EtOAc で溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物 135（4.8 g、収率 65 %）を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 5.18–5.13（m, 1H）, 2.56–2.47（m, 3H）, 2.42（d, J = 13.8 Hz, 1H）, 2.35–2.22（m, 2H）, 2.05–1.65（m, 6H）, 1.65–1.15（m, 11H）, 1.08（s, 3H）, 1.04–0.93（m, 1H）, 1.01（s, 9H）, 0.97（s, 3H）, 0.90（s, 3H）, 0.93–0.83（m, 1H）, 0.78（d, J = 5.5 Hz, 3H）.

30

40

【0421】

化合物 136：窒素下での、攪拌棒を備える炎乾燥させた丸底フラスコに、化合物 135（5.4 g、11.5 mmol）、K₂CO₃（3.2 g、23.0 mmol）、及び DMF（15 mL）を添加した。ヨードメタン（2.5 g、17.3 mmol）を添加した。反応混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を、水（50 mL）中に注ぎ、30 分間室温で攪拌した。沈殿した固体を、濾過によって収集し、真空下で乾燥させて、化合物 136（5.0 g、収率 90 %）を、白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 5.19（t, J = 3.6 Hz, 1H）, 3.63（s, 3H

50

), 2.62–2.49 (m, 2H), 2.38 (ddd, $J=15.9, 6.9, 3.7$ Hz, 1H), 2.08–1.87 (m, 6H), 1.70–1.19 (m, 14H), 1.11 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.05–1.01 (m, 1H), 0.96–0.88 (m, 1H), 0.92 (br s, 3H), 0.81 (d, $J=6.0$ Hz, 3H).
【0422】

化合物137: 化合物136 (4.5 g、9.3 mmol) を、ギ酸エチル (20.7 g、279.6 mmol) と混合し、0℃に冷却した。ナトリウムメトキシド溶液 (MeOH中の5Mの溶液、28 mL、140 mmol) を添加した。反応混合物を、室温で3時間攪拌し、0℃に冷却した。HCl (6Mの水溶液、23 mL、138 mmol) をゆっくり添加して、pHを1~2に調整した。EtOH (20 mL) 及びヒドロキシルアミンヒドロクロリド (973 mg、14.0 mmol) を添加した。反応混合物を55℃で3時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂ (100 mL) と水 (100 mL) との間に分配した。水相を、分離し、CH₂Cl₂ (2×50 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、水 (100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~10%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物137 (4.0 g、収率85%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 5.23 (t, $J=3.6$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.58 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 2.47 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 2.14–1.89 (m, 6H), 1.74 (dd, $J=11.6, 6.0$ Hz, 1H), 1.70–1.34 (m, 10H), 1.32 (s, 3H), 1.31–1.25 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.10–1.04 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.97–0.88 (m, 1H), 0.93 (s, 6H), 0.82 (d, $J=6.1$ Hz, 3H).
【0423】

化合物138: CH₂Cl₂ (20 mL) 中の化合物137 (4.1 g、8.07 mmol) の溶液を、-78℃に冷却した。反応混合物を、化合物137が完全に消費されるまで (約15分)、オゾンで通気した。反応物を、室温で一晩攪拌し、ジメチルスルフィド (3.1 g、50 mmol) でクエンチし、室温で更に1時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の17%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物138 (3.0 g、収率71%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.51–2.41 (m, 3H), 2.34–2.21 (m, 2H), 2.20–1.94 (m, 5H), 1.86–1.75 (m, 1H), 1.75–1.38 (m, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.28–1.20 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.19–1.02 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.1$ Hz, 3H).
【0424】

化合物139: CH₃CN (30 mL) 中の化合物138 (3.0 g、5.73 mmol) の溶液に、ピリジニウムトリブロミド (2.4 g、7.45 mmol) を、室温で添加した。反応混合物を、50℃で3時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。10%のNa₂SO₃水溶液 (30 mL) を添加した。混合物を、CH₂Cl₂ (3×50 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~20%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物139 (2 g、収率67%) を白色の固体として得た。 $m/z=522$ (M+1).
【0425】

化合物140: MeOH (50 mL) 中の化合物139 (5.0 g、9.6 mmol)

の混合物に、ナトリウムメトキシド (MeOH中の30重量%、2.6 g、14.4 mmol) を、室温で窒素下で添加した。混合物を、55℃で2時間攪拌し、次いで、0℃に冷却した。混合物を、MTBE (200 mL) で希釈し、1 NのHCl水溶液 (100 mL) で処理した。有機抽出物を、分離し、ブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~70%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物140 (4.0 g、収率80%) を白色の固体として得た。 $m/z = 522$ (M+1)。

【0426】

T88: 化合物140 (4.0 g、7.7 mmol) を、DMF (40 mL) 中に溶解させ、0℃に窒素下で冷却した。1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン (1.2 g、4.2 mmol) を、DMF (40 mL) 中に溶解させ、反応混合物に添加した。混合物を0℃で1.5時間攪拌した。ピリジン (1.8 g、22.8 mmol) を添加した。混合物を、55℃で3時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。混合物を、EtOAc (400 mL) で希釈し、5%のNa₂SO₃水溶液 (200 mL)、1 NのHCl水溶液 (200 mL)、及びブライン (200 mL) で順次洗浄した。有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~35%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T88 (2.9 g、収率73%) を白色の固体として得た。 $m/z = 520$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.88 (d, J=3.8 Hz, 1H), 2.43 (d, J=12.9 Hz, 1H), 2.33 (d, J=12.8 Hz, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.97 (td, J=13.5, 4.1 Hz, 1H), 1.91-1.71 (m, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.00-1.60 (m, 8H), 0.86 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.67 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

【0427】

化合物141: 室温で窒素下での、MeOH (10 mL) 中の化合物139 (500 mg、0.958 mmol) の混合物に、ナトリウムメトキシド (MeOH中の25重量%、1.10 mL、4.79 mmol) 及び水 (1 mL) を順次添加した。混合物を、60℃で16時間攪拌し、次いで、0℃に冷却した。1 NのHCl水溶液 (50 mL) を添加した。混合物を、5分間攪拌した。沈殿した固体を、濾過によって収集し、水 (2×15 mL) で洗浄した。湿ったケーキを、EtOAc (40 mL) 中に溶解させ、水 (20 mL) で洗浄した。有機抽出物を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物141 (297 mg、収率61%) を淡黄色の固体として得た。 $m/z = 508$ (M+1)。

【0428】

T89: 0℃で窒素下での、DMF (3 mL) 中の化合物141 (492 mg、0.969 mmol) の溶液に、DMF (2 mL) 中の1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン (139 mg、0.485 mmol) の溶液を添加した。混合物を0℃で2時間攪拌した。ピリジン (314 µL、3.88 mmol) を添加した。混合物を60℃で5~6時間攪拌した。混合物を室温に冷却した。1 NのHCl水溶液 (50 mL) を添加した。混合物を、室温で10分間攪拌した。沈殿した固体を、濾過によって収集し、水 (3×15 mL) で洗浄した。湿ったケーキを、EtOAc (40 mL) 中に溶解させ、水 (3×15 mL) で洗浄した。有機抽出物を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~100%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T89 (387 mg、収率79%) を黄色の固体として得た。 $m/z = 506$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.87 (d, J=3.7 Hz, 1H), 2.47 (d, J=12.9 Hz, 1H), 2.36 (d, J=12.9 Hz, 1H)

, 2.30–2.22 (m, 1H), 2.06–1.94 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.00–1.90 (m, 14H), 0.87 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.69 (d, J=6.6 Hz, 3H).

【0429】

化合物142: 0℃で窒素下での、CH₂Cl₂ (3 mL) 中の化合物T89 (61 mg、0.12 mmol) の溶液に、オキサリクロリド (32 μL、0.36 mmol) を添加した。混合物を、室温で3.5時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を、トルエン (2×3 mL) 中に溶解させ、濃縮した。残渣を、真空下で乾燥させて、粗酸クロリド (63 mg、定量的収率) を、黄色の固体として得た。

10

【0430】

T90: 0℃で窒素下での、CH₂Cl₂ (1 mL) 中の化合物142 (21 mg、0.040 mmol) の溶液に、アンモニア (MeOH中の7 M、14 μL、0.10 mmol) を添加した。混合物を0℃で15分間攪拌した。1 NのHCl水溶液 (3 mL) を添加した。混合物を、CH₂Cl₂ (15 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。水層を、分離し、CH₂Cl₂ (2×10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~80%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T90 (11 mg、収率54%) を白色の固体として得た。m/z=505 (M+1); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 2.85 (d, J=3.7 Hz, 1H), 2.61 (d, J=13.0 Hz, 1H), 2.21–2.16 (m, 1H), 1.98–1.89 (m, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.05–1.86 (m, 13H), 0.90 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.70 (d, J=6.6 Hz, 3H).

20

【0431】

T91: 0℃で窒素下での、CH₂Cl₂ (1 mL) 中の化合物142 (21 mg、0.040 mmol) の溶液に、メチルアミン (THF中の2 M、50 μL、0.10 mmol) を添加した。混合物を0℃で15分間攪拌した。1 NのHCl水溶液 (3 mL) を添加した。混合物を、CH₂Cl₂ (15 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。水層を、分離し、CH₂Cl₂ (2×10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~50%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T91 (11 mg、収率53%) を白色の固体として得た。m/z=519 (M+1); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.42 (q, J=4.8 Hz, 1H), 2.87 (d, J=3.7 Hz, 1H), 2.81 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.63 (d, J=13.1 Hz, 1H), 2.18–2.13 (m, 1H), 1.98 (td, J=13.3, 4.3 Hz, 1H), 1.91 (td, J=13.4, 4.0 Hz, 1H), 1.72–1.66 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.05–1.86 (m, 13H), 0.89 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.70 (d, J=6.6 Hz, 3H).

30

40

【0432】

T92: 0℃で窒素下での、CH₂Cl₂ (1 mL) 中の化合物142 (22 mg、0.042 mmol) の溶液に、シクロプロピルアミン (8.6 μL、0.12 mmol) を添加した。混合物を、0℃で15分間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~50%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、部分的に精製した生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~100%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって再び精製して、化合物T92 (

50

10 mg、収率44%)を白色の固体として得た。 $m/z = 545$ ($M+1$) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 2.81 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 2.67 (dq, $J=7.1, 3.5$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 2.15–2.07 (m, 1H), 2.01–1.81 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.00–1.82 (m, 15H), 0.87 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 0.67 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.52–0.43 (m, 2H) .

[0433]

T93: 0℃で窒素下での、 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の化合物142 (21 mg、0.040 mmol) の溶液に、アゼチジン (6.8 μL 、0.10 mmol) を添加した。混合物を0℃で15分間攪拌した。1NのHCl水溶液 (3 mL) を添加した。混合物を、 CH_2Cl_2 (15 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。水層を、分離し、 CH_2Cl_2 (2×10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T93 (12 mg、収率5%) を白色の固体として得た。 $m/z = 545$ ($M+1$) ; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.22–4.10 (m, 2H), 4.03–3.97 (m, 2H), 2.85 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 2.35 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 2.26–2.20 (m, 2H), 2.19–2.13 (m, 1H), 1.96 (td, $J=12.8, 5.4$ Hz, 1H), 1.90 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.67 (dt, $J=13.2, 3.5$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.05–1.88 (m, 13H), 0.89 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) .

[0434]

T94: CH_2Cl_2 (4 mL) 中の、化合物T89 (120 mg、0.237 mmol)、エチルアミン (THF中に2 M、0.18 mL、0.36 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (92 mg、0.71 mmol)、及びHATU (180 mg、0.473 mmol) の混合物を、室温で窒素下で2時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc (50 mL) で希釈し、1NのHCl水溶液 (25 mL) 及びブライン (25 mL) で洗浄した。有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の0~10%のMeOHで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T94 (60 mg、収率47%) を白色の固体として得た。 $m/z = 533$ ($M+1$) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.59 (m, 1H), 3.32–3.25 (m, 2H), 2.87–2.86 (m, 1H), 2.63–2.59 (m, 1H), 2.17–2.15 (m, 1H), 2.12–1.81 (m, 9H), 1.71–1.61 (m, 1H), 1.59–1.50 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.27–1.13 (m, 7H), 1.27 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.89 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) .

