

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6356160号
(P6356160)

(45) 発行日 平成30年7月11日(2018.7.11)

(24) 登録日 平成30年6月22日(2018.6.22)

(51) Int.Cl.		F I		
C07C 237/36	(2006.01)	C O 7 C	237/36	C S P
C07C 237/44	(2006.01)	C O 7 C	237/44	
C07C 323/63	(2006.01)	C O 7 C	323/63	
A61K 39/39	(2006.01)	A 6 1 K	39/39	

請求項の数 20 (全 126 頁)

(21) 出願番号 特願2015-559275 (P2015-559275)
 (86) (22) 出願日 平成26年2月25日 (2014.2.25)
 (65) 公表番号 特表2016-513128 (P2016-513128A)
 (43) 公表日 平成28年5月12日 (2016.5.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/018380
 (87) 国際公開番号 W02014/131023
 (87) 国際公開日 平成26年8月28日 (2014.8.28)
 審査請求日 平成29年2月24日 (2017.2.24)
 (31) 優先権主張番号 61/768, 712
 (32) 優先日 平成25年2月25日 (2013.2.25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 501244222
 ザ スクリプス リサーチ インスティテ
 ユート
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 92
 037, ラ ホヤ, ノース トーリー
 パインズ ロード 10550

(73) 特許権者 500027910
 ザ ボード オブ リージェンツ オブ
 ザ ユニヴァーシティー オブ テキサス
 システム
 アメリカ合衆国 テキサス州 78701
 オースティン ウェスト セヴンス ス
 トリート 201

(74) 代理人 100086771
 弁理士 西島 孝喜

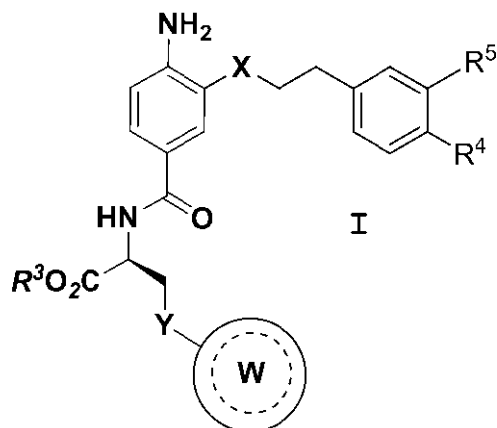
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ネオセプチン：低分子アジュバント

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造が下記式 I に対応する化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。



10

(式中、

X は、O、S、NR¹、CH₂であり、R¹は、H、又はC₁-C₄ヒドロカルビルであるか、又はXは、存在せず、

20

Yは、O、S、NR²、CH₂であり、R²は、H、又はC₁-C₄ヒドロカルビル基であり、

R³は、C₁-C₆ヒドロカルビル基であり、

R⁴及びR⁵は、ヒドリド又はヒドロキシルであるが、R⁴とR⁵の1つだけがヒドリドであるか又はR⁴とR⁵の双方がヒドロキシルであり、

Wは、単環又は二環を含有する環構造であり、環構造には5~12個の原子が含まれ、前記環構造Wが、置換基を含有しないか、又は1つ以上の環原子に結合された1つ以上の置換基を含有し、前記1つ以上の置換基が、フッ素、塩素、炭素、窒素、酸素及び硫黄、及びこれらの混合物からなる群より選ばれる、合計8個までの原子を含有し、そして

点線(---)は、1つ以上の任意の二重結合を表す。) 10

【請求項2】

前記環構造Wが、独立して、酸素、窒素又は硫黄である1、2、3又は4個のヘテロ原子を環構造に含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Xが、存在しないか又はOである、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

Yが、CH₂である、請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

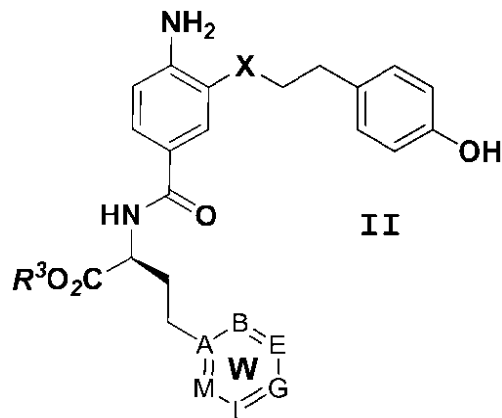
前記環構造Wが、該環構造において10個までの原子を含有する、請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物。 20

【請求項6】

前記環構造Wが、単環構造である、請求項1~5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

構造が、下記式IIに対応する化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。



30

(式中、A、B、E、G、L及びMは、炭素(C)又は窒素(N)であり、A、B、E、G、L及びMの3つ以下が、窒素であり、前記環構造Wが、置換基を含有しないか、又は1つ以上の環原子に結合された1つ以上の置換基を含有し、前記1つ以上の置換基が、フッ素、塩素、炭素、窒素、酸素及び硫黄、及びこれらの混合物からなる群より選ばれる、合計8個までの原子を含有し、

Xは、O、S、NR¹又はCH₂であり、R¹は、H又はC₁-C₄ヒドロカルビルであるか、又はXが、存在せず、そしてR³は、C₁-C₆ヒドロカルビル基である。) 40

【請求項8】

A、B、E、G、L及びMの2つ以下が、窒素である、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

Xが、存在しないか又はOである、請求項7又は8に記載の化合物。

【請求項10】

R³が、tert-ブチル基、ネオペンチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基であ 50

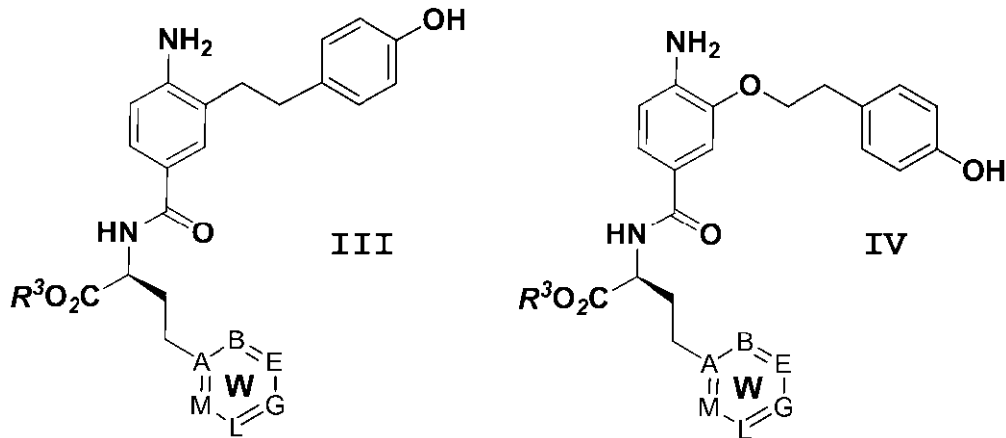
る、請求項 7 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

前記環構造 W が、アジド基、フルオロ基、メチル基、メトキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる置換基を含有し、前記置換基が、分子の残りに対する結合点から数えて 6 員環の 4 位及び 5 員環の 3 位に存在している、請求項 7 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

構造が、下記式 III 又は式 IV に対応する化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。



10

20

(式中、A、B、E、G、L 及び M は、炭素(C)原子又は窒素(N)原子であり、A、B、E、G、L 及び M の 2 つ以下が窒素であり、前記環構造 W が、置換基を含有しないか、又は 1 つ以上の環原子に結合された 1 つ以上の置換基を含有し、前記 1 つ以上の置換基が、フッ素、塩素、炭素、窒素、酸素及び硫黄、及びこれらの混合物からなる群より選ばれる、合計 8 個までの原子を含有し、R³は、tert-ブチル基、ネオペンチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基である。)

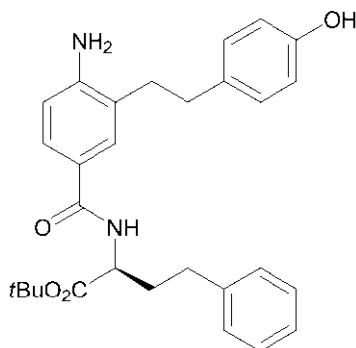
【請求項 1 3】

前記環構造 W が、フェニルである、請求項 1 2 に記載の化合物。

30

【請求項 1 4】

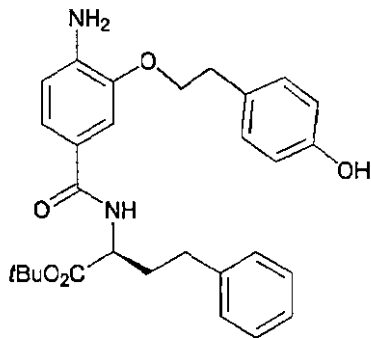
構造が、下記構造式に対応する化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。



40

【請求項 1 5】

構造が、下記構造式に対応する化合物、又はその医薬的に許容され得る塩。



10

【請求項 16】

生理的に許容され得る担体に溶解又は分散した有効な量の、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含む医薬組成物。

【請求項 17】

前記有効な量が、アジュバント有効量である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記有効な量が、TLR4 アゴニスト有効量である、請求項 16 又は 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容され得る塩の、ワクチン接種を必要としている哺乳類細胞の治療のための組成物の製造における使用。

20

【請求項 20】

前記組成物が、免疫原を更に含む、請求項 19 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

説明

政府支援

本発明は、アメリカ国立衛生研究所/アメリカ国立アレルギー・感染症研究所からの研究費AI082657に基づく政府支援により行われた。政府は、本発明の一定の権利を有する。

30

【0002】

技術分野

本発明は、低分子アジュバント化合物、特にマクロファージ製剤においてTNF- α の分泌を誘導し、このことによりLPSが構造多様性又は毒性を示すことなくLPSの特性の一部を模倣する明確に定義された化合物の一群を企図する。

【0003】

背景技術

自然免疫系は、感染に対する防御の最前線であり、主にマクロファージや樹状細胞のような食細胞の免疫細胞によって仲介されると考えられている。これらの細胞は、微生物の生存にとって重要であり、それ故、微生物が変化するのが困難である、病原体関連分子パターンとして知られる微生物成分を認識する限られた数の生殖細胞系にコードされたパターン認識受容体(PRR)によって微生物を認識する。

40

細胞表面に位置するToll様受容体(TLR)及び細胞質受容体が含まれるPRRのいくつかの種類は、異なった微生物成分を認識するとともに免疫細胞を直接活性化し、種々のオーバーラッピング免疫応答を開始する種々の炎症性サイトカインの発現を急速に誘導する細胞内シグナル伝達カスケードの引き金となる。最もよく知られているPRRの1つはTLR4であり、これは主要なグラム陰性菌表面成分リポ多糖(LPS)を認識する[Akira et al., Cell 124:783-801 (2006)]. Beutler, Blood, 113:1399-1407 (2009), and Moresco et al., Curr. Biol. 21(13):R488-93, (2011)及びTLRの発見及びTLRの機能の決定においてなされた研究の歴史的観点に対するその中の引用も参照のこと。

50

TLRのほとんどは機能性多量体である。いくつかはヘテロマーである。いくつかはホモマーのようであり、場合によっては、非TLRサブユニットはシグナル伝達複合体である。例えば、TLR4は、TLR4細胞外ドメインとしっかりと結合する低分子量分泌タンパク質、MD-2との複合体として以外、直接LPSを検出しないようである。結晶解析は、LPSとMD-2:TLR4複合体の間の相互作用が含まれる特定のTLRリガンドとToll様受容体の間の相互作用の性質を示した。Beutler, Blood 113:1399-1407 (2009)。

【0004】

単球、マクロファージ、及び樹状細胞におけるTLR4シグナル伝達に関する研究により、LPSによるMD-2:TLR4複合体(以後「TLR4」、表現が容易なため)の関与がいくつかの細胞質内転写因子及び核転写因子を必要とするシグナル伝達カスケードの引き金となることが分かった。TLR4活性化によって、最初に、TLR4をセリン/トレオニンキナーゼに結合する一組のアダプターファミリーメンバーが関与する。これらのキナーゼは種々の基質のリン酸化及びユビキチン化を仲介し、最終的に転写因子NF- κ Bの活性化を引き起こし、これによりいくつかの免疫調節サイトカインの発現が調節される[Kawai et al., Cell Death Differ 13:816-825 (2006)]。

フロイントアジュバント(鉱物又は植物油中のマイコバクテリア)、水酸化アルミニウム(「ミョウバン」)、及びLPS(リポ多糖)が、同時投与されたタンパク質に対する抗体応答を増強させるために用いられてきた。米国において、ミョウバンだけがヒトワクチンに用いるために認可されている。

これらのアジュバントのうち、LPS及びその誘導脂質Aだけが明確に定義された標的-TLR4を有するが、生体内で不安定性であるようにこれらのTLR4リガンドの毒性が著しく且つこれらのTLR4リガンドは抗原に容易に結合されない。

「非天然」合成アジュバント発見のための強力なパラダイムを提供する研究において、我々は、(1) α -ヘリックス擬態ライブラリをスクリーニングすることから出現し、(2)明確に定義された機序(TLR4アゴニスト)によって作用し、(3)製造及び構造的に操作するのが容易であり、(4)非毒性であり、且つ(5)同じ受容体を共有する場合であってもLPSから改良された質的に異なる応答を誘発する、新規な種類の強い低分子アジュバントを同定した。このようなアジュバントは、抗体ベースの防御免疫化に影響されやすい任意の微生物に対して同時投与のために又は共有結合で固定化したワクチン接種のために用いられ得る。

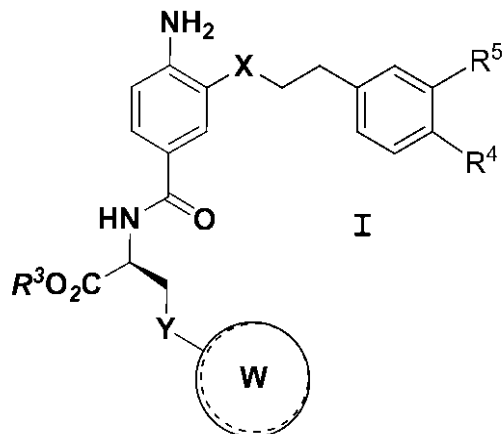
【0005】

発明の概要

本発明は、多くの同様の細胞シグナル伝達経路の活性化を示しつつLPSの毒性を示さないTLR4受容体アゴニスト化合物を企図する。企図された化合物は、構造が下記式I、又はその医薬的に許容され得る塩に対応する

【0006】

【化1】



【0007】

(式中、Xは、O、S、NR¹、CH₂であり、ここで、R¹はH、又はC₁-C₄ヒドロカルビルである、か又はXは存在せず、2つの原子が示されているフェニル環を結合しており；Yは、O、S、N、R²、CH₂であり、ここで、R²はH、又はC₁-C₄ヒドロカルビル基であり；R³は、C₁-C₆ヒドロカルビル基であり；R⁴及びR⁵は、ヒドリド又はヒドロキシルであるが、R⁴とR⁵の1つだけがヒドリドである、か又はR⁴とR⁵の双方がヒドロキシルであり；Wは、単環又は二環を含有する環構造であり、環構造には5~12個の原子が含まれ、その環構造Wは、任意に、a)独立して、酸素、窒素又は硫黄である1、2、3又は4個のヘテロ原子、及びb)1つ以上の環原子に結合された1つ以上の置換基を含有してもよく、前記1つ以上の置換基は合計8個までの原子を含有し、フッ素、塩素、炭素、窒素、酸素及び硫黄、及びこれらの混合物からなる群より選ばれ；点線(----)は、1つ以上の選択できる二重結合を表す)。

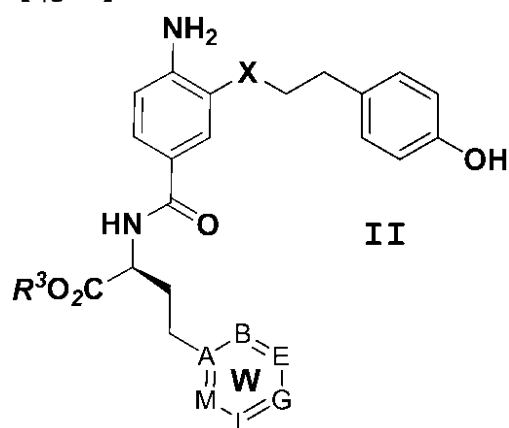
10

式Iの化合物に関して別の選択において、a)Xは、存在しないか又はOであり；b)Yは、CH₂であり；c)環構造Wは、環構造において10個までの原子を含有し；且つd)Wは、単環構造である。

式Iの好ましい化合物は、下記式IIの化合物、又はその医薬的に許容され得る塩である。

【0008】

【化2】



20

【0009】

式IIにおいて、環系WのA、B、E、G、L及びMは炭素(C)又は窒素(N)であり、A、B、E、G、L及びMの3つ以下が窒素である。更に、環系Wは、任意に、1つ以上の環原子に結合された1つ以上の置換基を含有してもよく、ここで、1つ以上の置換基は合計8個までの原子を含有し、フッ素、塩素、炭素、窒素、酸素及び硫黄、及びこれらの混合物からなる群より選ばれる。Xは、O、S、NR¹、CH₂であり、ここで、R¹はH、又はC₁-C₄ヒドロカルビルである、か又はXは存在せず、2つの原子が示されたフェニル環を結合している。R³は、C₁-C₆ヒドロカルビル基である。

30

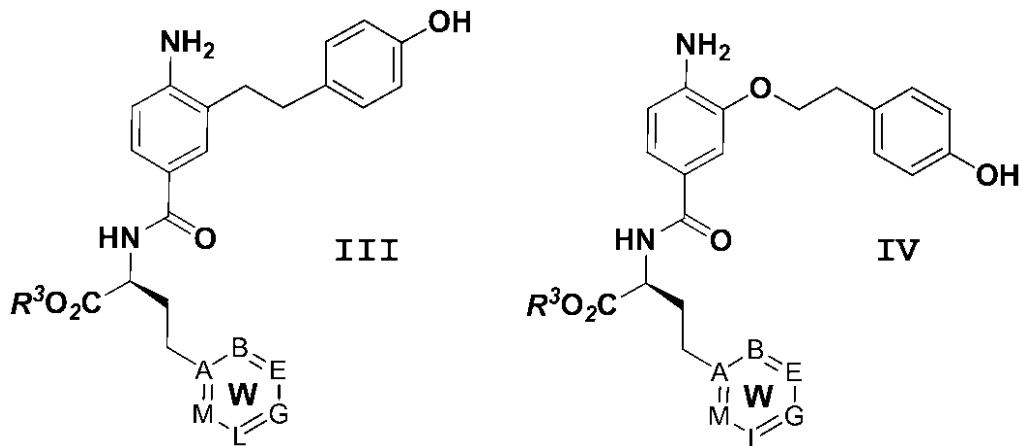
式IIの化合物に関して更なる別の選択において、a)A、B、E、G、L及びMの2つ以下は、窒素であり；Xは、存在しないか又はOであり；b)R³は、4~6個の炭素原子を含有するかさ高いヒドロカルビル基であり；且つc)環構造Wは、アジド基、フルオロ基、メチル基、メトキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる置換基を含有し、その置換基は、分子の残りに対する結合位置から数えて6員環の4位及び5員環の3位に存在する。

40

式IIの特に好ましい化合物及び塩は、下記式III又は式IVの化合物の化合物及び医薬的に許容され得る塩である

【0010】

【化3】



10

【0011】

(式中、A、B、E、G、L及びMは、炭素(C)原子又は窒素(N)原子であり、A、B、E、G、L及びMの2つ以下が窒素であり、R³は、4~6個の炭素原子を含有するかさ高いヒドロカルビル基である)。

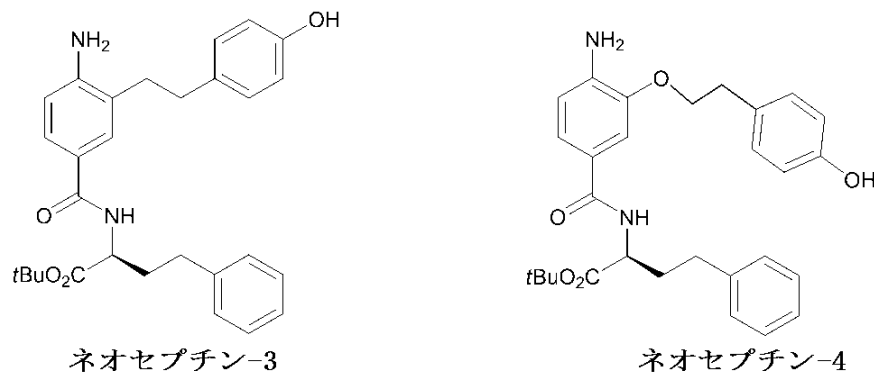
式III及び式IVの化合物において、R³は、好ましくはtert-ブチル基、ネオペンチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基であり、それとは別に、Wは、好ましくはフェニルである。

20

式III及び式IVの特に好ましい化合物が下記に示され、それぞれ、ネオセプチン-3及びネオセプチン-4という名前がつけられている。

【0012】

【化4】



30

【0013】

生理的に許容され得る担体に溶解又は分散した有効な量の式Iの化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有する医薬組成物もまた企図される。

改良されたワクチン接種方法もまた企図される。ここで、ワクチン接種を必要としている哺乳類細胞を有効な量の免疫原及び有効な量のアジュバントを含む免疫化組成物と接触させる。この方法における改善は、アジュバントとして式Iの化合物又は医薬的に許容され得る化合物塩の使用を含んでいる。

40

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1A】図1Aは、5ng/mlのLPSを用いたTLR及び下流のシグナル伝達タンパク質をエンコードしている遺伝子の使用不能生殖細胞突然変異又はロックアウトを含有するマウスからマクロファージにおける標準化したTNF- α 産生の分析を示す棒グラフである。

【図1B】図1Bは、50mMのネオセプチン-3を用いたTLR及び下流のシグナル伝達タンパク質をエンコードしている遺伝子の使用不能生殖細胞突然変異又はロックアウトを含有するマウスからマクロファージにおける標準化したTNF- α 産生の分析を示す棒グラフである。

【図2】図2は、ネオセプチン-3とLPSの活性を比較し、ネオセプチン-3が結果としてINF-

50

(INF- でない)を放出するI型インターフェロン応答をはるかに効果的に刺激することを示し、アジュバントとしてのその使用に潜在的利点を表しているグラフである。

【図3A】図3Aは、ネオセプチン-3のアジュバント効果に対するELISA結果を示すグラフである。図3Aにおいて、アジュバントをオボアルブミン(OVA、100 µg)と混合し、指示された投与量でC57BL/6Jマウスに筋肉内注射した。7日目に追加免疫して2回の免疫を与えた。OVA特異的なIgGの血清レベルを、免疫後の指定された日に測定した(ELISA)。

【図3B】図3Bは、ネオセプチン-3のアジュバント効果に対するELISA結果を示すグラフである。図3Bにおいて、LPS(0.2mg/kg)、ネオセプチン-3(250mg/kg)又はサルモネラ・ミネソタ(*Salmonella minnesota*)R595(MPLA)(0.2mg/kg)からのモノホスホリル脂質Aを、オボアルブミン(OVA、0、1、10、及び100 µg)と混合した。OVA特異的なIgGの血清レベルを、免疫後の指定された日に測定した(ELISA)。

【図4】図4は、5ng/mLのLPS、ネオセプチン-3及び英数字識別子によって確認され且つ分析中に50 µMで存在するようにカルボキシル基の種々の基で置換されているその類縁体のいくつかを含む、種々の潜在的TLR-4アゴニストによるマウス腹腔マクロファージアゴニスト分析におけるTNF- (pg/mL)の刺激を示す棒グラフである。

【図5】図5は、LPS(5ng/mL)、ネオセプチン-3(2回)及び更に英数字識別子によって確認されるようにアルファ-炭素原子が異なる置換基で置換されているネオセプチン-3類縁体(50 µM)を表している図4と同様の棒グラフである。

【図6】図6は、LPS(5ng/mL)、ネオセプチン-4、ネオセプチン-3及び更に英数字識別子によって確認されるようにフェノール環とアニリン環の間に異なるリンカー基で置換されているネオセプチン-3類縁体(50 µM)を表している図4と同様の棒グラフである。

【図7】図7は、LPS(5ng/mL)、ネオセプチン-3及び更にアニリン環アミノ基が異なる位置に存在し、英数字識別子によって確認されるように窒素結合置換基を含むか又は含まないネオセプチン-3類縁体(50 µM)を表している図4と同様の棒グラフである。

【図8】図8は、LPS(5ng/mL)、ネオセプチン-3及び更にフェノール環ヒドロキシル基が英数字識別子によって確認されるように異なる位置に存在しているネオセプチン-3類縁体(50 µM)を表している図4と同様の棒グラフである。

【図9】図9は、オボアルブミン(OVA、100 µg)を有するアジュバントを用い、C57BL/6Jマウスに筋肉内注射した免疫後14日目の抗オボアルブミン力価を示している図3と同様のグラフである。アジュバントは、ネオセプチン-3、LPS、MPLA、及びミョウバンを示された量で用いた。

【図10】図10は、20 µM ネオセプチン-3と350 µM MD-2との結合の等温滴定カロリメトリ実験の結果を示すグラフである。MD-2へのネオセプチン-3結合のKdは11.7 µMであるが、MPLAはMD-2に14.4 µMのKdで結合する。

【図11A】図11Aは、本発明の特に好ましい実施態様の構造式を示し、矢印で11Bと11Cに切れたアミド結合による線で分割されるような実施態様の式を示す図である。

【図11B】図11Bは、本発明の特に好ましい実施態様の構造式を示し、図11Aの構造式の範囲内の化合物によって包含される好ましい実施態様の現在までに決定された構造活性相関を示す図である。

【図11C】図11Cは、本発明の特に好ましい実施態様の構造式を示し、図11Aの構造式の範囲内の化合物によって包含される好ましい実施態様の現在までに決定された構造活性相関を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明は、いくつかの利点や長所を有する。1つの利点は、明確に定義されていないフロイントアジュバント又はミョウバン(水酸化アルミニウム)及び毒性LPSを置き換える分子的に明確に定義され且つ容易に構造的に操作されるアジュバントの発見が大きな進歩であることである。

長所は、開発されたアジュバントが感染による早死にの予防に有効であり得ることである。ネオセプチン-3のような開示された低分子は、天然リガンド(LPS又は脂質A)より有望

10

20

30

40

50

なアジュバント候補であり、生産し構造的に操作することが容易であり、且つこの低分子は毒性が低く、同じ受容体(TLR4)を共有するとしてもLPS又は脂質Aより改善された質的に異なる応答を誘発する。

【0016】

定義

本発明及び添付の特許請求の範囲に関して、下記の用語は下記の意味を有する：

本明細書に用いられる冠詞「1つの」は、1つ又は1つを超える(すなわち、少なくとも1つ)の冠詞の文法上の対象物を意味する。一例として、「要素」は、1つの元素又は1つを超える要素を意味する。

語句「抗原」は、歴史的には、抗体によって結合される物質を示し、更に抗体の生産を誘導する物質を示すために用いられてきた。現在の使用法は抗原の意味を抗体によって結合される物質に限定し、一方、抗体産生を誘導する物質には語句「免疫原」が用いられる。その現在の使用法は、本明細書において適用される。

10

語句「オルト」、「メタ」及び「パラ」は、それぞれ、「1-2」、「1-3」及び「1-4」に置換されているベンゼノイド化合物を記載するためにその通常の方法で用いられる。その同じ語句もまた、脂肪族化合物でのその同じ置換パターンを記載するために便利なものとして本明細書に用いられる。

語句「ヒドロカルビル」は、炭素と水素だけを含有する直鎖及び分枝鎖脂肪族基が含まれる非芳香族基並びに脂環基の簡略な用語として本明細書に用いられる。従って、アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基が企図され、一方、厳密に言ってヒドロカルビル基でもある、フェニル基やナフチル基のような芳香族炭化水素は以下に記載されるように本明細書においてアリール基を意味する。

20

【0017】

個々の脂肪族ヒドロカルビル置換基を意味する場合に、その基、すなわち、 C_1 - C_4 アルキル、メチル又はtert-ブチルが挙げられる。例示的なヒドロカルビル基は、1~4個の炭素原子、好ましくは1又は2個の炭素原子の鎖を含有する。

特に好ましいヒドロカルビル基は、アルキル基である。結果として、記述子「ヒドロカルビル」を本明細書に列挙される置換基のいずれにも「アルキル」に置き換えることによって、汎用のより好ましい置換基を挙げることができる。

アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルが挙げられる。適切なアルケニル基の例としては、エテニル(ビニル)、2-プロペニル、3-プロペニル、1,4-ブタジエニル、1-ブテニル、2-ブテニル、及び3-ブテニルが挙げられる。アルキニル基の例としては、エチニル、2-プロピニル、1-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、及び1-メチル-2-プロピニルが挙げられる。

30

当業者が理解するように、 C_1 アルケニル基のような存在することができない置換基は語句「ヒドロカルビル」によって包含されることを意図しないが、2個以上の炭素原子を有するこのような置換基は意図される。

得られた名称の1つ以上の置換基との類似性が可能なため末端の「イル」を取り除き適切な接尾語を加える通常の実施が必ずしも適用されないことを除いて語句「ヒドロカルビル」を用いる場合には通常化学接尾語命名法が適用される。従って、ヒドロカルビルエーテルは、化学命名法の通常原則に従う場合、おそらくより適切であり得る「ヒドロカルボキシ」基よりもむしろ「ヒドロカルビルオキシ」基と呼ばれる。説明的ヒドロカルビルオキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、アリルオキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、及びtert-ブトキシ基が含まれる。

40

【0018】

本明細書に用いられる用語「環構造」は、イミダゾリル基又はフェニル基のような単環を含有し得る環式置換基、又はナフチル基、プリニル基、又はデカリニル基に存在する2つの縮合環、又はビフェニル基に存在する2つの結合環を意味する。

50

用語「シクロヒドロカルビル」又は「炭素環式」は、単独或いは組み合わせて、5～約12個の炭素原子、好ましくは約5～約10個の炭素原子を含有する環式ヒドロカルビル基(又は環)を意味する。このようなシクロヒドロカルビル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプチニル、1-及び2-デカリニル等が挙げられる。

用語「アリール」は、単独或いは組み合わせて、芳香環系を意味する。このような環系としては、フェニル環系、ナフチル環系及びビフェニル環系が挙げられる。

ヘテロシクリル(ヘテロシクロ)は、飽和又は部分的に不飽和の環において独立して窒素原子、酸素原子又は硫黄原子である1～4個のヘテロ原子(非炭素)を環に含有する5-又は6-員単環又は5,5-、5,6-、6,6-縮合又は結合環系である。このようなヘテロシクリル基の例は、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チアモルホリニル基、オキサチアゾリル基、1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、ピラゾリル基、1,2,4-オキサジアジニル基及びアゼピニル基及びビピペリジニル基である。

【0019】

「ヘテロアリール」基は、炭素以外の環に好ましくは1、又は2、又は3、又は4個の原子を含有する芳香族複素環である。このヘテロ原子は、独立して、窒素、硫黄又は酸素であり得る。ヘテロアリール基は、5-又は6-員単環又は2つの6-員環又は5-員環と6-員環を有する縮合環系、又はビピリジニル基のような5,5-、5,6-又は6,6-員結合環を含有する。例示的な追加のヘテロアリール基としては、6-員環置換基、例えばピリジル、ピラジル、ピリミジニル、ピリダジニル；5-員環置換基、例えば1,3,5-、1,2,4-又は1,2,3-トリアジニル基、イミダジニル基、フラニル基、チオフェニル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-、又は1,3,4-オキサジアゾリル基及びイソチアゾリル基；6-/5-員縮合環置換基、例えばベンゾチオフラニル基、イソベンゾチオフラニル基、ベンズイソキサゾリル基、ベンゾキサゾリル基、プリニル基、アントラニル基；及び6/6-員縮合環、例えば1,2-、1,4-、2,3-及び2,1-ベンゾピロニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、1,4-ベンゾキサジニル基が挙げられる。

上記の4つの環系の各々は、環系Wによって包含されている。その環系の各々は、フッ素、塩素、炭素、窒素、酸素及び硫黄、及びこれらの混合物からなる群より選ばれる合計8個までの原子を含有する1つ以上の置換基をもっていてよい。水素は、1つ以上の置換基中に存在する合計数の原子に計数されない。

【0020】

発明の詳細な説明

本発明は、式Iの化合物又はその医薬的に許容され得る塩、有効な量の該化合物又はその塩を含有する医薬組成物、及び化合物又はその医薬的に許容され得る塩を用いる方法を企図する。より詳しくは、企図された化合物は、時には、本明細書においてネオセプチンと呼ばれ、構造が下記式Iに対応する。

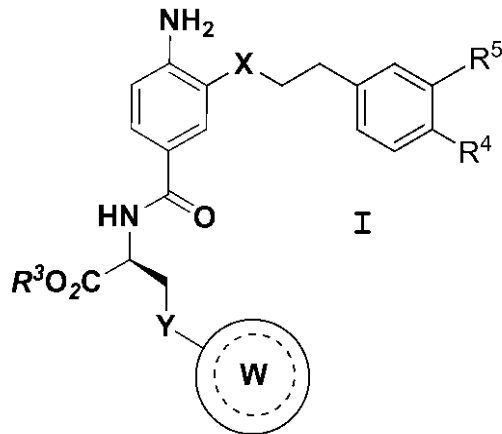
【0021】

10

20

30

【化5】



10

【0022】

式Iの化合物において、Xは、O、S、NR¹、CH₂であり、ここで、R¹はH、又はC₁-C₄ヒドロカルビルである、か又はXは存在せず、2つの原子が示されたフェニル環を結合している。好ましくは、Xは存在しないか又はOである。

Yは、O、S、NR²、CH₂であり、ここで、R²はH、又はC₁-C₄ヒドロカルビル基である。好ましくは、Yは、好ましくはCH₂である。R³は、C₁-C₆ヒドロカルビル基である。R⁴及びR⁵は、ヒドリド又はヒドロキシであるが、R⁴とR⁵の少なくとも1つはヒドロキシルであるか、又はR⁴とR⁵の双方がヒドロキシルである。

20

Wは、単環又は二環を含有する環構造であり、環構造には5~12個の原子、好ましくは5~10個の原子が含まれる。Wは、a)環構造に、独立して、酸素、窒素又は硫黄である1、2、3又は4個のヘテロ原子、及びb)1つ以上の環原子に結合された1つ以上の置換基を含有してもよく、ここで、1つ以上の置換基は、合計8個までの原子、好ましくは6個までの原子を含有し、フッ素、塩素、炭素、窒素、酸素及び硫黄、及びこれらの混合物からなる群より選ばれる。好ましい置換基としては、アジド基、フルオロ基、メチル基、メトキシ基及びトリフルオロメチル基が挙げられる。Wが単環構造である場合、分子の残りに対する結合位置から数えて置換基が6員環の4位及び5員環の3位にあることが好ましい。例えば、式IにおいてはYから数える。

30

点線(----)は、1つ以上の選択できる二重結合を表す。

環系Wは、シクロヒドロカルビル又はヘテロシクロであることと比較して、好ましくは芳香族又はヘテロ芳香族であるので、選択できる二重結合が存在する。3個までのヘテロ原子が存在すること及びそのヘテロ原子が各々窒素であることが好ましい。環系Wに1又は2個の窒素原子があることがより好ましい。