[0435]

T89: DME (12 mL) 中の化合物T88 (200 mg、0.385 mmol) を、HCl (6 Mの水溶液、4 mL、24 mmol) で処理した。混合物を、Biota g eマイクロウェーブ合成装置において130℃で1.5時間加熱し、次いで、室温に冷却した。同じ条件を使用した更に8回の反応を行い、化合物T88 (1.8 g、3.5 mmol) を全体的に使用した。9回の反応からの反応混合物を、組み合わせ、EtOAc (200 mL) で希釈し、ブライン (100 mL) で洗浄した。有機抽出物を、 Na_2SO_4

10

20

30

40

50

4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（0.5%のAcOHを含有するヘキサン中の0~100%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T89（1.0g、収率50%）を白色の固体として得た。 $m/z = 506$ （ $M+1$ ）。

【0436】

化合物143： CH_2Cl_2 （10mL）中の、化合物T89（250mg、0.494mmol）、アセトヒドラジド（55mg、0.74mmol）、 Et_3N （100mg、0.988mmol）、及びDMAP（111mg、0.909mmol）の混合物を、室温で窒素下で30分間攪拌した。N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミドヒドロクロリド（189mg、0.988mmol）を、室温で添加した。混合物を室温で15時間攪拌し、次いでEtOAc（100mL）で希釈した。混合物を1NのHCl水溶液（50mL）及びブライン（50mL）で洗浄した。有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 中の0~10%のMeOHで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物143（140mg、収率50%）を白色の固体として得た。 $m/z = 562$ （ $M+1$ ）。

10

【0437】

T95：トルエン（8mL）中の、化合物143（140mg、0.249mmol）及びp-トルエンスルホン酸一水和物（26mg、0.14mmol）を、ディーンスターク装置除去水で、1時間加熱還流した。混合物を、室温に冷却し、EtOAc（50mL）で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液（50mL）、水（50mL）、及びブライン（50mL）で洗浄した。有機抽出物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の20~100%のEtOAcで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T95（40mg、収率30%）を白色の固体として得た。 $m/z = 544$ （ $M+1$ ）； $^1\text{H NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ 8.07（s, 1H）, 6.17（s, 1H）, 3.03-2.98（m, 2H）, 2.84-2.80（m, 1H）, 2.52（s, 3H）, 2.14-2.10（m, 1H）, 2.03-1.98（m, 2H）, 1.92-1.72（m, 5H）, 1.65-1.50（m, 3H）, 1.53（s, 3H）, 1.45（s, 3H）, 1.35（s, 3H）, 1.34-1.21（m, 3H）, 1.20（s, 3H）, 1.18-1.02（m, 2H）, 1.16（s, 3H）, 0.88（d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H）, 0.69（d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H）。

20

30

【0438】

化合物144：化合物T89（50mg、0.099mmol）、HATU（75mg、0.20mmol）、及びN'-ヒドロキシアセトイミドアミド（15mg、0.20mmol）を、 CH_2Cl_2 （4mL）中に溶解させた。反応物を、室温で10分間攪拌した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン（52 μL 、0.30mmol）を添加した。反応物を、更に1時間攪拌し、次いで、0℃に冷却した。混合物を、EtOAc（10mL）で希釈し、水（10mL）で洗浄した。水相を、分離し、EtOAc（2 $\times$ 20mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン（30mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0~80%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物144（50mg、収率90%）を得た。 $m/z = 562$ （ $M+1$ ）。

40

【0439】

T96：マイクロ波バイアル内で、化合物144（24mg、0.043mmol）を、トルエン（1mL）及びEtOAc（0.1mL）中に溶解させた。バイアルを、密封し、Biota Microwave合成装置において200℃で20分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の0~60%のアセトンで溶出するシリカゲル）によって精製して、化合物T96（4mg、収率20%）を淡黄色の固体として得た。 $m/z = 544$ （ $M+1$ ）； $^1\text{H NMR}$

50

(600 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.07 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.20–2.14 (m, 1H), 2.05–1.94 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.05–1.86 (m, 13H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

【0440】

化合物145：0℃で窒素下での、THF (30 mL) 中の化合物139 (1.6 g、3.07 mmol) の溶液に、DIBAL-H (ヘキサン中の1 M、24.6 mL、24.6 mmol) を滴加した。反応物を、0℃で30分間、次いで、室温で2時間攪拌した。反応物を、0℃に冷却し、H₂O (100 mL) を添加し、続いて、EtOAc (50 mL) 及び10%のローゼル塩水溶液 (50 mL) を添加した。混合物を層が分離するまで攪拌した。有機抽出物を、水 (2×50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗化合物145 (1.6 g) を得、これを更に精製することなく次のステップのために使用した。m/z = 496 (M+1)。

10

【0441】

化合物146：DME (30 mL) 及び水 (3 mL) 中の化合物145 (1.6 g、3.07 mmol 未満) の混合物に、NBS (820 mg、4.61 mmol) を添加した。混合物を、暗所で30分間攪拌した。2%のNa₂SO₃ 水溶液 (80 mL) を添加して、反応物をクエンチした。混合物を、15分間攪拌し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機抽出物を、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0～40%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物146 (1.0 g、化合物139からの収率70%) を白色の固体として得た。m/z = 494 (M+1)。

20

【0442】

化合物147：MeOH (10 mL) 中の化合物146 (1.0 g、2.0 mmol) の混合物に、ナトリウムメトキシド (MeOH中の30重量%、548 mg、3.04 mmol) を、室温で窒素下で添加した。混合物を、55℃で2時間攪拌し、次いで、0℃に冷却した。混合物を、MTBE (50 mL) で希釈し、1 NのHCl水溶液 (5 mL) で処理した。有機抽出物を、分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0～70%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物147 (880 mg、収率88%) を白色の固体として得た。m/z = 494 (M+1)。

30

【0443】

T97：THF (3 mL) 中の化合物147 (150 mg、0.303 mmol) の混合物に、DDQ (90 mg、0.40 mmol) を、室温で窒素下で添加した。室温で2時間攪拌した後、混合物を、EtOAc (50 mL) で希釈し、1 NのHCl水溶液 (20 mL) で処理した。有機抽出物を、分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0～50%のEtOAcで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物T97 (40 mg、収率27%) を白色の固体として得た。m/z = 492 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.80–3.73 (m, 2H), 3.00–2.99 (m, 1H), 2.20–2.16 (m, 1H), 2.01–1.80 (m, 6H), 1.66–1.47 (m, 5H), 1.53 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.38–1.28 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.26–1.18 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.12–1.05 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.68 (m, J = 6.8 Hz, 3H)。

40

【0444】

50

T 98: MeCN (0.7 mL) 中の化合物 T 19 (38 mg、0.070 mmol) の溶液に、過酸化水素 (30%の水溶液、21 μ L、0.20 mmol) を、室温で添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。追加量の過酸化水素水 (30%の水溶液、100 μ L、0.98 mmol) を添加した。混合物を室温で更に6時間攪拌し、次いで EtOAc (30 mL) で希釈した。混合物を10%の Na₂SO₃ 水溶液 (10 mL)、水 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。有機抽出物を、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~50%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T 98 (23 mg、収率59%) を白色の固体として得た。m/z = 561 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.20 (s, 1H), 5.69 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.47 (dd, J=13.9, 7.1 Hz, 1H), 3.24 (dd, J=13.8, 5.9 Hz, 1H), 2.97 (d, J=3.7 Hz, 1H), 2.21 (dd, J=11.2, 3.6 Hz, 1H), 1.97-2.07 (m, 2H), 1.91 (td, J=13.6, 4.4 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03-1.77 (m, 13H), 0.96 (m, 2H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.76 (m, 2H), 0.72 (d, J=6.7 Hz, 3H).

10

[0445]

T 99: MeCN (0.5 mL) 中の化合物 T 1 (11 mg、0.021 mmol) の溶液に、過酸化水素 (30%の水溶液、100 μ L、0.98 mmol) を、室温で添加した。混合物を室温で65時間攪拌し、次いで EtOAc (30 mL) で希釈した。混合物を10%の Na₂SO₃ 水溶液 (15 mL) 及び水 (10 mL) で洗浄した。有機抽出物を、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60%の EtOAc で溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T 99 (9 mg、収率79%) を白色の固体として得た。m/z = 546 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.18 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.18 (dd, J=11.4, 3.7 Hz, 1H), 2.56 (d, J=3.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (td, J=13.8, 4.5 Hz, 1H), 1.98-2.07 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17-1.89 (m, 12H), 1.11 (s, 3H), 0.95 (d, J=4.7 Hz, 6H), 0.95 (s, 3H), 0.81 (d, J=6.6 Hz, 3H).

20

30

[0446]

T 100: 0°Cでの、MeCN (0.3 mL) 中の化合物 T 17 (15 mg、0.027 mmol) の溶液に、過酸化水素 (30%の水溶液、11 μ L、0.11 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。追加量の過酸化水素水 (30%の水溶液、5 μ L、0.05 mmol) を添加した。混合物を、室温で更に1時間攪拌した。混合物を、EtOAc (20 mL) で希釈し、10%の Na₂SO₃ 水溶液 (10 mL) 及び水 (10 mL) で順次洗浄した。有機抽出物を、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~50%のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T 100 (8 mg、収率52%) を白色の固体として得た。m/z = 571 (M+1); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.22 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.94 (d, J=3.9 Hz, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.76 (t, J=19.3 Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10-1.80 (m, 11H), 0.91 (d, J=5.8 Hz, 3H), 0.77 (d, J=6.7 Hz, 3H).

40

[0447]

50

化合物 148: MeOH (20 mL) 中の化合物 5 (1 g、1.96 mmol) を、ナトリウムメトキシド溶液 (MeOH 中の 25 重量%、0.9 mL、3.9 mmol) で、室温で窒素下で処理した。混合物を、55°C で 1.5 時間加熱し、次いで、0°C に冷却した。混合物を、10% の NaH₂PO₄ 水溶液 (20 mL) で処理し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗化合物 148 (1 g) を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。m/z = 510 (M+1)。

【0448】

T101: 化合物 148 (1 g、1.96 mmol) を、DMF (20 mL) 中に溶解させ、0°C に窒素下で冷却した。DMF (4 mL) 中の 1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン (280 mg、0.98 mmol) を滴加した。混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。ピリジン (476 µL、5.88 mmol) を添加した。混合物を、60°C で 6 時間加熱した。0°C に冷却した後、反応物を、EtOAc (30 mL) で希釈し、10% の NaH₂PO₄ 水溶液 (30 mL) を添加した。有機抽出物を分離し、H₂O (2 × 30 mL) で洗浄した。水相を、EtOAc (30 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~40% の EtOAc で溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T101 (973 mg、化合物 5 からの収率 98%) を得た。m/z = 508 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.86–2.70 (m, 2H), 2.52 (dd, J = 15.1, 3.6 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 13.7, 3.7 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.90–1.78 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.9–1.75 (m, 13H), 0.77 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

10

20

【0449】

化合物 149: 0°C で窒素下での、THF (1.2 mL) 中の化合物 5 (116 mg、0.228 mmol) の溶液に、DIBAL-H (トルエン中の 1.0 M の溶液、1.14 mL、1.14 mmol) を添加した。混合物を、0°C で 1 時間、次いで、室温で 2 時間攪拌した。混合物を、0°C に冷却し、水 (10 mL) 及び 1 N の HCl 水溶液 (15 mL) で慎重に順次処理した。混合物を、EtOAc (2 × 15 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、水 (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~100% の EtOAc で溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 149 (94 mg、収率 85%) を白色の固体として得た。m/z = 482 (M+1)。

30

【0450】

化合物 150: 0°C で窒素下での、アセトン (6.7 mL) 中の化合物 149 (67 mg、0.14 mmol) の溶液に、ジョーンズ試薬 (アセトン中の 2.0 M、0.15 mL、0.30 mmol) を添加した。混合物を 0°C で 20 分間攪拌した。i-PrOH を添加して、反応物をクエンチした。混合物を濃縮した。残渣を、EtOAc (25 mL) と水 (20 mL) との間で分配した。有機抽出物を、分離し、水 (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~100% の EtOAc で溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 150 (53 mg、収率 79%) を白色の固体として得た。m/z = 480 (M+1)。

40

【0451】

化合物 151: MeOH (1.5 mL) 中の化合物 150 (72 mg、0.15 mmol) 及び炭酸カリウム (83 mg、0.60 mmol) の混合物を、窒素下で、室温で一晩攪拌した。混合物を、10% の NaH₂PO₄ 水溶液 (10 mL) で処理し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、水 (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサ

50

ン中の0～35%のEtOAcで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物151 (32mg、収率44%)を白色の固体として得た。 $m/z = 480 (M+1)$ 。

【0452】

T102: 0℃で窒素下での、DMF (0.5mL)中の化合物151 (32mg、0.067mmol)の溶液に、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン (9.5mg、0.033mmol)を、DMF (0.1mL)中に溶解させ、反応混合物に添加した。混合物を0℃で2時間攪拌した。ピリジン (22μL、0.27mmol)を添加した。混合物を、55℃で5～6時間攪拌した。反応が完了した。混合物を、室温に冷却し、EtOAc (30mL)で希釈し、10%のNa₂SO₃水溶液 (15mL)、1NのHCl水溶液 (15mL)、及び水 (15mL)で順次洗浄した。有機抽出物を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0～100%のEtOAcで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物T102 (28mg、収率88%)を白色の固体として得た。 $m/z = 478 (M+1)$; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.81 (s, 1H), 4.71 (dt, J=9.8, 6.2Hz, 1H), 2.19–2.29 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (d, J=5.2Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.87–1.88 (m, 16H)。

10

【0453】

化合物152: 室温での、MeOH (5mL)中の化合物123 (300mg、0.54mmol)の懸濁液に、ナトリウムメトキシド (MeOH中の25重量%、622μL、2.72mmol)を添加した。混合物を、55℃で6時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、HCl水溶液 (1N、10mL)とEtOAc (10mL)との間で分配した。水相を、EtOAc (10mL)で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、水 (2×10mL)及びブライン (10mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物152 (281mg、収率99%)を、黄色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。 $m/z = 524 (M+1)$ 。

20

【0454】

化合物153: 0℃での、DMF (1mL)中の化合物152 (281mg、0.54mmol)の溶液に、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン (74mg、0.26mmol)を、アルゴン雰囲気下で添加した。混合物を、0℃で1.5時間攪拌し、次いで、ピリジン (174μL、2.2mmol)を、0℃で添加した。得られた混合物を、55℃で4.5時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。混合物を、EtOAc (10mL)とブライン (10mL)との間で分配した。水相を、EtOAc (2×10mL)で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン (2×10mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0～60%のアセトンで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物153 (210mg、収率75%)を白色の固体として得た。 $m/z = 522 (M+1)$ 。

30

【0455】

T103: 室温での、DMF (3mL)中の化合物153 (38mg、0.073mmol)の溶液に、エチルアミン (46μL、0.092mmol)、Et₃N (31μL、0.22mmol)、及びHATU (56mg、0.15mmol)を順次添加した。混合物を、室温で16時間攪拌し、次いで、ブライン (10mL)とEtOAc (10mL)との間で分配した。水相を、EtOAc (10mL)で抽出した。組み合わされた有機抽出物を、ブライン (2×5mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0～100%のEtOAc、次いでヘキサン中の0～60%のアセトンで溶出するシリカゲル)によって精製して、化合物T103 (22mg、収率56%)を白色の固体として得た。 $m/z = 549 (M+1)$; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 6

40

50

． 09 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.36 – 2.54 (m, 2H), 2.19 – 2.36 (m, 3H), 1.97 – 2.13 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 – 1.91 (m, 17H), 0.82 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

【0456】

T104: 室温での、DMF (3 mL) 中の化合物 153 (38 mg、0.073 mmol) の溶液に、メチルアミン (THF 中の 2 M、46 μ L、0.092 mmol)、Et₃N (30 μ L、0.22 mmol)、及び HATU (55 mg、0.15 mmol) を順次添加した。混合物を、室温で 16 時間攪拌し、次いで、ブライン (10 mL) と EtOAc (10 mL) との間で分配した。水相を、EtOAc (10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (2 $\times$ 5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 100 % の EtOAc、次いでヘキサン中の 0 ~ 60 % のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T104 (24 mg、収率 62 %) を白色の固体として得た。m/z = 535 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 6.05 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.20 – 2.54 (m, 5H), 2.08 (m, 1H), 1.98 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 – 1.91 (m, 17H), 0.81 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

【0457】

T105: 室温での、DMF (3 mL) 中の化合物 153 (42 mg、0.080 mmol) の溶液に、アゼチジン (5.4 μ L、0.080 mmol)、Et₃N (34 μ L、0.24 mmol)、及び HATU (61 mg、0.16 mmol) を順次添加した。混合物を、室温で 16 時間攪拌し、次いで、ブライン (10 mL) と EtOAc (10 mL) との間で分配した。水相を、EtOAc (10 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (2 $\times$ 5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中の 0 ~ 60 % のアセトン) によって精製して、化合物 T105 (29.8 mg、収率 66 %) を白色の固体として得た。m/z = 561 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.86 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.76 (dd, J = 17.2, 6.1 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 2.27 – 2.48 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89 – 2.14 (m, 19H), 0.80 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

【0458】

化合物 154: 室温で窒素下での、DMF (15 mL) 中の化合物 1 (4.02 g、8.80 mmol) の混合物に、HATU (4.02 g、10.6 mmol) 及び Et₃N (2.45 mL、17.6 mmol) を順次添加した。混合物を、室温で 1 時間攪拌した。アンモニア (MeOH 中の 7 M、1.9 mL、13.3 mmol) を、室温で添加した。混合物を、室温で 6 時間攪拌した。追加量のアンモニア (MeOH 中の 7 M、0.5 mL、3.5 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、室温で 30 分間攪拌した。沈殿した固体を、濾過によって収集し、水 (3 $\times$ 50 mL) で洗浄し、CH₂Cl₂ (200 mL) 及び水 (100 mL) で攪拌した。水相を、分離し、CH₂Cl₂ (100 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、水 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物を、トルエン (50 mL) と混合し、濃縮し、真空下で乾燥させて、化合物 154 (4.01 g、定量的収率) を、白色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用し

た。 $m/z = 456 (M+1)$ 。

【0459】

化合物155：化合物154（4.01 g、8.80 mmol）を、THF（74 mL）中に溶解させ、0℃に窒素下で冷却した。LiAlH₄（THF中の2 M、13.2 mL、26.4 mmol）を添加した。混合物を、室温で10分間攪拌し、次いで、5時間加熱還流した。混合物を、0℃に冷却した。水（74 mL）を慎重に添加した。次いで、3 NのHCl水溶液（70 mL）を添加した。混合物を、周囲温度で14時間攪拌した。沈殿した白色の固体を、濾過によって収集した。濾液を、濃縮して、THFを除去した。追加量の固体を沈殿させ、これを、濾過によって収集した。固体を、飽和NaHCO₃水溶液（50 mL）、10%のNa₂CO₃水溶液（50 mL）、及びCH₂Cl₂（300 mL）と混合した。有機層を分離し、水相を、CH₂Cl₂（2×150 mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、水（100 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗化合物155（3.24 g、83%）を、白色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。 $m/z = 442 (M+1)$ 。

10

【0460】

化合物156：化合物155（2.20 g、4.98 mmol）を、THF（50 mL）中に溶解させた。水（10 mL）、ジ-tert-ブチルジカーボネート（1.36 g、6.23 mmol）、及びNaHCO₃（502 mg、5.98 mmol）を、室温で順次添加した。反応混合物を、室温で4時間攪拌した。混合物を、化合物156（1.04 g、2.35 mmol）から同じ手順を使用して得られた反応混合物と組み合わせ、次いで、濃縮した。残渣を、EtOAc（50 mL）と水（30 mL）との間で分配した。水相を、分離し、CH₂Cl₂（2×50 mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、水（30 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物157（3.51 g、収率89%）を、白色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。 $m/z = 468 (M-C_4H_9O)$ 。

20

【0461】

化合物157：化合物156（3.583 g、6.612 mmol）を、EtOAc（30 mL）中に溶解させた。DMSO（3.30 mL、46.5 mmol）を、室温で添加した。混合物を、0℃に冷却した。プロピルホスホン酸無水物（T3P、EtOAc中の50重量%、5.904 mL、9.919 mmol）を添加した。混合物を0℃で3.5時間攪拌した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.73 mL、9.92 mmol）を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液（50 mL）を添加した。混合物を室温で10分間攪拌した。混合物をEtOAc（2×50 mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、飽和NaHCO₃水溶液（50 mL）及び水（50 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物157（3.45 g、収率97%）を、白色の固体として得た。 $m/z = 484 (M-C_4H_7)$ 。

30

【0462】

化合物158：化合物157（3.43 g、6.35 mmol）を、ギ酸エチル（15.4 mL、191 mmol）中に溶解させ、0℃に冷却した。ナトリウムメトキシド（MeOH中の25重量%、14.5 mL、63.5 mmol）を添加した。混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで、0℃に冷却した。6 NのHCl水溶液（11.6 mL、69.6 mmol）を添加して、pHを約1に調整した。EtOH（34 mL）、水（3.4 mL）、及びヒドロキシルアミンヒドロクロリド（883 mg、12.7 mmol）を順次添加した。混合物を、55℃で4時間加熱し、次いで、室温に冷却した。飽和NaHCO₃水溶液（50 mL）を添加した。混合物を濃縮した。残渣を、EtOAc（3×50 mL）で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、水（50 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、部分的にBoc脱保護された化合物158を得た。粗生成物を、THF（32 mL）及び水（6 mL）中に溶解させた。NaHCO₃（534 mg、6.35 mmol）及びジ-tert-ブチルジカーボネート（1.39 g、6.35

40

50

mmol) を添加した。混合物を、室温で 2 時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を、EtOAc (50 mL) と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) との間で分配した。水相を、EtOAc (50 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、水 (30 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~30% の EtOAc で溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 158 (2.872 g、収率 80%) を白色の固体として得た。m/z = 565 (M+1)。

【0463】

化合物 159: CH₂Cl₂ (52 mL) 中の化合物 158 (2.912 g、5.155 mmol) の溶液に、3-クロロ過安息香酸 (77% 以下、5.199 g、23.20 mmol 以下) を、室温で添加した。混合物を、室温で 40 時間攪拌し、次いで、0℃ に冷却した。10% の Na₂SO₃ 水溶液 (100 mL) を添加した。混合物を周囲温度で 10 分間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) を添加した。混合物を、CH₂Cl₂ (2×50 mL) 及び EtOAc (50 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) 及び水 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

10

【0464】

粗生成物を、CH₂Cl₂ (52 mL) 中に溶解させ、0℃ に冷却した。メタンスルホン酸 (100 µL、1.54 mmol) を添加した。混合物を、0℃ で 1 時間攪拌した。混合物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) で処理し、5 分間攪拌し、CH₂Cl₂ (2×50 mL) 及び EtOAc (50 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、水 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~30% の EtOAc で溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 159 (2.02 g、収率 66%) を白色の固体として得た。m/z = 525 (M-C₄H₇)。

20

【0465】

化合物 160: MeOH (6 mL) 中の化合物 159 (200 mg、0.344 mmol) を、ナトリウムメトキシド溶液 (MeOH 中の 25 重量%、157 µL、0.69 mmol) で、室温で窒素下で処理した。混合物を、55℃ で 1.5 時間加熱し、次いで、0℃ に冷却した。混合物を、10% の NaH₂PO₄ 水溶液 (20 mL) で処理し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗化合物 160 (200 mg) を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。m/z = 525 (M-C₄H₇)。

30

【0466】

T106: 化合物 160 (200 mg、0.344 mmol) を、DMF (6 mL) 中に溶解させ、0℃ に窒素下で冷却した。1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン (49 mg、0.17 mmol) を、バイアル内の DMF (1 mL) 中に溶解させた。溶液を、反応混合物に滴加した。DMF (1 mL) を使用したバイアルをすすぎ、反応混合物に添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。ピリジン (84 µL、1.03 mmol) を添加した。混合物を、60℃ で 4 時間加熱し、次いで、0℃ に冷却した。混合物を、EtOAc (20 mL) で希釈し、10% の NaH₂PO₄ 水溶液 (20 mL) 及び水 (2×10 mL) で順次洗浄した。組み合わせられた洗浄水溶液を、EtOAc (20 mL) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~60% のアセトンで溶出するシリカゲル) によって精製して、化合物 T106 (158 mg、159 からの収率 79%) を白色の固体として得た。m/z = 523 (M-C₄H₇) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 5.54 (dd, J=3.6, 9.2 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=13.9, 9.7 Hz, 1H), 2.68 (dd, J=13.9, 4.0 Hz, 1H), 2.33-2.53

40

50

(m, 3H), 2.21 (dd, J=12.0, 6.6 Hz, 1H), 1.78–1.93 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90–1.70 (m, 12H), 0.84 (d, J=6.2 Hz, 3H).