【0023】

広く見れば、説明的W環系としては、シクロペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチニル基、シクロオクチル基、1-デカリニル基、2-デカリニル基、フェニル基、ナフチルピフェニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チアモルホリニル基、オキサチアゾリル基、1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、ピラゾリル基、1,2,4-オキサジアジニル基、アゼピニル基、ピピリジニル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、1,3,5-、1,2,4-又は1,2,3-トリアジニル基、イミダジニル基、フラニル基、チオフェニル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-、又は1,3,4-オキサジアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチオフラニル基、イソベンゾチオフラニル基、ベンズイソキサゾリル基、ベンゾキサゾリル基、プリニル基、アントラニロイル基、1,2-ベンゾピロニル基、1,4-ベンゾピロニル基、2,3-ベンゾピロニル基、2,1-ベンゾピロニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、及び1,4-ベンゾキサジニル基が挙げられる。

40

単環含有6-又は5-員環W環系が好ましく、フェニル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリ

50

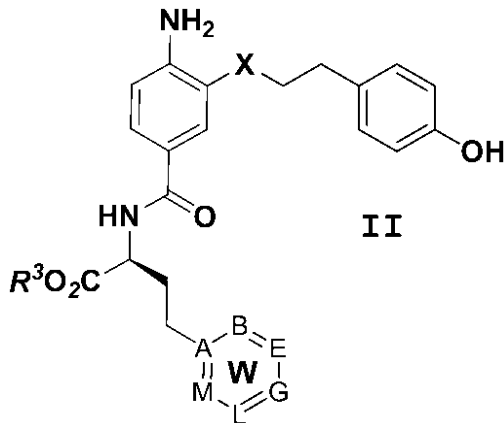
ミジニル基、ピリダジニル基、イミダジニル基、フラニル基、チオフェニル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-又は1,3,4-オキサジアゾリル基及びイソチアゾリル基が挙げられる。フェニル基、ピリジル基、ピラジリル基、ピリミジニル基、イミダジニル基及びフラニル基がより好ましく、現在フェニルが特に好ましい。

R^3 は、 C_1 - C_6 ヒドロカルビル基である。好ましくは、 R^3 は、4~6個の炭素原子を含有するかさ高いヒドロカルビル基、例えばtert-ブチル(t-Bu)基、ネオペンチル基又はシクロペンチル基又はシクロヘキシル基である。 R^3 は、より好ましくはtert-ブチル基である。

上記の選択に従って、式Iの好ましい一化合物は、下記式IIの化合物である

【0024】

【化6】



10

20

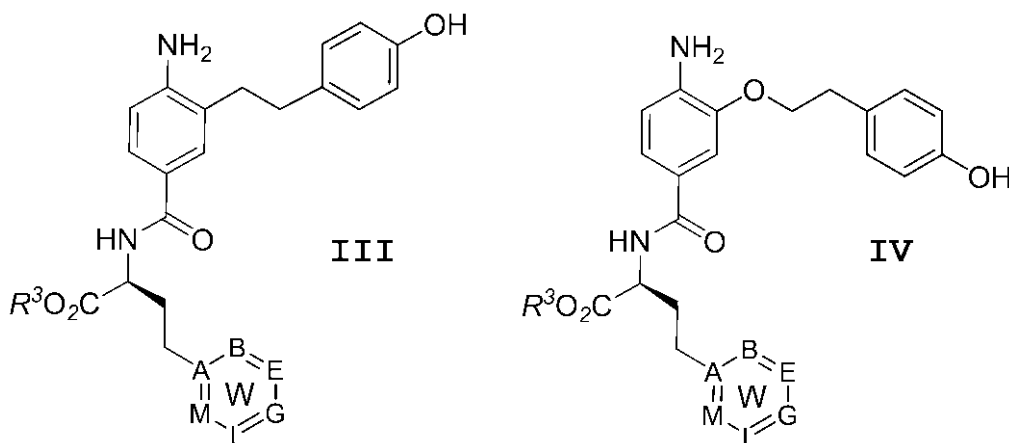
【0025】

(式中、A、B、E、G、L及びMは、炭素(C)又は窒素(N)であり、窒素は3個以下である)。上で述べたように、Wがフェニル基であるようにA、B、E、G、L及びMの全てが炭素であることが好ましい。式IIの化合物において、X及び R^3 は以前に定義した通りであり、 R^3 は、好ましくは、4~6個の炭素原子を含有するかさ高いヒドロカルビル基である。

式IIの特に好ましい化合物は、下記式III及び式IVの化合物である。

【0026】

【化7】



30

40

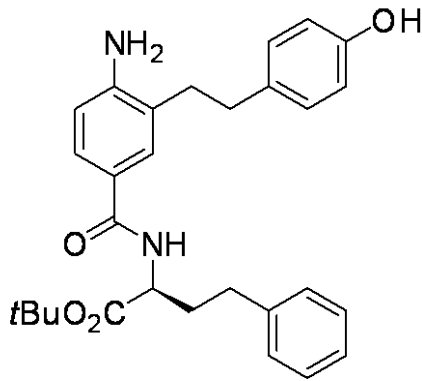
【0027】

式III及び式IVの化合物において、A、B、E、G、L及びMは、炭素(C)又は窒素(N)であり、窒素は2個以下であり、 R^3 は以前に定義した通りである。

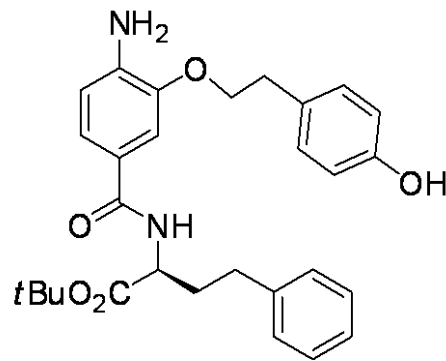
ネオセブチン-3及びネオセブチン-4は、それぞれ、式III及び式IVの特に好ましい化合物である。

【0028】

【化8】



ネオセプチン-3



ネオセプチン-4

10

【0029】

医薬組成物及び方法

企図された式Iの化合物、ネオセプチンは、また、薬剤(医薬組成物)の製造に使用し得る。そのように用いられる場合、企図された式Iの化合物は、医薬的に許容され得る希釈剤(又は担体)に溶解又は分散したTLR4アゴニスト有効な量で存在する。

20

このような組成物の一使用は、ワクチン用のアジュバントとしてである。このように、ワクチン接種を必要としている哺乳類に有効な量の免疫原と有効な量のアジュバントを投与する改良されたワクチン接種方法が企図される。ここで、改良は、アジュバントとして式Iの化合物又はその医薬的に許容され得る塩を用いることを含んでいる。

例えば、本明細書の他に例示される実験では、ネオセプチン-3は、筋肉内経路により免疫原としてオボアルブミンと同時に注入される場合にLPSと同じか又はより大きな効力のより持続性の免疫応答を惹起した強い生体内アジュバント又はTLR4アゴニストとして作用する。更に、投与ができる最大量で、ネオセプチン-3は、アジュバントとして用いられる場合にLPS投与の特徴である顕性の毒性を示さなかった。従って、企図された式Iの化合物は、細胞のTLR4受容体と結合するとともにその細胞によって応答の引き金になるTLR4受容体

30

でアゴニストとして作用し、そのことにより、アジュバントとしてLPSを用いることからの毒性結果を含まずに、LPSの作用を模倣する。

企図された組成物は、また、典型的には、生体外分析のように医薬使用を意図しない組成物中に存在し得るものと比較して集団的に医薬的に(又は生理的に)許容され得る希釈剤又は担体と呼ばれる医薬的に許容され得る塩、緩衝剤及び同様の賦形剤を含有する。

【0030】

本発明の化合物は、それ自体で、又は医薬的に許容され得る塩として用いるために供給され得る。企図された式Iの化合物、アニリンは、弱塩基である。親アニリニウムイオンは、報告されたpKa値4.6を有する。カルボキシル基は、また、好ましくはエステル化される分子で存在するが、塩として存在し得る。

40

企図された化合物に有効な例示的塩としては、以下のもの：硫酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ブチル酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩(palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニル-プロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、メシル酸塩及びウンデカン酸塩が挙げられるが、これらに限定されない

50

。カルボキシレート基の塩としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、アンモニウム、及び多くの置換アンモニウム塩が挙げられる。

読み手には、Berge, J. Pharm. Sci. 1977 68(1):1-19に医薬化合物により医薬的に許容され得る塩を形成する一般に用いられる医薬的に許容され得る酸及び塩基のリストが指示されている。

【0031】

場合によっては、塩は、また、本発明の化合物の単離、精製又は分割における補助として使用し得る。このような使用において、用いられる酸及び調製される塩は、医薬的に許容され得る必要はない。

以下のデータから分かるように、企図された化合物は、生体内及び生体外分析実験においてマイクロモル量で活性である。生体外分析のような分析において用いられる場合、企図された化合物は、分析すべき細胞を接触させるために約10 μ M ~ 約100 μ Mの濃度を与えるのに十分な量で組成物中に存在する。

企図された医薬組成物は、生理的に(医薬的に)許容され得る担体に溶解又は分散した有効な量の式Iの化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含有する。いくつかの実施態様において、アジュバント有効な(TLR4アゴニスト有効な)量が使われる。このような組成物を細胞培養物のような生体外哺乳類細胞に投与して、その細胞に接触させ得る、か又は必要としている生きた宿主哺乳類のような生体内で細胞を接触させ得る。

ワクチンアジュバントとして用いられる場合、式Iの化合物は、好ましくは選ばれた免疫原と一緒に投与される。双方の成分は、好ましくは単一組成物と一緒に存在する。しかしながら、2つの成分は別個に投与された組成物に存在することができ、その別個の組成物は約1 ~ 約2時間間隔で投与され得る。2つの別個の組成物が投与される場合、できる限り時間内に一緒に終わるように投与されることが好ましい。

式Iの化合物を、例示として、約250mg/kgの対象動物1キログラム当たりのアジュバントの質量で生体内に投与した。通常、ここで企図される式Iの化合物は、受容動物の体表面積(bsa)の平方メートル当たりの質量で生体内に非経口的に投与される。成体では、この量は、典型的には約1 ~ 約20mg/m² bsa、小児ではその約1/2の量である。

【0032】

企図された組成物は、典型的には、1ヵ月以内に複数回、例えば毎日又は毎週、それを必要としている被検者に生体内で投与され、数ヵ月から数年にわたって投与され得る。通常、企図された組成物は、治療の過程にわたって複数回投与される。

企図された医薬組成物は、経口的に(口から)又は非経口的に投与することができ、所望されるように慣用の非毒性の医薬的に許容され得る担体、アジュバント、及び賦形剤を含有する製剤が好ましい。本明細書で用いられる用語非経口には、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射(最も好ましい)、胸骨内注射、又は注入技術が含まれる。薬剤の製剤化は、例えば、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania; 1975やLieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980に述べられている。

企図された医薬組成物は、好ましくは非経口投与に適している。従って、医薬組成物は、好ましくは、投与される場合液体形態であり、最も好ましくは、液体は水性液体であるが、後述される他の液体も企図され、現在最も好ましい組成物は注射用製剤である。

従って、注射用製剤、例えば、滅菌注射用水溶液又は油性溶液又は懸濁液は、適切な分散剤又は湿潤剤及び沈殿防止剤を用いて既知の技術に従って製剤化され得る。滅菌注射用製剤は、また、非経口的に許容され得る非毒性希釈剤或いは溶媒、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液としてであり得る。許容され得る賦形剤及び溶媒の中では、水、リンゲル液、及び生理食塩水、リン酸緩衝食塩水が使われ得る。

【0033】

他の液体医薬組成物としては、例えば、非経口投与に適している溶液が挙げられる。非経口投与に適している液体組成物の例は、水、エタノール、又はプロピレングリコールを含む溶媒中の式Iの化合物の水溶液又は式Iの化合物の滅菌溶液である。いくつかの態様に

10

20

30

40

50

において、企図された式Iの化合物は、使用前に注射用塩化ナトリウムのような適切な液体媒体に溶解される乾燥粉末として供給される。

更に、溶媒又は懸濁媒体として滅菌不揮発性油も慣用的に使われる。このために合成モノ-もしくはジ-グリセリドを含める任意の無菌不揮発性油を使い得る。更に、オレイン酸のような脂肪酸は注射用組成物に見られる。ジメチルアセトアミド、イオン界面活性剤及び非イオン界面活性剤が含まれる界面活性剤、ポリエチレングリコールが使用し得る。上述したもののような溶媒と湿潤剤の混合物も有用である。滅菌溶液は、活性成分を望ましい溶媒系に溶解し、次に得られた溶液をメンブランフィルターに通過させて、溶解させることにより、或いは滅菌化合物を予め滅菌した溶媒に滅菌条件下で溶解することにより、調製され得る。

10

経口投与用の固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤を含めることができる。固体剤形の企図された式Iの化合物(ネオセプチン)の量は、前述したように、血清又は血漿中に約10mM~約100mM、好ましくは約1nM~約50nMの濃度を与えるのに充分な量である。固体剤形もまた、1週間の間に複数回投与され得る。

【0034】

このような固体剤形において、本発明の化合物は、普通、指示された投与経路に適切な1つ以上のアジュバントと組み合わせられる。経口的に投与される場合には、化合物は、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、リン酸や硫酸のナトリウム塩やカルシウム塩、ゼラチン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、及び/又はポリビニルアルコールと混合され、次に便利な投与のために打錠又は封入される。このようなカプセル剤又は錠剤は、活性化化合物をヒドロキシプロピルメチルセルロースに分散したもので供給することができるように徐放性製剤を含有し得る。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合、剤形は、緩衝剤、例えばクエン酸ナトリウム、炭酸又は重炭酸マグネシウム又はカルシウムも含み得る。錠剤及び丸剤は、更に、腸溶コーティング剤と調製され得る。

20

治療を必要としている及び式Iの化合物を含有する医薬組成物が投与される(被検者)哺乳類は、霊長類、例えばヒト、類人猿、例えばチンパンジー又はゴリラ、サル、例えばカニクイザル又はマカク、実験動物、例えばラット、マウス又はウサギ、コンパニオンアニマル、例えばイヌ、ネコ、ウマ、又は食用動物、例えば乳牛又は食用牛、ヒツジ、ラム、ブタ、ヤギ、ラマ等であり得る。

30

生体外分析が企図される場合、細胞や組織のような分析すべき試料が使用し得る。これらの生体外組成物は、典型的には、周知のように、行われる分析によっては、pH 4.0~8.5、好ましくはpH約7.2~7.4のような望ましいpH値に緩衝される、水、塩化ナトリウム、塩化カリウム、及び1つ以上の緩衝塩、例えば酢酸塩やリン酸塩、Hepes等、金属イオンキレート剤、例えばEDTAを含有する。医薬組成物は、単位剤形であることが好ましい。このような剤形において、組成物は、適切な量の活性化化合物を含有する単位投与量に分割される。単位剤形は包装製剤であることができ、パッケージは分離した量の製剤を、例えば、バイアル又はアンプルに含有する。

他の好ましい実施態様において、企図された式Iの化合物は、ワクチンとして1つ以上の免疫原材料と共にアジュバントとして投与される。オボアルブミンをC57BL/6Jマウスのワクチン接種における免疫原として用いたこのような一組成物を本明細書に例示する。

40

【0035】

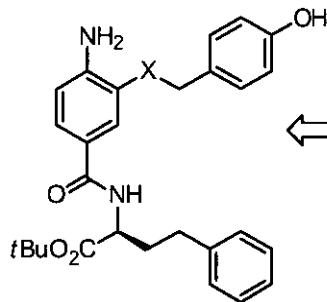
結果

化合物1(ネオセプチン-1)及び関連した化合物がシグナル伝達する機序は、各TLR又は下流のシグナル伝達分子をエンコードしている遺伝子の無効化生殖細胞系突然変異又はノックアウトをもったマウス由来のマクロファージを用いてTLR4であることが確認された。

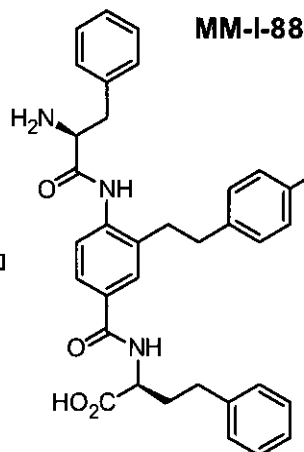
【0036】

【化9】

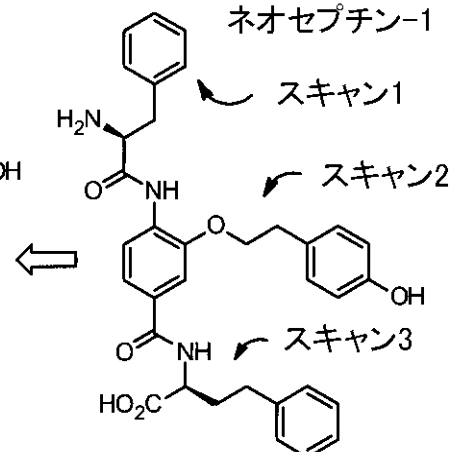
ネオセプチン-3及び4

X = CH₂, OCH₂

TLR4 依存性



TLR4 依存性



TLR4 依存性

10

【0037】

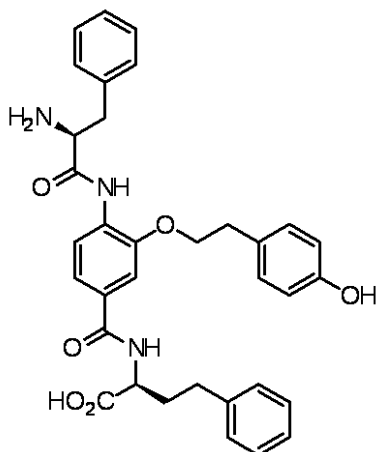
最初のスクリーニングから入手可能なSARデータの代表的な活性は中心のチロシン側鎖置換基でのみ見られ、密接に関連したフェニル、4-クロロフェニル、ナフチル、4-メトキシフェニル、及びインドリル誘導体混合物は不活性であった。同様に、2つの活性混合物はホモフェニルアラニン又はカルボン酸末端にメチオニン側鎖を含有し、フェニル-、4-クロロフェニル-、4-メトキシフェニル-、ナフチル-アラニン、チロシン、トリプトファン、ロイシン、バリン、イソロイシン、アラニン、グリシン、アスパラギン、リシン、セリン、トレオニン、アスパルテート、ヒスチジン、及びAbuを含める他のすべての18残基は不活性であった。

20

これらの2つの系列において、アミン末端もまた明確に定義された構造依存性を示し、空間的に適切に配置された疎水性芳香族置換基を含有するその化合物だけが活性を示した。最初のスクリーニングリード、下記のネオセプチン-1の活性を約850個の化合物の調製によって最適化し、構造の2つの末端部分を徹底的に調べた。

【0038】

【化10】



ネオセプチン-1

30

40

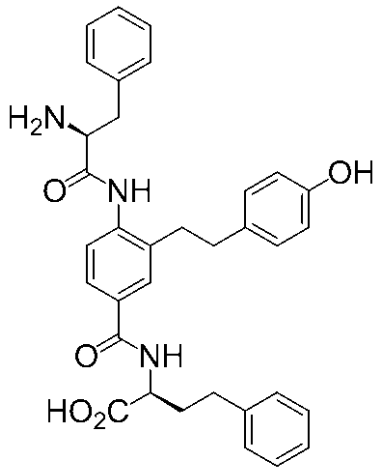
【0039】

ネオセプチン-1(80個の化合物)の中心領域を探索する際に、TLR4アゴニスト効力の著しい増強を下記の化合物MM-1-88によって発見し、ネオセプチン-1(たった一つの酸素原子の除去)の単一原子変化により効力増加が示された。

【0040】

50

【化11】



MM-I-88

10

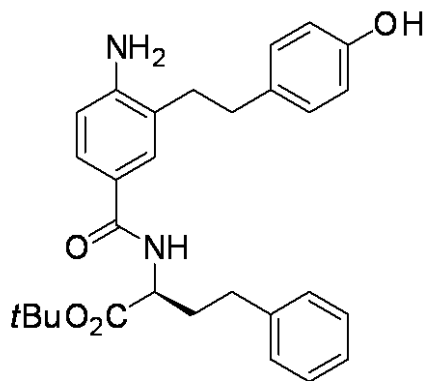
【0041】

分子のこの領域に対する他のほとんど全ての変化によって、活性が完全に消失した。更なる最適化によって、構造変性が更に単純化され、2個が更に有効なTLR4依存性アゴニスト(ネオセプチン-3及びネオセプチン-4と名付けられた)であることがわかり、LPSの効力にはほとんど一致した。

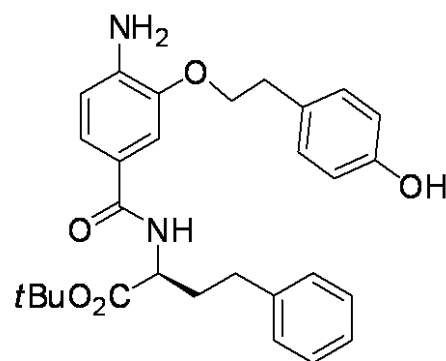
20

【0042】

【化12】



ネオセプチン-3



ネオセプチン-4

30

【0043】

このより有効な系列(約100個の化合物)の系統的な探索は、いずれの化合物に対しても小さな変化さえ活性を完全に破壊させることを明らかにした。研究の鍵となる要素には、ネオセプチン-3及びネオセプチン-4のTLR4アゴニスト活性が非常に密接に関連した多くの構造(今日まで>100)の中でユニークである精巧なSARの所見、ネオセプチン-3の構造を作成する成分の各々が活性に必要とされること、及び双方が明確な用量応答曲線(EC_{50} 15~25 μ M)を示すことが含まれる。

40

更に、系列において構造的に密接に関連した類縁体はネオセプチン-3のアンタゴニストとして作用し(結合するがTLR4を活性化しない)、C末端フェニル基についてネオセプチン-3のアジド置換によって光親和性架橋試薬として役立つ活性アゴニストが得られた。

Bruce Beutler教授の研究室(テキサス大学テキサス大学南西医療センター、ダラス、テキサス州)において独自に利用可能なTLR又はその下流のシグナル伝達分子をエンコードしている遺伝子の各々の生殖細胞系遺伝子欠失又はノックアウトをもったマウス由来のマク

50

ロファージを使用して、ネオセプチン-3によって誘導されたTNF- α 産生は、TLR4、MD-2、MyD88、Trif、TRAM、MAL、IRAK4、及びIKBKに依存性である、LPSとほとんど同一であると確認された。ネオセプチン-3は、更に、NF- κ B、P38 MAPK、JNK、及びErkシグナル伝達経路を活性化することが示されている。しかしながら、LPSと異なり、ネオセプチン-3はCD14から独立している。(a) mutagenetix.utsouthwestern.edu.; (b) Arnold et al., (2012) ENU-induced phenovariance in mice: Inferences from 587 mutations. BMC Res. Notes. 5, 577-0500-5-577を参照のこと。

【 0 0 4 4 】

LPS(リポ多糖、エンドトキシン)及びMPLA(モノホスホリル脂質A)のように、ネオセプチン-3のTLR4アゴニスト活性は、アンタゴニストエリトランによって阻止され、これらが活性化したMD-2/TLR4複合体においてMD-2の同じ疎水性ポケットに結合することを示している。この予想と一致して、ネオセプチン-3のMD-2への直接結合が等温滴定型熱量測定(figure x)によって見られ、MPLA自体よりわずかに良好な親和性を示している。

ネオセプチン-3及びLPSの活性を更に識別すると(図2)、ネオセプチン-3がI型インターフェロン応答を非常に効果的に刺激し、結果としてINF- γ (INF- α でなく)が放出され、アジュバントとしての使用に潜在的な利点を表している。

ネオセプチン-3は、筋肉内経路によってオポアルブミンと同時に注入された場合にLPS以上の効力の持続性免疫応答を惹起する強い生体内アジュバントとして振る舞う(図3)。更に、投与ができる最大量で、ネオセプチン-3は、LPS投与の特徴である顕性毒性を示さない。このような低分子が免疫応答を活性化するために且つそのように機序的に特異的で明確であるようにするためにこのような精巧な構造選択性を示すことができることは注目値する。{(a) Vogel Clin. Infect. Dis. 30 (Suppl 3):S266-S270 (2000); (b) Guy, Nat. Rev. Microbiol. 5:505-517 (2007); (c) Johnson, Curr. Top. Med. Chem. 8:64-79 (2008); (d) Persing et al., Trends Microbiol. 10:S32-S37 (2002)及び用いられた手順に対してその中の引用を参照のこと。]

ネオセプチン-3とミョウバン、唯一の米国認可のワクチン接種アジュバントとのアジュバント活性の更なる比較を図9に示す。ネオセプチン-3は、ミョウバンよりも生体内で非常に強い免疫応答を刺激する。

【 0 0 4 5 】

マウス腹腔マクロファージアゴニスト分析

試薬:

ブリューワチオグリコレート培地、4%

4(質量/容積)%のブリューワチオグリコレート培地粉末(BBL Microbiology Systems、カッキースヴィル、メリーランド)を37°Cに予熱された蒸留水に添加する。この溶液をオートクレーブにかけて、滅菌し、遮光して貯蔵する。

【 0 0 4 6 】

PEC回収溶液

Hepes緩衝生理食塩水(Gibco、Invitrogen、カールスバッド、カリフォルニア)

5(容積/容積)%の加熱不活性化したウシ胎児血清(Atlanta Biologicals、ローレンスビル、ジョージア)

200IU/mLのペニシリン(Gibco)

200mg/mLのストレプトマイシン(Gibco)

【 0 0 4 7 】

PEC培地

ダルベッコ改変イーグル培地(Mediatech社、ハーンドン、バージニア)

5(容積/容積)%の加熱不活性化したウシ胎児血清

200IU/mLのペニシリン

200mg/mLのストレプトマイシン

【 0 0 4 8 】

MTT溶液

5mgのMTT(Sigma)/mL滅菌のPBS

DMSO

【 0 0 4 9 】

マウスTNF ELISA Ready-SET-Go!(登録商標)(eBioscience:88-7324-76)

洗浄バッファ: 1X PBS、0.05%ツイーン-20

停止液: 2N H₂SO₄

96ウェルプレート(Costar Costar 9018又はNUNC Maxisorp(#44-2404))

96ウェルELISAプレートリーダー

脱イオン水

【 0 0 5 0 】

腹腔滲出細胞(PEC)(腹腔マクロファージ)単離

PEC単離の3~4日前に、ブリューワチオグリコレート培地で充填した3mLの注射器を用いて、マウス腹腔内に25-ゲージニードルによって1.5~2mLで注入する。

単離直前に、マウスをイソフルオラン蒸気(2~5容積/容積%、2% O₂)下で麻酔する。

滅菌PBSで充填した5mLの注射器を用いて、18-ゲージニードルによって洗浄でPECを回収する。得られるとすぐに、滲出物を15mLの円錐管中の5mLのPEC回収溶液に添加し、氷上に保存する。

滲出物を含有する管を卓上遠心分離機の1200rpmで3分間遠心分離し、上清を1~4mLのPEC培地と取り替える。沈降した細胞をピペット操作で再浮遊させ、細胞羅列のために10μLアリコートを用いる。

各セル試料の濃度を、PEC培地を用いて1×10⁶細胞/mLに調整し、100μLの各試料(1×10⁵細胞)を組織培養処理した96ウェル平底プレートに添加し、プレート当たり2つのカラム(11及び12)は空いている。プレートを加湿インキュベータ内の37 /5%CO₂で少なくとも1時間インキュベートして、細胞をプレートに付着させ、その間に、125-03溶液を調製する。

【 0 0 5 1 】

化合物スクリーン

96ウェルプレート中のPECをプレインキュベートした後、非接着性PECを残留培地と共に捨て、分析される50μMの化合物を細胞に添加する。プレートは、更に4時間インキュベートする。

調整上清を他の96ウェルプレートに集め、TNF ELISA 分析のために保持する。細胞を100μL/ウェルの1:4のMTT溶液:PEC培地液(MTT最終濃度1mg/mL)と取り替える。PECプレートを37 /5%CO₂で一晩(約18時間)インキュベートする。上清を除去し、100μLのDMSOを各ウェルに添加する。プレートを10分間振盪し、570nmで読み取る。この値を用いて、化合物の細胞毒性を測定する。

【 0 0 5 2 】

TNF ELISA

ELISAプレートをコーティングバッファ中の100μL/ウェルの捕捉抗体で被覆する。プレートを密封し、4で一晩(約18時間)インキュベートする。

ウェルを吸引し、300μL/ウェルの洗浄バッファで4回洗浄する。吸収紙上にプレートをプロットして、残留バッファを除去する。

1部の5×濃縮分析希釈液を4部の脱イオン水で希釈する。200μL/ウェルの1×分析希釈液でウェルを阻止する。室温で1時間又は4で一晩(約18時間)インキュベートする。

吸引し、洗浄バッファで2回洗浄する。

1×分析希釈液を用いて、最高標準の2倍連続希釈を行って、合計8点: 1000、500、250、125、62.5、31.25、15.625、0pg/mlの標準曲線を作成する。適切なウェルに100μL/ウェルの最高標準濃度を添加する。ウェルに65μL/ウェル分析希釈液プラス35μL試料を添加する。プレートを密封し、室温で2時間[又は4で一晩(約18時間)]インキュベートする。

吸引/洗浄バッファで4回洗浄する。

1×分析希釈液で希釈した100μL/ウェルの検出抗体を添加する。プレートを密封し、室

10

20

30

40

50

温で1時間インキュベートする。

吸引/洗浄。合計4回の洗浄を繰り返す。

1×分析希釈液で希釈した100 μL/ウェルのアビジン-HRPを添加する。プレートを密封し、室温で30分間インキュベートする。

吸引し、洗浄する。合計5回の洗浄を繰り返す。

各ウェルに100 μL/ウェルの基質溶液を添加する。プレートを室温で2～3分間インキュベートする。

50 μL/ウェルの停止液を添加し、プレートを450nmで読み取る。

【 0 0 5 3 】

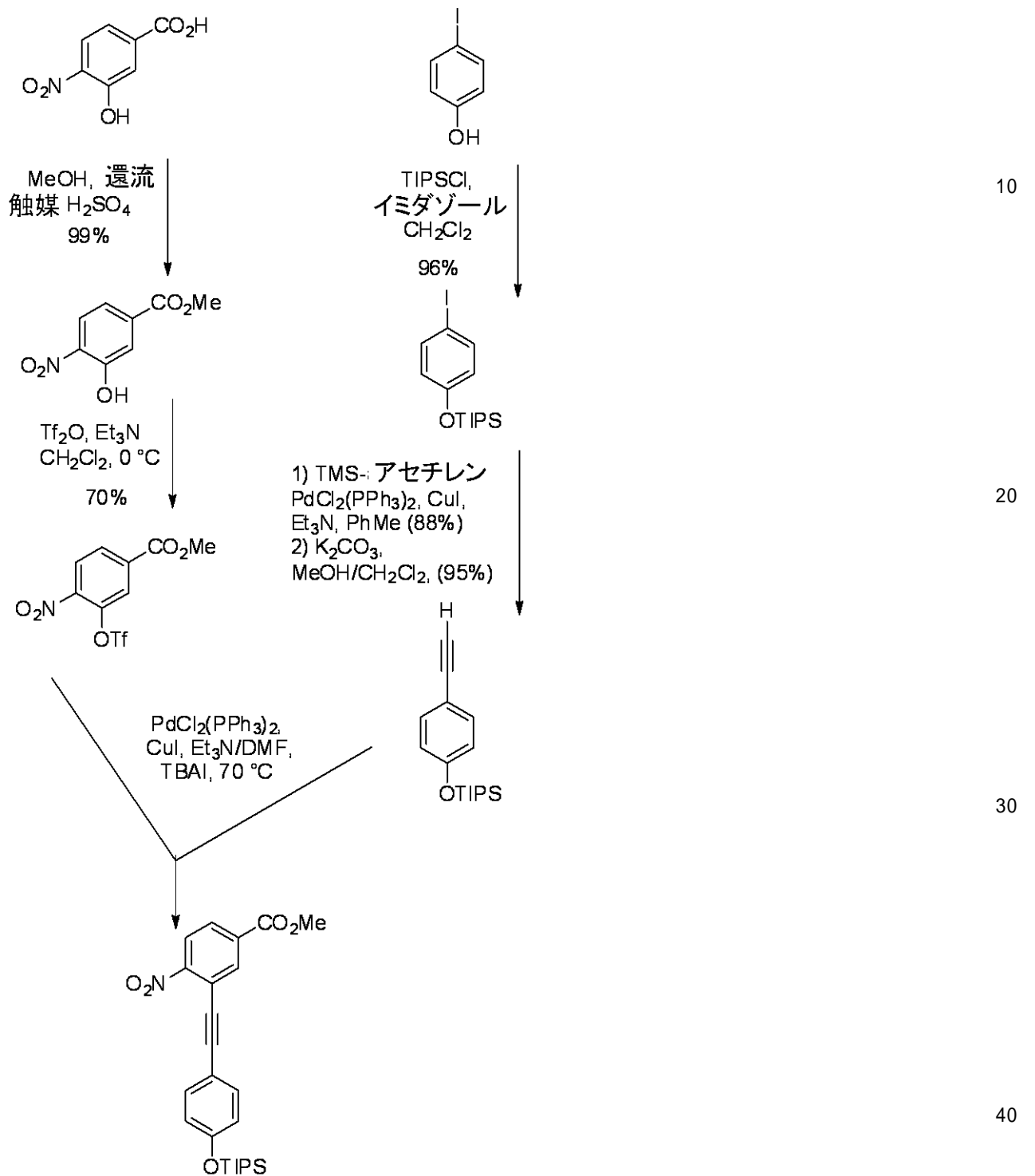
化合物調製

標準有機化学手順を用いて企図された式Iの化合物、ネオセプチン分子を容易に調製し得る。ネオセプチン-3の説明的合成を下記スキーム1A及び1Bにおいて図式的に示す。

【 0 0 5 4 】

【化 1 3】

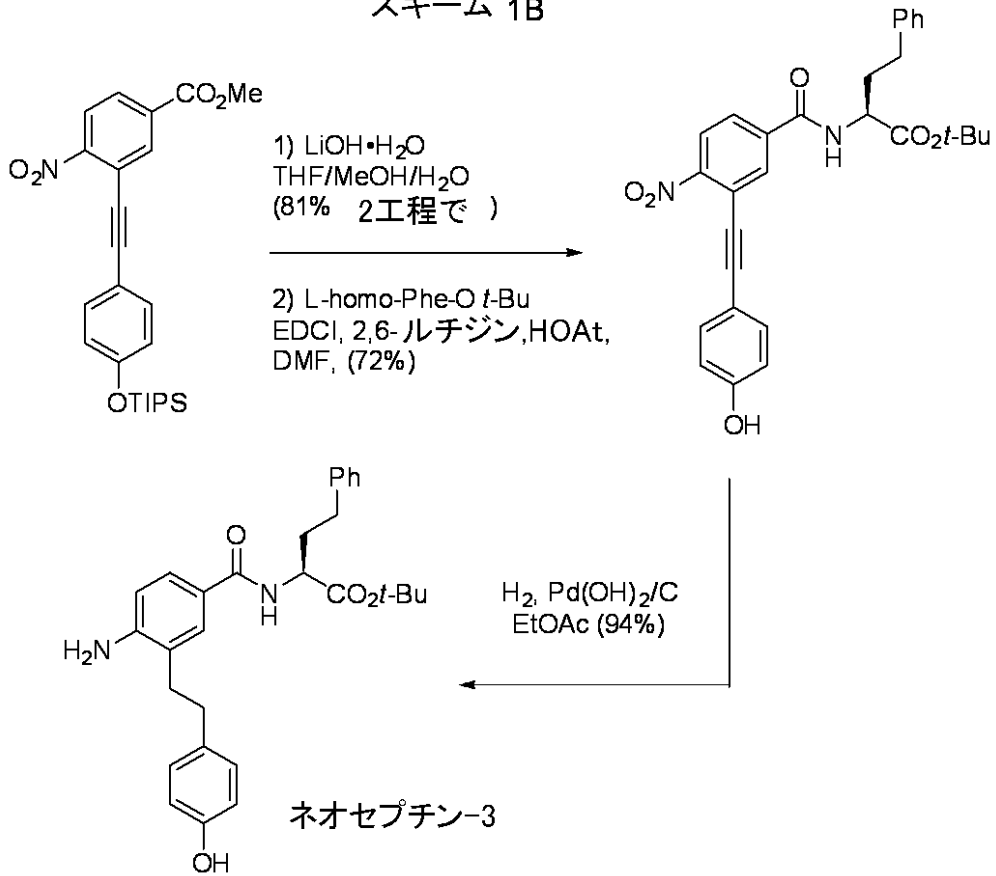
スキーム 1A



【 0 0 5 5 】

【化14】

スキーム 1B



10

20

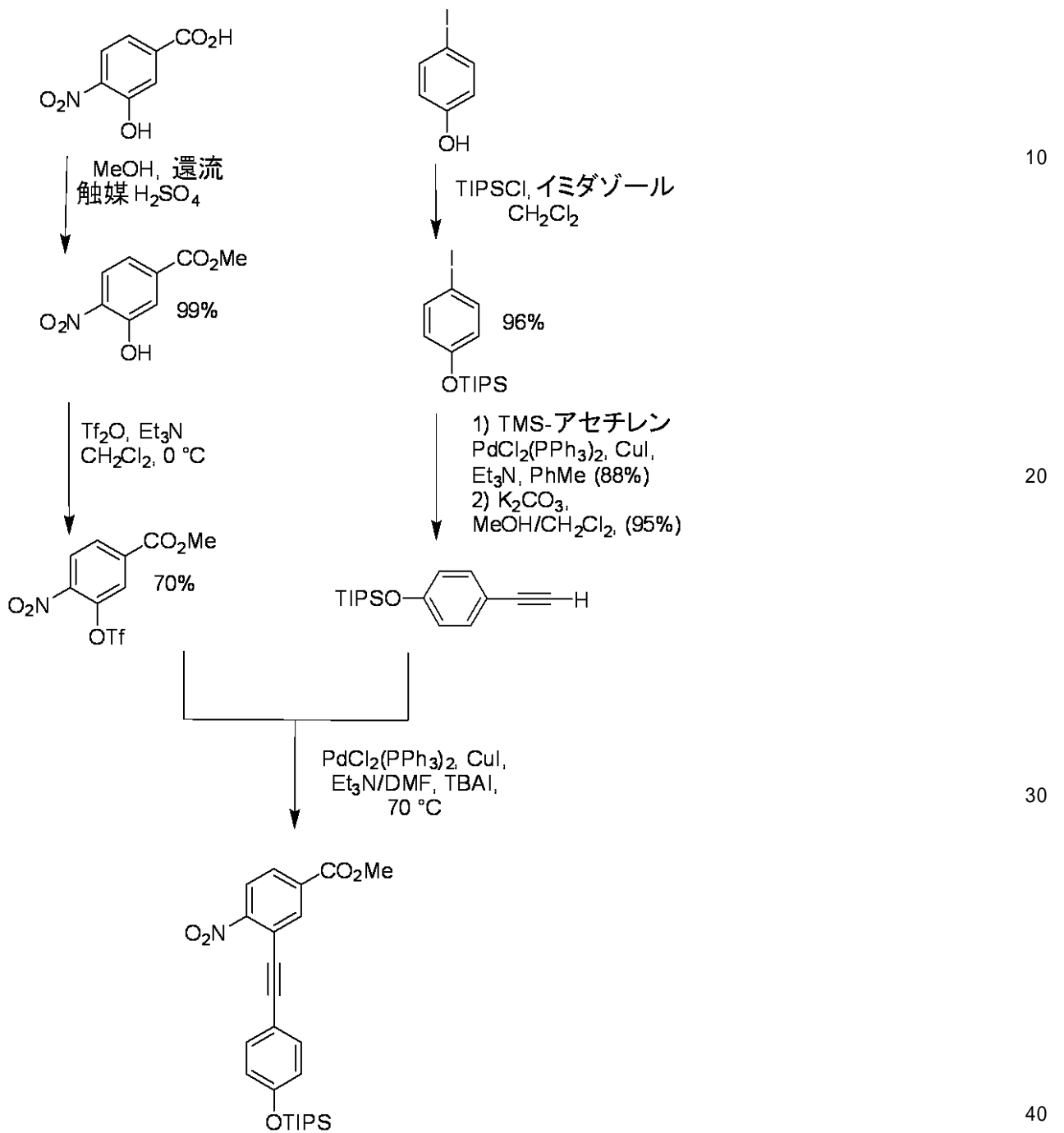
【0056】

別の合成を下記スキーム2A及び2Bに示す。

【0057】

【化15】

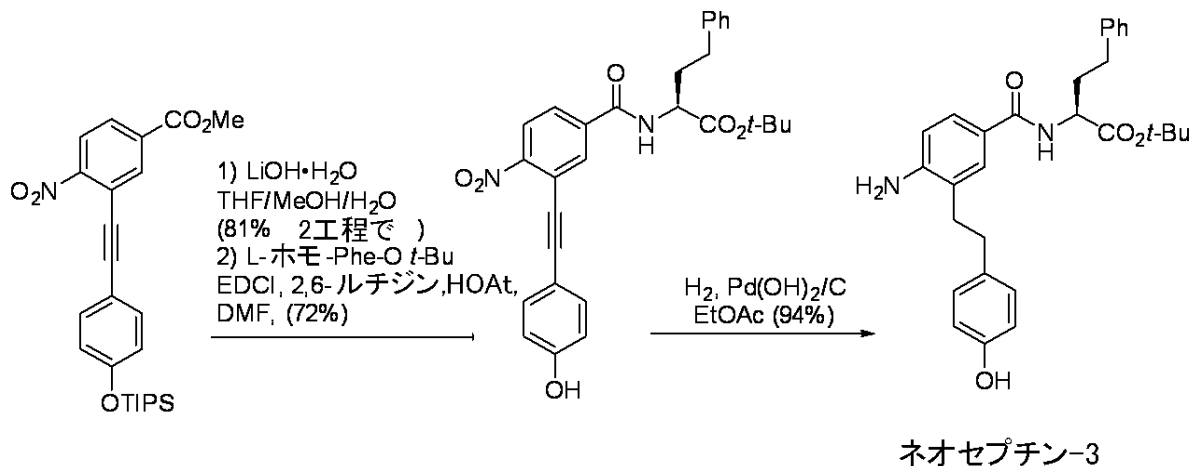
スキーム 2A



【0058】

【化16】

スキーム 2B



10

【0059】

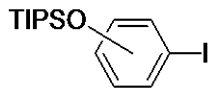
材料及び方法

TIPSフェノールエーテルの調製のための一般手順

【0060】

20

【化17】



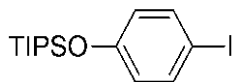
【0061】

ヨードフェノール(11.4mmol)を無水CH₂Cl₂(50mL)に溶解した。その混合液にイミダゾール(12.0mmol、1.05当量)を添加し、続いてTIPSCI(11.4mmol、1.00当量)を滴下した。16時間後、濁った反応混合物を500mLの分液ロートへ移し、NH₄Cl飽和液(25mL)及びH₂O(25mL)で洗浄した。水相をCH₂Cl₂(25mL)で2回抽出し、合わせた抽出液をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、ヘキサン~10% EtOAc/ヘキサン)処理して、4.12g(96%)のシリルエーテルを得た。

30

【0062】

【化18】



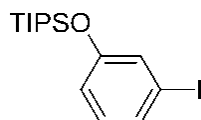
【0063】

(MM-1-58) 4-ヨードフェノール(2.50g、11.4mmol)、CH₂Cl₂(50mL)、イミダゾール(815mg、12.0mmol、1.05当量)及びTIPSCI(2.50mL、11.4mmol、1.00当量)を一般手順に従って合わせた。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、ヘキサン~10% EtOAc/ヘキサン)処理して、4.12g(96%)のシリルエーテルを得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.50 (dd, J = 8.9, 0.7 Hz, 2H), 6.67 (dd, J = 8.9, 0.7 Hz, 2H), 1.36 - 1.16 (m, 3H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 18H).

40

【0064】

【化19】



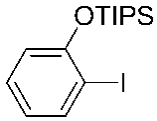
【0065】

50

(MM-1-234) 3-ヨードフェノール(500mg、2.27mmol)、 CH_2Cl_2 (10mL)、イミダゾール(16mg、2.39mmol、1.05当量)及びTIPSCI(510 μL 、2.27mmol、1.00当量)を一般手順に従って合わせた。フラッシュクロマトグラフィ(SiO_2 、ヘキサン~10% EtOAc/ヘキサン)処理して、710mg(83%)のシリルエーテルを得た。

【0066】

【化20】



10

【0067】

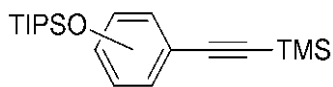
(MM-1-235) 2-ヨードフェノール(500mg、2.27mmol)、 CH_2Cl_2 (10mL)、イミダゾール(16mg、2.39mmol、1.05当量)及びTIPSCI(510 μL 、2.27mmol、1.00当量)を一般手順に従って合わせた。フラッシュクロマトグラフィ(SiO_2 、ヘキサン~10% EtOAc/ヘキサン)処理して、632mg(74%)のシリルエーテルを得た。

【0068】

TMS-アセチレンとの菌頭クロスカップリングのための一般手順

【0069】

【化21】



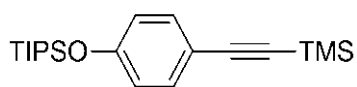
20

【0070】

TIPSOヨードライド(2.66mmol)を無水トルエン(12mL)に溶解した。 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.133mmol、5mol%)及びCuI(0.266mmol、10mol%)を一度に添加し、続いて新たに蒸留した Et_3N (2.92mmol、1.1当量)を添加した。15分間攪拌した後、トリメチルシリルアセチレン(2.92mmol、1.1当量)を滴下し、添加の終了時に反応混合液が濃緑色に変わった。室温で12時間後、溶媒を真空中で除去した。得られた暗色油状物(SiO_2 、0~4% EtOAc/ヘキサン)をフラッシュクロマトグラフィ処理して、クロスカップリングアルキンを得た。

【0071】

【化22】



30

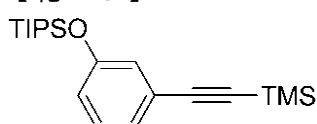
【0072】

(MM-1-68) 化合物MM-1-58(1.00g、2.66mmol)、トルエン(12mL)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (94mg、0.133mmol、5mol%)、CuI(56mg、0.266mmol、10mol%)、 Et_3N (0.41mL、2.92mmol、1.1当量)及びトリメチルシリルアセチレン(0.42mL、2.92mmol、1.1当量)を一般手順に従って用いた。フラッシュクロマトグラフィ(SiO_2 、0~4% EtOAc/ヘキサン)処理して、0.809g(88%)のクロスカップリングアルキンを得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.38 - 7.31 (m, 2H), 6.83 - 6.77 (m, 2H), 1.30 - 1.18 (m, 3H), 1.10 (d, $J = 3.6$ Hz, 18H), 0.25 (s, 9H).

40

【0073】

【化23】



【0074】

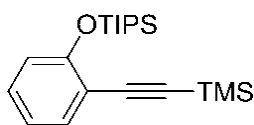
(MM-1-271) 化合物MM-1-234(1.00g、2.66mmol)、トルエン(12mL)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (93mg

50

、0.133mmol、5mol%)、CuI(51mg、0.266mmol、10mol%)、Et₃N(0.41mL、2.92mmol、1.1当量)及びトリメチルシリルアセチレン(0.42mL、2.92mmol、1.1当量)を一般手順に従って用いた。この反応混合液を濾過し、濃縮し、精製せずに次の工程で用いた。

【0075】

【化24】



【0076】

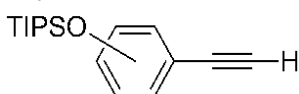
(MM-1-272) 化合物MM-1-235(1.00g、2.66mmol)、トルエン(12mL)、PdCl₂(PPh₃)₂(93mg、0.133mmol、5mol%)、CuI(51mg、0.266mmol、10mol%)、Et₃N(0.41mL、2.92mmol、1.1当量)及びトリメチルシリルアセチレン(0.42mL、2.92mmol、1.1当量)を一般手順に従って用いた。この反応混合物を濾過し、濃縮し、精製せずに次の工程で用いた。

【0077】

選択的TMS切断のための一般手順

【0078】

【化25】

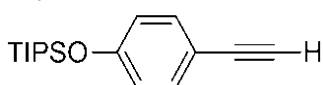


【0079】

TIPSO TMS-アルキン(2.00mmol)をMeOH(10mL)に懸濁させた。均一な混合物が得られるまで攪拌しながらCH₂Cl₂を添加した(約1~2mL)。K₂CO₃(2.22mmol、1.10当量)を添加した。この混合物を室温で3時間攪拌し、その後この反応物がTLC(ヘキサン溶離剤)によって完了していることが見られた。この混合物をCH₂Cl₂(30mL)で希釈し、H₂O(20mL)で洗浄した。水相をCH₂Cl₂(3×10mL)で抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥して、傾瀉し、真空中で濃縮して、最終アルキンを得、これを精製せずに用いた。

【0080】

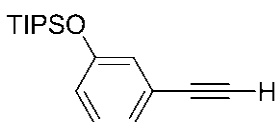
【化26】



(MM-1-70) TMS-アルキンMM-1-68(700mg、2.02mmol)、MeOH(10mL)、CH₂Cl₂、K₂CO₃(320mg、2.22mmol、1.10当量)を一般手順に従って合わせて、524mg(95%)の末端アルキンを得、これを精製せずに用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.99 (s, 1H), 1.24 (m, 3H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 18H).

【0081】

【化27】



【0082】

(MM-1-274) TMS-アルキンMM-1-271(920mg、2.66mmol)、MeOH(10mL)、CH₂Cl₂(~1mL)、K₂CO₃(370mg、2.68mmol、1.01当量)を一般手順に従って合わせて、474mg(65%)の末端アルキンを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.18 (td, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 7.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 1.27 (m, 3H), 1.11 (d, J = 7.3 Hz, 18H).

【0083】

10

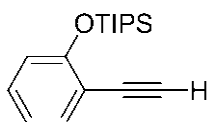
20

30

40

50

【化28】



【0084】

(MM-1-275) TMS-アルキンMM-1-272(920mg、2.66mmol)、MeOH(10mL)、CH₂Cl₂(~1mL)、K₂CO₃(370mg、2.68mmol、1.01当量)を一般手順に従って合わせて、243mg(33%)の末端アルキンを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.43 (dt, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 2H), 3.20 (s, 1H), 1.33 (m, 3H), 1.15 (d, J = 7.5 Hz, 18H).

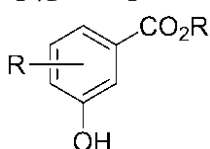
10

【0085】

安息香酸フィッシャーエステル化のための一般手順

【0086】

【化29】



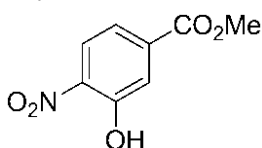
【0087】

3-ヒドロキシ安息香酸(8.00mmol)を還流冷却器と攪拌棒を取り付けた250mLの二つ口丸底フラスコ中のMeOH(60mL)に溶解した。濃H₂SO₄(約0.5mL)を添加し、この混合物を18時間攪拌還流した。室温に冷却した後、反応溶媒を1/5容積に真空中で濃縮し、EtOAc(50mL)で希釈し、NaHCO₃飽和液(30mL)で洗浄した。水相を1N HClでpH 2まで酸性にし、次にEtOAc(3×15mL)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、高真空中で濃縮して、メチルエステル(95~99%)を得た。精製が必要な場合、生成物をフラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、50% EtOAc/ヘキサン)に供した。[Boerger et al., Synlett, 11:1698-1702 (2008); Carrier et al., Synthesis, 20:3467-3477 (2006).]

20

【0088】

【化30】



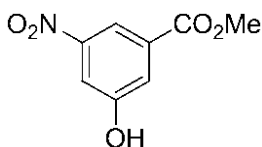
【0089】

(MM-1-40) フィッシャーエステル化のための一般手順を行った: 3-ヒドロキシ-4-ニトロ安息香酸(3.00g、16.4mmol)、MeOH(120mL)、及びH₂SO₄(約1.0 mL、濃縮)を使った。メチル3-ヒドロキシ-4-ニトロベンゾエート、3.2g(99%)を黄色固形物として得、これを精製せずに用いた。

30

【0090】

【化31】



【0091】

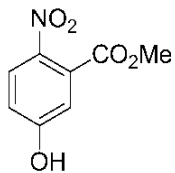
(MM-1-492) フィッシャーエステル化のための一般手順を行った: 3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸(1.50g、8.19mmol)、MeOH(60mL)、及びH₂SO₄(~0.5 mL、濃縮)を使った。メチル3-ヒドロキシ-5-ニトロベンゾエート、1.6g(99%)を黄色固形物として得、これを精製せずに用いた。

40

50

【 0 0 9 2 】

【 化 3 2 】



(MM-2-5) フィッシャーエステル化のための一般手順を行った: 5-ヒドロキシ-2-ニトロ安息香酸(1.5g 8.19mmol)、MeOH(60mL)、及びH₂SO₄(~0.5mL)を使った。メチル5-ヒドロキシ-2-ニトロベンゾエート、1.6g(99%)をオフホワイトの固形物として得、これを精製せずを用いた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 3.95 (s, 3H).

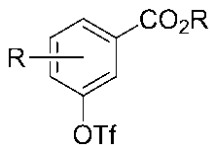
10

【 0 0 9 3 】

アリールトリフレート調製の一般手順

【 0 0 9 4 】

【 化 3 3 】



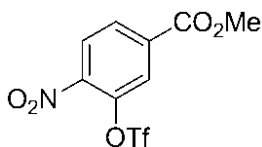
20

【 0 0 9 5 】

メチルオキシベンゾエート(8.00mmol)を無水CH₂Cl₂(40mL)に溶解し、N₂雰囲気下で0に冷却した。Et₃N(16.0mmol、3当量)を徐々に添加した。15分後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(8.80mmol、1.1当量)を滴下し、暗色反応媒体を得た。16時間後、反応混合物をNH₄Cl飽和液(30mL)及びH₂O(40mL)で洗浄した。水相をCH₂Cl₂(2×20mL)で抽出し、合わせた抽出液をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、10~20% EtOAc/ヘキサン)処理して、アリールトリフレートを得た。

【 0 0 9 6 】

【 化 3 4 】



30

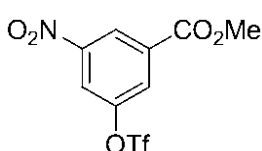
【 0 0 9 7 】

(MM-1-69) メチル3-ヒドロキシ-4-ニトロベンゾエート(1.50g、7.61mmol)、CH₂Cl₂(40mL)、Et₃N(2.21mL、15.2mmol、2.00当量)、Tf₂O(1.45mL、8.37mmol、1.1当量)を一般手順に従って使った。フラッシュカラムクロマトグラフィ(SiO₂、10~20% EtOAc/ヘキサン)処理して、1.98g(79%)のアリールトリフレートをけばだったオフホワイトの固形物として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.23 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 2H), 4.02 (s, 3H).

40

【 0 0 9 8 】

【 化 3 5 】



【 0 0 9 9 】

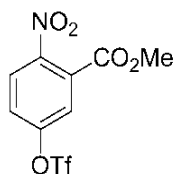
(MM-1-494) メチル3-ヒドロキシ-5-ニトロベンゾエート(1.50g、7.61mmol)、CH₂Cl₂(40mL)、Et₃N(2.20mL、15.2mmol、2.00当量)、Tf₂O(1.41mL、8.37mmol、1.10当量)を一般手

50

順に従って使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO_2 、10% EtOAc/ヘキサン)処理して、2.31g(92%)のアリールトリフレートを得た。

【0100】

【化36】



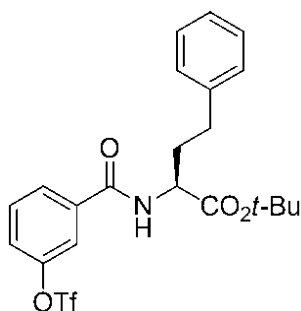
10

【0101】

(MM-2-6) メチル5-ヒドロキシ-2-ニトロベンゾエート(1.60g、8.12mmol)、 CH_2Cl_2 (40mL)、 Et_3N (2.26mL、16.2mmol、2.00当量)、 Tf_2O (1.50mL、8.93mmol、1.10当量)を一般手順に従って使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO_2 、ヘキサン 30% EtOAc/ヘキサン)処理して、2.39g(90%)のアリールトリフレートを粘稠な橙色の油状物として得た。

【0102】

【化37】



20

【0103】

(MM-1-452) フェノールMRS-3-35(412mg、1.16mmol)、 CH_2Cl_2 (40mL)、 Et_3N (0.325mL、2.32mmol、2.00当量)、 Tf_2O (0.215mL、1.28mmol、1.10当量)を一般手順に従って使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO_2 、20% EtOAc/ヘキサン)処理して、118mg(21%)のアリールトリフレートを粘稠な琥珀色の油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.15 - 6.97 (m, 7H), 6.86 (ddd, $J = 8.4, 2.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.54 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.62 (td, $J = 7.1, 5.2$ Hz, 1H), 2.67 - 2.44 (m, 2H), 2.25 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.90 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

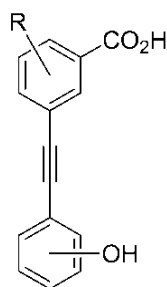
30

【0104】

第2の菌頭クロスカップリング及び加水分解のための一般手順

【0105】

【化38】



40

【0106】

100mLの二つ口丸底フラスコにトリフレート(7.29mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.73mmol、10mol%)、 CuI (2.18mmol、30mol%)、及びTBAI(21.8mmol、3.00当量)を充填した。試薬を5:1のDMF/ Et_3N (30mL/6mL)に懸濁させ、この反応混合物を70 に予熱した油浴に浸した。アリー

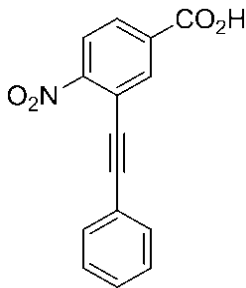
50

ルアルキン(14.6mmol、2.00当量)を激しく攪拌した反応混合物に滴下した。3時間後、この混合物を室温に冷却し、1:1のEtOAc/ヘキサン(各60mL)で希釈し、NH₄Cl飽和液/H₂O(各2×25mL)で洗浄した。水相を1:1の混合物(3×30mL)で抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。得られた暗色油状物を4:1:1のTHF/MeOH/H₂O(それぞれ20mL/5mL/5mL)に溶解した。LiOH・H₂O(31.0mmol、4.25当量)を添加し、懸濁液を室温で一晩攪拌した。16時間後、この反応混合物を0℃に冷却し、沈殿が見られるまで2N HCl(約8~10mL)を添加した。この混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、水相がpH約2になるまで更にHCl水溶液で洗浄した。水相をEtOAc(2×30mL)で抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、50:50:0.5のEtOAc:ヘキサン:AcOH)処理して、クロスカップリングカルボン酸を得た。

10

【0107】

【化39】



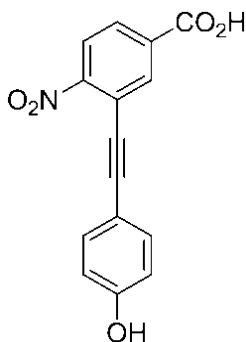
20

【0108】

(MM-1-52/457) トリプレートMM-1-69(100mg、0.304mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(21mg、0.030mmol、10mol%)、CuI(17mg、0.091mmol、30mol%)、TBAI(337mg、0.911mmol、3.00当量)及びフェニルアセチレンを一般手順に従って合わせた。この段階でフラッシュクロマトグラフィ処理して、52mg(60%)のクロスカップリング生成物を得た。LiOH・H₂O(28mg、0.668mmol、4.00当量)加水分解して、44mg(99%)の示されたクロスカップリングカルボン酸を得た。¹H NMR (メチルエステル, 300 MHz, CDCl₃) 8.34 (s, 1H), 8.12 - 8.01 (m, 2H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 3H), 3.98 (s, 3H).

【0109】

【化40】



30

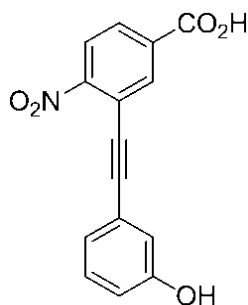
【0110】

(MM-2-3) トリプレートMM-1-69(2.40g、7.29mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(510mg、0.73mmol、10mol%)、CuI(415mg、2.18mmol、30mol%)、TBAI(8.06g、21.8mmol、3.00当量)、アルキンMM-1-70(4.00g、14.6mmol、2.00当量)及びLiOH・H₂O(1.30g、31.0mmol、4.25当量)を一般手順に従って合わせた。フラッシュクロマトグラフィ(50:50:0.5のEtOAc:ヘキサン:AcOH)処理して、1.69g(81%)の示されたクロスカップリングカルボン酸を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.19 (s, 1H).

40

【0111】

【化41】



【0112】

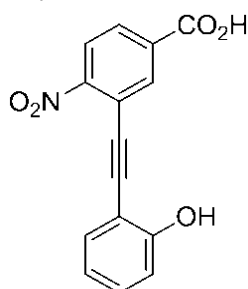
10

(MM-1-276/278) トリプレートMM-1-69(176mg、0.534mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(38mg、0.053mmol、10mol%)、TBAI(590mg、1.60mmol、3.00当量)及びアルキンMM-1-274(220mg、0.800mmol、1.50当量)を一般手順に従って合わせた。この段階でフラッシュクロマトグラフィ処理して、117mg(48%)を得た。LiOH・H₂O(43mg、1.03mmol、4.25当量)を加水分解工程で使って、112mg(99%)の示されたカルボン酸を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.1, 2.5, 1.4 Hz, 1H).

【0113】

【化42】

20



【0114】

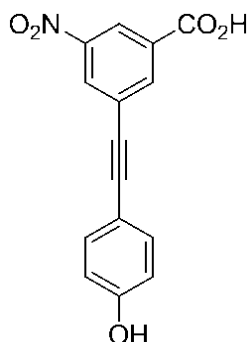
(MM-1-277/279) トリプレートXMM-1-69(176mg、0.534mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(38mg、0.053mmol、10mol%)、TBAI(590mg、1.60mmol、3.00当量)及びアルキンMM-1-275(220mg、0.800mmol、1.50当量)を一般手順に従って合わせた。この段階でフラッシュクロマトグラフィ処理して、50mg(31%)を得た。LiOH・H₂O(28mg、1.03mmol、4.00当量)を加水分解工程で使って、48mg(99%)の示されたカルボン酸を得た。¹H NMR (メチルエステル, 400 MHz, CDCl₃) 8.39 (dd, J = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 8.10 (ddd, J = 8.8, 3.6, 1.9 Hz, 1H), 7.46 (dq, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 8.3, 3.3 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 8.2, 3.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

30

【0115】

【化43】

40



【0116】

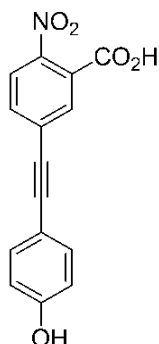
(MM-1-495/496) トリプレートMM-1-494(1.20g、3.64mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(256mg、0.3

50

6mmol、10mol%)、CuI(208mg、1.09mmol、30mol%)、TBAI(4.00g、10.9mmol、3.00当量)、アルキンMM-1-70(2.00g、7.3mmol、2.00当量)及びLiOH・H₂O(381mg、9.08mmol、2.50当量)を一般手順に従って合わせた。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、50:50:1のEtOAc:ヘキサン:AcOH)処理して、365mg(57%)の示されたクロスカップリングカルボン酸を得た。

【0117】

【化44】



10

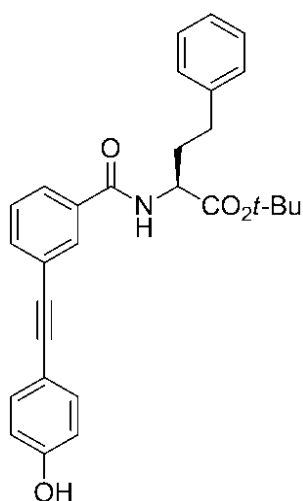
【0118】

(MM-2-9/11) トリフレートMM-2-6(1.20g、3.64mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(256mg、0.36mmol、10mol%)、CuI(208mg、1.09mmol、30mol%)、TBAI(4.00g、10.9mmol、3.00当量)、アルキンMM-1-70(2.00g、7.3mmol、2.00当量)を一般手順に従って合わせた。この段階でフラッシュクロマトグラフィ処理して、788mg(48%)のクロスカップリング生成物を得た。LiOH・H₂O(251mg、6.00mmol、4.00当量、679mgの出発メチルエステルに基づく)加水分解し、フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、50:50:1のEtOAc:ヘキサン:AcOH)処理して、133mg(31%)の示されたクロスカップリングカルボン酸を得た。¹H NMR (メチルエステル, 500 MHz, CDCl₃) 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.34 - 1.23 (m, 3H), 1.12 (d, J = 7.4 Hz, 18H).

20

【0119】

【化45】



30

【0120】

(MM-1-454) トリフレートMM-1-452(99mg、0.203mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(15mg、0.020mmol、10mol%)、CuI(8mg、0.040mmol、20mol%)、TBAI(225mg、0.609mmol、3.00当量)、アルキンMM-1-70(111mg、0.406mmol、2.00当量)を一般手順に従って合わせた。この段階でフラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、20% EtOAc/ヘキサン)処理して、88mg(71%)のクロスカップリング生成物を得た。シリルエーテル切断(TBAF、1M/THF、1.0mL、1.00mmol、6.9当量)及びフラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、30% EtOAc/ヘキサン)処理して、14mg(22%)の示されたクロスカップリング遊離フェノールを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.80

50

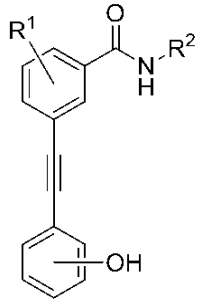
(t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.62 (dt, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 5H), 7.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.81 (td, $J = 7.0, 4.9$ Hz, 1H), 2.83 - 2.66 (m, 2H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.14 (ddd, $J = 13.9, 9.9, 6.7$ Hz, 1H), 1.13 (s, 9H).

【0121】

酸とのアミンカップリングのための一般手順

【0122】

【化46】



10

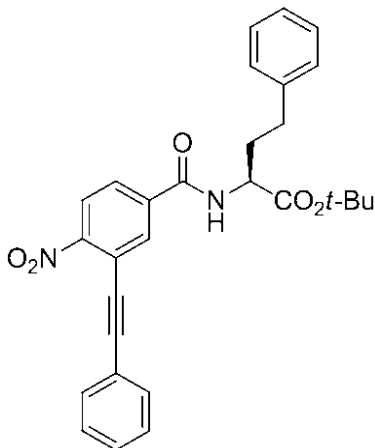
【0123】

カルボン酸(1.00mmol)、アミン(1.00mmol、1当量)、及び1-ヒドロキシ-7-アザ-ベンゾトリアゾール(HOAt)(1.10mmol、1.1当量)を、攪拌棒を備えた20mLのシンチレーションバイアル中で合わせた。無水DMF(5mL)及び2,6-ルチジン(5.0mmol、5.0当量)を添加し、この混合物を試薬が完全に溶解するまで攪拌した。1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI・HCl)(1.05mmol、1.05当量)を添加し、この混合物を12~24時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc(30mL)で希釈し、0.1N HCl(2×25mL)及びNaCl飽和水溶液(25mL)で洗浄した。水相をEtOAc(2×10mL)で抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。精製した生成物をフラッシュクロマトグラフィによって分離した。

20

【0124】

【化47】



30

40

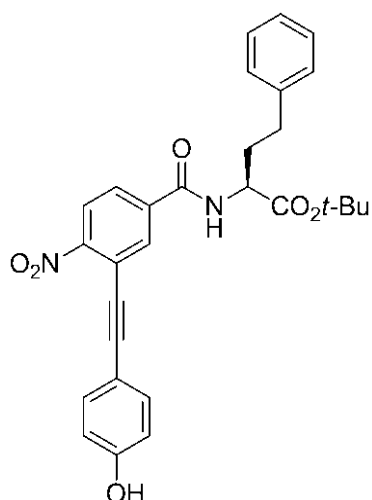
【0125】

(MM-1-458) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-1-5/457(44mg、0.165mmol)、HoPhe-OtBu(39mg、0.165mmol、1当量)、HOAt(25mg、0.181mmol、1.1当量)、2,6-ルチジン(95 μL、0.823mmol、5.0当量)及びEDCI・HCl(33mg、0.173mmol、1.05当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、10% EtOAc/ヘキサン)処理して、11.4mg(14%)のカップリング生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.71 - 8.66 (m, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 6.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.81 (ddd, $J = 7.6, 6.6, 5.1$ Hz, 1H), 2.84 - 2.62 (m, 2H), 2.32 (dddd, $J = 13.8, 10.3, 6.5, 5.1$ Hz, 1H), 2.13 (dddd, $J = 13.8, 12.3, 10.9, 6.0$ Hz, 1H), 1.53 (s, 9H).

50

【 0 1 2 6 】

【化 4 8】



10

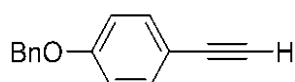
【 0 1 2 7 】

(MM-1-466) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-2-3 (320mg、1.13mmol、1.00当量)、HoPhe-OtBu(266mg、1.13mmol)、HOAt(170mg、1.24mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン(0.66mL、5.65mmol、5.00当量)及びEDCI・HCl(230mg、1.18mmol、1.05当量)を使った。フラッシュカラムクロマトグラフィ(SiO₂、ヘキサン 30% EtOAc/ヘキサン)処理して、555mg(98%)のアミド生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 3H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.80 (td, J = 7.0, 4.8 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.37 (dtd, J = 13.1, 8.1, 4.8 Hz, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.56 (s, 9H).