【0467】

実施例2：生物学的データ

組織培養：マウスマクロファージ細胞株であるRAW 264.7を、American Type Culture Collection (Manassas VA) から得て、10%の熱不活性化胎児ウシ血清及び1%のペニシリンーストレプトマイシンで補充されたRoswell Park Memorial Institute培地1640 (RPMI 1640) 中で、増殖の対数期で維持した。細胞を、培養し、加湿されたインキュベーターにおいて、37℃で5%のCO₂下で維持した。細胞を、2～4日毎に継代培養した。全ての細胞培養支給品は、Life Technologies (Grand Island, NY) 及びVWR (Radnor, PA) から得た。

【0468】

一酸化窒素抑制アッセイ。RAW 264.7細胞を、実験処置の1日前に、1ウェル当たり30,000細胞の濃度で、Falcon-96ウェルクリアボトムプレート (Corning, NY) 上に、1ウェル当たり200μLの総容積で、0.5%のウシ胎児血清及び1%のペニシリンーストレプトマイシンで補充されたRPMI 1640を使用して蒔いた。翌日、細胞を、1000×貯蔵物から段階希釈された化合物で前処置した。全ての化合物を、ジメチルスルホキシド (DMSO) 中に、通常、10mMの貯蔵溶液で溶解させた。その後、化合物を、DMSO及びRPMI 1640中で希釈した。各ウェルは、0.1%のDMSOの最終濃度を受け取った。細胞を2時間、前処置し、37℃でインキュベートし、続いて、1ウェル当たり20ng/mLのインターフェロンガンマ (R&D Systems, Minneapolis, MN) で24時間処理した。翌日、亜硝酸標準物を、100μMから1.6μMに、RPMI 1640中で段階希釈した。その後、50μLの細胞培養上清を、各ウェルから新しいFalcon-96ウェルクリアボトムプレート内に移した。亜硝酸を、一酸化窒素の代替物として、Promega's Griess Detection Kit #G2930 (Madison, WI) を使用して測定した。これは、50μLの提供されたスルファニルアミド溶液を、移された細胞培養上清及び標準物の各ウェルに添加し、続いて、室温で10分間インキュベートすることを伴う。次に、50μLの提供されたN-1-ナプチルエチレンジアミンジヒドロクロリド (NED) 溶液を、スルファニルアミド反応物に添加し、10分間室温で暗所でインキュベートした。その後、気泡を、エタノール蒸気を使用して除去し、吸光度を、Spectramax M2eプレートリーダーを使用して、波長を525nmに設定して測定した。生存率を、Roche (Basel, Switzerland) からのWST-1細胞増殖試薬を使用して評価した。培地を、一酸化窒素抑制アッセイのために除去した後、15μLのWST-1試薬を、細胞の各ウェルに添加した。プレートを、オービタルシェーカーにおいて短時間混合し、細胞を、37℃で30～90分間インキュベートした。吸光度を、Spectramax M2eプレートリーダーを使用して、波長を440nm及び700nmに設定して測定した。

【0469】

化合物が、インターフェロンガンマによって引き起こされる一酸化窒素放出の増加を抑制する能力について、各ウェル内で産生された亜硝酸の絶対量を、亜硝酸標準物から、線形回帰フィットを使用して外挿した。次いで、全ての値を、DMSO-インターフェロンガンマ処理ウェルに対して正規化し、パーセント一酸化窒素としてプロットした。IC₅₀値を、Excel及び／又はGraphPad Prism (San Diego, CA) を使用して計算した。データを、表2に示す。

【0470】

ルシフェラーゼレポーター活性化への効果。Nr f 2 は、Nr f 2 の標的遺伝子のプロモーター領域内の抗酸化剤応答エレメント (ARE) 配列に結合する転写因子である。(ヒト乳がん MCF 7 細胞に由来する) ARE c 3 2 レポーター細胞株を、C X R B i o s c i e n c e L i m i t e d (D u n d e e , U K) から得て、10%のFBS、1%のペニシリン／ストレプトマイシン、及び0.8mg/mlのGeneticin (G 4 1 8) で補充されたDMEM (低グルコース) 中で培養した。この細胞株は、ルシフェラーゼレポーター遺伝子で、ラットGSTA2 ARE 配列 (5'-GTGACAAAGCA-3')

の8つのコピーの転写制御下で安定してトランスフェクトされる (W a n g e t a l . , 2 0 0 6) 。このレポータープラスミドからのホタルルシフェラーゼの発現は、これらのARE 配列へのNr f 2 の結合によって制御される。ARE 依存性ルシフェラーゼ活性の測定は、Nr f 2 誘導の定量的評価を可能にする。ARE c 3 2 細胞株は、異なるNr f 2 活性化因子を特徴付ける研究において以前から使用されている (D i n k o v a - K o s t o v a & W a n g , 2 0 1 1 、 R o u b a l o v a e t a l . , 2 0 1 6 、 R o u b a l o v a e t a l , 2 0 1 7 、 W u e t a l , 2 0 1 2) 。

【0471】

ルシフェラーゼレポーター活性化への本明細書に開示されるいくつかの化合物の効果を、ARE c 3 2 レポーター細胞株内で評価した (表10及び表11を参照されたい)。この細胞株は、ヒト乳がんMCF-7細胞に由来し、ルシフェラーゼレポーター遺伝子で、Nr f 2 標的遺伝子であるラットGsta2 遺伝子からの抗酸化剤応答エレメントの8つのコピーの転写制御下で安定してトランスフェクトされる (F r i l l i n g e t a l . , 1 9 9 0) 。ARE c 3 2 細胞を、黒色96ウェルプレート内に、200µLの培地中に、1ウェル当たり20,000個の細胞で蒔いた。蒔いてから24時間後、細胞を、ビヒクル (DMSO) 又は0.03~1000nMの範囲の濃度の試験化合物で、19時間処置した。培地を除去し、One-Glo Luciferase アッセイ試薬及び培地の100µLの1:1の混合物を、各ウェルに添加した。5分間室温でインキュベートした後、発光シグナルを、PHERAstar プレートリーダーにおいて測定した。EC_{2x} 値を、Excel 及び GraphPad Prism ソフトウェアを使用して判定した。ビヒクルで処置された細胞に対する、各濃度の化合物で処置された細胞についての発光シグナルの倍増加を判定し、用量応答曲線を生成した。用量応答曲線を、非線形回帰分析を使用してフィットさせ、これを使用して、EC_{2x} 値を外挿した。EC_{2x} 値を、発光シグナルをビヒクル処置試料内のレベルの2倍超増加させるために必要とされる、試験化合物の濃度として定義する。

【0472】

(表2) 一酸化窒素阻害及びARE c 3 2 EC_{2x} データ

10

20

30

40

50

化合物 ID	平均 NO IC ₅₀ (nM) (平均 ± SD)	RTA402に対する 平均NO IC ₅₀ (倍)	平均 AREc32 EC2X (nM) (平均 ± SD)	RTA402に対する 相対平均AREc32 EC2X (倍)
T1	3.76 ± 1.35	2.53 ± 0.74	8.44 ± 1.56	0.744 ± 0.121
T2	21.3 ± 7.4	9.86 ± 0.83	35 ± 2	3.41 ± 0.20
T3	5.1 ± 1.02	2.51 ± 0.94	6.16 ± 1.02	0.598 ± 0.137
T4	14.8 ± 2.9	7.06 ± 0.83	19.9 ± 0.2	1.93 ± 0.23
T5	1.81 ± 0.331	1.24 ± 0.13	2.4 ± 0.75	0.224 ± 0.196
T6	7.66 ± 1.52	3.67 ± 1.40	11.8 ± 1.9	1.03 ± 0.01
T7	3.65 ± 1.87	1.62 ± 0.54	6.16 ± 0.70	0.595 ± 0.079
T8	3.33 ± 0.68	1.59 ± 0.20	3.72 ± 0.97	0.321 ± 0.059
T9	11.3 ± 2.4	5.37 ± 0.71	19.3 ± 4.5	1.84 ± 0.20
T10	2.08 ± 0.14	1.45 ± 0.28	2.4 ± 0.3	0.193 ± 0.024
T11	4.33 ± 1.45	2.10 ± 0.49	8.74 ± 2.61	0.685 ± 0.050
T12	6.75 ± 2.19	3.29 ± 0.81	9.2 ± 2.7	0.724 ± 0.074
T13	1.86 ± 0.32	1.25 ± 0.21	4.95 ± 0.63	0.358 ± 0.016
T14	2.4 ± 1.2	1.27 ± 0.31	3.91 ± 0.52	0.349 ± 0.018
T15	4.2 ± 2.4	1.99 ± 0.20	5.21 ± 1.11	0.447 ± 0.085
T16	15 ± 3.7	7.63 ± 2.99	20.5 ± 6.0	1.61 ± 0.084
T17	15 ± 5.8	5.83 ± 1.26	22.9 ± 2.6	1.92 ± 0.74
T18	23 ± 4.1	13.7 ± 5.76	27.3 ± 5.8	1.97 ± 0.24
T19	2.33 ± 1.47	0.74 ± 0.14	2.27 ± 0.52	0.224 ± 0.072
T20	12.9 ± 4.6	3.72 ± 0.60	21.5 ± 4.6	1.83 ± 0.41
T21	26 ± 7.6	10.9 ± 1.6	14.7 ± 1.3	1.27 ± 0.045
T22	3.58 ± 2.16	0.94 ± 0.14	2.99 ± 1.62	0.244 ± 0.080
T23	3.07 ± 1.43	0.80 ± 0.13	1.89 ± 0.91	0.166 ± 0.071
T24	2.87 ± 1.67	0.967 ± 0.21	1.49 ± 0.31	0.126 ± 0.026
T25	5.11 ± 1.69	1.49 ± 0.35	2.88 ± 0.13	0.259 ± 0.036
T26	5.12 ± 2.22	1.71 ± 0.70	2.23 ± 0.29	0.177 ± 0.020
T27	4.03 ± 1.66	1.15 ± 0.40	1.62 ± 0.22	0.144 ± 0.008
T28	3.64 ± 1.69	1.15 ± 0.32	4.33 ± 1.62	0.331 ± 0.101
T29	4.21 ± 1.75	1.47 ± 0.32	3.88 ± 1.19	0.317 ± 0.086
T30	5.12 ± 1.21	1.33 ± 0.30	3.29 ± 0.61	0.27 ± 0.06
T31	7.7 ± 3.1	2.25 ± 0.49	4.36 ± 0.81	0.373 ± 0.071
T32	5.34 ± 1.15	2.52 ± 1.11	4.2 ± 1.3	0.399 ± 0.111
T33	6.84 ± 1.59	2.32 ± 0.42	6.93 ± 1	0.621 ± 0.137
T35	5.57 ± 2	1.66 ± 0.32	5.05 ± 1.1	0.442 ± 0.136
T36	5.08 ± 1.51	1.25 ± 0.47	5.21 ± 1.17	0.441 ± 0.075
T37	5.76 ± 1.38	2.08 ± 0.31	6.04 ± 2.15	0.486 ± 0.047
T38	39.2 ± 4.2	9.52 ± 1.82	34.5 ± 7.6	2.76 ± 0.32
T39	10.4 ± 2.6	3.38 ± 0.68	9.58 ± 2.31	0.799 ± 0.095
T40	25.8 ± 9.3	9.8 ± 5.7	16.1 ± 1.5	1.2 ± 0.2
T41	5.41 ± 2.52	1.79 ± 0.77	4.73 ± 2.12	0.354 ± 0.155
T42	38.2 ± 10.0	14.80 ± 6.91	26.3 ± 6.0	2.43 ± 0.39
T43	15.9 ± 7.0	5.93 ± 3.56	10.1 ± 1.0	0.8 ± 0.1
T44	5.53 ± 1.8	2.03 ± 0.67	5.73 ± 1.79	0.53 ± 0.13