20

【 0 1 2 8 】

【化 4 9】



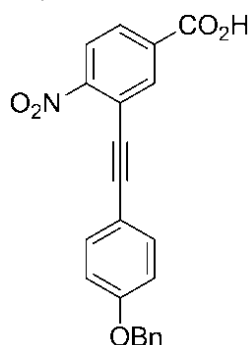
30

【 0 1 2 9 】

Frontier et al., J. Am. Chem. Soc., 130:1003-1011 (2008)に記載されている方法に従って、4-ベンジルオキシアセトフェノン(Fisherから市販されている)から1-(ベンジルオキシ)-4-エチニルベンゼンを調製した。

【 0 1 3 0 】

【化 5 0】



40

【 0 1 3 1 】

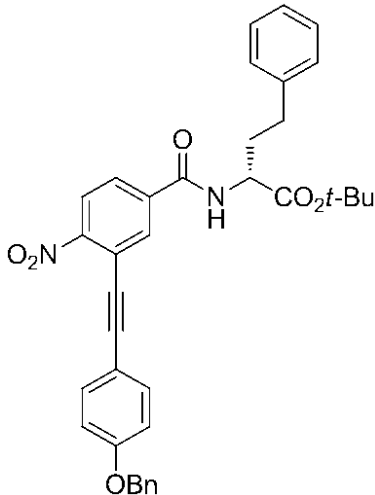
(MM-1-369/370) 第2の菌頭クロスカップリング及び加水分解(下記)のための一般手順に従ってトリプレートMM-1-69(2.77g、8.40mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(590mg、0.84mmol、10mol%), CuI(240mg、1.26mmol、15mol%), TBAI(9.3g、25.2mmol、3.00当量)、1-(ベンジルオ

50

キシ)-4-エチルベンゼン(3.5g、16.8mmol、2.00当量)及びLiOH・H₂O(0.46g、11.0mmol、4.00当量)を合わせた。フラッシュクロマトグラフィ(50:50:0.5のEtOAc:ヘキサン:AcOH)処理して、1.05g(33%)のクロスカップリングカルボン酸を得た。¹H NMR (MM-1-369, メチルエステル, 400 MHz, CDCl₃) 8.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 - 7.32 (m, 9 H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.99 (s, 3 H).

【 0 1 3 2 】

【化 5 1】

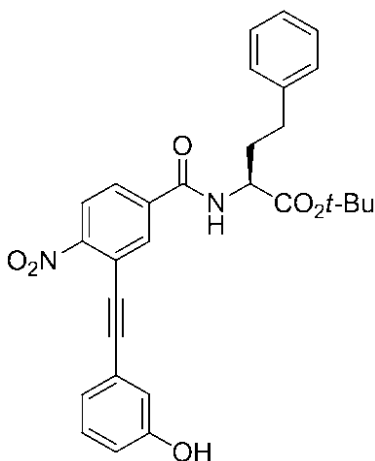


【 0 1 3 3 】

(MM-1-477) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-2-3 (71mg、0.191mmol、1.00当量)、D-HoPhe-OtBu(45mg、0.191mmol、1.00当量)、HOAt (30mg、0.210mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン(0.111mL、0.960mmol、5.00当量)及びEDCI・HCl (39mg、0.200mmol、1.05当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、10~30% EtOAc/ヘキサン)処理して、20mg(18%)の望ましいアミド生成物を得た。

【 0 1 3 4 】

【化 5 2】



【 0 1 3 5 】

(MM-1-281) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-1-276/278(73mg、0.258mmol、1.00当量)、HoPhe-OtBu(61mg、0.258mmol、1.00当量)、HOAt (39mg、0.284mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン(0.150mL、1.29mmol、5.00当量)及びEDCI・HCl (52mg、0.271mmol、1.05当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、50% EtOAc/ヘキサン)処理して、58mg(48%)のアミド生成物を得た。

【 0 1 3 6 】

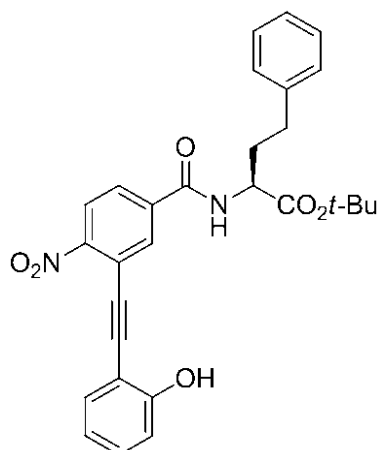
10

20

30

40

【化53】



10

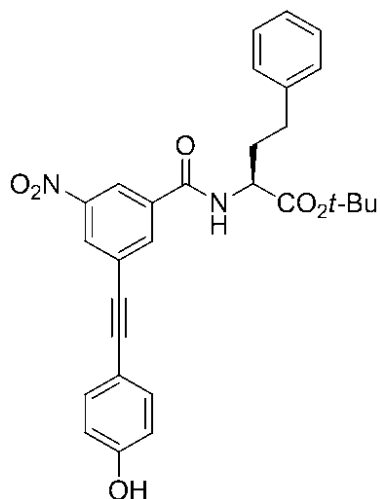
【0137】

(MM-1-282) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-1-277/279(48mg、0.169mmol、1.00当量)、HoPhe-OtBu(40mg、0.169mmol、1.00当量)、HOAt(25mg、0.186mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン(0.100mL、0.847mmol、5.00当量)及びEDCI・HCl(34mg、0.178mmol、1.05当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、50% EtOAc/ヘキサン)処理して、36mg(45%)のアミド生成物を得た。

【0138】

20

【化54】



30

【0139】

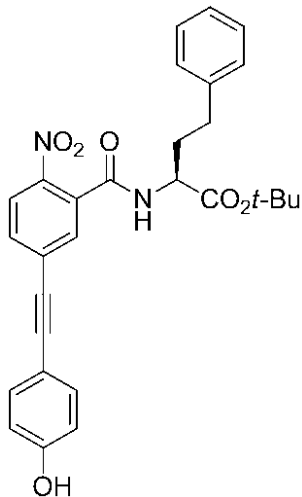
(MM-1-497) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-1-495/496(100mg、0.353mmol、1.00当量)、HoPhe-OtBu(83mg、0.353mmol、1.00当量)、HOAt(53mg、0.388mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン(0.205mL、1.77mmol、5.00当量)及びEDCI・HCl(71mg、0.371mmol、1.05当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、30~40% EtOAc/ヘキサン)処理して、88mg(50%)のアミド生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

40

8.37 (dt, J = 9.4, 2.0 Hz, 2H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 - 7.16 (m, 5H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.84 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.56 (s, 9H).

【0140】

【化55】



10

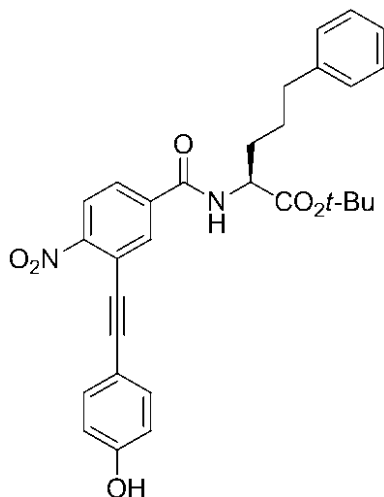
【0141】

(MM-2-12) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-2-9/11(100mg、0.353mmol、1.00当量)、HoPhe-OtBu(83mg、0.353mmol、1.00当量)、HOAt(53mg、0.388mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン(0.205mL、1.77mmol、5.00当量)及びEDCI・HCl(71mg、0.371mmol、1.05当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、30% EtOAc/ヘキサン)処理して、154mg(87%)のアミド生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 3H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.80 (ddd, J = 7.7, 6.4, 4.9 Hz, 1H), 2.88 - 2.67 (m, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.55 (s, 9H).

20

【0142】

【化56】



30

【0143】

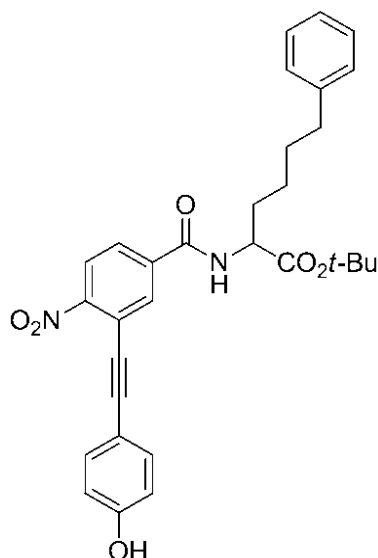
(MM-2-99) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: 攪拌棒を備えた1ドラムのシンチレーションバイアルにH-Nva(5-Ph)-OtBu(18mg、0.071mmol)を添加し、カルボン酸MM-2-3(20mg、0.071mmol、1.00当量)及びHOAt(11mg、0.077mmol、1.10当量)で充填した。試薬を無水DMF(0.35mL)及び2,6-ルチジン(0.041mL、0.35mmol、5.00当量)に溶解した。EDCI・HCl(14mg、0.074mmol、1.05当量)を一度に添加し、この反応混合物を一晩攪拌した。16時間後、この混合物をEtOAc(5mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)で2回洗浄した。水相をEtOAc(2×2.5mL)で抽出し、合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、40% EtOAc/ヘキサン)処理して、30mg(83%)のアミド生成物を得た。

40

【0144】

50

【化57】



10

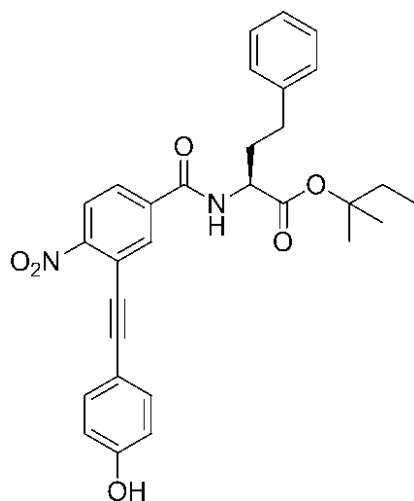
【0145】

(MM-2-83) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: 無水DMF(1.5mL)中のtert-ブチルエステル(75mg、0.285mmol)、カルボン酸MM-2-3(81mg、0.285mmol、1.00当量)、HOAt(43mg、0.313mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン(0.166mL、1.42mmol、5.00当量)及びEDCI・HCl(57mg、0.299mmol、1.05当量)。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、30% EtOAc/ヘキサン)処理して、45mg(30%)のラセミアミド生成物を得た。

20

【0146】

【化58】



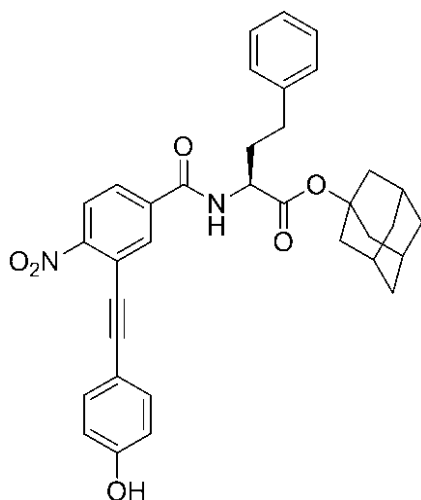
30

(MM-2-138) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-2-3(20 mg、0.071mmol、1.00当量)、tert-ペンチルエステル(20mg、0.071mmol、1.00当量)、HOAt(11mg、0.078mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン(0.040mL、0.353mmol、5.00当量)及びEDCI・HCl(14mg、0.074mmol、1.05当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、30% EtOAc/ヘキサン)処理して、15mg(42%)のアミド生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 3H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.85 - 4.76 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.37 (dd, J = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.53 (d, J = 2.5 Hz, 6H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

40

【0147】

【化59】



10

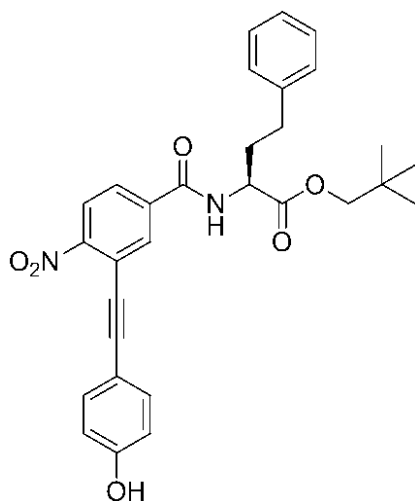
【0148】

(MM-2-128) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-2-3 (20mg、0.071mmol、1.00当量)、アダマンチルエステル(25mg、0.071mmol、1.00当量)、HO At (11mg、0.078mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン(0.040mL、0.353mmol、5.00当量)及びEDC I・HCl(14mg、0.074mmol、1.05当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、30% EtOAc/ヘキサン)処理して、32mg(78%)のアミド生成物を得た。

20

【0149】

【化60】



30

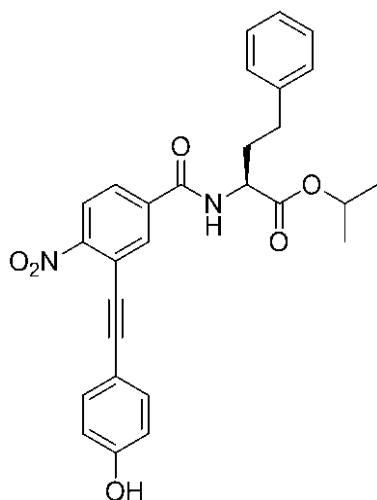
【0150】

(MM-2-127) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-2-3 (20mg、0.071mmol、1.00当量)、ネオペンチルエステル(20mg、0.071mmol、1.00当量)、HO At (11mg、0.078mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン(0.040mL、0.353mmol、5.00当量)及びEDC I・HCl(14mg、0.074mmol、1.05当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、40% EtOAc/ヘキサン)処理して、26mg(72%)のアミド生成物を得た。

40

【0151】

【化61】



10

【0152】

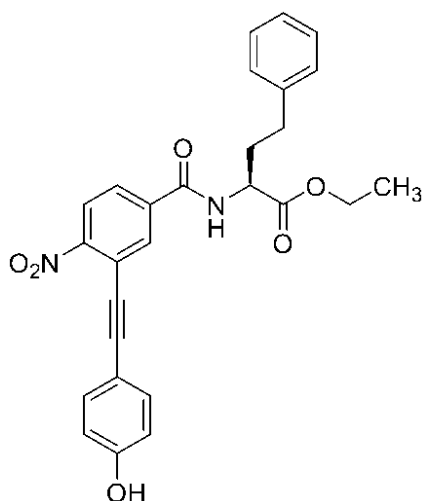
(MM-1-467) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-2-3 (10mg、0.036mmol、1.00当量)、イソプロピルエステル(8mg、0.036mmol、1.00当量)、HOAt (5.4mg、0.040mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン(0.020mL、0.180mmol、5.00当量)及びEDC I・HCl(7.2mg、0.038mmol、1.05当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂ 30% EtOAc/ヘキサン)処理して、17mg(97%)のアミド生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

20

8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.22 (q, J = 3.5 Hz, 3H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 6.33 - 6.24 (m, 1H), 5.15 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 4.85 (td, J = 7.7, 3.5 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 7.7, 6.5 Hz, 2H), 2.36 (qd, J = 8.7, 8.3, 4.8 Hz, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

【0153】

【化62】



30

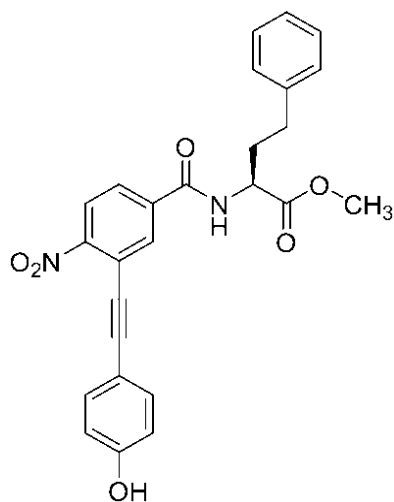
40

【0154】

(MM-1-438) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-2-3 (80 mg、0.282mmol、1.00当量)、エチルエステル(59mg、0.282mmol、1.00当量)、HOAt(42 mg、0.310mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン(0.165mL、1.41mmol、5.00当量)及びEDCI・HCl (57mg、0.297mmol、1.05当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、30% EtOAc/ヘキサン)処理して、16mg(12%)のアミド生成物を得た。

【0155】

【化63】



10

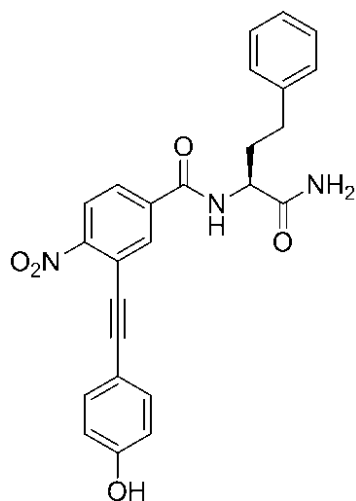
【0156】

(MM-1-437) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-2-3 (70mg、0.247mmol、1.00当量)、メチルエステル(48mg、0.247mmol、1.00当量)、HOAt(37mg、0.272mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン(0.144mL、1.24mmol、5.00当量)及びEDCI・HCl(50mg、0.259mmol、1.05当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、40% EtOAc/ヘキサン)処理して、19mg(17%)アミドの生成物を得た。

20

【0157】

【化64】



30

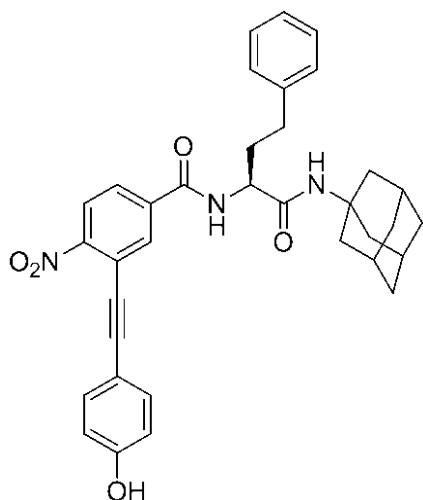
【0158】

(MM-2-94) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-2-3(33mg、0.116mmol、1.00当量)、カルボキサミド(25mg、0.116mmol、1.00当量)、HOAt(17mg、0.128mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン(0.068mL、0.582mmol、5.00当量)及びEDCI・HCl(23mg、0.122mmol、1.05当量)を使った。精製されていない反応生成物を還元工程で用いた。

40

【0159】

【化65】



10

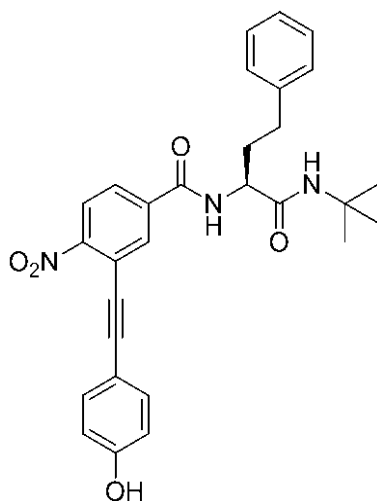
【0160】

(MM-2-121) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-2-3 (20mg、0.071mmol、1.00当量)、アダマンチルアミド(25mg、0.071mmol、1.00当量)、HOAt (11mg、0.078mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン(0.040mL、0.353mmol、5.00当量)及びEDCI・HCl(14mg、0.074mmol、1.05当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、40~50% EtOAc/ヘキサン)処理して、29mg(71%)アミドの生成物を得た。

20

【0161】

【化66】



30

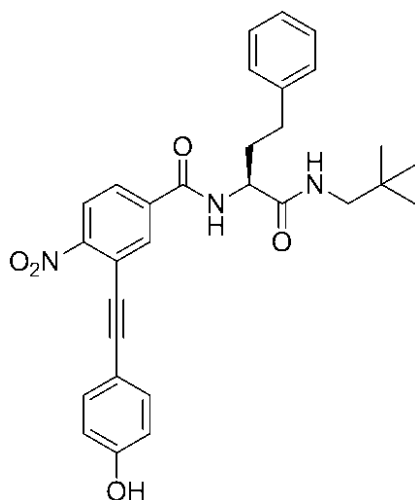
【0162】

(MM-2-93) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-2-3(21mg、0.074mmol、1.00当量)、t-ブチルアミド(20mg、0.074mmol、1.00当量)、HOAt(11mg、0.081mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン(0.043mL、0.353mmol、5.00当量)及びEDCI・HCl(15mg、0.078mmol、1.05当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、40% EtOAc/ヘキサン)処理して、31mg(84%)のアミド生成物を得た。

40

【0163】

【化67】



10

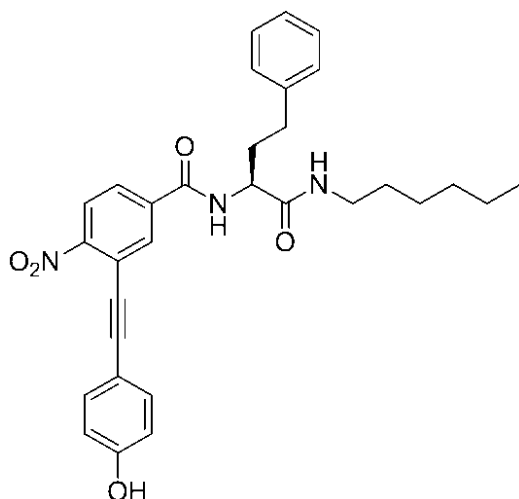
【0164】

(MM-2-120) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-2-3 (20 mg、0.071mmol、1.00当量)、ネオペンチルアミド (20mg、0.071mmol、1.00当量)、HOAt (11mg、0.078mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン (0.040mL、0.353mmol、5.00当量) 及びEDCI・HCl (14mg、0.074mmol、1.05当量) を使った。フラッシュクロマトグラフィ (SiO₂、40~50% EtOAc/ヘキサン) 処理して、28mg (78%) のアミド生成物を得た。

20

【0165】

【化68】



30

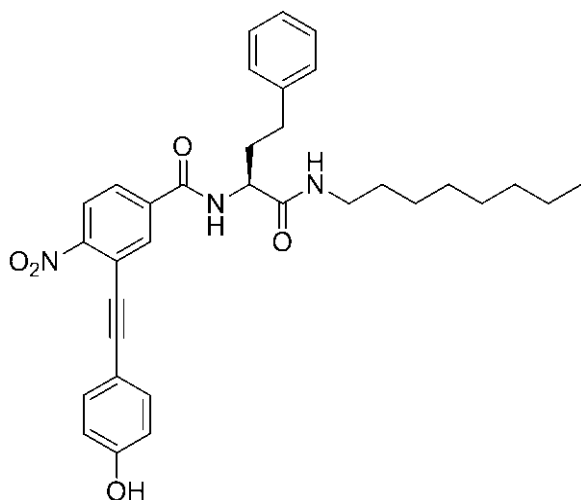
【0166】

(MM-2-119) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-2-3 (20mg、0.071mmol、1.00当量)、n-ヘキシルアミド (21mg、0.071mmol、1.00当量)、HOAt (11mg、0.078mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン (0.040mL、0.353mmol、5.00当量) 及びEDCI・HCl (14mg、0.074mmol、1.05当量) を使った。フラッシュクロマトグラフィ (SiO₂、40~50% EtOAc/ヘキサン) 処理して、13mg (35%) のアミド生成物を得た。

40

【0167】

【化69】



10

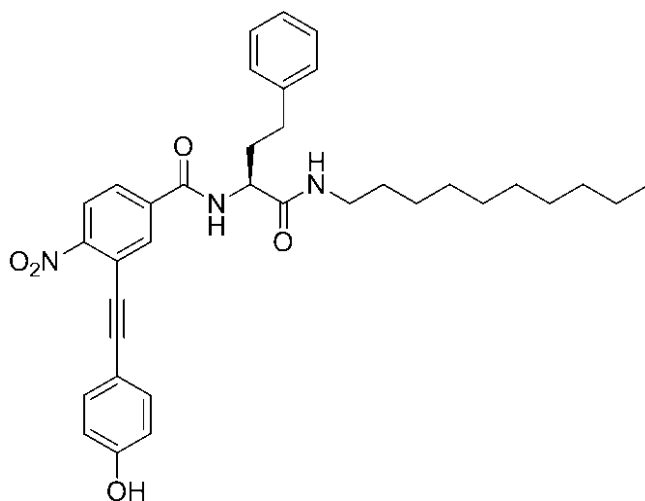
【0168】

(MM-2-155) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-2-3 (20mg, 0.071mmol, 1.00当量)、n-オクチルアミド(23mg, 0.071mmol, 1.00当量)、HOAt(1mg, 0.078mmol, 1.10当量)、2,6-ルチジン(0.040mL, 0.353mmol, 5.00当量)及びEDCI・HCl(14mg, 0.074mmol, 1.05当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、40% EtOAc/ヘキサン)処理して、22mg(56%)のアミド生成物を得た。

20

【0169】

【化70】



30

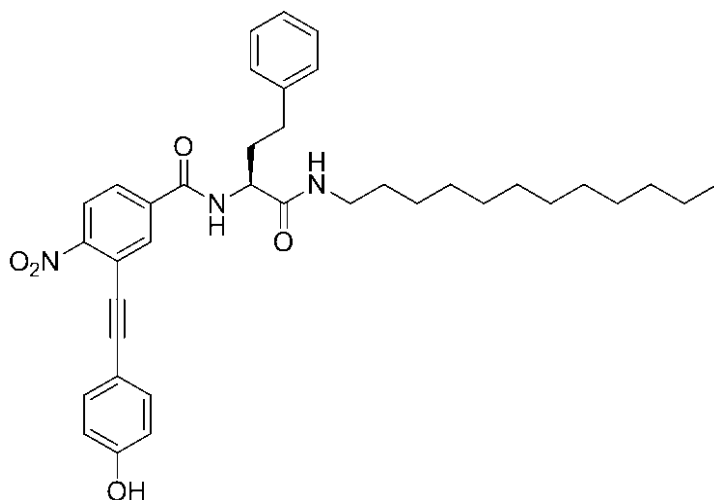
【0170】

(MM-2-156) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-2-3 (20mg, 0.071mmol, 1.00当量)、n-デシルアミド(25mg, 0.071mmol, 1.00当量)、HOAt(11mg, 0.078mmol, 1.10当量)、2,6-ルチジン(0.040mL, 0.353mmol, 5.00当量)及びEDCI・HCl(14mg, 0.074mmol, 1.05当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、40% EtOAc/ヘキサン)処理して、23mg(56%)のアミド生成物を得た。

40

【0171】

【化71】



10

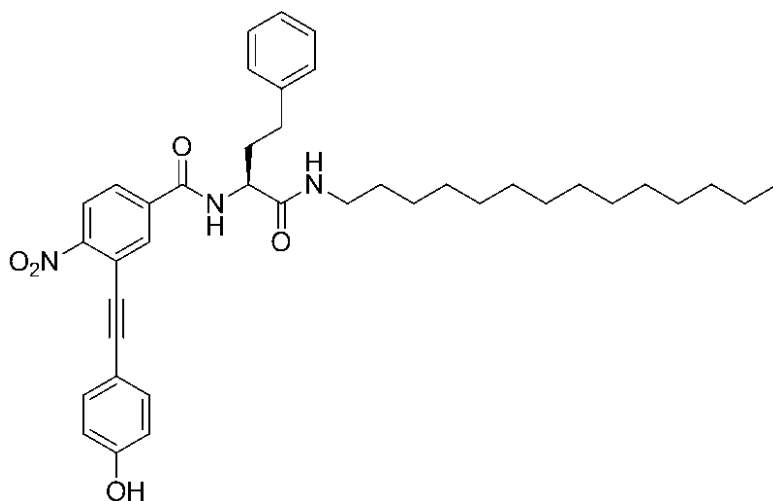
【0172】

(MM-2-157) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-2-3 (20mg、0.071mmol、1.00当量)、n-ドデシルアミド(27mg、0.071mmol、1.00当量)、HOAt(11mg、0.078mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン(0.040mL、0.353mmol、5.00当量)及びEDCI・HCl(14mg、0.074mmol、1.05当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、40% EtOAc/ヘキサン)処理して、23mg(53%)のアミド生成物を得た。

20

【0173】

【化72】



30

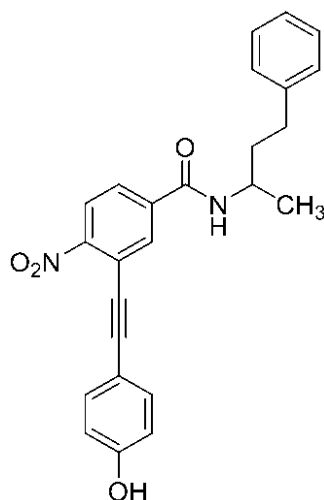
【0174】

(MM-2-158) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MM-2-3 (20mg、0.071mmol、1.00当量)、n-テトラデシルアミド(29mg、0.071mmol、1.00当量)、HOAt(11mg、0.078mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン(0.040mL、0.353mmol、5.00当量)及びEDCI・HCl(14mg、0.074mmol、1.05当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、40% EtOAc/ヘキサン)処理して、30mg(67%)のアミド生成物を得た。

40

【0175】

【化73】



10

【0176】

(MM-2-175) カルボン酸MM-2-3(10mg、0.035mmol、1.00当量)、*N*-メチル-3-フェニルプロピルアミンXX(5.3mg、0.035mmol、1.00当量)及びEt₃N(10 μL、0.071mmol、2.00当量)を1ドラム(10 mL)のシンチレーションバイアル中で合わせた。THF(200 μL)に続いて、3-(ジエトキシホスホリルオキシ)-1,2,3-ベンゾトリアジン-4(3H)-1(DEPBT、11.6mg、0.039mmol、1.10当量)を添加した。16時間後、この反応混合物をEtOAc(5mL)で希釈し、0.1N HCl(5mL)で洗淨した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、4% EtOAc/ヘキサン)処理して、8.5mg(58%)のアミド生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 3H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

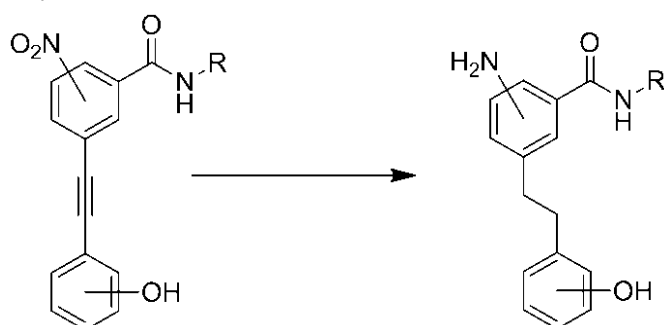
20

【0177】

ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順

【0178】

【化74】



30

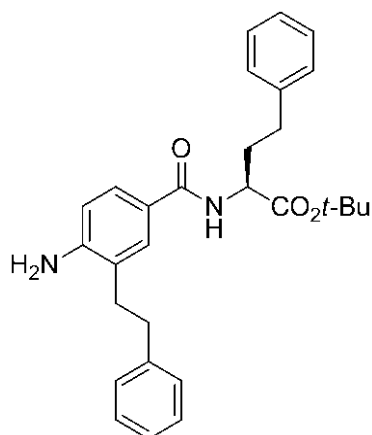
【0179】

ニトロアリアルアルキン(1.00mmol)を、攪拌棒及びスリーウェイ真空アダプタを備えた二つ口丸底フラスコ中のEtOAc(10mL)に溶解した。パールマン触媒(5mol%、炭素上20質量/質量% Pd)を反応溶媒に懸濁させ、その溶媒にN₂を10分間スパージした。溶媒が沸騰し始めるまで反応ヘッドスペースを簡単に排気し、H₂で充填した。このプロセスを15~20回反復して、反応混合物より上に最大H₂雰囲気を実験にした。16時間攪拌した後、この混合物を2mmの最上層のSiO₂を有する砂/セライトプラグで濾過さし、EtOAcによって十分に洗淨した。溶媒を真空中で除去し、残留物をフラッシュ/分取用薄層クロマトグラフィに供して、完全に還元したアニリンを得た。

40

【0180】

【化75】



10

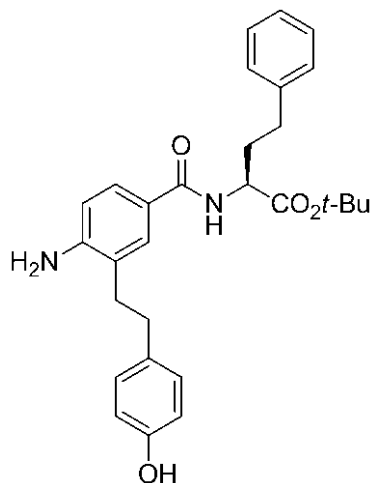
【0181】

(MM-1-460) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-1-458(11.4mg、0.024mmol)、EtOAc(1.20mL)、パールマン触媒(20mg)を使った。分取用薄層クロマトグラフィ(SiO₂、20% EtOAc/ヘキサン)処理して、7.3mg(68%)の完全に還元した成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 6.73 (m, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 2.88 - 2.63 (m, 4H), 2.32 (dt, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 2.12 (td, J = 15.6, 14.3, 6.7 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H).

20

【0182】

【化76】



30

【0183】

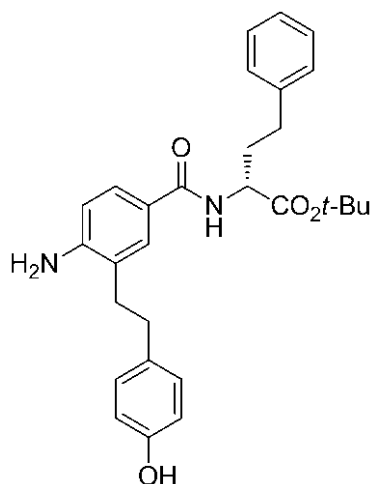
(MM-1-406/470/ネオセプチン-3) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキンMM-1-466(530mg、1.06mmol)、EtOAc(10mL)、パールマン触媒(250mg)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、30~50% EtOAc/ヘキサン)処理して、411 mg(82%)の完全に還元した生成物、ネオセプチン-3を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.44 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 2.90 - 2.61 (m, 6H), 2.28 (dddd, J = 13.7, 10.2, 6.3, 5.1 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.53 (s, 9H).¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 172.1, 167.2, 154.5, 147.8, 141.2, 133.0, 129.5, 129.1, 128.49, 128.48, 128.37, 126.3, 126.1, 125.2, 123.4, 115.6, 114.7, 82.5, 53.0, 34.5, 34.2, 33.4, 31.6, 28.1. HRMS (ESI-TOF) m/z C₂₉H₃₅N₂O₄ [M+H]⁺ の計算値 475.2591, 実測値475.2592.

40

【0184】

50

【化77】



10

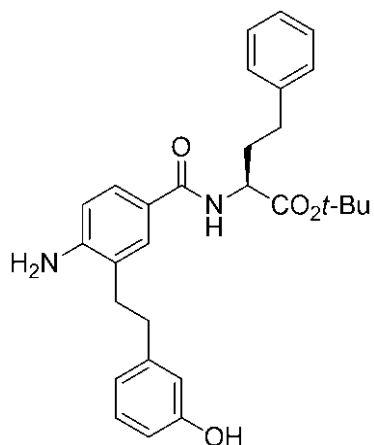
【0185】

(MM-1-481) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-1-477(20mg、0.0389mmol)、EtOAc(10mL)、パールマン触媒(20mg)を使った。分取用薄層クロマトグラフィ(SiO₂、60% EtOAc/ヘキサン)処理して、3.7mg(23%)の完全に還元した生成物を得た。¹H NMRデータは、ネオセプチン-3と一致した。

【0186】

20

【化78】



30

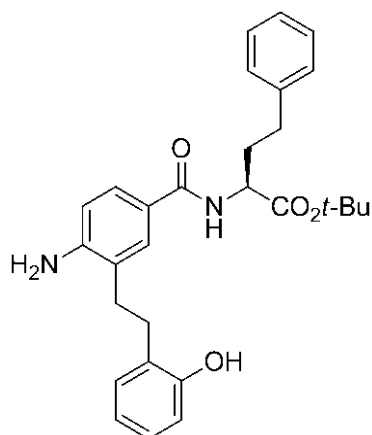
【0187】

(MM-1-442) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-1-281(21.6 mg、0.046 mmol)、EtOAc(10mL)、パールマン触媒(20mg)を使った。ろ過後に得られた生成物、21.4mg(99%)はTLCによって均一であり、精製しなかった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 3H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 9.9, 7.5 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.79 (td, J = 7.3, 5.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.83 - 2.58 (m, 6H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

40

【0188】

【化79】



10

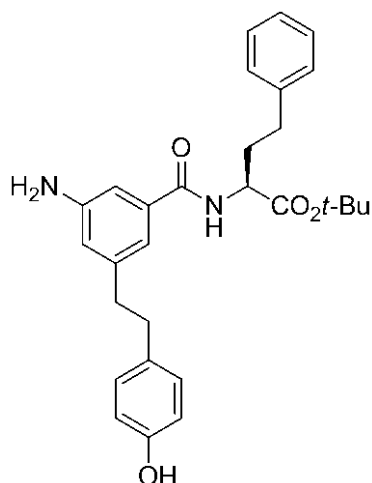
【0189】

(MM-1-443) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-1-282(5.7mg、0.012mmol)、EtOAc(0.5mL)、パールマン触媒(10mg)を使った。ろ過後に得られた生成物、5.6mg(98%)はTLCによって均一であり、精製しなかった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.88 (td, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.00 - 2.61 (m, 6H), 2.29 (ddt, J = 15.4, 11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.53 (s, 9H).

20

【0190】

【化80】



30

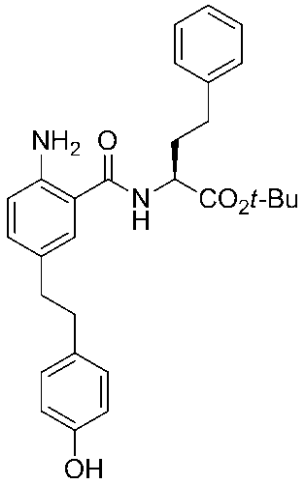
【0191】

(MM-1-500) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-1-497(88mg、0.176mmol)、EtOAc(1.5mL)、パールマン触媒(50mg)を使った。ろ過後に得られた生成物、65mg(78%)は、TLCによって均一であり、精製しなかった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.21 - 7.18 (m, 3H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 2.86 - 2.67 (m, 6H), 2.25 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.52 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₂₉H₃₅N₂O₄ [M+H]⁺ の計算値 475.2591, 実測値 475.2590.

40

【0192】

【化81】



10

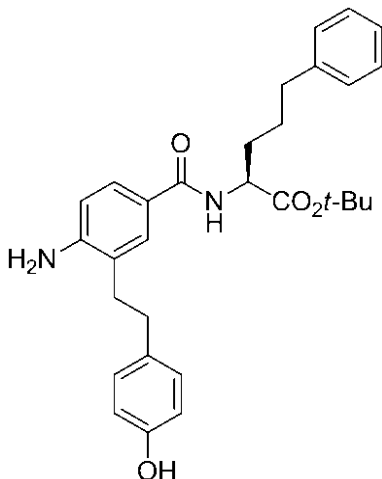
【0193】

(MM-2-14) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキンM M-2-12(65mg、0.130mmol)、EtOAc(1.2mL)、パールマン触媒(50mg)を使った。ろ過後に得られた生成物、58mg(94%)は、TLCによって均一であり、精製しなかった。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 2H), 6.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.86 - 2.62 (m, 6H), 2.27 (dddd, J = 13.7, 9.9, 6.7, 5.1 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.54 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₂₉H₃₅N₂O₄ [M+H]⁺ の計算値 475.2591, 実測値 475.2605.

20

【0194】

【化82】



30

【0195】

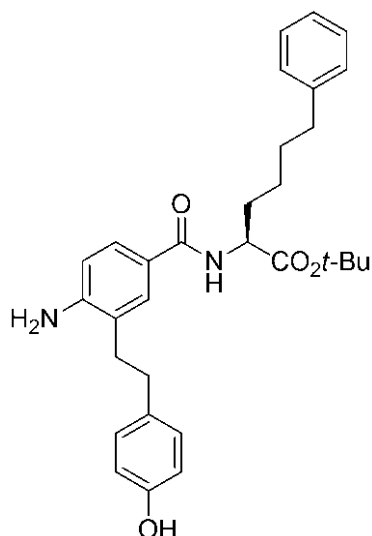
(MM-2-103) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキンMM-2-99(30mg、0.058mmol)、EtOAc(0.5mL)、パールマン触媒(10mg)。ろ過した材料を分取用薄層クロマトグラフィ(SiO₂、50% EtOAc/ヘキサン)処理して、13.1mg(47%)の完全に還元した生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.48 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.74 (dt, J = 7.8, 5.7 Hz, 1H), 2.87 - 2.57 (m, 6H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.48 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₃₀H₃₇N₂O₄ [M+H]⁺ の計算値 489.2748, 実測値 489.2757.

40

【0196】

50

【化 8 3】



10

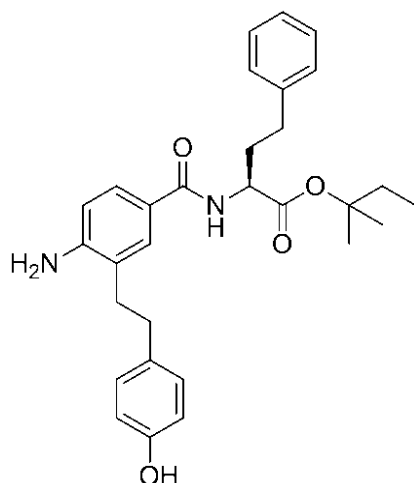
【 0 1 9 7 】

(MM-2-100) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-2-83(45mg、0.085mmol)、EtOAc(0.5mL)、パールマン触媒(10mg)。ろ過した材料を分取用薄層クロマトグラフィ(SiO₂、50% EtOAc/ヘキサン)処理して、19.6mg(47%)の完全に還元した生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.47 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 3H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.75 - 4.67 (m, 1H), 2.86 - 2.65 (m, 4H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.95 (ddd, J = 10.9, 8.2, 5.4 Hz, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₃₁H₃₉N₂O₄ [M+H]⁺ の計算値 503.2904, 実測値 503.2912.

20

【 0 1 9 8 】

【化 8 4】



30

【 0 1 9 9 】

(MM-2-140) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-2-138(15mg、0.029mmol)、EtOAc(0.25mL)、パールマン触媒(10mg)。ろ過した材料を分取用薄層クロマトグラフィ(SiO₂、60% EtOAc/ヘキサン)処理して、2.2mg(16%)の完全に還元した生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.45 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.81 (td, J = 7.0, 5.0 Hz, 1H), 2.94 - 2.63 (m, 6H), 2.29 (ddt, J = 15.6, 11.1, 5.8 Hz, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.50 (d, J = 2

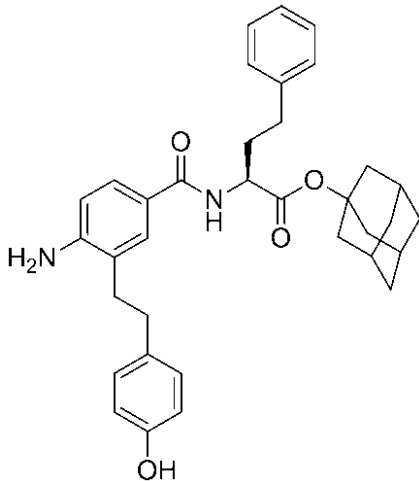
40

50

.9 Hz, 6H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H). HRMS (ESI-TOF) m/z $C_{30}H_{37}N_2O_4$ [M+H]⁺ の計算値 489.2748, 実測値 489.2740.

【 0 2 0 0 】

【 化 8 5 】



10

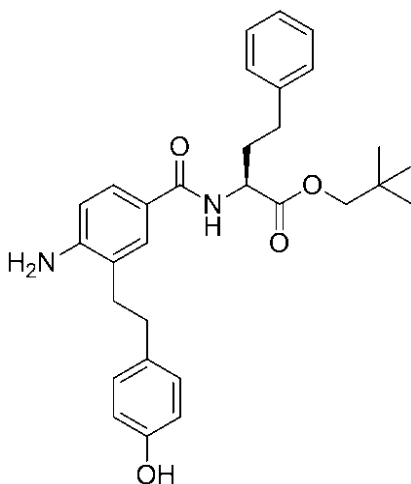
【 0 2 0 1 】

(MM-2-130) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-2-128(32mg、0.055mmol)、EtOAc(0.5mL)、パールマン触媒(15mg)。ろ過した材料を分取用薄層クロマトグラフィ(SiO_2 、50% EtOAc/ヘキサン)処理して、11.3mg(38%)の完全に還元した生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.43 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 7.7, 2.4 Hz, 3H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.86 - 2.63 (m, 6H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.21 (q, J = 3.3 Hz, 3H), 2.17 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.70 (d, J = 3.6 Hz, 6H). HRMS (ESI-TOF) m/z $C_{35}H_{41}N_2O_4$ [M+H]⁺ の計算値 553.3061, 実測値 553.3072.

20

【 0 2 0 2 】

【 化 8 6 】



30

40

【 0 2 0 3 】

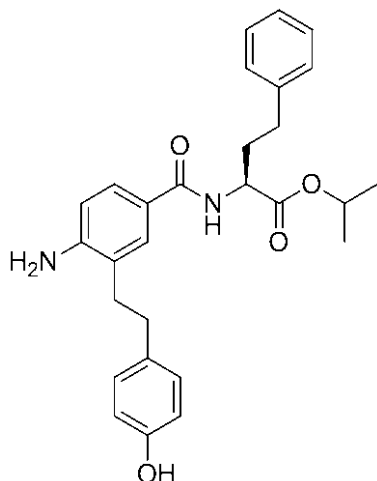
(MM-2-129) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-2-127(26mg、0.051mmol)、EtOAc(0.5mL)、パールマン触媒(10mg)。ろ過した材料を分取用薄層クロマトグラフィ(SiO_2 、50% EtOAc/ヘキサン)処理して、8.6mg(34%)の完全に還元した生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.43 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.20 (dt, J = 5.9, 1.4 Hz, 3H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H),

50

6.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.94 (td, $J = 7.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.88 (q, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.88 - 2.63 (m, 6H), 2.33 (ddd, $J = 10.0, 5.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 0.98 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z $C_{30}H_{37}N_2O_4$ $[M+H]^+$ の計算値 489.2748, 実測値 489.2746.

【 0 2 0 4 】

【 化 8 7 】



10

【 0 2 0 5 】

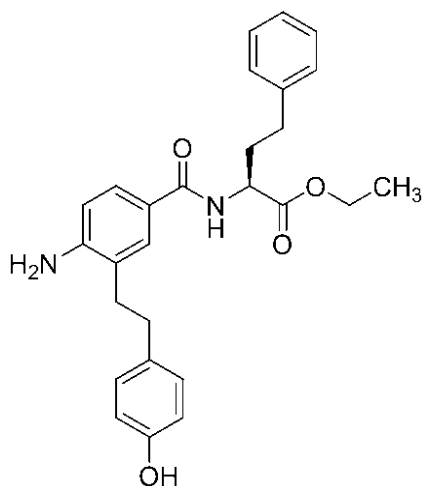
(MM-1-468) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-1-467(18mg、0.037mmol)、EtOAc(0.25mL)、パールマン触媒(15mg)。ろ過した材料を分取用薄層クロマトグラフィ(SiO_2 、50% EtOAc/ヘキサン)処理して、10mg(59%)の完全に還元した生成物を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.43 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 3H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.28 (q, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.12 (tt, $J = 12.5, 6.2$ Hz, 1H), 4.85 (ddt, $J = 12.3, 7.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.91 - 2.62 (m, 6H), 2.40 - 2.22 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.31 (dd, $J = 6.2, 2.3$ Hz, 6H). HRMS (ESI-TOF) m/z $C_{28}H_{33}N_2O_4$ $[M+H]^+$ の計算値 461.2435, 実測値 461.2434.

20

30

【 0 2 0 6 】

【 化 8 8 】



40

【 0 2 0 7 】

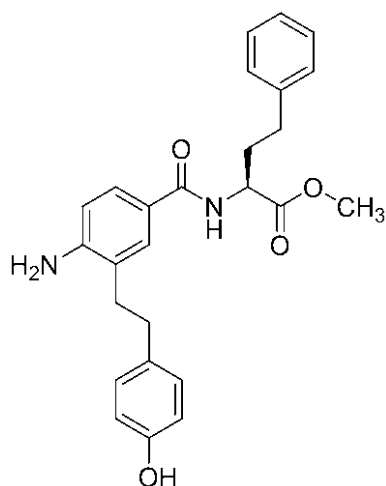
(MM-1-440) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-1-438(16mg、0.034mmol)、EtOAc(0.4mL)、パールマン触媒(15mg)。ろ過した材料を分取用薄層クロマトグラフィ(SiO_2 、50% EtOAc/ヘキサン)処理して、5.2mg(35%)の完全に還元した生成物を得た。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.34 -

50

7.16 (m, 5H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.55 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.92 - 2.68 (m, 4H), 2.22 (dd, J = 28.3, 6.5 Hz, 4H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【 0 2 0 8 】

【 化 8 9 】



10

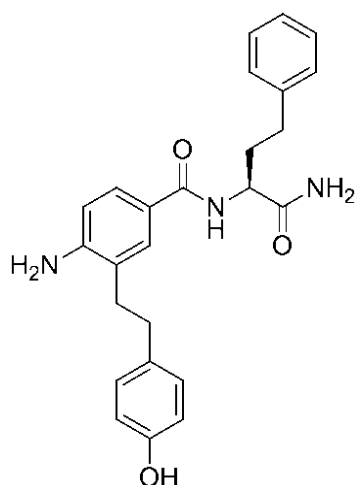
【 0 2 0 9 】

(MM-1-439) ニトロアリールアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-1-437 (19mg、0.041mmol)、EtOAc(0.4mL)、パールマン触媒(15mg)。ろ過した材料を分取用薄層クロマトグラフィ(SiO₂、50% EtOAc/ヘキサン)処理して、9mg(50%)の完全に還元した生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 2H), 7.30 - 7.11 (m, 5H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.88 - 2.62 (m, 4H), 2.32 - 2.07 (m, 4H).

20

【 0 2 1 0 】

【 化 9 0 】



30

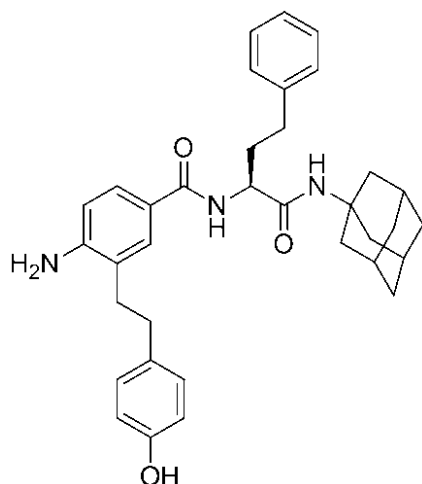
【 0 2 1 1 】

(MM-2-102) ニトロアリールアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-2-94 (50mg、0.113mmol)、EtOAc(0.5mL)、パールマン触媒(15mg)。ろ過した材料を分取用薄層クロマトグラフィ(SiO₂、10% MeOH/ CH₂Cl₂)処理して、40mg(85%)の完全に還元した生成物を得た。HRMS(ESI-TOF) m/z C₂₅H₂₈N₃O₃[M+H]⁺の計算値 418.2125、実測値418.2128。

40

【 0 2 1 2 】

【化91】



10

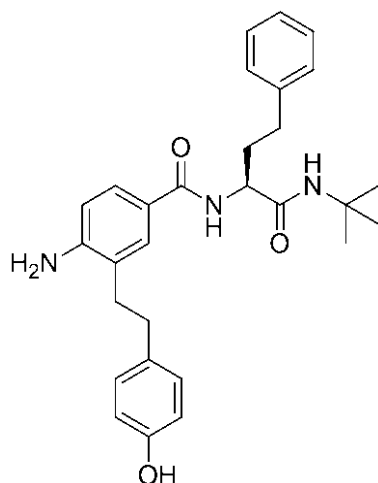
【0213】

(MM-2-126) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-2-121(29mg、0.050mmol)、EtOAc(0.5mL)、パールマン触媒(10mg)。ろ過した材料を分取用薄層クロマトグラフィ(SiO₂、75% EtOAc/ヘキサン)処理して、22.4mg(81%)の完全に還元した生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.89 (br s, 2H), 3.00 - 2.53 (m, 6H), 2.13 - 2.07 (m, 3H), 2.03 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.74 - 1.67 (m, 6H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₃₅H₄₂N₃O₃ [M+H]⁺ の計算値 552.3221, 実測値 552.3225.

20

【0214】

【化92】



30

【0215】

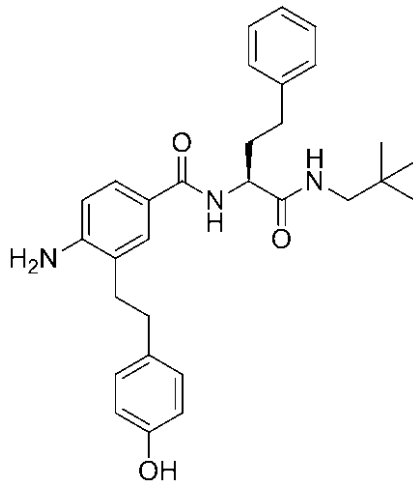
(MM-2-101) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-2-93(31mg、0.063mmol)、EtOAc(0.5mL)、パールマン触媒(10mg)。ろ過した材料を分取用薄層クロマトグラフィ(SiO₂、50% EtOAc/ヘキサン)処理して、16.2mg(55%)の完全に還元した生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.47 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 3H), 6.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 2.88 - 2.62 (m, 6H), 2.57 (dt, J = 13.9, 7.5 Hz, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.35 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₂₉H₃₆N₃O₃ [M+H]⁺ の計算値 474.2751, 実測値 474.2754.

40

【0216】

50

【化93】



10

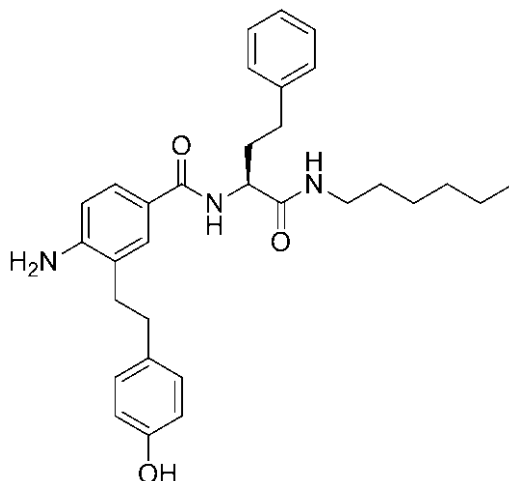
【0217】

(MM-2-125) ニトロアリアルキル還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-2-120(28mg、0.055mmol)、EtOAc(0.5mL)、パールマン触媒(10mg)。ろ過した材料を分取用薄層クロマトグラフィ(SiO₂、75% EtOAc/ヘキサン)処理して、23mg(87%)の完全に還元した生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.27 (dt, J = 4.7, 2.5 Hz, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 3H), 6.86 - 6.82 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.66 - 6.61 (m, 1H), 6.56 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.60 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 3.91 (br s, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 2H), 2.90 (dd, J = 12.7, 6.4 Hz, 1H), 2.82 (dt, J = 12.5, 5.6 Hz, 1H), 2.78 - 2.51 (m, 4H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.74 (s, 1H), 0.91 (d, J = 1.2 Hz, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₃₀H₃₈N₃O₃ [M+H]⁺ の計算値 488.2908, 実測値 488.2913.

20

【0218】

【化94】



30

【0219】

(MM-2-124) ニトロアリアルキル還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-2-119(13mg、0.025mmol)、EtOAc(0.25mL)、パールマン触媒(10mg)。ろ過した材料の分取用薄層クロマトグラフィ(SiO₂、75% EtOAc/ヘキサン)処理して、4.2mg(34%)の完全に還元した生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.45 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 6.5 Hz, 5H), 7.02 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.57 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.71 (m, 6H), 2.21 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.32 - 1.14 (m, 8H), 0.86 (t, J = 6.4 Hz, 3H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₃₁

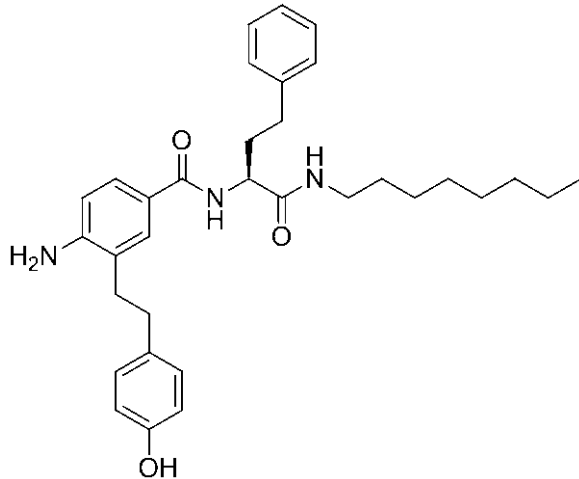
40

50

$H_{40}N_3O_3$ $[M+H]^+$ の計算値 502.3064, 実測値 502.3069.

【 0 2 2 0 】

【 化 9 5 】



10

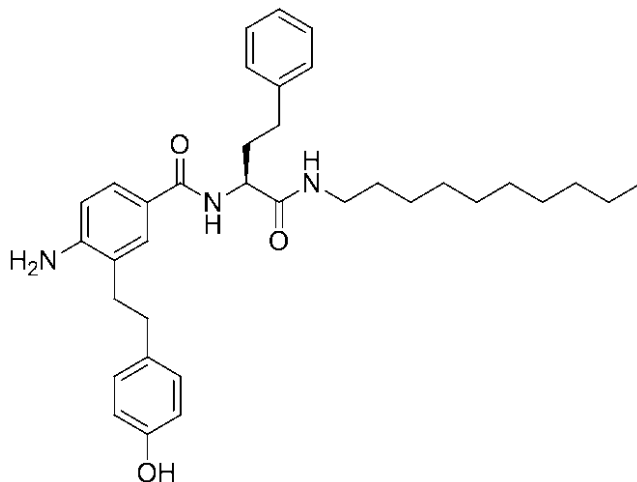
【 0 2 2 1 】

(MM-2-160) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-2-155(22mg、0.040mmol)、EtOAc(1.0mL)、パールマン触媒(10mg)。ろ過した材料の分取用薄層クロマトグラフィ(SiO_2 、60% EtOAc/ヘキサン)処理して、20.5mg(98%)の完全に還元した生成物を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.46 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.54 (td, $J = 8.1, 6.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.81 (dt, $J = 13.6, 5.7$ Hz, 1H), 2.76 - 2.52 (m, 4H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 2.07 (dtd, $J = 14.2, 8.5, 6.7$ Hz, 1H), 1.49 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.33 - 1.15 (m, 10H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). HRMS (ESI-TOF) m/z $C_{33}H_{44}N_3O_3$ $[M+H]^+$ の計算値 530.3377, 実測値 530.3378.

20

【 0 2 2 2 】

【 化 9 6 】



30

40

【 0 2 2 3 】

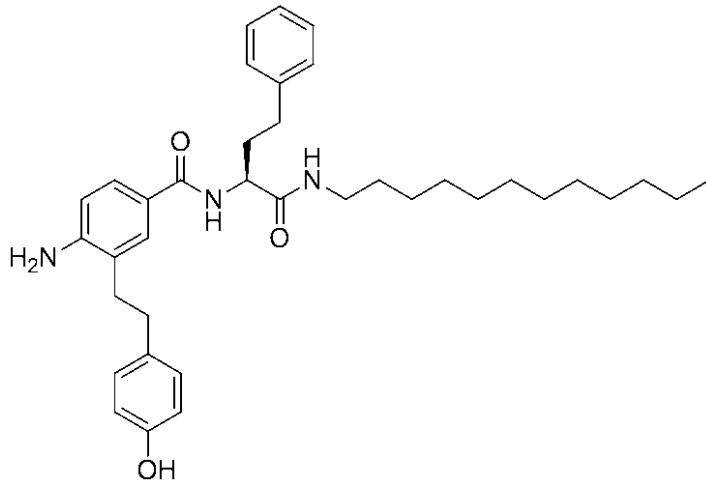
(MM-2-161) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-2-156(23mg、0.039mmol)、EtOAc(1.0mL)、パールマン触媒(10mg)。ろ過した材料の分取用薄層クロマトグラフィ(SiO_2 、60% EtOAc/ヘキサン)処理して、7.6 mg (35%)の完全に還元した生成物を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.46 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.48 (t, $J = 5.8$ Hz,

50

1H), 6.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.63 - 4.47 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.90 (dd, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.77 - 2.48 (m, 4H), 2.31 - 2.14 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.35 - 1.14 (m, 14H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₃₅H₄₈N₃O₃ [M+H]⁺ の計算値 558.3690, 実測値 558.3685.

【 0 2 2 4 】

【 化 9 7 】



10

20

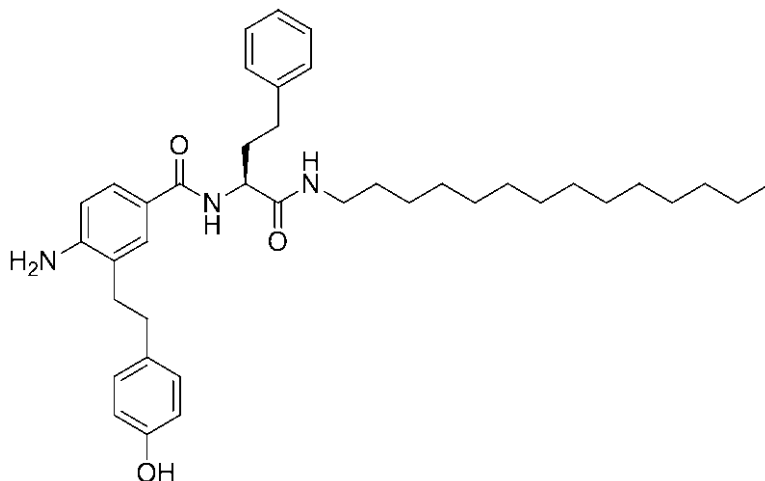
【 0 2 2 5 】

(MM-2-162) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-2-157(23mg、0.038mmol)、EtOAc(1.0mL)、パールマン触媒(15mg)。ろ過した材料の分取用薄層クロマトグラフィ(SiO₂、60% EtOAc/ヘキサン)処理して、8.0mg(36%)の完全に還元した生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.36 - 3.15 (m, 2H), 2.95 - 2.51 (m, 6H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 11.2 Hz, 18H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₃₇H₅₂N₃O₃ [M+H]⁺ の計算値 586.4003, 実測値 586.3989.

30

【 0 2 2 6 】

【 化 9 8 】



40

【 0 2 2 7 】

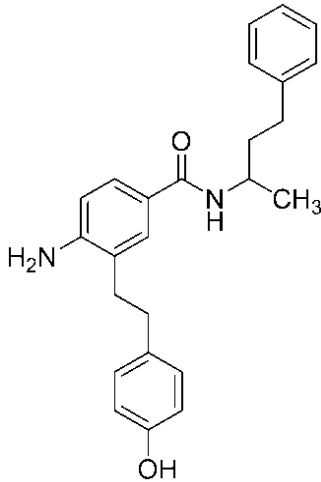
(MM-2-163) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-2-158(30mg、0.047mmol)、EtOAc(1.0mL)、パールマン触媒(15mg)。ろ過した材料の分取用薄層クロマトグラフィ(SiO₂、60% EtOAc/ヘキサン)処理して、12.2mg(42%)の完全に

50

還元した生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.46 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 3H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.58 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.93 - 2.50 (m, 6H), 2.21 (ddt, J = 13.4, 8.8, 6.6 Hz, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.25 (d, J = 5.7 Hz, 22H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₃₉H₅₆N₃O₃ [M+H]⁺ の計算値 614.4316, 実測値 614.4311.

【 0 2 2 8 】

【化 9 9】



10

20

【 0 2 2 9 】

(MM-2-176) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-2-175(8.5mg, 0.021mmol)、EtOAc(0.75mL)、パールマン触媒(10mg)。ろ過した材料の分取用薄層クロマトグラフィ(SiO₂、60% EtOAc/ヘキサン)処理して、2.8mg(35%)の完全に還元した生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.84 (dd, J = 8.9, 6.1 Hz, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 4H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₂₅H₂₉N₂O₂ [M+H]⁺ の計算値 389.2223, 実測値 389.2228.

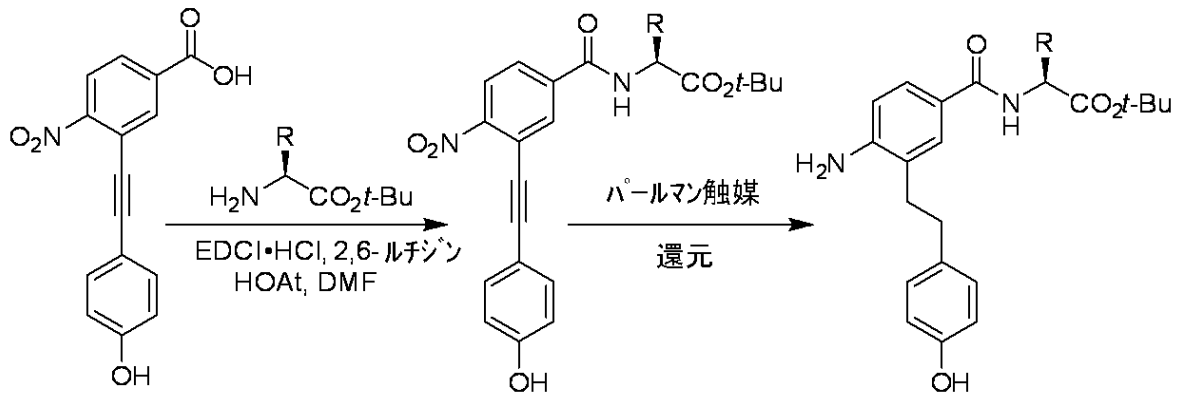
30

【 0 2 3 0 】

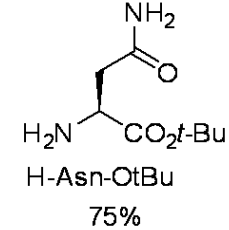
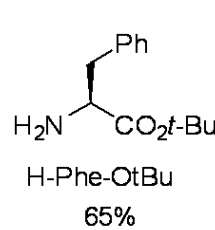
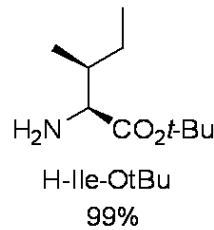
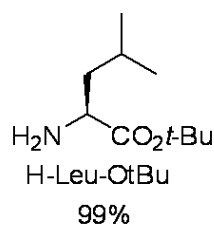
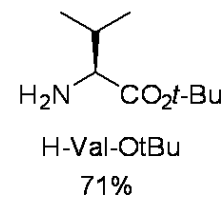
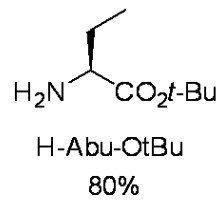
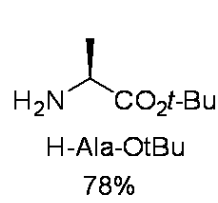
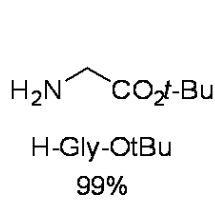
酸とのアミノ酸カップリン及び還元

【 0 2 3 1 】

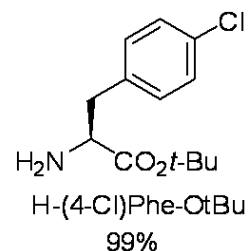
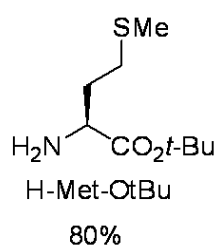
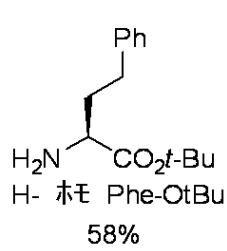
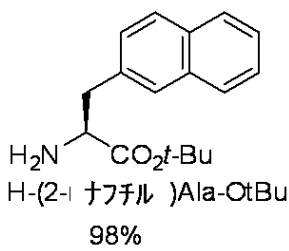
【化100】



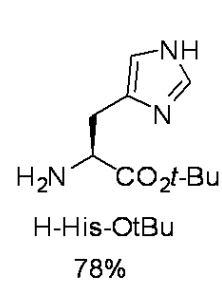
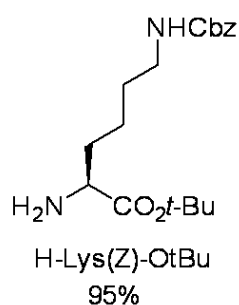
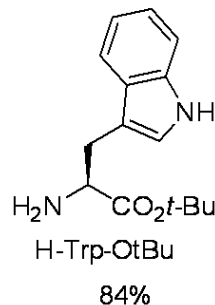
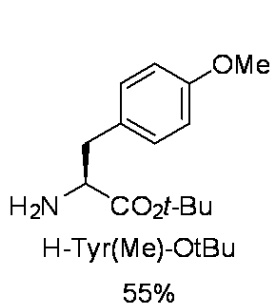
10



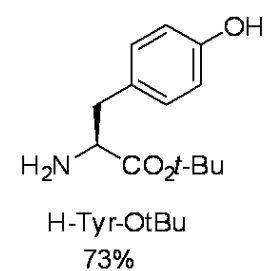
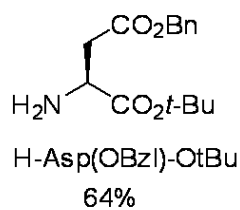
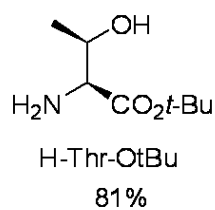
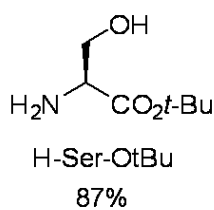
20



30



40



【0232】

50

(MM-2-43-62) 酸とのアミンカップリング及びパールマン触媒によるニトロアリアルキルキン還元のための一般手順を下記のアミンと共に使った(0.035mmolスケールアミン/酸)。収率は、分取用薄層クロマトグラフィ(SiO₂、50% EtOAc/ヘキサン)精製後の2工程にわたるものである:

(MM-2-43-Gly) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 2H), 2.80 (dd, J = 9.3, 6.3 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₂₁H₂₇N₂O₄ [M+H]⁺ の計算値 371.1965, 実測値 371.1979.

【 0 2 3 3 】

(MM-2-44-Ala) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.48 (d, J = 5.0 Hz, 3H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₂₂H₂₉N₂O₄ [M+H]⁺ の計算値 385.2122, 実測値 385.2139.

【 0 2 3 4 】

(MM-2-45-Abu) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.50 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₂₃H₃₁N₂O₄ [M+H]⁺ の計算値 399.2278, 実測値 399.2278.