10

20

30

40

50

化合物 ID	平均 NO IC ₅₀ (nM) (平均 ± SD)	RTA402に対する 平均NO IC ₅₀ (倍)	平均 AREc32 EC2X (nM) (平均 ± SD)	RTA402に対する 相対平均AREc32 EC2X (倍)
T45	8.79 ± 2.72	3.22 ± 0.99	6.14 ± 1.47	0.563 ± 0.065
T46	32.6 ± 2.2	8.4 ± 2.7	24.1 ± 6.7	2.06 ± 0.26
T47	8.19 ± 2	2.70 ± 0.52	7.08 ± 1.2	0.573 ± 0.139
T48	13.8 ± 1.5	3.66 ± 1.49	7.18 ± 1.2	0.602 ± 0.010
T49	11.5 ± 2.6	3.77 ± 0.33	7.97 ± 0.73	0.643 ± 0.116
T50	9.81 ± 2.79	3.18 ± 0.30	8.26 ± 1.39	0.666 ± 0.148
T51	17.4 ± 2.5	5.79 ± 0.73	15.3 ± 3.6	1.2 ± 0.1
T52	8.99 ± 1.84	3.35 ± 0.65	8.74 ± 0.51	0.654 ± 0.079
T53	2.79 ± 0.59	0.82 ± 0.08	1.74 ± 0.47	0.173 ± 0.054
T54	6.42 ± 1.07	1.84 ± 0.45	4.92 ± 1.14	0.403 ± 0.103
T55	14.6 ± 3.0	5.21 ± 2.77	14.4 ± 1.3	1.12 ± 0.09
T56	90.6 ± 40.6	35.5 ± 24.9	38.6 ± 7.07	2.99 ± 0.23
T57	20.1 ± 6.0	8.81 ± 0.63	34.1 ± 4.98	2.73 ± 0.34
T58	26 ± 8.8	8.67 ± 3.30	33.6 ± 3.3	2.64 ± 0.47
T59	16 ± 5	5.03 ± 1.61	15.4 ± 1.2	1.23 ± 0.26
T60	18.2 ± 6.2	4.94 ± 1.78	8.89 ± 1.13	0.791 ± 0.111
T61	12.5 ± 7.3	4.11 ± 0.26	7.53 ± 2.25	0.601 ± 0.122
T62	23.4 ± 5.4	8.76 ± 3.40	19.7 ± 2.0	1.55 ± 0.28
T63	58.4 ± 9.1	23.3 ± 10.3	76 ± 9.6	6.8 ± 1.1
T64	35.8 ± 6.1	14.80 ± 8.92	64 ± 7.6	6.07 ± 0.87
T65	25.5 ± 4.1	7.42 ± 3.56	12.9 ± 2.0	1.14 ± 0.20
T66	11 ± 3.0	4.64 ± 0.70	9.91 ± 0.25	0.857 ± 0.057
T67	12.2 ± 3.5	3.79 ± 1.16	11.5 ± 1.6	0.984 ± 0.119
T68	7.24 ± 0.77	2.70 ± 0.28	7.56 ± 0.77	0.575 ± 0.141
T69	16.9 ± 5.0	4.94 ± 1.27	8.08 ± 1.98	0.673 ± 0.139
T70	19.6 ± 6.1	8.82 ± 3.07	21.6 ± 1.3	1.78 ± 0.34
T71	19.7 ± 1.8	13 ± 2.7	29.3 ± 8.1	2.95 ± 0.14
T72	36.1 ± 13.8	20.20 ± 5.71	17.2 ± 7	1.71 ± 0.33
T73	23.1 ± 6.6	7.02 ± 1.96	7.93 ± 0.82	0.681 ± 0.159
T74	21 ± 7.6	5.91 ± 0.94	20 ± 2.0	1.67 ± 0.13
T75	3.23 ± 0.65	1.46 ± 0.46	2.47 ± 0.64	0.242 ± 0.070
T76	14.8 ± 2.8	9.13 ± 1.38	8.7 ± 0.63	1.1 ± 0.3
T77	8.75 ± 4.81	2.31 ± 0.20	3.16 ± 1.11	0.263 ± 0.085
T78	2.43 ± 0.95	0.683 ± 0.093	2.33 ± 0.78	0.194 ± 0.058
T79	4.5 ± 1.84	1.25 ± 0.13	4.32 ± 0.50	0.361 ± 0.028
T80	2.76 ± 1.02	1.09 ± 0.03	3.72 ± 0.14	0.311 ± 0.023
T81	2.31 ± 0.55	0.92 ± 0.27	3.1 ± 1.5	0.238 ± 0.072
T82	5.58 ± 0.32	3.69 ± 0.82	10 ± 3.0	1.01 ± 0.11
T83	4.43 ± 2.68	2.75 ± 1.67	2.37 ± 0.33	0.294 ± 0.048
T84	7.91 ± 2.32	4.07 ± 1.76	9.29 ± 1.52	1.14 ± 0.22
T85	26.8 ± 4.7	9.84 ± 1.92	19 ± 3.5	1.63 ± 0.17
T86	28.5 ± 6.5	7.09 ± 1.54	24.8 ± 6.4	2.12 ± 0.16
T87	26.1 ± 7.6	6.55 ± 2.23	23.6 ± 0.9	2.0 ± 0.1
T88	12.9 ± 5.1	6.48 ± 0.96	10.7 ± 3.2	1.03 ± 0.33
T89	14.6 ± 2.2	8.03 ± 3.23	3.62 ± 1.73	0.345 ± 0.161
T90	8.74 ± 2.77	4.60 ± 2.34	3.71 ± 0.99	0.455 ± 0.131

10

20

30

40

50

化合物 ID	平均 NO IC ₅₀ (nM) (平均 ± SD)	RTA402に対する 平均NO IC ₅₀ (倍)	平均 AREc32 EC2X (nM) (平均 ± SD)	RTA402に対する 相対平均AREc32 EC2X (倍)
T91	4.69 ± 1.87	2.44 ± 1.39	2.96 ± 0.77	0.359 ± 0.078
T92	5.97 ± 2.71	3.68 ± 1.63	4.33 ± 0.75	0.555 ± 0.181
T93	5.69 ± 1.93	3.06 ± 1.70	4.24 ± 0.66	0.525 ± 0.129
T96	13.3 ± 3.7	7.08 ± 3.49	10.6 ± 0.7	1.32 ± 0.21
T98	15.2 ± 4.3	4.45 ± 1.25	6.85 ± 0.51	0.574 ± 0.052
T99	14.8 ± 4.7	5.92 ± 0.69	10.4 ± 0.8	0.864 ± 0.046
T100	60.6 ± 0.9	28.1 ± 9.62	29.4 ± 3.69	2.87 ± 0.59
T101	102 ± 15	67.7 ± 3.62	142 ± 29	15.8 ± 2.1
T102	108 ± 19	36.5 ± 16.9	338 ± 11	31.2 ± 5.3
T103	22.1 ± 4.2	14.60 ± 0.59	43.1 ± 10.4	4.52 ± 0.90
T104	19.1 ± 4.9	12.6 ± 1.9	29.5 ± 2.5	3.15 ± 0.64
T105	52.4 ± 13.8	36.7 ± 17	103 ± 37	10.7 ± 3.3
T106	57.4 ± 15.7	37.4 ± 3.76	265 ± 21	28.2 ± 4.5
T107	17.7 ± 6.9	7.07 ± 1.53	12.9 ± 1.5	1.17 ± 0.25

10

【 0 4 7 3 】

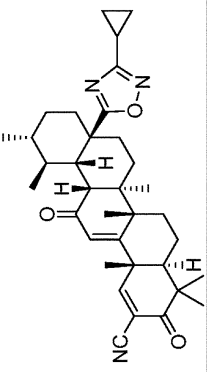
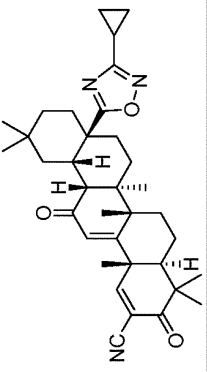
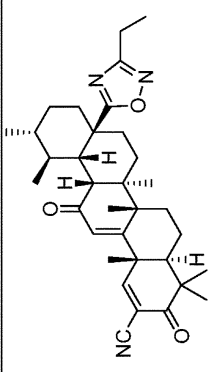
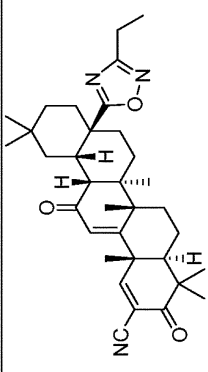
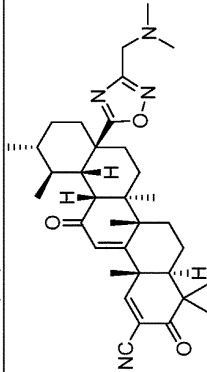
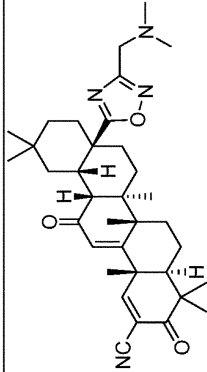
(表 3) ウルソール酸誘導体及びそれらのオレアノール酸誘導体類似体の一酸化窒素阻害及びAREc32 EC2Xデータ

20

30

40

50

化合物 ID	構造	平均 NO IC50 (nM) (平均 ± SD)	平均 ARE EC-2X (nM) (平均 ± SD)	オレアノール 酸類似体 ID	構造	平均 NO IC50 (nM) (平均 ± SD)	平均 ARE EC-2X (nM) (平均 ± SD)
T2		21.3± 7.4	35± 2	CC2		4.03	43.7
T4		14.8± 2.9	19.9± 0.2	CC4		5.3	21.4
T8		3.33± 0.68	3.72± 0.97	CC8		3.3	3.72

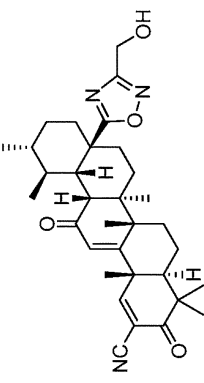
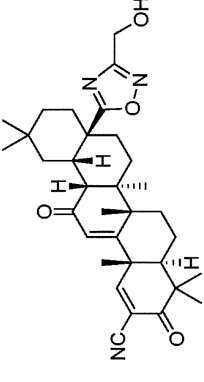
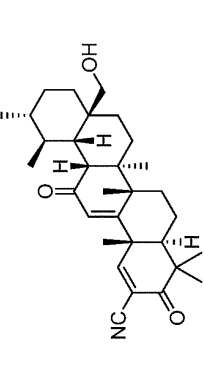
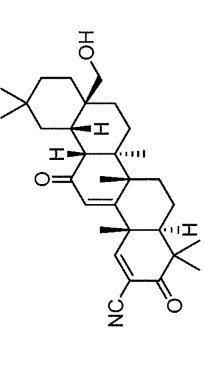
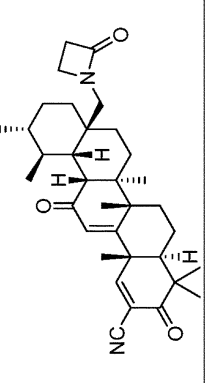
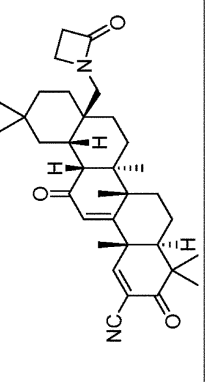
10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	平均 NO IC50 (nM) (平均 ± SD)	平均 ARE EC-2X (nM) (平均 ± SD)	オレアノール 酸類似体ID	構造	平均 NO IC50 (nM) (平均 ± SD)	平均 ARE EC- 2X (nM)
T10		2.08± 0.14	2.4± 0.3	CC10		2.1	3.39
T13		1.86± 0.32	4.95± 0.63	CC13		0.5	8.82
T14		2.4± 1.2	3.91± 0.52	CC14		1.1	5.24

10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	平均 NO IC50 (nM) (平均 ± SD)	平均 ARE EC-2X (nM) (平均 ± SD)	オレアノール 酸類似体ID	構造	平均 NO IC50 (nM)	平均 ARE EC- 2X (nM)
T15		4.2± 2.4	5.21± 1.11	CC15		1.1	6.66
T16		15± 3.7	20.5± 6.0	CC16		3.5	27.7
T19		2.33± 1.47	2.27± 0.52	CC19		0.5	3.22

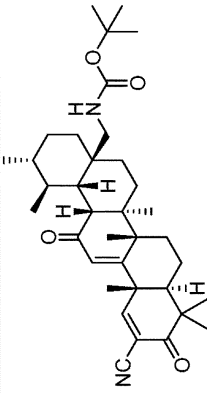
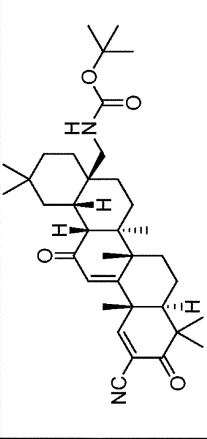
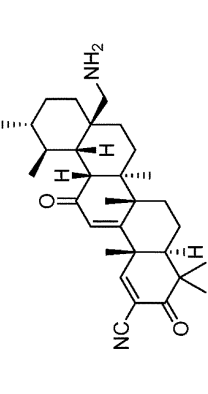
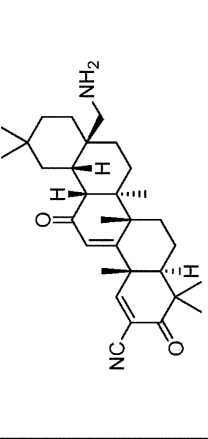
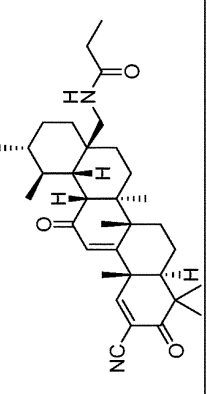
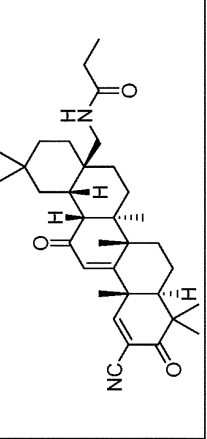
10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	平均 NO IC50 (nM) (平均 ± SD)	平均 ARE EC-2X (nM) (平均 ± SD)	オレアノール 酸類似体 ID	構造	平均 NO IC50 (nM) (平均 ± SD)	平均 ARE EC-2X (nM) (平均 ± SD)
T20		12.9± 4.6	21.5± 4.6	CC20		5.0	21.1
T21		26± 7.6	14.7± 1.3	CC21		3.2	15.8
T23		3.07± 1.43	1.89± 0.91	CC23		0.4	2.37

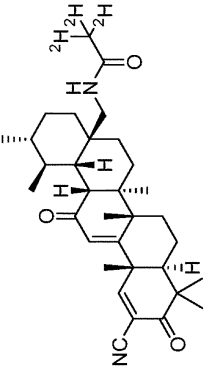
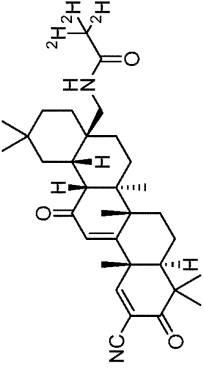
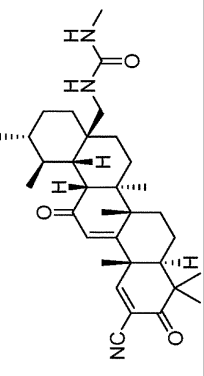
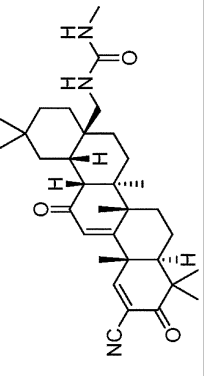
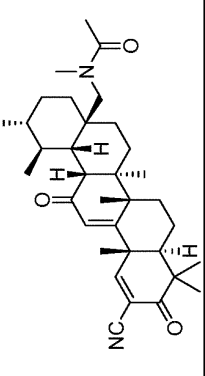
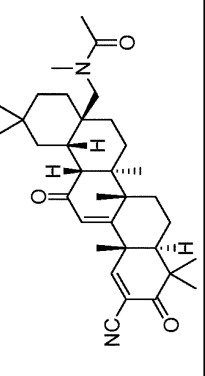
10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	平均 NO IC50 (nM) (平均 ± SD)	平均 ARE EC-2X (nM) (平均 ± SD)	オレアノール 酸類似体 ID	構造	平均 NO IC50 (nM)	平均 ARE EC- 2X (nM)
T24		2.87± 1.67	1.49± 0.31	CC24		0.5	2.96
T26		5.12± 2.22	2.23± 0.29	CC26		0.5	2.75
T35		5.57± 2	5.05± 1.1	CC35		0.8	6.81

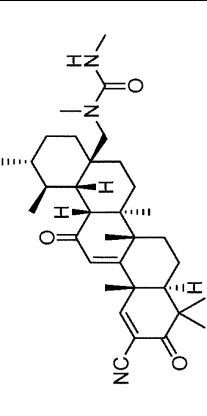
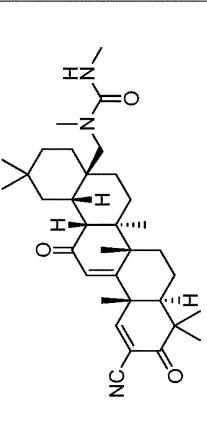
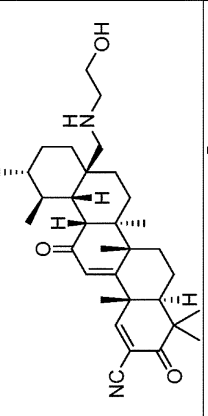
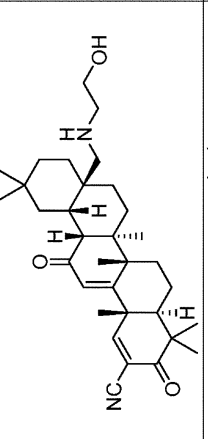
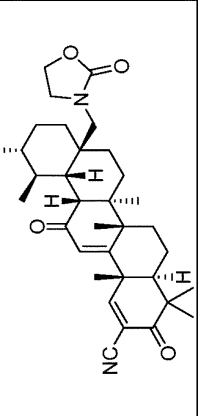
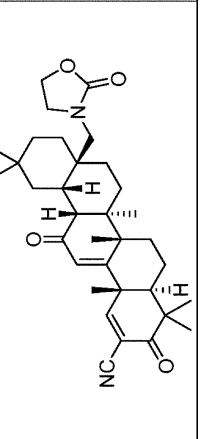
10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	平均 NO IC50 (nM) (平均 ± SD)	平均 ARE EC-2X (nM) (平均 ± SD)	オレアノール 酸類似体ID	構造	平均 NO IC50 (nM)	平均 ARE EC- 2X (nM)
T36		5.08± 1.51	5.21± 1.17	CC36		0.7	7.23
T40		25.8± 9.3	16.1± 1.5	CC40		7.5	21.8
T41		5.41± 2.52	4.73± 2.12	CC41		1.7	5.12

10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	平均 NO IC50 (nM) (平均 ± SD)	平均 ARE EC-2X (nM) (平均 ± SD)	オレアノール 酸類似体ID	構造	平均 NO IC50 (nM)	平均 ARE EC- 2X (nM)
T42		38.2± 10.0	26.3± 6.0	CC42		17.3	122
T44		5.5± 1.8	5.73± 1.79	CC44		1.2	6.07
T47		8.19± 2	7.1± 1.2	CC47		1.2	10.7

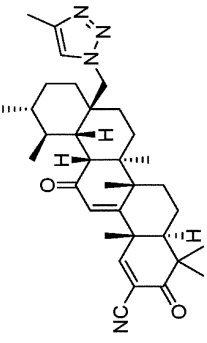
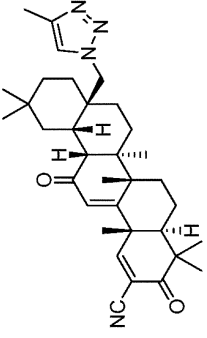
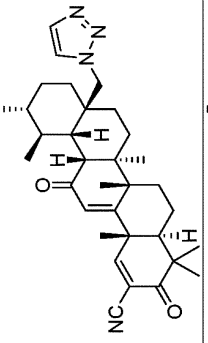
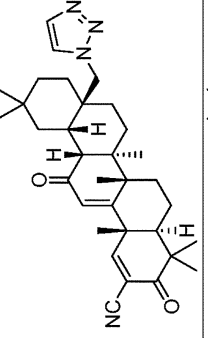
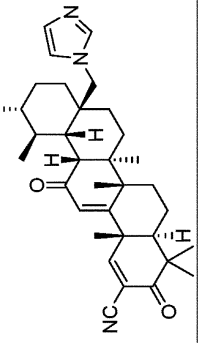
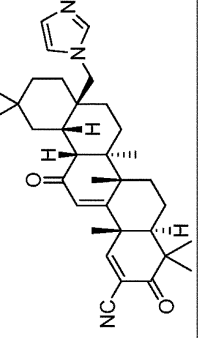
10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	平均 NO IC50 (nM) (平均 ± SD)	平均 ARE EC-2X (nM) (平均 ± SD)	オレアノール 酸類似体ID	構造	平均 NO IC50 (nM)	平均 ARE EC- 2X (nM)
T49		11.5± 2.6	7.97± 0.73	CC49		2.5	13.8
T50		9.81± 2.79	8.26± 1.39	CC50		1.1	9.57
T51		17.4± 2.5	15.3± 3.6	CC51		3.9	18

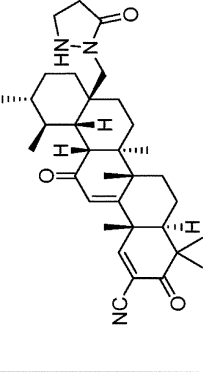
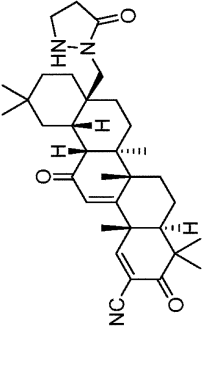
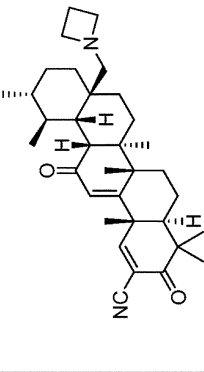
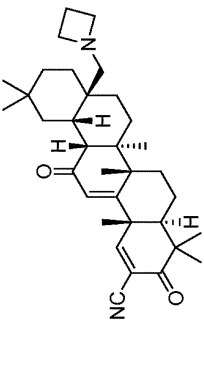
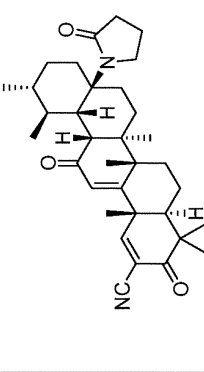
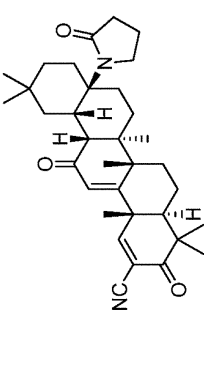
10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	平均 NO IC50 (nM) (平均 ± SD)	平均 ARE EC-2X (nM) (平均 ± SD)	オレフィノール 酸類似体ID	構造	平均 NO IC50 (nM)	平均 ARE EC- 2X (nM)
T54		6.42± 1.07	4.92± 1.14	CC54		8.6	11.7
T55		14.6± 3.0	14.4± 1.3	CC55		2.5	22
T58		26± 8.8	33.6± 3.3	CC58		3.6	37.9

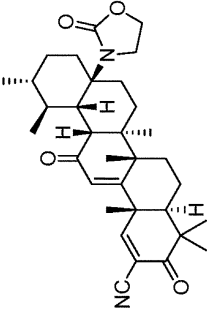
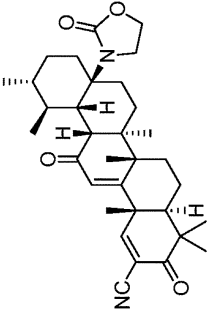
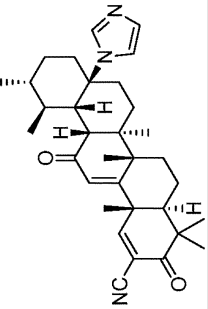
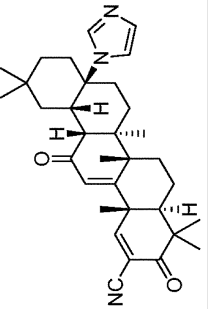
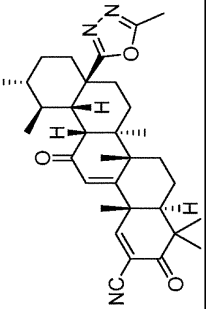
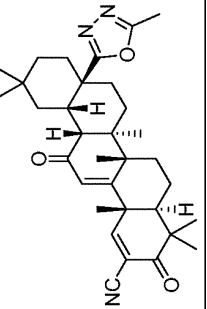
10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	平均 NO IC50 (nM) (平均 ± SD)	平均 ARE EC-2X (nM) (平均 ± SD)	オレアノール 酸類似体ID	構造	平均 NO IC50 (nM) (平均 ± SD)	平均 ARE EC-2X (nM) (平均 ± SD)
T59		16± 5	15.4± 1.2	CC59		2.2	23.6
T62		23.4± 5.4	19.7± 2.0	CC62		3.2	26.8
T69		16.9± 5.0	8.08± 1.98	CC69		2.2	9.81

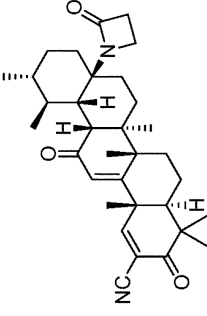
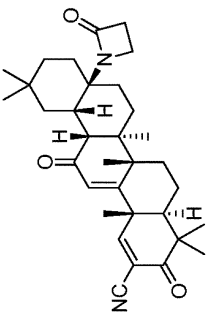
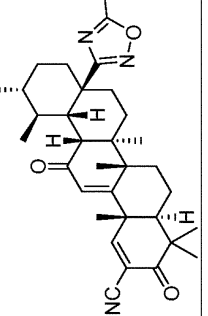
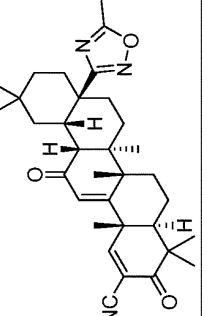
10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	平均 NO IC50 (nM) (平均 ± SD)	平均 ARE EC-2X (nM) (平均 ± SD)	オレアノール 酸類似体ID	構造	平均 NO IC50 (nM) (平均 ± SD)	平均 ARE EC-2X (nM) (平均 ± SD)
T74		21± 7.6	20± 2.0	CC74		4.3	36.1
T82		5.58± 0.32	10± 3.0	CC82		3.8	22.1

10

20

30

40

【0474】

本明細書に開示及び特許請求される全ての化合物、製剤、及び方法は、過度の実験なしで、本発明を鑑みて作製及び実行され得る。本発明の化合物、製剤、及び方法は、好ましい実施形態の観点から説明されているが、変形が、本発明の概念、趣旨、及び範囲から逸脱することなく、本明細書に記載される化合物、製剤、及び方法に、かつ本明細書に記載される方法のステップ又はステップの順序において適用されてもよいことが、当業者には明らかである。より具体的には、化学的及び生理学的の両方に関連するある薬剤は、同じ又は同様の結果が達成されつつ、本明細書に記載される薬剤に対して置き換えることができることが明らかである。当業者には明らかである全てのこのような同様の置換及び修正

50

は、添付の特許請求の範囲によって定義されるような本発明の趣旨、範囲、及び概念の範囲内であると考えられる。

【 0 4 7 5 】

参考文献

以下の参考文献は、本明細書に記載されるものを補足する例示的な手順又は他の詳細を提供する程度で、参照により本明細書に具体的に組み込まれる。

US 7,915,402

US 7,943,778

US 8,071,632

US 8,124,799

US 8,129,429

US 8,338,618

US 8,993,640

US 9,512,094

US 9,701,709

US 9,889,143

WO 2009/129546

WO 2012/125488

WO 2014/040056

10

20

Abraham and Kappas, *Free Radical Biol. Med.*, 39:1-25, 2005.