【 0 2 3 5 】

(MM-2-46-Val) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.50 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 2.91 - 2.64 (m, 4H), 2.30 - 2.20 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₂₄H₃₃N₂O₄ [M+H]⁺ の計算値 413.2435, 実測値 413.2430.

【 0 2 3 6 】

(MM-2-47-Leu) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.48 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.74 (td, J = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 3.83 (br s, 2H), 2.89 - 2.62 (m, 4H), 1.79 - 1.58 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 0.99 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 3.5 Hz, 3H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₂₅H₃₅N₂O₄ [M+H]⁺ の計算値 427.2591, 実測値 427.2599.

【 0 2 3 7 】

(MM-2-48-Ile) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.49 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 3.87 (br s, 2H), 2.89 - 2.67 (m, 4H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₂₅H₃₅N₂O₄ [M+H]⁺ の計算値 427.2591, 実測値 427.2591.

【 0 2 3 8 】

(MM-2-49-Phe) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.42 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 3H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.96 (dt, J = 7.5, 5.8 Hz, 1H), 3.83 (br s, 2H), 3.21 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.90 - 2.64 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₂₈H₃₃N₂O₄ [M+H]⁺ の計算値 461.2435, 実測値 461.2437.

10

20

30

40

50

【 0 2 3 9 】

(MM-2-50-Asn) ^1H NMR (500 MHz, アセトン- d_6) 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.77 (ddd, $J = 8.1, 5.8, 4.9$ Hz, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 6H), 1.44 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値 428.2180, 実測値 428.2184.

【 0 2 4 0 】

(MM-2-51-2-Nap-Ala) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.86 - 7.69 (m, 4H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.10 - 5.01 (m, 1H), 3.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.93 - 2.60 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値 511.2591, 実測値 511.2593.

10

【 0 2 4 1 】

(MM-2-52-HoPhe) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.44 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.80 (td, $J = 7.2, 5.0$ Hz, 1H), 3.83 (br s, 2H), 2.90 - 2.63 (m, 6H), 2.29 (m, 1H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.53 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値 475.2591, 実測値 475.2581.

20

【 0 2 4 2 】

(MM-2-53-Met) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.57 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 2.78 - 2.40 (m, 6H), 2.23 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値 445.2155, 実測値 445.2154.

【 0 2 4 3 】

(MM-2-54-4-Cl-Phe) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.42 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 2.91 - 2.66 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値 495.2045, 実測値 495.2044.

30

【 0 2 4 4 】

(MM-2-55-TyrMe) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.43 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.15 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.88 - 2.66 (m, 4H), 1.46 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値 491.2540, 実測値 491.2544.

40

【 0 2 4 5 】

(MM-2-56-Trp) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.33 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.07 (ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 5.1, 2.7$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.37 (qd, $J = 14.8, 5.5$ Hz, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値 500.2544, 実測値 500.2548.

【 0 2 4 6 】

(MM-2-57-Lys) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.51 - 7.45 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H)

50

z, 2H), 6.64 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.29 (m, 1H), 6.18 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.83 - 2.64 (m, 6H), 1.87 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.32 - 1.17 (m, 2H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₂₅H₃₆N₃O₄ [M+H]⁺ の計算値 442.2700, 実測値 442.2690.

【 0 2 4 7 】

(MM-2-58-His) ¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) 8.23 (dd, J = 5.2, 3.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.77 - 6.72 (m, 1H), 6.68 - 6.63 (m, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 3.23 - 3.02 (m, 4H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 1.39 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₂₅H₃₁N₄O₄ [M+H]⁺ の計算値 451.2340, 実測値 451.2340.

10

【 0 2 4 8 】

(MM-2-59-Ser) ¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) 8.08 (s, 1H), 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.59 (ddd, J = 8.1, 4.7, 3.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 4H), 1.47 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₂₂H₂₉N₂O₅ [M+H]⁺ の計算値 401.2071, 実測値 401.2072.

【 0 2 4 9 】

(MM-2-60-Thr) ¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) 7.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₂₃H₃₁N₂O₅ [M+H]⁺ の計算値 415.2227, 実測値 415.2226.

20

【 0 2 5 0 】

(MM-2-61-Asp) ¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) 7.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 2.91 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.86 - 2.74 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₂₃H₂₉N₂O₆ [M+H]⁺ の計算値 429.2020, 実測値 429.2020.

【 0 2 5 1 】

(MM-2-62-Tyr) ¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) 8.13 (d, J = 45.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.70 (td, J = 7.7, 6.1 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 13.8, 6.1 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 13.9, 7.6 Hz, 1H), 2.85 (br s, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 4H), 1.41 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₂₈H₃₃N₂O₅ [M+H]⁺ の計算値 477.2384, 実測値 477.2388.

30

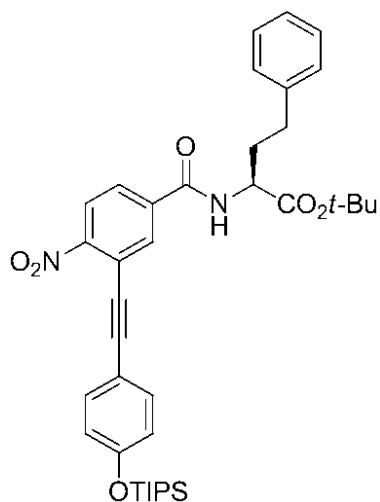
【 0 2 5 2 】

N-及びO-アルキルネオセプチン-3類縁体

【 0 2 5 3 】

40

【化101】



10

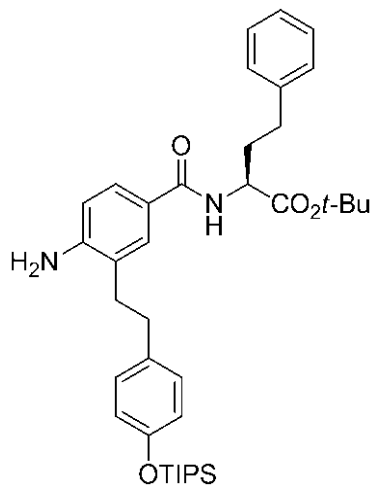
【0254】

(MM-1-469) 遊離フェノールMM-1-466(80mg、0.200mmol)を CH_2Cl_2 (1mL)に溶解した。イミダゾール(15mg、0.209mmol、1.05当量)を添加し、続いてTIPSCl(43 μL 、0.200mmol、1.00当量)を徐々に添加した。室温で12時間を撹拌した後、この反応混合物を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、 NH_4Cl 飽和液(10mL)で洗浄した。水相を CH_2Cl_2 (2 \times 5mL)で抽出し、合わせた抽出液を Na_2SO_4 で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO_2 、10% EtOAc/ヘキサン)処理して、85mg(81%)のシリルエーテルを得た。

20

【0255】

【化102】



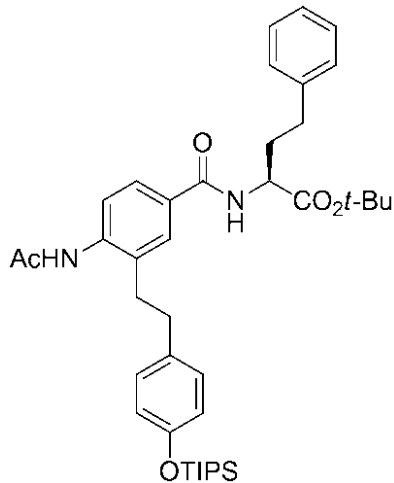
30

(MM-1-471) シリルエーテルMM-1-469をニトロアルキン還元のための一般手順に供した：シリルエーテルMM-1-469(85mg、0.129mmol)、パールマン触媒(40mg)、EtOAc(0.75mL)中で3.5時間。ろ過及び濃縮後、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(SiO_2 、20~50% EtOAc/ヘキサン)に供して、56mg(70%)の還元したアニリンを黄色発泡体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.60 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.50 (dt, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.87 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 2H), 6.66 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 2H), 4.86 (dt, $J = 7.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 2.87 - 2.67 (m, 4H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.37 - 1.24 (m, 3H), 1.16 (dd, $J = 7.1, 2.4$ Hz, 18H).

40

【0256】

【化103】



10

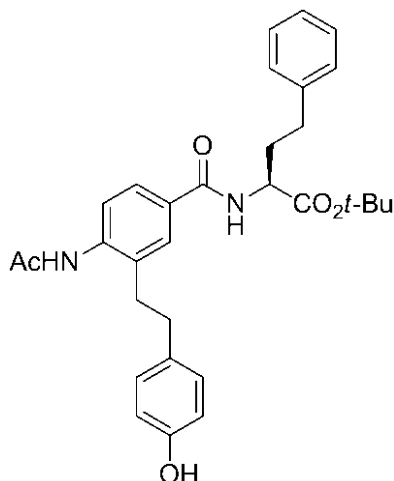
【0257】

(MM-1-472) アニリンMM-1-471(13mg、0.021mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(DMAP、10.3mg、0.085mmol、4.00当量)を CH_2Cl_2 (220 μL)に室温で溶解した。塩化アセチル(約2 μL 、1.10当量)を滴下し、結果としてわずかに発熱した。一晩攪拌した(約18時間)後、反応溶媒を N_2 流下で除去し、得られた残留物を分取用薄層クロマトグラフィ(SiO_2 、50% EtOAc/ヘキサン)に供して、7.6mg(55%)のアセトアミドを白色固形物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (dt, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 3H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.86 - 4.74 (m, 1H), 2.88 (s, 4H), 2.76 (dd, $J = 9.9, 5.9$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J = 9.9, 5.9$ Hz, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.33 - 1.18 (m, 3H), 1.10 (d, $J = 7.4$ Hz, 18H).

20

【0258】

【化104】



30

40

【0259】

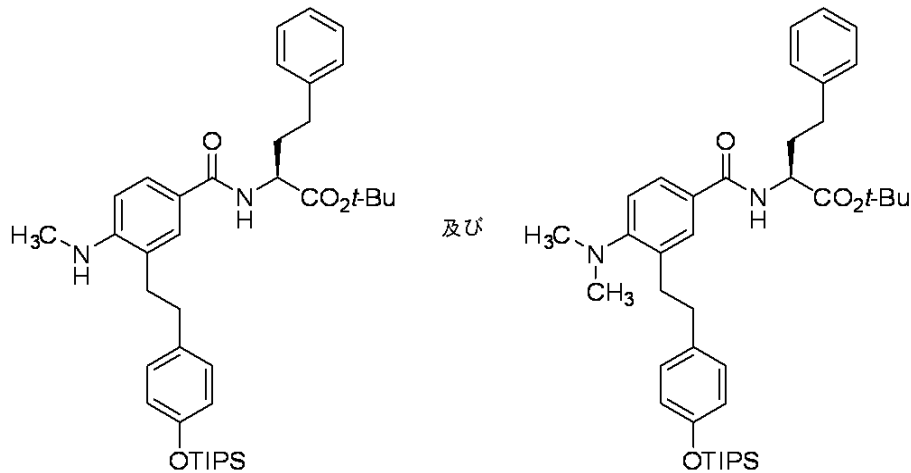
(MM-1-473) アセトアミドMM-1-472(7.6mg、0.011mmol)をTBAF溶液(200 μL 、0.200mmol、175当量、1M/THF)に室温で溶解した。1時間後、この反応混合物を分取用薄層クロマトグラフィ(10% MeOH: CH_2Cl_2)のためのプレートへ直接移し、3.2mg(56%)の遊離フェノールを得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.79 (td, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 2.86 (dd, $J = 9.3, 6.9$ Hz, 4H), 2.76 (dd, $J = 9.8, 6.0$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 9.8, 6.0$ Hz, 1H), 2.34 - 2.26 (

50

m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.53 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z $C_{31}H_{37}N_2O_5$ [M+H]⁺ の計算値 517.2697, 実測値 517.2703.

【 0 2 6 0 】

【 化 1 0 5 】



10

【 0 2 6 1 】

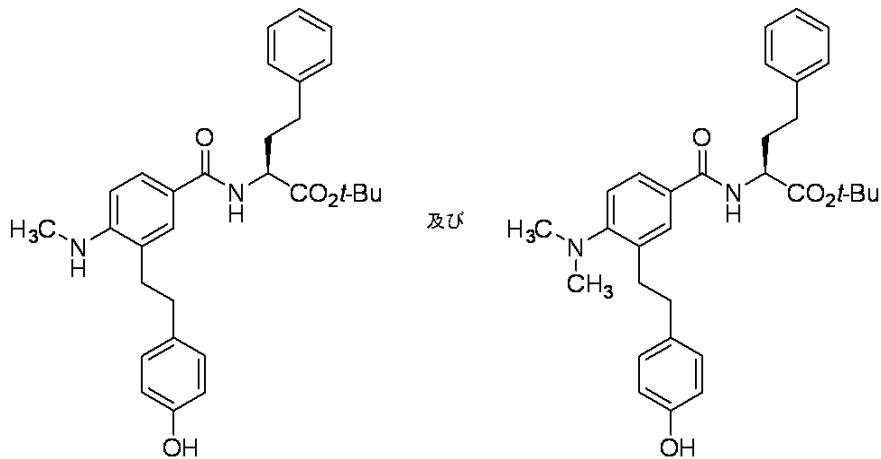
(MM-1-474) アニリンMM-1-471(10.2mg、0.016mmol)を無水DMF(150 μ L)に室温で溶解した。K₂CO₃(2.2mg、0.016mmol、1.00当量)を混合物に懸濁させ、続いてヨウ化メチル(約1.5 μ L、0.024mmol、1.5当量)を添加した。24時間攪拌した後、この混合物をEtOAc(2mL)で希釈し、H₂O(2mL)で洗浄した。有機相を濃縮し、残留油状物を分取用薄層クロマトグラフィ(SiO₂、30% EtOAc/ヘキサン)に供して、モノ-N-メチル化合物(R_f = 0.57、4.1mg)及びN,N-ジメチル化合物(R_f = 0.70、2.0mg)を回収された出発材料(R_f = 0.50、2.2mg)と共に得た。¹H NMR (MM-1-474-Mid, N-メチル, 500 MHz, CDCl₃) 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.81 (ddd, J = 7.6, 6.6, 5.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 2.87 (dd, J = 9.7, 6.2 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.81 - 2.64 (m, 4H), 2.30 (ddt, J = 13.7, 11.0, 5.5 Hz, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.30 - 1.21 (m, 3H), 1.11 (d, J = 7.3 Hz, 18H). ¹H NMR (MM-1-474-Higher, N,N-ジメチル, 500 MHz, CDCl₃) 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 3.03 - 2.65 (m, 2H), 2.74 (d, J = 1.0 Hz, 6H), 2.30 (td, J = 13.8, 10.9, 5.7 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.30 - 1.21 (m, 3H), 1.11 (d, J = 7.2 Hz, 18H).

20

30

【 0 2 6 2 】

【化106】



10

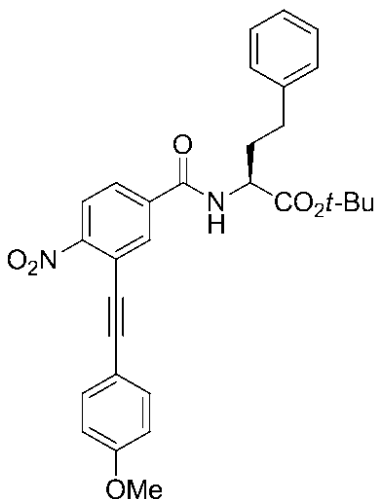
【0263】

(MM-1-475/476) N-アルキル化合物MM-1-474-Mid及びMM-1-474-Higherを個々に1M TBAF(0.100mL、0.100mmol、約16当量、1.0M/THF)に室温で溶解し、1時間撹拌した。各反応混合物を分取用薄層クロマトグラフィ(SiO₂、50% EtOAc/ヘキサン)のプレートへ直接移して、1.2mgのN-メチル生成物及び0.9mgのN,N-ジメチル生成物を得た。HRMS (MM-1-475, N-メチル, ESI-TOF) m/z C₃₀H₃₇N₂O₄ [M+H]⁺ の計算値 489.2748, 実測値 489.2756. HRMS (MM-1-476, N,N-ジメチル, ESI-TOF) m/z C₃₁H₃₉N₂O₄ [M+H]⁺ の計算値 503.2904, 実測値 503.2901.

20

【0264】

【化107】



30

【0265】

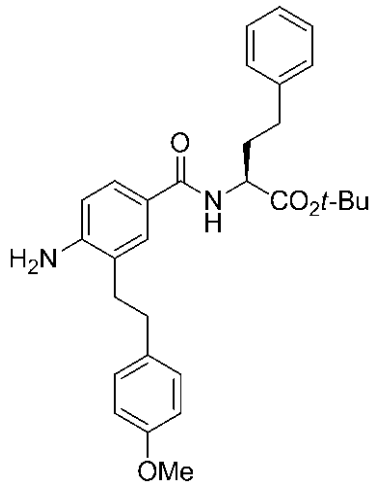
(MM-2-15) ニトロアルキン遊離フェノールMM-1-466(20mg、0.040mmol)を1/2ドラムシンチレーションバイアル中の無水DMF(250μL)に溶解した。K₂CO₃(11mg、0.080mmol、2.00当量)をその反応溶媒に懸濁させ、ヨウ化メチル(約3μL、0.044、1.10当量)を添加した。一晩撹拌した(約19時間)後、この混合物をEtOAc(3mL)で希釈し、1:1のNH₄Cl飽和液とH₂O(各1.5mL)で洗浄した。水相をEtOAc(1mL)で1回抽出し、合わせたEtOAc抽出液はNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。分取用薄層クロマトグラフィ(SiO₂、30% EtOAc/ヘキサン)処理して、12.8mg(62%)のメチルエーテルを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.85 - 4.74 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.75 (td, J = 7.2, 6.2, 2.3 Hz, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.55 (s, 9H).

40

【0266】

50

【化108】



10

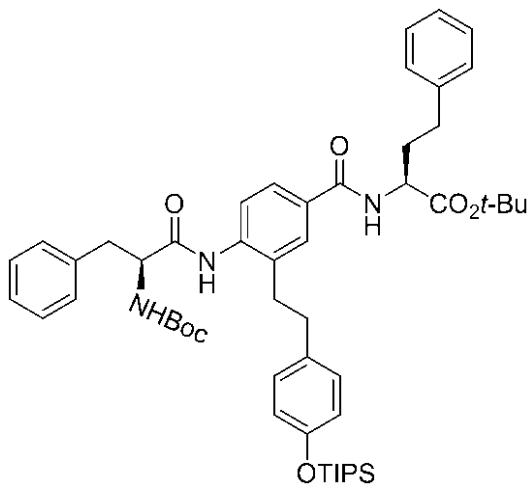
【0267】

(MM-2-18) メチルエーテルMM-2-15をニトロアルキン還元のための一般手順に供した：ニトロアルキンMM-2-15(12.8mg、0.025mmol)、パールマン触媒(10mg)及びEtOAc(1mL)を3時間水素化した。ろ過及び濃縮して、7.8mg(64%)のアニリン生成物を得、これを精製しなかった。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 3H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.79 (td, J = 7.0, 5.0 Hz, 1H), 3.79 (br s, 5H), 2.90 (dd, J = 9.4, 6.4 Hz, 2H), 2.82 - 2.62 (m, 4H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.52 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₃₀H₃₇N₂O₄ [M+H]⁺ の計算値 489.2748, 実測値 489.2751.

20

【0268】

【化109】



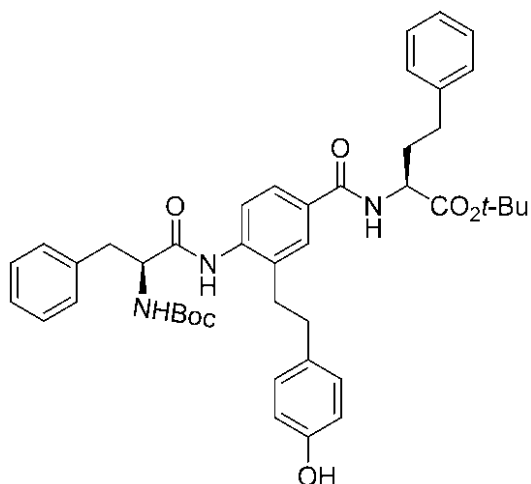
30

40

(MM-1-379) アニリンMM-2-18(255mg、0.404mmol)、HOAt(61mg、0.445mmol、1.10当量)及びBoc-Phe-OH(107mg、0.404mmol、1.00当量)を無水DMF(1.35mL)に室温で溶解した。2,6-ルチジン(0.190mL、1.62mmol、4.00当量)及びEDCI・HCl(81mg、0.424mmol、1.10当量)を添加し、この混合物を48時間攪拌した。EtOAc(10mL)で希釈した後、この混合物を0.1N HCl(10mL)及びNaHCO₃飽和液(5mL)で洗浄した。有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、25% EtOAc/ヘキサン)処理して、226mg(64%)のアミド生成物を得た。

【0269】

【化 1 1 0】



10

【 0 2 7 0】

(MM-1-381) アミドMM-1-379(226mg、0.257mmol)を無水THF(1.5mL)に溶解した。TBAF(1.00mL、1.00mmol、4.00当量)を滴下し、この混合物を室温で1.5時間攪拌した。この混合物をEtOAc(10mL)で希釈し、H₂O(10mL)及び食塩水(10mL)で洗浄した。水相をEtOAc(10mL)で1回抽出し、合わせた抽出液をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、40% EtOAc/ヘキサン)処理して、141mg(76%)のフェノール生成物を得た。

20

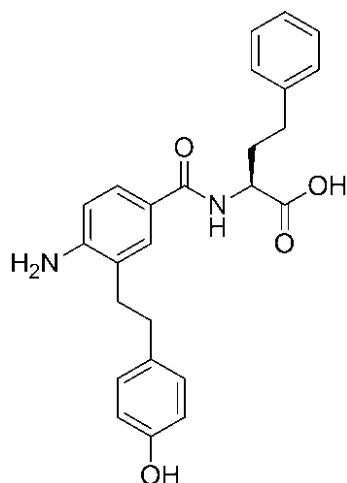
【 0 2 7 1】

カルボン酸類縁体

tert-ブチルエステル切断のための一般手順

【 0 2 7 2】

【化 1 1 1】



30

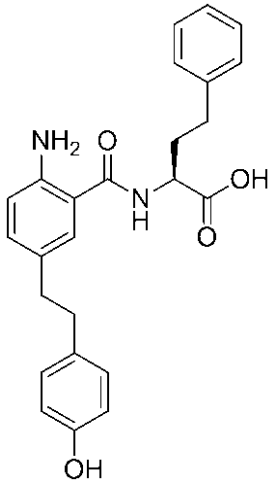
【 0 2 7 3】

(MM-1-423) 代表的手順: ネオセプチン-3(4.0mg、0.015mmol、1.00当量)を0.5ドラムシンチレーションバイアル中の4N HCl(200 μL、0.800mmol、約54当量)に溶解し、8時間攪拌した、その後、t-ブチルエステルがLCMSによって完全に使用されたことが見られた。溶媒を濃縮して、3.5mg(99%)のカルボン酸生成物を得た。

40

【 0 2 7 4】

【化 1 1 2】



10

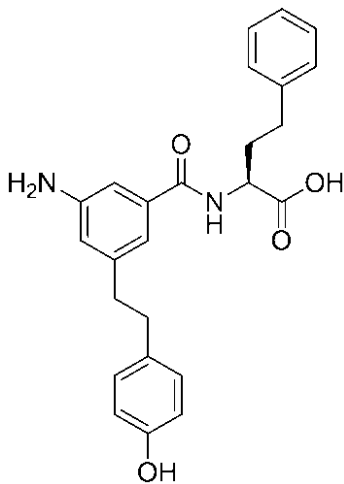
【 0 2 7 5】

(MM-2-17) t-ブチルエステル切断のための一般手順を行った: 4N HCl (500 μ L、2.00mmol、約50当量)中のオルト-アミンMM-2-14(18.5mg、0.039mmol、1.00当量)により、12.9mg (80%)のカルボン酸生成物を得た。HRMS (ESI-TOF) m/z $C_{25}H_{37}N_2O_4$ [M+H]⁺ の計算値 419.1965, 実測値 419.1963.

【 0 2 7 6】

20

【化 1 1 3】



30

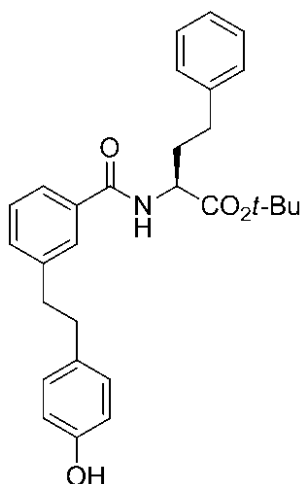
【 0 2 7 7】

(MM-2-4) t-ブチルエステル切断のための一般手順を行った: 4N HCl (250 μ L、2.00mmol、約50当量)中のメタ-アミンMM-1-500(6.7mg、0.014mmol、1.00当量)により、6.0mg(99%)のカルボン酸生成物を得た。HRMS (ESI-TOF) m/z $C_{25}H_{27}N_2O_4$ [M+H]⁺ の計算値 419.1965, 実測値 419.1971.

【 0 2 7 8】

40

【化 1 1 4】



10

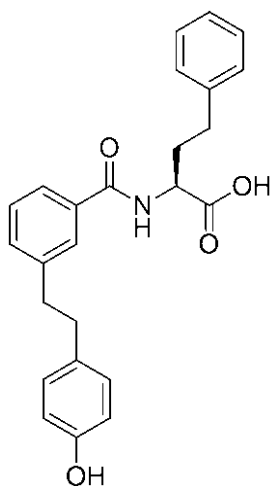
【 0 2 7 9】

(MM-2-456) ニトロアリアルアルキン還元のための一般手順を行った: ニトロアルキン MM-1-454 (13mg、0.029mmol)、EtOAc (1.00mL)、パールマン触媒 (10mg) を使った。分取用薄層クロマトグラフィ (SiO_2 、20% EtOAc/ヘキサン) により、8.0mg (62%) の完全に還元した生成物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 4H), 7.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 9.6, 8.4$ Hz, 3H), 6.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 4H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.37 - 2.18 (m, 1H), 2.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.48 (s, 9H).

20

【 0 2 8 0】

【化 1 1 5】



30

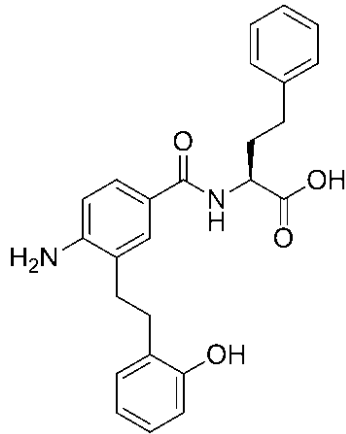
【 0 2 8 1】

(MM-1-463) t-ブチルエステル切断のための一般手順を行った: 4N HCl (100 μL 、0.400 mmol、約57当量) 中の t-ブチルエステル XX (3.6mg、0.007mmol、1.00当量) により、3.2mg (9%) のカルボン酸生成物を得た。

40

【 0 2 8 2】

【化116】



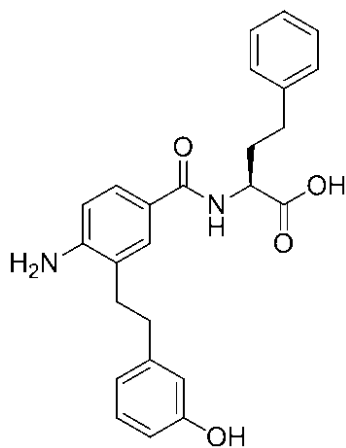
10

【0283】

(MM-1-462) t-ブチルエステル切断のための一般手順を行った: 4N HCl (100 μ L、0.400 mmol、約266当量)中のo-フェノールMM-1-443(1.3mg、0.003mmol、1.00当量)により、1.2mg(99%)のカルボン酸生成物を得た。

【0284】

【化117】



20

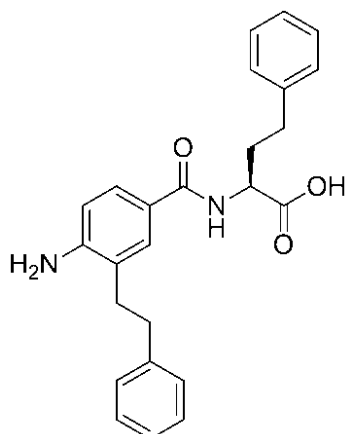
30

【0285】

(MM-1-461) t-ブチルエステル切断のための一般手順を行った: 4N HCl (100 μ L、0.400 mmol、約364当量)中のm-フェノールMM-1-442(5.2mg、0.003mmol、1.00当量)により4.6mg(99%)のカルボン酸生成物を得た。

【0286】

【化118】



40

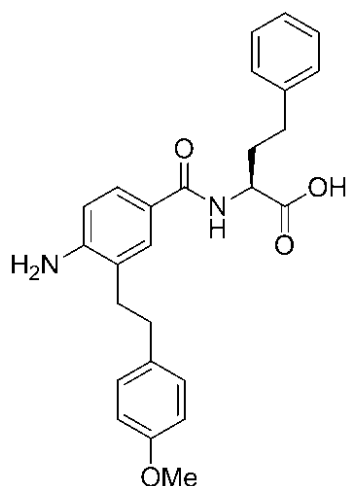
【0287】

50

(MM-1-464) t-ブチルエステル切断のための一般手順を行った: 4N HCl (100 μ L、0.400 mmol、約41当量)中のt-ブチルエステルMM-1-460(4.5mg、0.010mmol、1.00当量)により、3.2mg(80%)のカルボン酸生成物を得た。

【0288】

【化119】



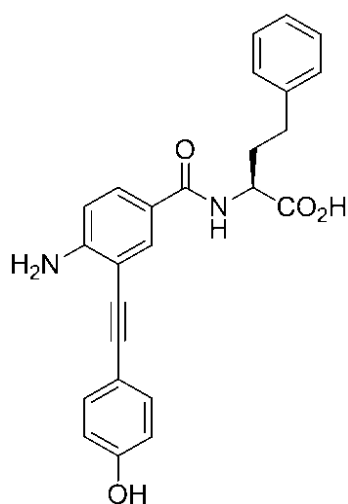
10

【0289】

(MM-2-19) t-ブチルエステル切断のための一般手順を行った: 4N HCl (500 μ L、2.00mmol、約333当量)中のt-ブチルエステルMM-2-18(3.0mg、0.006mmol、1.00当量)により、2.5mg(93%)のカルボン酸生成物を得た。

【0290】

【化120】



30

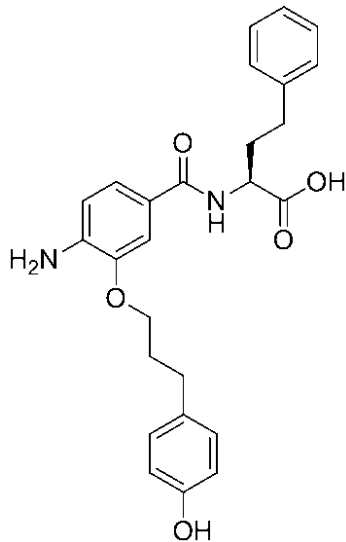
【0291】

(MM-1-433) t-ブチルエステル切断のための一般手順を行った: 4N HCl (200 μ L、0.800 mmol、約133当量)中のt-ブチルエステルMM-1-403(2.7mg、0.006mmol、1.00当量)により、1.5mg(65%)のカルボン酸生成物を得た。HRMS (ESI-TOF) m/z $C_{25}H_{23}N_2O_4$ [M+H]⁺ の計算値 415.1652, 実測値 415.1661.

【0292】

40

【化 1 2 1】



10

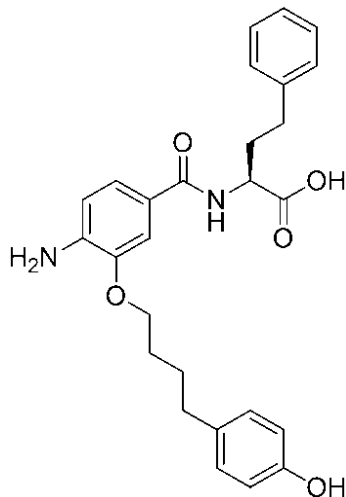
【 0 2 9 3】

(MM-1-435) t-ブチルエステル切断のための一般手順を行った: 4N HCl (200 μ L、0.800 mmol) 中の t-ブチルエステル MM-1-429 (2.2mg、0.004mmol、1.00当量) により、2.0mg (99%) のカルボン酸生成物を得た。HRMS (ESI-TOF) m/z $C_{26}H_{29}N_2O_5$ $[M+H]^+$ の計算値 449.2071, 実測値 449.2072.

20

【 0 2 9 4】

【化 1 2 2】



30

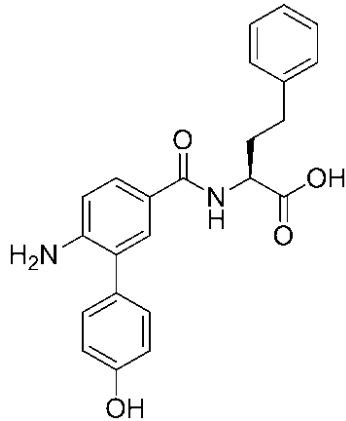
【 0 2 9 5】

(MM-1-436) t-ブチルエステル切断のための一般手順を行った: 4N HCl (200 μ L、0.800 mmol) 中の t-ブチルエステル MM-1-430 (2.2mg、0.004mmol、1.00当量) により、1.9mg (99%) のカルボン酸生成物を得た。HRMS (ESI-TOF) m/z $C_{27}H_{31}N_2O_5$ $[M+H]^+$ の計算値 463.2227, 実測値 463.2230.

40

【 0 2 9 6】

【化123】



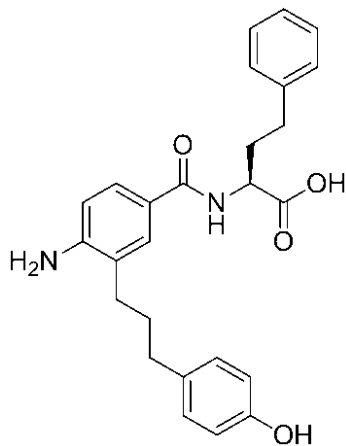
10

【0297】

(MM-1-434) t-ブチルエステル切断のための一般手順を行った: 4N HCl (200 μ L、0.800 mmol) 中の t-ブチルエステル MM-1-430 (2.0mg、0.005mmol、1.00当量) により、1.7mg (99%) のカルボン酸生成物を得た。HRMS (ESI-TOF) m/z $C_{23}H_{23}N_2O_4$ [M+H]⁺ の計算値 391.1652, 実測値 391.1658.

【0298】

【化124】



20

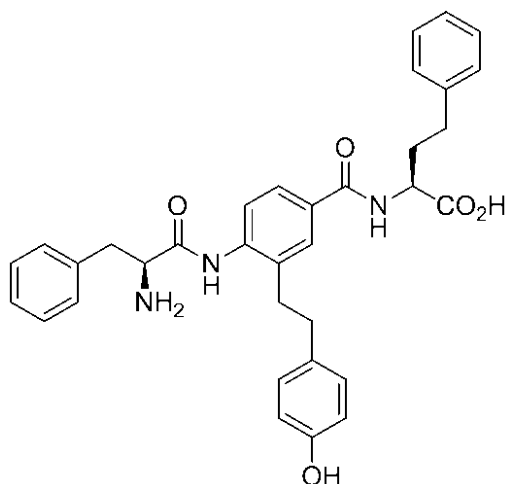
30

【0299】

(MM-1-432) t-ブチルエステル切断のための一般手順を行った: 4N HCl (200 μ L、0.800 mmol) 中の t-ブチルエステル MM-1-89 (6.2mg、0.013mmol、1.00当量) により、5.5mg (99%) のカルボン酸生成物を得た。HRMS (ESI-TOF) m/z $C_{26}H_{29}N_2O_4$ [M+H]⁺ の計算値 433.2122, 実測値 433.2130.

【0300】

【化 1 2 5】



10

【 0 3 0 1】

(MM-1-88) Boc-カルバメートMM-1-379(7mg、0.010mmol)を4N HCl(0.200mL、0.800mmol、約80当量)に溶解した。この溶液を6時間攪拌し、次にN₂流下で濃縮して、5mg(86%)のアミノ酸をHCl塩として得た。

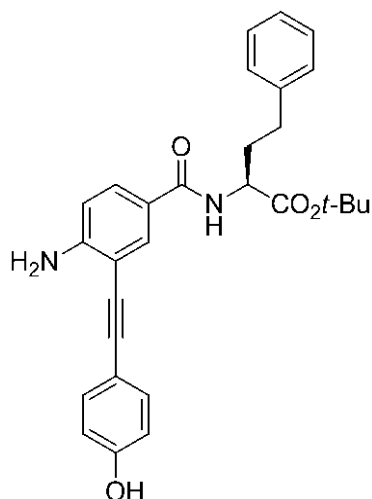
【 0 3 0 2】

リンカー類縁体

20

【 0 3 0 3】

【化 1 2 6】



30

【 0 3 0 4】

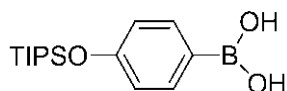
(MM-1-403) ニトロアルキンMM-1-466(800mg、1.60mmol、1.00当量)をアセトン(60mL)に室温で溶解した。亜鉛ナノ粉末(1.57g、23.4mmol、15.0当量)を媒体に懸濁させ、この混合物を激しく攪拌した。NH₄Cl飽和液(12mL)を徐々に添加し、結果として亜鉛塩沈殿を生じ、暗赤色から淡黄色に反応混合物の淡色化を伴った。15分後、この反応混合物を綿栓で濾過し、EtOAc(50mL)で希釈した。有機相をNaHCO₃飽和液(30~50mL)で洗浄し、水相をEtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた抽出液を、Na₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、40~50% EtOAc/ヘキサン)処理して、463mg(62%)のアニリン生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.59 (ddd, J = 7.9, 6.7, 5.1 Hz, 1H), 2.83 - 2.55 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 1H), 1.53 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₂₉H₃₁N₂O₄ [M+H]⁺ の計算値 471.2278, 実測値 471.2270.

40

【 0 3 0 5】

50

【化127】



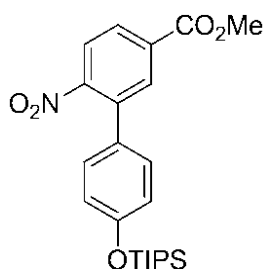
【0306】

(MM-1-188) TIPSOboronic acid (700mg, 1.86mmol) を無水THF (9mL) に溶解し、-78 に冷却した。n-BuLi (0.89mL, 2.23mmol, 2.5M/ヘキサン) を滴下した。30分後、トリイソプロピルボレート (0.86mL, 3.72mmol, 2.00当量) を添加した。追加の20分後、冷浴は取り除き、この混合物を1時間撹拌した。2N HCl (10mL) を徐々に添加し、この混合物を希釈し、EtOAc (2×10mL) で抽出した。合わせた有機相をNaCl飽和水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ (SiO₂, 40% EtOAc/ヘキサン) 処理して、523mg (96%) のアリールボロン酸を白色固形物として得た。

10

【0307】

【化128】



20

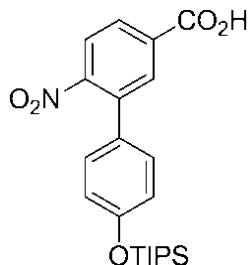
【0308】

(MM-1-190) アリールボロン酸MM-1-188 (300mg, 1.00mmol) 及びアリールトリフレートM-1-69 (272mg, 0.820mmol, 0.800当量) を無水1,2-DME (4mL) に溶解した。この黄色反応溶液をN₂で15分間スパージした。Pd(PPh₃)₄ (120mg, 0.100mmol, 0.100当量)、続いてK₃PO₄ (145mg, 0.700当量) をH₂O (1mL) 中の溶液としてを添加した。コンデンサーを反応容器に取り付け、反応媒体をN₂雰囲気下で85 に加熱した。1.5時間後、この混合物を室温に冷却し、EtOAc (25mL) で希釈した。有機相をNH₄Cl飽和液 (10mL) で洗浄し、水相をEtOAcで抽出した。合わせた抽出液をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ (SiO₂, 10% EtOAc/ヘキサン) 処理して、345mg (98%) の鈴木カップリング生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.29 (m, 3H), 1.13 (d, J = 7.4 Hz, 18H).

30

【0309】

【化129】

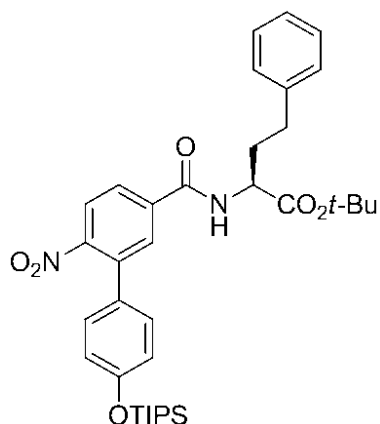


40

(MM-1-191) 鈴木カップリング生成物MM-1-190 (335mg, 0.78mmol) をt-BuOH/H₂O (各2mL) に溶解した。LiOH·H₂O (36mg, 0.85mmol, 1.10当量) を添加し、この懸濁液を2時間激しく撹拌した。この反応物を0.1N HCl (約10mL) で急冷し、カルボン酸が沈殿するのが見られるまで連続して添加した。この混合物をEtOAc (10mL) で希釈し、抽出し (3×5mL)、Na₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮して、273mg (84%) のピアリールカルボン酸を得た。

【0310】

【化130】



10

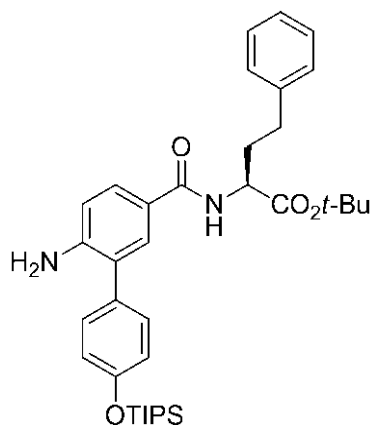
【0311】

(MM-1-192) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: ピアリアルカルボン酸MM-1-191(100mg、0.241mmol、1.00当量)、hoPhe-OtBu(57mg、0.241mmol、1.00当量)、HOAt(36mg、2.65mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン(0.140mL、1.20mmol、5.00当量)及びE DCI・HCl(48mg、0.253mmol、1.05当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、25% EtOAc/ヘキサン)処理して、142mg(93%)のアミド生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 5H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 6.9, 2.2 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 1.40 - 1.25 (m, 3H), 1.17 (d, J = 7.4 Hz, 18H).

20

【0312】

【化131】



30

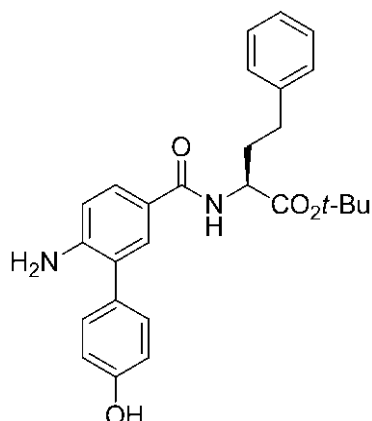
【0313】

(MM-1-195) 水素化のための一般手順を使った: EtOAc(2mL)中のニトロアレンMM-1-192(142mg、0.224mmol)、Pd/C(27mg、10質量%/炭素)。3時間後、この混合物を砂/セライトで濾過し、濃縮して、132mg(98%)のアニリンを得た。生成物を精製せずに次の工程に直接用いた。

40

【0314】

【化 1 3 2】

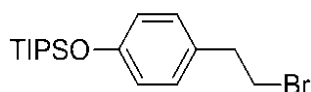


【 0 3 1 5 】

(MM-1-426) アニリンMM-1-195(23mg、0.036mmol)をTBAF溶液(100 μ L、0.100mmol、2.75当量、1M/THF)に室温で溶解した。2時間攪拌した後、この混合物をEtOAc(5mL)で希釈し、H₂O(5mL)及びNaCl飽和水溶液(2mL)で洗浄した。水相をEtOAc(5mL)で1回抽出し、合わせた抽出液をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、50% EtOAc/ヘキサン)処理して、10mg(63%)の遊離フェノールを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 7H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.89 (td, J = 7.1, 5.1 Hz, 1H), 4.20 (br s, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.37 (td, J = 9.5, 5.2 Hz, 1H), 2.17 (ddd, J = 10.4, 7.6, 4.9 Hz, 1H), 1.59 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₂₇H₃₁N₂O₄ [M+H]⁺ の計算値 447.2278, 実測値 447.2277.

【 0 3 1 6 】

【化 1 3 3】

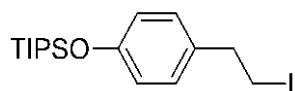


【 0 3 1 7 】

(MM-1-73) 4-(2-ブロモエチル)フェノール(1.00g、4.97mmol、1.00当量)を無水CH₂Cl₂ (30mL)に室温で溶解した。イミダゾール(360mg、5.22mmol、1.05当量)を一度に添加した。塩基の溶解時に、TIPSCI(1.06mL、4.97mmol、1.00当量)を滴下した。16時間後、この混合物をNH₄Cl飽和液(20mL)及びH₂O(10mL)で洗浄した。水相をCH₂Cl₂(3 \times 15mL)で抽出し、合わせた抽出液をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、5% EtOAc/ヘキサン)処理して、1.75g(99%)のシリルエーテルを得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 1.29 - 1.20 (m, 3H), 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 18H).

【 0 3 1 8 】

【化 1 3 4】



【 0 3 1 9 】

(MM-1-82) アルキルブロミドMM-1-73(800mg、2.24mmol)をアセトンに室温で溶解した。ヨウ化ナトリウム(1.67g、11.2mmol、5.00当量)を一度に添加した。反応容器をアルミニウム箔で覆い、この混合物を36時間激しく攪拌した。Et₂O(30mL)を添加し、有機相をH₂O(30mL)で洗浄した。水相をEt₂O(3 \times 10mL)で抽出し、合わせた抽出液をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮して、875mg(97%)のアルキルヨウ化物を得、これを精製せずに用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.85 - 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 2

10

20

30

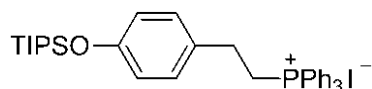
40

50

H), 3.35 - 3.26 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.27 - 1.19 (m, 3H), 1.10 (d, J = 7.3 Hz, 18H).

【0320】

【化135】



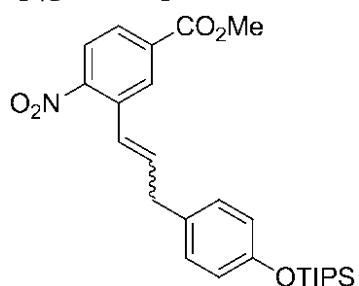
【0321】

(MM-1-83) コンデンサーを備えた二つ口丸底(r.b.)フラスコにおいて、アルキルヨウダイドMM-1-82(800mg、1.98mmol)をアセトニトリル(3mL)に溶解した。トリフェニルホスフィン(570mg、1.1当量)を添加し、この反応混合物を85 に加熱した。16時間後、この混合物を室温に冷却し、CH₂Cl₂(3×20mL)から再濃縮して、ホスホニウム塩(1.30g、99%)を粘着性の白色発泡体として得た。

10

【0322】

【化136】



20

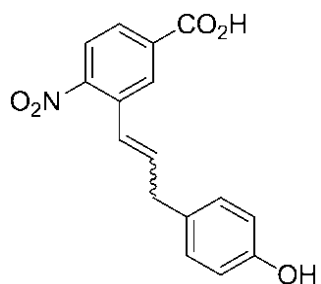
【0323】

(MM-1-85) ウィッティヒ塩X MM-1-82(1.20g、1.80mmol、1.2当量)を無水THF(6mL)に溶解し、0 に冷却した。新たに調製されたリチウムジイソプロピルアミド(LDA; 6mL、2.10mmol、1.4当量、0.35M/THF)を滴下し、鮮やかなオレンジ溶液を得た。30分後、メチル3-ホルミル-4-ニトロベンゾエート(314mg、1.50mmol、1.00当量)を、無水THF(2mL)中の溶液として滴下した。1時間後に、この反応物をH₂O(25mL)で急冷し、Et₂O(25mL)で希釈した。水相をEt₂O(3×20mL)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、10% EtOAc/ヘキサン)処理して、561mg(66%)のアルケン生成物をZ/E異性体の3:1の混合物として得た。¹H NMR (Z, 多量の異性体, 300 MHz, CDCl₃) 8.04 (d, J = 2.5, 1.7 Hz, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.01 (dt, J = 11.4, 7.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.33 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 2H), 1.21 - 1.12 (m, 3H), 1.00 (d, J = 7.0 Hz, 18H).

30

【0324】

【化137】



40

【0325】

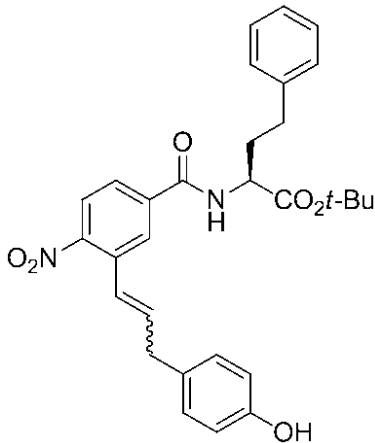
(MM-1-86) メチルエステルMM-1-85(500mg、1.06mmol)をTHF/MeOH/H₂Oの4:1:1の混合物(合計12mL)に溶解した。LiOH・H₂O(180mg、4.25mmol、4.00当量)を一度に添加した。30分後、1N HCl(5mL)を添加し、続いて0.1N HClをこの反応物がpH = 3になるまで添加し、そ

50

ここで生成物が沈殿するのが見られた。水相をEtOAc(3×25mL)で抽出し、合わせた抽出液をNaCl飽和水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮して、480mg(99%)のシリルエーテルがないカルボン酸を得た。

【0326】

【化138】



10

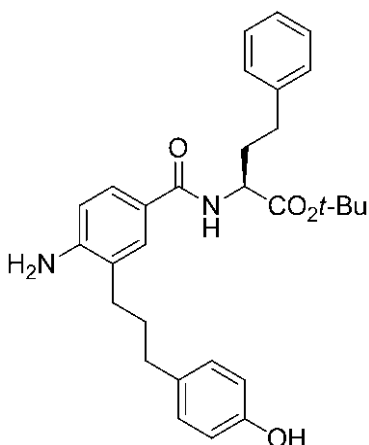
【0327】

(MM-1-87) 酸とのアミンカップリングのための一般手順を行った: アルケンカルボン酸MM-1-86(300mg、0.66mmol、1.00当量)、HoPhe-OtBu(155mg、0.66mmol、1.00当量)、HOA t(99mg、0.72mmol、1.10当量)、2,6-ルチジン(0.385mL、3.29mmol、5.00当量)及びEDCI・HCl(133mg、0.69mmol、1.05当量)を使った。フラッシュカラムクロマトグラフィ(SiO₂、20% EtOAc/ヘキサン)処理して、292mg(86%)のアミド生成物を得た。¹H NMR (Z, 多量の異性体, 300 MHz, CDCl₃) 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.19 (m, 5H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.08 (dt, J = 11.4, 7.5 Hz, 1H), 4.85 (td, J = 7.4, 3.5 Hz, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.38 (ddd, J = 13.2, 9.4, 5.3 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 1.61 (s, 9H).

20

【0328】

【化139】



30

40

【0329】

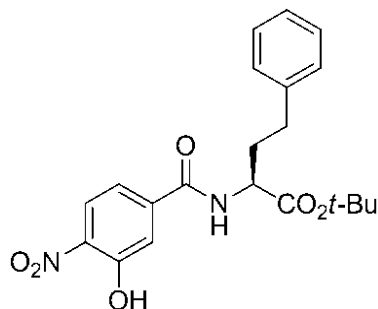
(MM-1-89) パールマン触媒による水素化のための一般手順を行った: EtOAc(5mL)中のニトアルケンMM-1-87(150mg、0.290mmol)、Pd(OH)₂(50mg、20質量% Pd)。ろ過、濃縮及びフラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、40-50% EtOAc/ヘキサン)処理して、115mg(81%)の完全に還元したアニリン生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.20 (m, 5H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.3 Hz,

50

1H), 4.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.81 (dd, J = 7.0, 2.8 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.52 - 2.42 (m, 2H), 2.37 (tdd, J = 11.7, 5.7, 3.5 Hz, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.60 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z C₃₀H₃₇N₂O₄ [M+H]⁺ の計算値 489.2748, 実測値 489.2753.

【 0 3 3 0 】

【 化 1 4 0 】

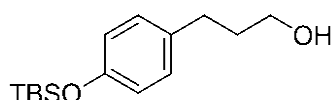


【 0 3 3 1 】

(MM-1-22) 3-ヒドロキシ-4-ニトロ安息香酸(272mg、1.49mmol)、HoPhe-OtBu(350mg、1.49mmol、1.00当量)及びHOAt(223mg、1.64mmol、1.10当量)を、攪拌棒を有する25mLの丸底フラスコ中で合わせた。無水DMF(8mL)及び2,6-ルチジン(0.87mL、7.44mmol、5.00当量)を添加し、試薬が溶解するまでこの混合物を攪拌した。EDCI・HCl(300mg、1.56mmol、1.05当量)を添加し、この混合物を4時間攪拌し、次にEtOAc(30mL)で希釈した。有機相を1N HCl(3×15mL)で洗浄し、次にH₂O(10mL)及びNaCl(20mL)飽和水溶液で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥した後、有機相を傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、15% EtOAc/ヘキサン)処理して、180mg(30%)のカップリングアミドを得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 10.55 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.16 (m, 5H), 6.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 1H), 1.54 (s, 9H).

【 0 3 3 2 】

【 化 1 4 1 】

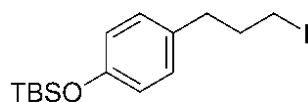


【 0 3 3 3 】

(MM-1-28) 攪拌棒を備えたオープン乾燥した50mLの丸底フラスコにNaH(80mg、鋳油中の60%分散液)を充填した。THF(5mL)を添加し、この混合物を0℃に冷却した。4-(3-ヒドロキシプロピル)フェノール(300mg、1.97mmol)をTHF(4mL + 1mLのすすぎ液)中の溶液として滴下した。発泡が終わった後、この混合物を室温に温め、追加の5mLのTHFを添加した。室温で1時間後、TBSCl(312mg、2.07mmol、1.05当量)を添加し、この混合物を更に1時間攪拌し、そこでその混合物をEt₂O(15mL)で希釈した。エーテル相をNH₄Cl飽和液(10mL)及びH₂O(5mL)で洗浄した。水相をEt₂O(3×15mL)で抽出し、合わせた抽出液をNaCl飽和水溶液(10mL)、Na₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、30% EtOAc/ヘキサン)処理して、377mg(72%)のシリルエーテルを得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.05 (s, J = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.64 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).

【 0 3 3 4 】

【 化 1 4 2 】



【 0 3 3 5 】

(MM-1-27) TBS-エーテルMM-1-28(200mg、0.751mmol)及びトリフェニルホスフィン(197

10

20

30

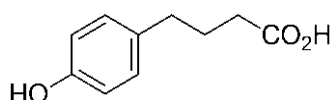
40

50

mg、0.751mmol、1.00当量)を無水 CH_2Cl_2 (4mL)に溶解した。0 に冷却した後、イミダゾール(61mg、0.901mmol、1.20当量)を添加し、塩基が溶解するまでこの混合物を撹拌した。ヨウ素(200mg、0.788mmol、1.05当量)を CH_2Cl_2 (4mL)中の溶液として滴下した。ヨウ素の添加が完了したときに、この反応混合物は橙色を維持した。0 で20分後、この反応物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (5mL、10質量/容積%)で急冷した。水相を CH_2Cl_2 (5mL)で1回抽出し、合わせた有機相をNaCl飽和水溶液(5mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO_2 、10% EtOAc/ヘキサン)処理して、229mg(81%)のアルキルヨウダイドを得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.80 - 6.73 (m, 2H), 3.17 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.11 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).

【0336】

【化143】

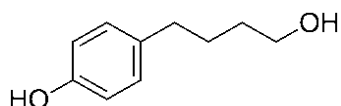


【0337】

(MM-1-31) 還流コンデンサーを備えた50mLの丸底フラスコに4-(4-メトキシフェニル)ブタン酸(5.00g、25.7mmol)を充填した。HBr水溶液(48%溶液、約6mL)を添加した。タイグラインをコンデンサーの最上部からドラフトの後部まで送り、HBrの排出を完了した。この反応混合物を6時間加熱還流した。約50 に冷却した後、この混合物を冷却した H_2O (4 20 5mL)に注入し、生成物の白色針晶固形物として直ちに沈殿した。0 で1時間後、この混合物を真空濾過し、針晶を集め、3.86g(83%)のフェノール生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, アセトン- d_6) 10.48 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.79 - 6.71 (m, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 2H), 2.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 2H).

【0338】

【化144】

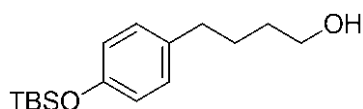


【0339】

(MM-1-34) カルボン酸MM-1-31(1.00g、5.55mmol)を無水THF(10mL)に溶解し、0 に冷却した。水素化リチウムアルミニウム(1.0M/THF、12mL)を滴下した。更に15mLのTHFを添加し、不均一な混合物を加熱還流した。2時間後、この混合物を室温に冷却し、一晚撹拌した(約19時間)。フィッシャ仕上げ処理: H_2O (1mL)、NaOH水溶液(15質量/容積%、1mL)及び H_2O (3mL)をそれぞれ添加した。20分後、この混合物を濾過し、 Al_2O_3 ろ過ケーキを Et_2O (3 x 50mL)で洗浄し、エーテル相を濃縮して、700mg(76%)の第一級アルコールを得た。 ^1H NMR (300 MHz, アセトン- d_6) 8.07 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.55 (m, 4H).

【0340】

【化145】



【0341】

(MM-1-35) 撹拌棒を備えたオープン乾燥した100mLの丸底フラスコにNaH(145mg、60%分散液/鉱油)を充填した。THF(10mL)を添加し、この混合物を0 に冷却した。第一級アルコールMM-1-34(600mg、3.61mmol)をTHF中の溶液(6mL + 2mL すすぎ液)として滴下した。発泡が終わった後、この混合物を室温に温め、更に6mLのTHFを添加した。室温で1時間後、TBSCl(570mg、3.79mmol、1.05当量)を添加し、この混合物を更に1時間撹拌し、そこでこの混合物を Et_2O (30mL)で希釈した。エーテル相を NH_4Cl 飽和液(20mL)及び H_2O (10mL)で洗浄し

10

20

30

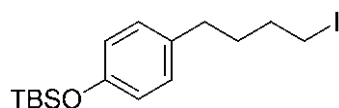
40

50

た。水相をEt₂O(3×20mL)で抽出し、合わせたエーテル抽出物液をNaCl飽和水溶液(20mL)、Na₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、30% EtOAc/ヘキサン)処理して、412mg(41%)のシリルエーテルを得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.78 - 6.73 (m, 2H), 3.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.74 - 1.53 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

【 0 3 4 2 】

【 化 1 4 6 】

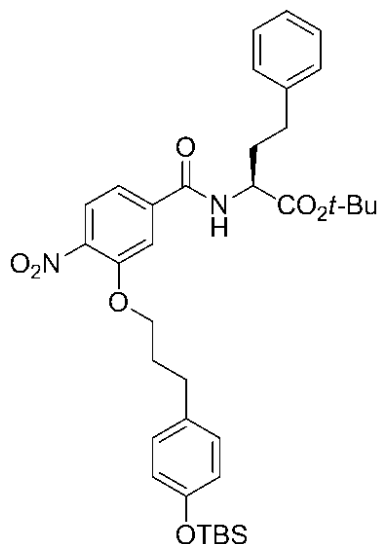


【 0 3 4 3 】

(MM-1-36) TBS-エーテルMM-1-35(300mg、1.07mmol)及びトリフェニルホスフィン(281mg、1.07mmol、1.00当量)を無水CH₂Cl₂(6mL)に溶解した。0 に冷却した後、イミダゾール(87mg、1.28mmol、1.20当量)を添加し、塩基が溶解するまで混合物を撹拌した。ヨウ素(285mg、1.12mmol、1.05当量)をCH₂Cl₂(4mL)中の溶液として滴下した。ヨウ素の添加の完了時に、この反応混合物は橙色を維持した。0 で20分後、この反応物をNa₂S₂O₃・5H₂O(8mL、10質量/容積%)で急冷した。水相をCH₂Cl₂(10mL)で1回抽出し、合わせた有機相をNaCl飽和水溶液(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、10% EtOAc/ヘキサン)処理して、343mg(82%)のアルキルヨードを得た。

【 0 3 4 4 】

【 化 1 4 7 】



【 0 3 4 5 】

(MM-1-427) アリールニトロフェノールMM-1-22(30mg、0.075mmol)及びアルキルヨードMM-1-27(30mg、0.080mmol、1.05当量)を無水DMF(0.375mL)に溶解した。K₃CO₃(31mg、0.225mmol、3.00当量)を添加し、この不均一な混合物を一晩撹拌し(約18時間)、その後、この反応混合物は橙色から黄色に変化した。この混合物をEtOAc(5mL)で希釈し、NH₄Cl飽和液(5mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、25% EtOAc/ヘキサン)処理して、32mg(67%)のS_N2アルキル化生成物を得た。

【 0 3 4 6 】

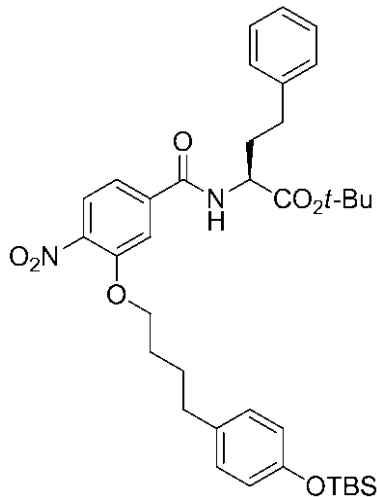
10

20

30

40

【化148】



10

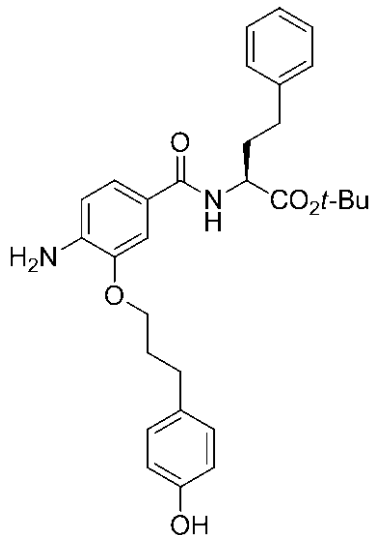
【0347】

(MM-1-428) アリールニトロフェノールMM-1-22(30mg、0.075mmol)及びアルキルヨードMM-1-35(31mg、0.080mmol、1.05当量)を無水DMF(0.375mL)に溶解した。K₃CO₃(31mg、0.225mmol、3.00当量)を添加し、この不均一な混合物を一晩攪拌し、その後、この反応混合物は橙色から黄色に変化した。この混合物をEtOAc(5mL)で希釈し、NH₄Cl飽和液(5mL)で洗淨した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、25% EtOAc/ヘキサン)処理して、36mg(72%)のS_N2アルキル化生成物を得た。

20

【0348】

【化149】



30

【0349】

(MM-1-429) ニトロアレンMM-1-427(20mg、0.0308mmol)をアセトン(0.5mL)に溶解した。亜鉛ナノ粉末(30mg、0.462mmol、15当量)を媒体に懸濁させ、激しい攪拌を加えた。NH₄Cl飽和液(0.1mL)を滴下し、亜鉛塩の沈殿を得た。20分後、この混合物をEtOAc(10mL)で希釈し、1cmのセライトプラグで濾過し、EtOAcで洗淨した。この濾液をNaHCO₃飽和液(5mL)で洗淨し、有機相をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。得られた残留物をTBAF(0.200mL、1M/THF)に溶解した。20分後、この混合物を再びEtOAc(10mL)で希釈し、H₂O(10mL)で洗淨した。Na₂SO₄で乾燥した後、抽出物を傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、40% EtOAc/ヘキサン)処理して、11mg(71%)の望ましい生成物を白色発泡体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 7.11 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.79 (td, J = 7.1, 5.1 Hz, 1H), 4.24 - 4.05 (br s, 2H), 4.01 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.71 (m, 4H), 2.34 - 2

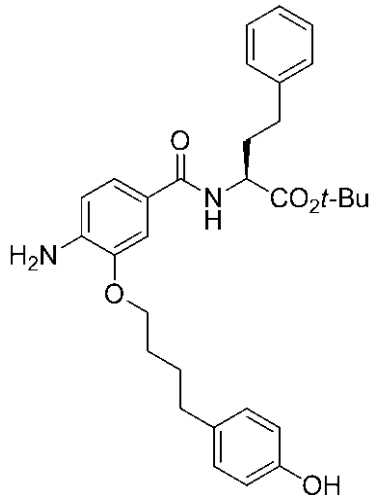
40

50

.22 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 3H), 1.52 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z $C_{30}H_{37}N_2O_5$ $[M+H]^+$ の計算値 505.2697, 実測値 505.2694.

【 0 3 5 0 】

【 化 1 5 0 】



10

【 0 3 5 1 】

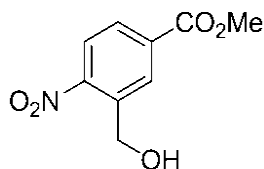
(MM-1-430) ニトロアレンMM-1-428(22mg、0.0332mmol)をアセトン(0.5mL)に溶解した。亜鉛ナノ粉末(33mg、0.462mmol、15当量)を媒体に懸濁させ、激しく攪拌を加えた。NH₄Cl飽和液(0.1mL)を滴下し、亜鉛塩の沈殿を得た。20分後、この混合物をEtOAc(10mL)で希釈し、1cmのセライトプラグを濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液をNaHCO₃飽和液(5mL)で洗浄し、有機相をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。得られた残留物をTBAF(0.200mL、1M/THF)に溶解した。20分後、この混合物を再びEtOAc(10mL)で希釈し、H₂O(10mL)で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥した後、抽出物を傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、40% EtOAc/ヘキサン)処理して、13mg(76%)の望ましい生成物を白色発泡体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 3H), 7.16 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.86 (td, J = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 4.19 (br s, 2H), 4.00 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.90 - 2.69 (m, 2H), 2.63 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.91 - 1.71 (m, 4H), 1.59 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z $C_{31}H_{39}N_2O_5$ $[M+H]^+$ の計算値 519.2853, 実測値 519.2857.

20

30

【 0 3 5 2 】

【 化 1 5 1 】



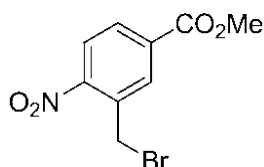
40

【 0 3 5 3 】

(MRS-3-49) メチル3-ホルミル-4-ニトロベンゾエート(1.20g、5.73mmol)をMeOH(10mL)に溶解し、0 に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム(69mg、1.72mmol)を一度に添加し、この反応混合物を20分間攪拌した。還元反応物を1N HCl(10mL)で急冷し、メタノール部分を真空中で蒸発させた。水相をCH₂Cl₂(3×10mL)で抽出して、1.06gのベンジル型アルコールを得、精製せずに用いた。

【 0 3 5 4 】

【化152】



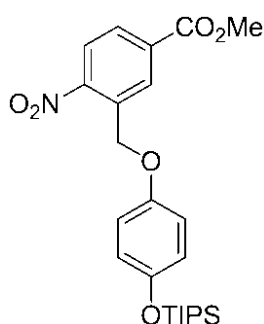
【0355】

(MRS-3-53) ベンジル型アルコールMRS-3-49(1.06g、5.35mmol)をEt₂O(15mL)に溶解し、0 に冷却した。三臭化リン(0.254mL、2.67mmol)を注意深く滴下した。1時間後、この反応混合物を氷水(50mL)に注入し、Et₂O(3×20mL)で抽出した。エーテル相をNaHCO₃飽和液(20mL)、水(10mL)及びNaCl飽和水溶液(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。Et₂Oを蒸発させて、440mg(30%)の第一級アルキルブロミドを得た。

10

【0356】

【化153】



20

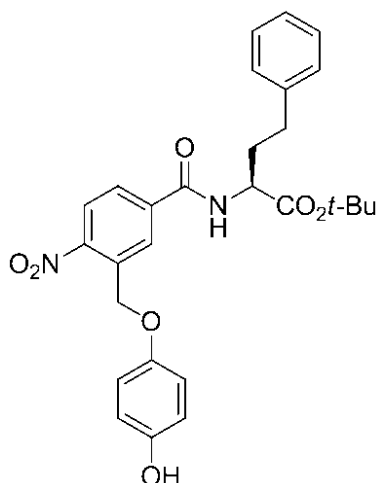
【0357】

(MRS-3-57) ベンジル型ブロミドMRS-3-49(150mg、0.547mmol、1.00当量)及び4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)フェノール(175mg、0.656mmol、1.20当量)をアセトン(10mL)に溶解した。炭酸カリウム(113mg、0.820mmol、1.50当量)を添加し、この混合物を一晩加熱還流した(約18時間)。溶媒を蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、5% EtOAc/ヘキサン)処理して、170mg(68%)のアルキル化生成物及び50mgの出発ブロミドを得た。

30

【0358】

【化154】



40

【0359】

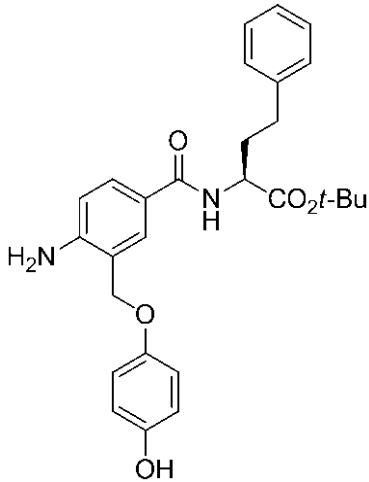
(MRS-3-59) TIPS-エーテルMRS-3-57(170mg、0.370mmol)をTHF/MeOH/H₂O(4mL: 1mL: 1mL)に溶解した。LiOH・H₂O(1.48mmol、4.00当量)を一度に添加し、この反応物を1時間攪拌し、その後この反応物がTLCによって完了していることが見られた。H₂O(10mL)で希釈した後、この混合物をEt₂O(10mL)で洗浄して、シリルアルコール副産物を除去した。水相を1N HClでpH約1まで酸性にし、次にEtOAc(3×10mL)で抽出した。EtOAc抽出液をNa₂SO₄で乾燥

50

し、傾瀉し、濃縮した。得られた残留物に、HoPhe-OtBu(122mg、0.518mmol、約1.00当量)、HOAt(85mg、0.622mmol、1.20当量)及び2,6-ルチジン(0.180mL、1.55mmol、3.00当量)を添加し、この混合物を無水DMF(2.5mL)に溶解した。EDCI・HCl(119mg、0.622mmol、1.20当量)を添加し、この反応物を一晩撹拌した(約18時間)。この混合物をEtOAc(10mL)で希釈し、0.1N HCl(10mL)、NaHCO₃飽和液(10mL)及びNaCl飽和水溶液(5mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、カップリングアミドを得、これを精製しなかった。

【0360】

【化155】



10

20

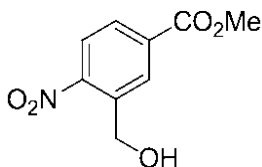
【0361】

(MRS-3-73) アリールニトロMRS-3-59(48mg、0.094mmol)をアセトン(0.4mL)に溶解した。Znナノ粉末(62mg、0.94mmol、10当量)を激しく撹拌しながらこの混合物に懸濁させた。NH₄Cl飽和液(0.1mL)を徐々に添加した。20分後、この混合物をコットンで濾過し、EtOAc(5mL)で希釈し、NaHCO₃飽和液(5mL)及びNaCl飽和水溶液(2mL)で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、50% EtOAc/ヘキサン)処理して、40mg(91%)のアニン生成物を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 8.22 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 5H), 6.90 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.80 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.65 (m, 2H), 2.50 - 2.30 (m, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 1.52 (s, 9H); MS-ESI (m/z) [C₂₈H₃₀N₂O₇+Na]⁺ の計算値 529.2; 実測値: 529.2.