Ahmad *et al.*, *Cancer Res.*, 68:2920-26, 2008.

Ahmad *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 281:35764-9, 2006.

Anderson, *Practical Process Research & Development – A Guide for Organic Chemists*,
2nd ed., Academic Press, New York, 2012.

Araujo *et al.*, *J. Immunol.*, 171(3):1572-80, 2003.

Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-32, 2006.

Chauhan and Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181 2006.

Dickerson *et al.*, *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, March 6, 2007.

Dinkova-Kostova *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(12):4584-89, 2005.

Dinkova-Kostova & Wang, *Chem. Biol. Interact.*, 192(1-2):101-6, 2011.

Dudhgaonkar *et al.*, *Eur. J. Pain*, 10(7):573-9, 2006.

Favaloro *et al.*, *J. Med. Chem.*, 45:4801-05, 2002.

Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.

Fu *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 12(28):5192-5200, 2014.

30

40

50

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use, Stahl and Wermuth Eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

Hanson *et al.*, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.

Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027–30, 2002.

Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(24):6306-09, 2006.

Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:1623-28, 1997.

Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8(19):2711-14, 1998.

Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-34, 1999.

Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:4233–46, 2000a.

Honda *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 1:4384-91, 2003.

Honda, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:1866–77, 2000b.

Honda, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 54(6):1762-78, 2011.

Hong, *et al.*, 2012.

Ishikawa *et al.*, *Circulation*, 104(15):1831-36, 2001.

Kawakami *et al.*, *Brain Dev.*, 28(4):243-46, 2006.

Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2):117-26, 2007.

Kruger *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-52, 2006.

Lee *et al.*, *Glia.*, 55(7):712-22, 2007.

Lencz *et al.*, *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.

Liby *et al.*, *Cancer Res.*, 65(11):4789-98, 2005.

Liby *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 6(7):2113-19, 2007b.

Liby *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 7(5):357-69, 2007a.

Liu *et al.*, *FASEB J.*, 20(2):207-16, 2006.

Lu *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.

McIver *et al.*, *Pain*, 120(1-2):161-69, 2005.

Morris *et al.*, *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002.

Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-70, 2005.

Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.

Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-25, 2007.

Pergola *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 365(4):327-36, 2011.

Place *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 9(7):2798-806, 2003.

Rajakariar *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84, 2007.

Reagan-Shaw *et al.*, *FASEB J.*, 22(3):659-61, 2008

Reisman *et al.*, *Arch. Dermatol. Res.*, 306(5):447-54, 2014.

10

20

30

40

50

Ross *et al.*, *Am. J. Clin. Pathol.*, 120(Suppl):S53-71, 2003.

Ross *et al.*, *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 3(5):573-85, 2003.

Roubalová *et al.*, *Chem. Bio. Interact.*, 260:58-66, 2016.

Roubalová *et al.*, *Fitoterapia*, 119:115-20, 2017.

Ruster *et al.*, *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-63, 2005.

Sacerdoti *et al.*, *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-11, 2005.

Salvemini *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 93(5):1940-47, 1994.

10

Sarchielli *et al.*, *Cephalalgia*, 26(9):1071-79, 2006.

Satoh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-73, 2006.

Schulz *et al.*, *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.

Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7th
Ed., Wiley, 2013.

Suh *et al.*, *Cancer Res.*, 58:717-23, 1998.

Suh *et al.*, *Cancer Res.*, 59(2):336-41, 1999.

20

Szabo *et al.*, *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-80, 2007.

Takahashi *et al.*, *Cancer Res.*, 57:1233-37, 1997.

Tamir and Tannebaum, *Biochim. Biophys. Acta*, 1288:F31-F36, 1996.

Wang *et al.*, *Cancer Res.*, 66:10983-94, 2006.

Wu *et al.*, *PloS One*, 7(10):e44686, 2012.

Xie T *et al.*, *J Biol Chem.*, 270(12):6894-900, 1995.

Zhou *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005.

30

【配列表】

2024504637000001.app

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/012831

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07J63/00	C07J71/00	A61P1/18
A61P7/06	A61P9/00	A61P3/00
A61P13/12	A61P17/00	A61P11/00
	A61P19/02	A61P11/06
		A61P21/06
		A61P25/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07J A61P A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FU LIANGFENG ET AL: "An efficient synthesis of methyl 2-cyano-3,12-dioxoursol-1,9-dien-28-oate (CDDU-methyl ester): analogues, biological activities, and comparison with oleanolic acid derivatives", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 12, no. 28, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 5192-5200, XP055909256, ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/C4OB00679H cited in the application	1, 3-6, 9-12, 143, 151, 154, 155, 171
Y	page 5193; figure 3; compounds 9-12 page 5194; compounds 35-38 page 5195; table 2 ----- -/--	1-17, 21-125, 136-171
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 June 2022		Date of mailing of the international search report 23/06/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Watchorn, Peter

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/012831

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009/129546 A1 (REATA PHARMACEUTICALS INC [US]; ANDERSON ERIC [US] ET AL.) 22 October 2009 (2009-10-22) cited in the application claims 46, 48-125, 150, 178, 202, 216, 224, 240, 241, 243 -----	1-17, 21-25, 79, 94-125, 136-140, 143-171
Y	WO 2014/040060 A1 (REATA PHARMACEUTICALS INC [US]) 13 March 2014 (2014-03-13) claims 54, 104 page 1, paragraph 3 -----	1-15, 61-93, 136,137, 139-171
Y	WO 2013/188818 A1 (REATA PHARMACEUTICALS INC [US]) 19 December 2013 (2013-12-19) claims 47, 50 -----	1-17, 21-79, 94-125, 136-140, 143-171
Y	WO 2009/129548 A1 (REATA PHARMACEUTICALS INC [US]; JIANG XIN [US] ET AL.) 22 October 2009 (2009-10-22) claims 62, 64-66, 68, 74, 75, 77-81, 84, 86, 87, 94 claims 137, 150, 174, 188, 196, 212, 215 -----	1-17, 21-79, 94-125, 136-140, 143-171
Y	WO 2014/040056 A1 (REATA PHARMACEUTICALS INC [US]) 13 March 2014 (2014-03-13) claim 10 page 1, paragraph 3 -----	1-16, 26-60, 136,137, 139,140, 143-171
Y	WO 2020/068689 A1 (FRONTHERA U S PHARMACEUTICALS LLC [US]) 2 April 2020 (2020-04-02) claim 30: 10th, 11th, 13th compounds claims 57-60 page 71; compounds 3, 7, 8 page 72; compounds 5, 6, 15-18, 23 page 75; compound 5 ----- -/--	1-17, 21-60, 79, 94-125, 136-140, 143-171

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/012831

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2018/089539 A1 (REATA PHARMACEUTICALS INC [US]) 17 May 2018 (2018-05-17) page 1, paragraph 3 page 4, paragraph 2 page 51; compounds 7-10 claim 1 -----	1-16, 26-60, 136,137, 139,140, 143-171
Y	WO 2009/129545 A1 (REATA PHARMACEUTICALS INC [US]; ANDERSON ERIC [US] ET AL.) 22 October 2009 (2009-10-22) claims 81, 83, 106-109, 143, 161 pages 58-59; table 1a -----	1-16, 26-60, 79-93, 136,137, 139-171
Y	WO 2009/146216 A2 (REATA PHARMACEUTICALS INC [US]; JIANG XIN [US] ET AL.) 3 December 2009 (2009-12-03) page 75; compounds 402-54 page 1, paragraph 2 claims 75, 77, 115, 139; compounds 402-09, 402-10 pages 37-38; table 1a -----	1-15, 61-93, 136,139, 141-171
Y	WO 2014/176415 A1 (ABBVIE INC [US]) 30 October 2014 (2014-10-30) claims 1, 27, 30 -----	1-14,16, 17, 21-25, 79, 94-125, 136-140, 143-171
Y	WO 2013/163344 A1 (REATA PHARMACEUTICALS INC [US]) 31 October 2013 (2013-10-31) page 69; compounds RTA-408 page 71; compounds 63170, 63171 page 71, paragraph 2 page 72; compounds 63179, 63189 page 151; table 331 figures 3c-3f ----- -/--	1-14,16, 17, 21-25, 79, 94-125, 136-140, 143-171

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/012831

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2017/053868 A1 (REATA PHARMACEUTICAL INC [US]) 30 March 2017 (2017-03-30) page 128; compound T39 page 191; compound comparison compound #4 page 192; compounds T27-T29 page 197; compounds T39, T40, comparison compound #7 page 198; compound T41 page 201; compound T51 -----	1-14, 16, 17, 21-25, 79, 94-125, 136-140, 143-171

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/012831

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
**17, 21-78, 80-125, 141, 142 (completely); 1-16, 79, 136-140
143-171 (partially)**
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2022 /012831

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-15, 136, 137, 139, 140, 143-171(all partially)

Compounds of formula (I-A), wherein Y is hydrogen, hydroxy, halo or acyloxy, pharmaceutical compositions and medical uses thereof.

2. claims: 18-20(completely); 1-16, 136, 137, 139, 140, 143-171(partially)

Compounds of formula (I-A), wherein Y is alkyl, alkenyl or alkynyl, pharmaceutical compositions and medical uses thereof.

3. claims: 26-60(completely); 1-16, 136, 137, 139, 140, 143-171(partially)

Compounds of formula (I-A), wherein Y is cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, arenediyl-R3, heteroarenediyl-R3, pharmaceutical compositions and medical uses thereof.

4. claims: 61-78(completely); 1-15, 136, 139, 143-171(partially)

Compounds of formula (I-A), wherein Y is -alkandiy1-C(O)R5, pharmaceutical compositions and medical uses thereof.

5. claims: 80-93, 141, 142(completely); 1-14, 79, 136, 139, 143-171(partially)

Compounds of formula (I-A), wherein Y is -C(O)R7 or C(O)NHMe, pharmaceutical compositions and medical uses thereof.

6. claims: 17, 21-25, 94-125(completely); 1-14, 16, 79, 136-140, 143-171(partially)

Compounds of formula (I-A), wherein Y is amino, alkylamino, dialkylamino, amido or -NR8R9, pharmaceutical compositions and medical uses thereof.

7. claims: 126-130(completely); 1-14, 79, 136, 138, 139, 143-171(partially)

Compounds of formula (I-A), wherein Y is -CH=NOR11, pharmaceutical compositions and medical uses thereof.

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/US2022 /012831

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

8. claims: 131-133(completely); 1-3, 5-14, 136, 139,
143-171(partially)

Compounds of formula (I-A), wherein Y is taken together with
R2 to form $-(CH_2)_m-X1-$, pharmaceutical compositions and
medical uses thereof.

9. claims: 134, 135(completely); 1, 5-9, 11-14, 136, 139,
143-171(partially)

Compounds of formula (I-A), wherein Y is taken together with
X2 to form $-(CH_2)_o-C(O)-$, pharmaceutical compositions and
medical uses thereof.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/012831

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009129546 A1	22-10-2009	AU 2009237579 A1	22-10-2009
		BR PI0911457 A2	06-10-2015
		CA 2721838 A1	22-10-2009
		CN 102083442 A	01-06-2011
		CN 104177468 A	03-12-2014
		CO 6311071 A2	22-08-2011
		CY 1121586 T1	29-05-2020
		DK 2276493 T3	02-01-2019
		EA 201001555 A1	30-06-2011
		EP 2276493 A1	26-01-2011
		ES 2703274 T3	07-03-2019
		HK 1152483 A1	02-03-2012
		HK 1202552 A1	02-10-2015
		HR P20182060 T1	22-03-2019
		HU E041221 T2	28-05-2019
		IL 208758 A	31-08-2017
		JP 5529851 B2	25-06-2014
		JP 2011518191 A	23-06-2011
		KR 20110010612 A	01-02-2011
		LT 2276493 T	10-01-2019
		NZ 588710 A	21-12-2012
		PL 2276493 T3	31-05-2019
		PT 2276493 T	10-01-2019
		SI 2276493 T1	30-04-2019
		TW 201004628 A	01-02-2010
		US 2010048892 A1	25-02-2010
		US 2012214814 A1	23-08-2012
		US 2013317007 A1	28-11-2013
		US 2015376121 A1	31-12-2015
		US 2018002277 A1	04-01-2018
		US 2019119202 A1	25-04-2019
		US 2020239410 A1	30-07-2020
		US 2022024862 A1	27-01-2022
		WO 2009129546 A1	22-10-2009
		ZA 201007586 B	30-03-2016
WO 2014040060 A1	13-03-2014	AR 092506 A1	22-04-2015
		AU 2013312106 A1	12-03-2015
		CA 2882418 A1	13-03-2014
		CL 2015000543 A1	04-12-2015
		CN 104955833 A	30-09-2015
		CR 20150117 A	10-10-2016
		DK 2892912 T3	24-06-2019
		DO P2015000054 A	31-05-2015
		EA 201590540 A1	31-08-2015
		EP 2892912 A1	15-07-2015
		ES 2731758 T3	18-11-2019
		HK 1212355 A1	10-06-2016
		HR P20191165 T1	04-10-2019
		HU E044126 T2	30-09-2019
		IL 237639 A	30-04-2020
		JP 6243428 B2	06-12-2017
		JP 2015529228 A	05-10-2015
		KR 20150054961 A	20-05-2015
		LT 2892912 T	10-07-2019
		ME 03522 B	20-04-2020
		MX 366913 B	30-07-2019
		MY 180903 A	11-12-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/012831

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		NZ 630967 A	28-10-2016
		PE 20150627 A1	04-06-2015
		PH 12015500491 A1	27-04-2015
		PL 2892912 T3	31-10-2019
		PT 2892912 T	12-07-2019
		SG 11201501792R A	28-05-2015
		SI 2892912 T1	31-07-2019
		TW 201410698 A	16-03-2014
		UA 115672 C2	11-12-2017
		US 2014100227 A1	10-04-2014
		US 2017260227 A1	14-09-2017
		UY 35023 A	31-03-2014
		WO 2014040060 A1	13-03-2014
		ZA 201501206 B	30-08-2017
WO 2013188818 A1	19-12-2013	US 2015148384 A1	28-05-2015
		WO 2013188818 A1	19-12-2013
WO 2009129548 A1	22-10-2009	AU 2009237581 A1	22-10-2009
		AU 2014224098 A1	02-10-2014
		BR PI0911422 A2	05-12-2017
		CA 2721666 A1	22-10-2009
		CN 102066398 A	18-05-2011
		CN 104250280 A	31-12-2014
		CO 6311107 A2	22-08-2011
		CY 1118475 T1	12-07-2017
		DK 2271658 T3	06-02-2017
		EA 201001554 A1	30-06-2011
		EP 2271658 A1	12-01-2011
		ES 2613964 T3	29-05-2017
		HK 1152713 A1	09-03-2012
		HK 1203968 A1	06-11-2015
		HR P20170102 T1	24-03-2017
		HU E033288 T2	28-11-2017
		IL 208759 A	30-08-2018
		JP 5588966 B2	10-09-2014
		JP 2011518192 A	23-06-2011
		JP 2015028019 A	12-02-2015
		KR 20110010611 A	01-02-2011
		KR 20160127172 A	02-11-2016
		LT 2271658 T	27-02-2017
		ME 02751 B	20-01-2018
		NZ 588711 A	26-10-2012
		PL 2271658 T3	31-05-2017
		PT 2271658 T	13-02-2017
		TW 201004626 A	01-02-2010
		US 2010041904 A1	18-02-2010
		US 2011245206 A1	06-10-2011
		US 2014066408 A1	06-03-2014
		WO 2009129548 A1	22-10-2009
		ZA 201007589 B	25-09-2013
WO 2014040056 A1	13-03-2014	AU 2013312102 A1	12-03-2015
		CA 2882417 A1	13-03-2014
		CN 104768965 A	08-07-2015
		CY 1119762 T1	27-06-2018
		DK 2892911 T3	23-10-2017
		EA 201590539 A1	31-08-2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/012831

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		EP 2892911 A1	15-07-2015	
		ES 2644615 T3	29-11-2017	
		HK 1211295 A1	20-05-2016	
		HR P20171565 T1	15-12-2017	
		HU E036797 T2	30-07-2018	
		IL 237638 A	30-04-2020	
		JP 6272870 B2	31-01-2018	
		JP 2015529227 A	05-10-2015	
		KR 20150053982 A	19-05-2015	
		LT 2892911 T	10-11-2017	
		ME 02911 B	20-10-2018	
		MX 366954 B	31-07-2019	
		NZ 705213 A	27-07-2018	
		PL 2892911 T3	30-03-2018	
		PT 2892911 T	02-11-2017	
		SG 11201501800U A	29-04-2015	
		SI 2892911 T1	29-12-2017	
		US 2014088163 A1	27-03-2014	
		WO 2014040056 A1	13-03-2014	
		ZA 201501203 B	25-08-2021	

WO 2020068689	A1	02-04-2020	AU 2019346395 A1	22-04-2021
			BR 112021005919 A2	27-07-2021
			CA 3114354 A1	02-04-2020
			CN 113366010 A	07-09-2021
			EP 3856755 A1	04-08-2021
			JP 2022501445 A	06-01-2022
			US 2022017566 A1	20-01-2022
			WO 2020068689 A1	02-04-2020

WO 2018089539	A1	17-05-2018	AU 2017356955 A1	13-06-2019
			BR 112019009256 A2	16-07-2019
			CA 3042123 A1	17-05-2018
			CL 2019001258 A1	05-07-2019
			CN 110198718 A	03-09-2019
			EP 3538104 A1	18-09-2019
			JP 6633812 B2	22-01-2020
			JP 2019521150 A	25-07-2019
			KR 20190101365 A	30-08-2019
			MA 46749 A	18-09-2019
			US 2019350941 A1	21-11-2019
			US 2021161914 A1	03-06-2021
			WO 2018089539 A1	17-05-2018

WO 2009129545	A1	22-10-2009	AU 2009237578 A1	22-10-2009
			BR PI0911208 A2	26-03-2019
			CN 102164941 A	24-08-2011
			CO 6311106 A2	22-08-2011
			EA 201001488 A1	30-06-2011
			EP 2279197 A1	02-02-2011
			IL 208714 A	28-02-2017
			JP 5529850 B2	25-06-2014
			JP 2011518190 A	23-06-2011
			KR 20110010610 A	01-02-2011
			NZ 588709 A	30-11-2012
			TW 201004629 A	01-02-2010
			US RE45288 E	09-12-2014
			US RE45325 E	06-01-2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/012831

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2010056777 A1	04-03-2010
		US 2011245233 A1	06-10-2011
		US 2012245374 A1	27-09-2012
		US 2014179928 A1	26-06-2014
		WO 2009129545 A1	22-10-2009
		ZA 201007590 B	25-09-2013

WO 2009146216 A2	03-12-2009	TW 201004627 A	01-02-2010
		US 2010048911 A1	25-02-2010
		US 2012238767 A1	20-09-2012
		WO 2009146216 A2	03-12-2009

WO 2014176415 A1	30-10-2014	AR 096046 A1	02-12-2015
		AU 2014257072 A1	29-10-2015
		AU 2019200341 A1	07-02-2019
		BR 112015027012 A2	25-07-2017
		CA 2909066 A1	30-10-2014
		CL 2015003135 A1	10-06-2016
		CN 105324389 A	10-02-2016
		CR 20150620 A	12-01-2016
		CY 1120570 T1	10-07-2019
		DK 2989114 T3	20-08-2018
		DO P2015000263 A	15-12-2015
		EP 2989114 A1	02-03-2016
		EP 3453715 A1	13-03-2019
		ES 2683626 T3	27-09-2018
		HK 1221470 A1	02-06-2017
		HK 1222179 A1	23-06-2017
		HR P20181321 T1	19-10-2018
		HU E039899 T2	28-02-2019
		IL 242183 A	31-10-2019
		JP 6409050 B2	17-10-2018
		JP 2016517869 A	20-06-2016
		JP 2019023200 A	14-02-2019
		KR 20150144807 A	28-12-2015
		KR 20210018555 A	17-02-2021
		LT 2989114 T	10-08-2018
		NZ 749873 A	25-09-2020
		PE 20160006 A1	03-02-2016
		PH 12015502459 A1	22-02-2016
		PL 2989114 T3	31-10-2018
		PT 2989114 T	10-10-2018
		RU 2015150069 A	29-05-2017
		RU 2019120236 A	22-07-2019
		SG 10201805231W A	30-08-2018
		SG 11201508752W A	27-11-2015
		SI 2989114 T1	28-09-2018
		TW 201518314 A	16-05-2015
		TW 201936625 A	16-09-2019
		UA 118348 C2	10-01-2019
		US 2014323579 A1	30-10-2014
		US 2018094020 A1	05-04-2018
		US 2020062800 A1	27-02-2020
		US 2022073559 A1	10-03-2022
		UY 35534 A	31-10-2014
		UY 39092 A	26-03-2021
		WO 2014176415 A1	30-10-2014
		ZA 201507481 B	26-05-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/012831

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013163344 A1	31-10-2013	AR 092823 A1	06-05-2015
		AU 2013251602 A1	23-10-2014
		BR 112014026640 A2	18-07-2017
		CA 2869783 A1	31-10-2013
		CL 2014002886 A1	06-02-2015
		CN 104395332 A	04-03-2015
		CO 7170182 A2	28-01-2015
		CY 1119333 T1	14-02-2018
		DK 2841445 T3	11-09-2017
		DK 3444261 T3	08-03-2021
		DO P2014000236 A	30-04-2015
		EA 201491972 A1	27-02-2015
		EP 2841445 A1	04-03-2015
		EP 3444261 A1	20-02-2019
		ES 2634315 T3	27-09-2017
		ES 2861393 T3	06-10-2021
		HK 1207085 A1	22-01-2016
		HK 1207086 A1	22-01-2016
		HR P20171275 T1	20-10-2017
		HU E035673 T2	28-05-2018
		HU E053113 T2	28-06-2021
		IL 235275 A	29-03-2018
		JP 6410710 B2	24-10-2018
		JP 6637136 B2	29-01-2020
		JP 2015521166 A	27-07-2015
		JP 2019011349 A	24-01-2019
		KR 20150003875 A	09-01-2015
		LT 2841445 T	11-09-2017
		LT 3444261 T	10-05-2021
		ME 02926 B	20-04-2018
		MX 357060 B	25-06-2018
		NZ 630222 A	24-06-2016
		PE 20150160 A1	19-02-2015
		PL 2841445 T3	31-10-2017
		PL 3444261 T3	19-07-2021
		PT 2841445 T	01-09-2017
		PT 3444261 T	12-03-2021
		SG 11201406868X A	27-11-2014
		SI 2841445 T1	29-12-2017
		SI 3444261 T1	30-04-2021
		TW 201348245 A	01-12-2013
		TW 201726701 A	01-08-2017
		UA 116209 C2	26-02-2018
		US 2013324599 A1	05-12-2013
		US 2015259377 A1	17-09-2015
		US 2018009839 A1	11-01-2018
		US 2021355156 A1	18-11-2021
		UY 34764 A	29-11-2013
		WO 2013163344 A1	31-10-2013
		ZA 201407326 B	26-10-2016
WO 2017053868 A1	30-03-2017	AU 2016326704 A1	26-04-2018
		BR 112018005861 A2	16-10-2018
		CA 2998681 A1	30-03-2017
		CN 108290922 A	17-07-2018
		EA 201890767 A1	30-09-2019
		EP 3353190 A1	01-08-2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ジアン シン

アメリカ合衆国 7 5 0 1 9 テキサス州 コッペル ミル トレイル 9 0 2

(72)発明者 ド ハ

アメリカ合衆国 7 5 0 6 3 テキサス州 アービング ゲートウェイ ドライブ 2 8 0 1 スイート
1 5 0 リアタ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 スン ハイチョウ

アメリカ合衆国 7 5 0 6 3 テキサス州 アービング ゲートウェイ ドライブ 2 8 0 1 スイート
1 5 0 リアタ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ビスニック メレアン

アメリカ合衆国 7 5 0 3 9 テキサス州 アービング イースト ラス コリーナズ ブールバード
3 3 0 ユニット 4 2 8

(72)発明者 クラル ロバート エム. ジュニア

アメリカ合衆国 7 6 0 5 1 テキサス州 グレイプバイン ブリタニー レーン 2 4 0 5

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 DA12 GA16 MA01 MA04 MA52 MA58 MA63

MA66 NA14 ZA02 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA36

ZA45 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB08 ZB11 ZB15 ZB26

ZB33 ZB35 ZC35

4C091 AA06 BB03 BB10 CC01 DD03 DD16 EE07 FF02 FF06 GG03

GG05 HH01 JJ03 KK01 LL02 LL03 LL06 LL09 MM01 NN01 PA02

PA05 PA07 PA09 PA11 PA12 PA13 QQ02 QQ05 QQ07 QQ15 QQ18