30

【0362】

【化156】



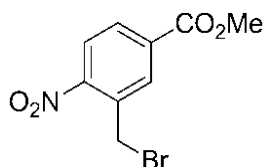
【0363】

(MRS-2-53) メチル-3-ホルミル-4-ニトロベンゾエート(500mg、2.39mmol、Aldrichから市販されている)をMeOH(12mL)に溶解し、0℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム(28mg、0.700mmol、0.3当量)を添加し、この混合物を20分間撹拌した。水(10mL)を添加し、この混合物を室温に温め、EtOAc(30mL)で希釈した。EtOAc(15mL)で1回抽出した後、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、450mg(89%)のベンジル型アルコールを得、これを精製せずに用いた。

40

【0364】

【化157】



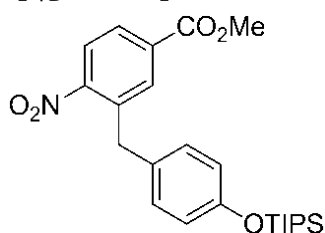
【0365】

(MRS-2-55) ベンジル型アルコールMRS-2-53(615mg、2.91mmol)を無水Et₂O(15mL)に溶解し、0 に冷却した。この攪拌溶液に三臭化リン(0.138mL、1.45mmol、0.5当量)を徐々に添加した。0 で40分後、この反応物をNaHCO₃飽和液(20mL)で急冷し、この混合物をEtOAcで希釈した。水相をEtOAc(10mL)で1回抽出し、合わせた抽出液をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、25% EtOAc/ヘキサン)処理して、240mg(30%)のベンジル型プロミドを得た。

10

【0366】

【化158】



20

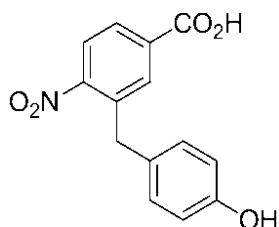
【0367】

(MRS-2-497) ベンジル型プロミドMRS-2-55(170mg、0.620mmol)及びアリールボロン酸M-1-188(274mg、0.930mmol、1.50当量)をアセトン/H₂O(3:1、4mL)に溶解した。炭酸カリウム(214mg、1.55mmol、2.50当量)及びPdCl₂(5.5mg、0.03mmol、5mol%)を添加し、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、EtOAcで洗浄し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、25% EtOAc/ヘキサン)処理して、160mg(58%)のクロスカップリング生成物を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.30 - 1.20 (m, 3H), 1.09 (d, J = 7.1 Hz, 18H); MS-ESI (m/z) [C₂₄H₃₃NO₅Si+H]⁺ の計算値 444.2; 実測値: 444.2.

30

【0368】

【化159】



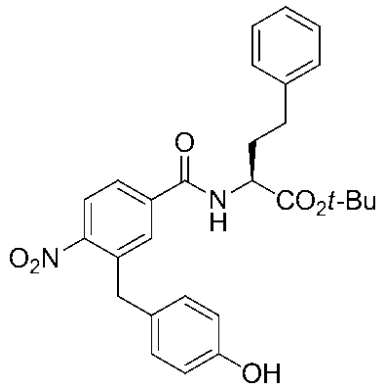
【0369】

(MRS-2-498) TIPS-エーテルMM-1-188(160mg、0.360mmol)をTHF/MeOH/H₂O(4mL: 1mL: 1mL)に溶解した。LiOH・H₂O(1.44mmol、4.00当量)を一度に添加し、この反応物を1時間攪拌し、その後反応物はTLCによって完了していることが見られた。H₂O(10mL)で希釈した後、この混合物をEt₂O(10mL)で洗浄して、シリルアルコール副産物を除去した。水相を1N HClでpH約1まで酸性にし、次にEtOAc(3×10mL)で抽出した。抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮して、130mgの加水分解された生成物を得た。

40

【0370】

【化160】



10

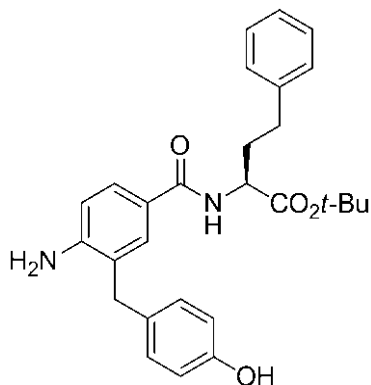
【0371】

(MRS-3-1) カルボン酸MRS-2-498(130mg、0.475mmol)及びHoPhe-OtBu(112mg、0.475mmol、1.00当量)を無水DMFに溶解した。HOAt(78mg、0.570mmol、1.20当量)、2,6-ルチジン(0.165mL、1.42mmol、3.00当量)及びEDCI・HCl(109mg、0.570mmol、1.20当量)を添加した。12時間後、この反応混合物を0.1N HCl(10mL)で洗浄し、EtOAc(3×10mL)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、25% EtOAc/ヘキサン)処理して、120mg(51%)のカップリングアミドを得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 5H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.25 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.80 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.70 - 2.50 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); MS-ESI (m/z) [C₂₈H₃₀N₂O₆+H]⁺ の計算値 491.2; 実測値: 491.2.

20

【0372】

【化161】



30

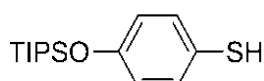
【0373】

(MRS-3-5) アミドMRS-3-1(120mg、0.244mmol)を、アセトン/NH₄Cl(それぞれ4mL、1mL)に溶解した。亜鉛ナノ粉末(159mg、2.44mmol、10当量)を反応混合物に懸濁させた。1時間激しく攪拌した後、この反応混合物をセライトで濾過し、EtOAc(10mL)で希釈し、NaHCO₃飽和液(10mL)及びNaCl飽和水溶液(5mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、25% EtOAc/ヘキサン)処理して、90mg(80%)のアニン化合物を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 9.10 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 5H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.15 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 - 2.50 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); MS-ESI (m/z) [C₂₈H₃₂N₂O₄+H]⁺ の計算値 461.2; 実測値: 461.2.

40

【0374】

【化162】



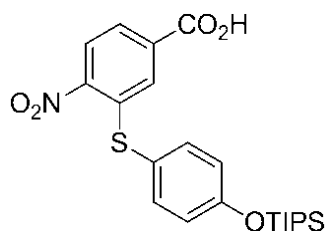
50

【0375】

Bubert et al., ChemMedChem, 3:1708-1730 (2008) に記載されている手順に従って、4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ベンゼンチオールを調製した。

【0376】

【化163】



10

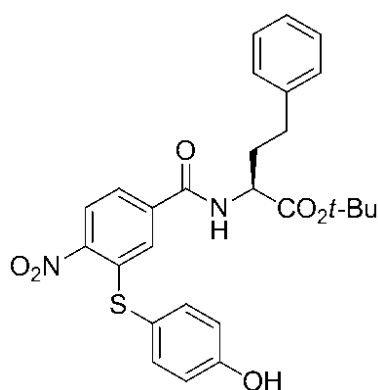
【0377】

(MRS-1-500) 4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)-ベンゼンチオール(710mg、2.51mmol、0.93当量)を無水DMF(10mL)に室温で溶解した。K₂CO₃(420mg、3.08mmol、1.14当量)を添加し、この混合物を15分間攪拌した。3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸(500mg、2.70mmol、4mLのDMF中の溶液)を滴下し、この混合物を一晩攪拌し(約18時間)、次にNH₄Cl飽和液(15mL)で急冷し、EtOAc(30mL)で希釈した。有機相を更に0.1N HCl(2×10mL)で洗浄し、合わせた水相をEtOAc(2×10mL)で抽出した。抽出液をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(3:2:0.1のヘキサン:Et₂O:AcOH)処理して、810mg(72%)の付加物を得た。

20

【0378】

【化164】



30

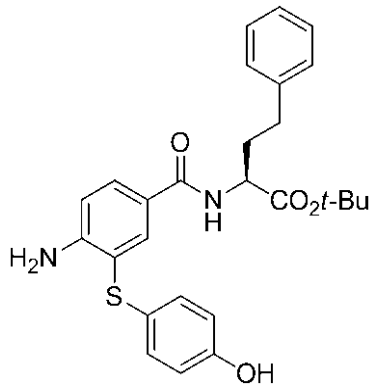
【0379】

(MRS-2-1) カルボン酸MRS-1-500(150mg、0.514mmol)、HoPhe-OtBu(121mg、0.514mmol、1.00当量)及びHOAt(84mg、0.617mmol、1.20当量)を無水DMF(15mL)に溶解した。2,6-ルチジン(0.11mL、1.54mmol、3.00当量)及びEDCI・HCl(118mg、0.617mmol、1.20当量)を添加し、この混合物を一晩攪拌した。この反応混合物をEtOAc(25mL)で希釈し、0.1N HCl(20mL)、NaHCO₃飽和液(20mL)及びNaCl飽和水溶液(10mL)で洗浄し、有機相を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、25% EtOAc/ヘキサン)処理して、200mg(76%)のカップリングアミドを得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 8.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 - 7.21 (m, 6H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.80 - 4.73 (m, 1H), 2.72 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.50 - 2.30 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); MS-ESI (m/z) [C₂₇H₂₈N₂O₆S+H]⁺ の計算値 509.1; 実測値: 509.2.

40

【0380】

【化165】



10

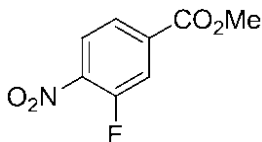
【0381】

(MRS-2-7) ニトロアレンMRS-2-1(180mg、0.270mmol)をアセトン/NH₄Cl飽和液(それぞれ10mL、2mL)に溶解した。亜鉛ナノ粉末(230mg、3.51mmol、13当量)を添加し、この反応混合物を30分間攪拌した。この不均一混合物をセライトで濾過し、EtOAc(30mL)で希釈し、NaHCO₃飽和液(20mL)で洗浄した。有機相をNaCl飽和水溶液(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、125mg(97%)のアニリンを得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.45-7.25 (m, 5H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.80 (s, 2H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 2.80 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.70 - 2.50 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); MS-ESI (m/z) [

20

【0382】

【化166】



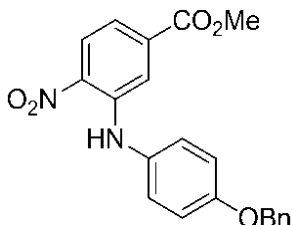
【0383】

(MRS-2-33) 3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸(720mg、3.89mmol)をPhMe:MeOH(各8mL)に溶解し、0 に冷却した。(ジアゾメチル)トリメチルシラン(4.3mL、8.56mmol、2.2当量、2M /n-ヘキサン)を5分間にわたって滴下した。この反応混合物を30分間攪拌し、次にAcOHを徐々に添加して急冷した。溶媒を真空中で除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、10% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、770mg(99%)のメチルエステルを得た。

30

【0384】

【化167】



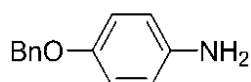
40

【0385】

(MRS-2-35) メチルエステルMRS-2-33(500mg、2.51mmol)をDMSO(10mL)に溶解した。4-(ベンジロキシ)アニリン(1.18g、5.02mmol、2.00当量)を添加し、この反応混合物を110 に6時間加熱した。この反応物を室温に冷却し、EtOAcで希釈した。有機層をH₂O及びNaCl飽和水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、10% EtOAc/ヘキサン)処理して、864mg(91%)のピアリアルアニリンを得た。[Saitoh .et al., J. Med. Chem. 52:6270-6276 (2009).]

【0386】

【化168】

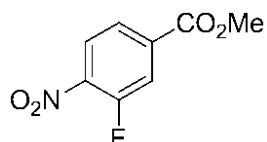


【0387】

Yang et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 18:1135-1139 (2008)に記載されている方法に従って、4-(ベンジルオキシ)アニリンを調製した。

【0388】

【化169】



10

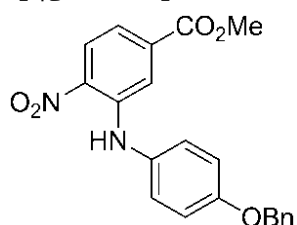
【0389】

(MRS-2-33) 3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸(720mg、3.89mmol)をトルエン:MeOH(1:1容積/容積)に溶解し、0 に冷却した。トリメチルシリル-ジアゾメタン(4.3mL、8.56mmol、2M/n-ヘキサン)を5分間にわたって滴下した。30分間攪拌した後、N₂発生が終わるまでAcOHをこの反応混合物に徐々に添加し、溶媒を減圧下で除去した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、10% EtOAc/ヘキサン)処理して、770mg(99%)のアリールフルオリドメチルエステルを得た。

20

【0390】

【化170】



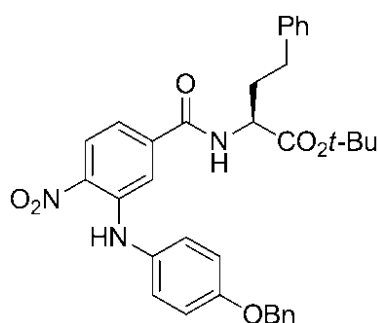
【0391】

(MRS-2-35) アリールフルオリドメチルエステルMRS-2-33(500mg、2.51mmol)及び4-(ベンジロキシ)アニリン(1.18g、5.02mmol、2.00当量)をDMSO(10mL)に溶解し、110 に6時間加熱した。室温に冷却した後、この反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、H₂O(50mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、10% EtOAc/ヘキサン)処理して、865mg(91%)のピアリールアニリンを得た。

30

【0392】

【化171】



40

【0393】

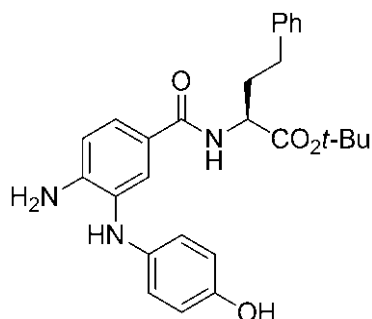
(MRS-3-9) カルボン酸XX(150mg、0.411mmol)、HoPhe-OtBu(97mg、0.411mmol、1.00当量)及びHOAt(67mg、0.494mmol、1.2当量)を無水DMF(2mL)に溶解した。2,6-ルチジン(0.143mL、1.23mmol、3.00当量)及びEDCI・HCl(95mg、0.494mmol、1.20当量)を添加し、この混合物を一晩攪拌した(約18時間)。この反応混合物をEtOAc(10mL)で希釈し、0.1N HCl(10mL

50

)、NaHCO₃飽和液(10mL)及びNaCl飽和水溶液(5mL)で洗浄し、有機相を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、25% EtOAc/ヘキサン)処理して、155mg(65%)のカップリングアミドを得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 13H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.80 - 4.70 (m, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 2H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.40 (s, 9H); MS-ESI (m/z) [C₃₄H₃₅N₃O₆+H]⁺ の計算値 582.2; 実測値: 582.2.

【 0 3 9 4 】

【 化 1 7 2 】



10

【 0 3 9 5 】

(MRS-3-71) ニトロアリアルベンジルエーテルMM-3-9(80mg、0.138mmol)をMeOH(1.0mL)に溶解した。炭素上のパラジウム(5mol%、20質量/質量% Pd/炭素)を反応溶媒に懸濁させ、溶媒をN₂で10分間スパージした。H₂雰囲気下で2時間攪拌した後、この混合物を砂/セライトプラグで濾過し、EtOAcで十分に洗浄した。溶媒を真空中で除去して、完全に還元したアニリンを得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.45 - 7.21 (m, 8H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.80 (s, 2H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.45 (s, 9H); MS-ESI (m/z) [C₂₇H₃₁N₃O₄+H]⁺ の計算値 462.2; 実測値: 462.2.

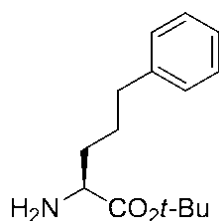
20

【 0 3 9 6 】

HoPhe類縁体中間体の調製

【 0 3 9 7 】

【 化 1 7 3 】



30

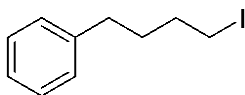
【 0 3 9 8 】

(MM-2-84) H-Nva(5-Ph)-OH(500mg、2.59mmol)を封管反応容器内の無水ジオキサン(5mL)に懸濁させた。濃H₂SO₄(200 μL)を添加し、この混合物を-78 に冷却した。凝縮イソブチレン(約4mL)をこの凍結した反応混合物上にカニューレによって移した。反応容器をしっかりと密封し、一晩(約18時間)室温に温めた。2日間攪拌した後、圧力を徐々に解放し、この混合物をEt₂O(50mL)で希釈し、NaHCO₃飽和液(25mL)で洗浄した。水相をEt₂O(2 × 25 mL)で抽出し、合わせたエーテル相をNa₂SO₄で乾燥し、完全に濃縮した。黄色の油として得られたH-Nva(5-Ph)-OtBu(464mg、72%)を精製せずに用いた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.21 - 7.16 (m, 3H), 3.37 - 3.28 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

40

【 0 3 9 9 】

【化174】



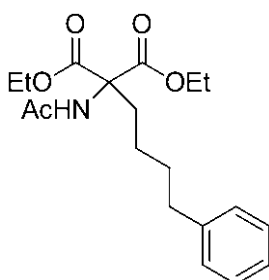
【0400】

(MM-2-68) 4-フェニル-1-ブタノール(543mg、3.58mmol)を CH_2Cl_2 (20mL)に溶解した。イミダゾール(810mg、11.8mmol、3.00当量)、続いて PPh_3 (986mg、3.76mmol、1.05当量)を添加した。 PPh_3 の溶解の完了時に、ヨウ素(1.00g、3.94mmol、1.10当量)を分けて添加した。1時間後、反応物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10質量/容積%、15mL)で急冷した。水層を CH_2Cl_2 (10mL)で1回抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、傾瀉し、濃縮して、白色固形物を得た。固形物をn-ペンタン(3×15mL)で摩砕し、6cmのシリカプラグで濾過し、50% EtOAc/n-ペンタンで洗浄し、酸化ホスフィンを除去した。真空中で溶媒を除去して、アルキルヨウダイド(868mg、93%)を透明な油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 3H), 3.22 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 2H).

10

【0401】

【化175】



20

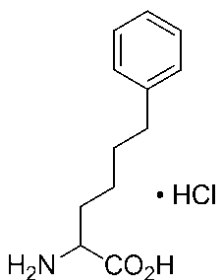
【0402】

(MM-2-71) 水素化ナトリウム(350mg、鉍油中の60%分散液)を、コンデンサーを備えた50mLの二口丸底フラスコ中のEtOH(20mL)に注意深く添加した。室温に冷却時に、ジエチルアセトアミドマロネート(1.38g、6.34mmol)を添加し、この混合物を加熱還流した。15分間還流した後、4-フェニル-1-ヨードブタン(1.57g、6.04mmol)を滴下した。16時間還流した後、この混合物を室温に冷却し、0℃に予め冷却した0.05M KHSO_4 (60mL)/ヘキサン(30mL)に注入した。生成物が相界面で結晶した。濾過し、沸騰ヘキサン/EtOAcから再結晶して、736mg(35%)のアルキル化生成物を得た。[Procedure adopted from: Varnavas et al., J. Med. Chem. 54:5769-5785 (2011)から採用した手順] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, アセトン- d_6) 7.25 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 3H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.18 (dt, J = 9.5, 5.8 Hz, 8H).

30

【0403】

【化176】



40

【0404】

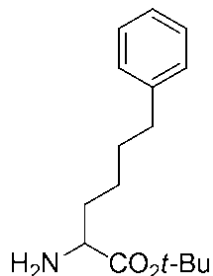
(MM-2-72) Pevan et al., J. Med. Chem., 54:5769-5785 (2011)に述べられた方法によって調製されたアルキル化生成物MM-2-71(700mg、2.00mmol)をジオキサン及び6N HCl(各7

50

mL)に懸濁させ、この混合物を加熱還流した。3時間後、この反応混合物を室温に冷却し、溶媒をN₂流下で除去した。残りの残留物を冷Et₂O(10mL)で摩砕し、濾過して、327mg(67%)のアミノ酸塩酸塩を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.47 - 8.26 (br s, 1H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 3.86 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.64 - 3.23 (br s, 2H), 2.57 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 1H).

【0405】

【化177】



10

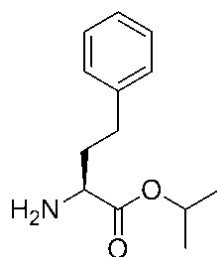
【0406】

(MM-2-76) アンモニウム塩MM-2-72(325mg、1.34mmol)を無水ジオキサン(5mL)に懸濁させた。濃H₂SO₄(約0.2mL)を添加し、その後出発材料を溶解した。この反応混合物を-78に冷却し、凝縮イソブチレン(5mL)をカニューレによって添加した。反応容器をしっかりと密封し、室温に温め、4日間攪拌した。圧力を徐々に解放し、この混合物をEt₂O(50mL)に注入した。エーテル相をNaHCO₃飽和液(50mL)で洗浄した。水相をEt₂O(2×15mL)で抽出し、合わせたエーテル層をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮して、t-ブチルエステルMM-2-76(284mg、80%)を得、これを精製せずに用いた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 3H), 3.36 (dd, J = 7.2, 5.6 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.80 - 1.55 (m, 4H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

20

【0407】

【化178】



30

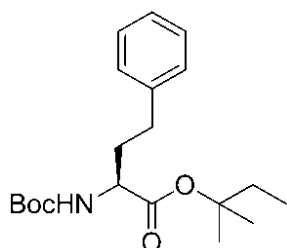
【0408】

(MM-1-448) Boc-HoPhe-OH(427mg、1.53mmol、1.00当量)を無水イソプロパノールに溶解し、0 に冷却した。塩化チオニル(155 μL、2.14mmol、1.40当量)を滴下し、この混合物を一晩攪拌し(約18時間)、室温に温めた。この反応物をNaHCO₃(10mL)飽和液及びH₂O(10mL)で急冷し、Et₂O(20mL)で希釈した。水相をEt₂O(5×10mL)で抽出し、合わせた抽出液をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮し、150mg(44%)のイソプロピルエステルを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 3H), 5.06 (sept, J = 6.3 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 7.7, 5.3 Hz, 1H), 2.73 (ddd, J = 9.4, 6.5, 4.5 Hz, 2H), 2.06 (dddd, J = 13.4, 9.6, 6.9, 5.3 Hz, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.56 (s, 2H), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 2H).

40

【0409】

【化179】

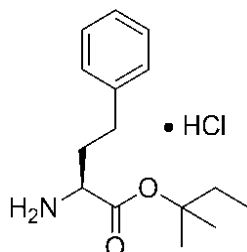


【0410】

(MM-2-135) Boc-HoPhe-OH(100mg、0.358mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC 10、78mg、0.376mmol、1.05当量)及び4-ジメチルアミノピリジン(DMAP、9mg、0.072mmol、0.200当量)を20mLのシンチレーションバイアル中室温のCH₂Cl₂(2mL)に溶解した。tert-アミルアルコール(400 μL、3.58mmol、10当量)を添加し、この反応混合物を2日間攪拌した。この濁った混合物を3cmのセライトプラグで濾過し、CH₂Cl₂(10mL)で希釈し、クエン酸水溶液(10質量/容積%、10mL)及びNaHCO₃飽和液で洗浄した。ハロゲン化相をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、5% EtOAc/ヘキサン)処理して、83mg(66%)のtert-ペンチルエステルを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 5.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.41 (td, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 2.91 - 2.72 (m, 2H), 2.34 - 2.20 (m, 1H), 2.05 (dddd, J = 13.9, 11.2, 7.5, 5.6 Hz, 1H), 1.93 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.59 (s, 6H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H). 20

【0411】

【化180】

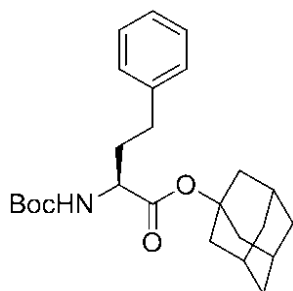


【0412】

(MM-2-137) tert-ペンチルエステルMM-2-135(73mg、0.209mmol)を、攪拌棒を有する20 mLのシンチレーションバイアル中のEtOAc(2mL)に溶解した。ジオキサン中の4N HCl(0.5mL、約10当量)を滴下した。5時間後、攪拌棒は取り外し、溶媒をN₂流下で一晩(約18時間)濃縮して、51mg(86%)のアンモニウム塩を白色粉末として得た。

【0413】

【化181】



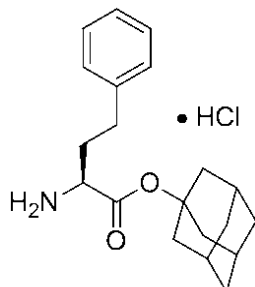
【0414】

(MM-2-118) Boc-HoPhe-OH(100mg、0.358mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC 40、78mg、0.376mmol、1.05当量)及び4-ジメチルアミノピリジン(DMAP、9mg、0.072mmol、0.200当量)を20mLのシンチレーションバイアル中室温のCH₂Cl₂(2mL)に溶解した。1-アダマンタノール(57mg、0.376mmol、1.05当量)を添加し、この反応混合物を24時間攪拌した。 50

この濁った混合物を3cmのセライトプラグで濾過し、 CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、クエン酸水及び NaHCO_3 飽和液で洗浄した。ハロゲン化相を Na_2SO_4 で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ (SiO_2 、5~10% EtOAc/ヘキサン)処理して、74mg(50%)のアダマンチルエステルを得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 5.18 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.78 (dt, $J = 10.8, 6.5$ Hz, 1H), 2.71 (dt, $J = 10.8, 6.5$ Hz, 1H), 2.26 (m, 3H), 2.21 (d, $J = 3.0$ Hz, 6H), 2.08 - 1.94 (m, 1H), 1.75 (d, $J = 3.2$ Hz, 6H), 1.54 (s, 9H).

【 0 4 1 5 】

【化 1 8 2 】



10

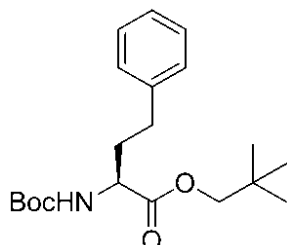
【 0 4 1 6 】

(MM-2-123) アダマンチルエステルMM-2-118(74mg、0.179mmol)をジオキサン中の4N HCl (2.0mL、約45当量)に溶解した。3時間後、攪拌棒は取り外し、溶媒を N_2 流下で一晩(約18時間)濃縮して、61mg(97%)のアンモニウム塩を白色粉末として得た。

20

【 0 4 1 7 】

【化 1 8 3 】



30

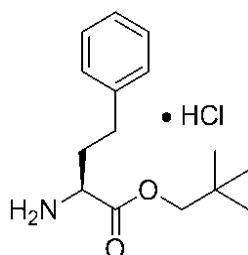
【 0 4 1 8 】

(MM-2-117) Boc-HoPhe-OH(100mg、0.358mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC、78mg、0.376mmol、1.05当量)及び4-ジメチルアミノピリジン(DMAP、9mg、0.072mmol、0.200当量)を20mLのシンチレーションバイアル中室温の CH_2Cl_2 (2mL)に溶解した。ネオペンチルアルコール(66mg、0.749mmol、2.10当量)を添加し、この反応混合物を24時間攪拌した。この濁った混合物を3cmのセライトプラグで濾過し、 CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、クエン酸水溶液(10質量/容積%、10mL)及び NaHCO_3 飽和液で洗浄した。ハロゲン化相を Na_2SO_4 で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ (SiO_2 、5% EtOAc/ヘキサン)処理して、83mg(66%)のネオペンチルエステルを得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 3H), 5.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.83 (q, $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.76 - 2.60 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.96 (s, 9H).

40

【 0 4 1 9 】

【化184】



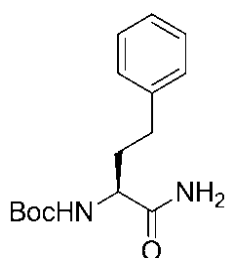
【0420】

(MM-2-122) ネオペンチルエステルMM-2-117(83mg、0.238mmol)をジオキサン中の4N HCl(2.0mL、約34当量)に溶解した。3時間後、攪拌棒を取り外し、溶媒をN₂流下で一晩(約18時間)濃縮して、58mg(85%)のアンモニウム塩を白色粉末として得た。

10

【0421】

【化185】



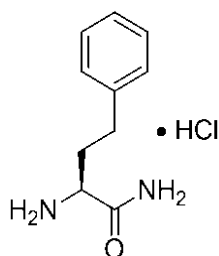
20

【0422】

(MM-2-81) Boc-HoPhe-OH(250mg、0.895mmol)、塩化アンモニウム(150mg、2.69mmol、3.00当量)、HOAt(134mg、0.984mmol、1.10当量)及び2,6-ルチジン(520 μL、4.47mmol、5.00当量)を無水DMF(4.5mL)に室温で溶解した。EDCI・HCl(180mg、0.940mmol、1.05当量)を添加し、この混合物を2日間攪拌した。この混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、0.1N HCl(2×25mL)及びNaCl飽和水溶液(10mL)で洗浄した。水相をEtOAc(20mL)で1回抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。残留物をEtOAcに再溶解し、H₂Oで再洗浄し、乾燥して、236mgのカルボキサミドを白色固形物として得た。

【0423】

【化186】



30

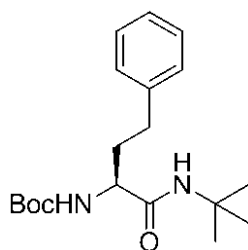
【0424】

(MM-2-92) カルボキサミドMM-2-81(100mg、0.359mmol)をEtOAc(4mL)に溶解し、0℃に冷却した。ジオキサン中の4N HCl(1mL)を滴下し、この混合物を室温に温めた。5時間後、溶媒をN₂流下で除去して、75mg(97%)のカルボキサミドHCl塩を得た。

40

【0425】

【化187】



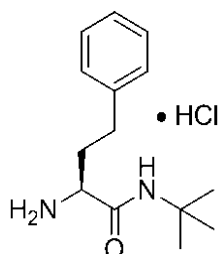
【0426】

(MM-2-89) Boc-HoPhe-OH(100mg、0.358mmol)、DEPBT(118mg、0.394mmol、1.10当量)及びEt₃N(100のμL、0.716mmol、2.00当量)を無水THF(2mL)に室温で溶解した。15分後、tert-ブチルアミン(41μL、0.394mmol、1.10当量)を滴下した。12時間後、この混合物をEtOAc(15mL)で希釈し、クエン酸(10mL、10質量/容積%)及びNaHCO₃飽和液(20mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、10% EtOAc/ヘキサン)処理して、120mg(99%)のt-ブチルアミドを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.22 (dd, J = 8.2, 6.9 Hz, 2H), 7.13 (td, J = 6.0, 3.3 Hz, 3H), 6.18 (s, 1H), 5.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.88 (dt, J = 13.7, 7.9 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.30 (s, 9H).

10

【0427】

【化188】



20

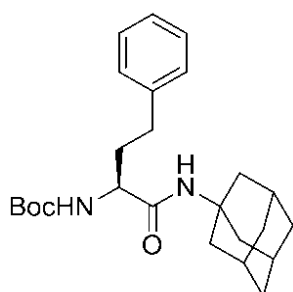
【0428】

(MM-2-91) tert-ブチルアミドMM-2-89(60mg、0.179mmol)をEtOAc(2mL)に0 で溶解した。ジオキサン中の4N HCl(0.5mL、約11当量)を滴下した。2時間後、攪拌棒を取り外し、溶媒をN₂流下で一晩(約18時間)濃縮して、41mg(98%)のアモニウム塩を白色粉末として得た。

30

【0429】

【化189】



40

【0430】

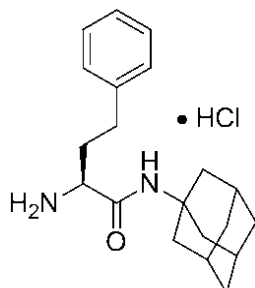
(MM-2-113) Boc-HoPhe-OH(100mg、0.358mmol)、DEPBT(118mg、0.394mmol、1.10当量)及びEt₃N(100μL、0.716mmol、2.00当量)を無水THF(2mL)に室温で溶解した。15分後、1-アダマンチルアミン(60mg、0.394mmol、1.10当量)を一度に添加した。12時間後、この混合物をEtOAc(15mL)で希釈し、クエン酸水溶液(10mL、10質量/容積%)及びNaHCO₃飽和液(20mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、20% EtOAc/ヘキサン)処理して、132mg(89%)のアダマンチルアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (dt, J = 8.1, 3.8 Hz, 3H), 5.

50

71 (s, 1H), 5.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.86 - 2.64 (m, 2H), 2.16 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 2.07 (t, J = 2.6 Hz, 6H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 6H), 1.54 (d, J = 2.7 Hz, 9H).

【0431】

【化190】



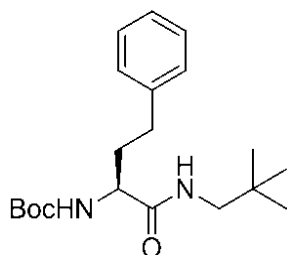
10

【0432】

(MM-2-116) アダマンチルアミドMM-2-113(54mg、0.131mmol)をジオキサン中の4N HCl(2.0mL、約61当量)に溶解した。3時間後、攪拌棒は取り外し、溶媒をN₂流下で一晩(約18時間)濃縮して、46mg(99%)のアンモニウム塩を白色粉末として得た。

【0433】

【化191】



20

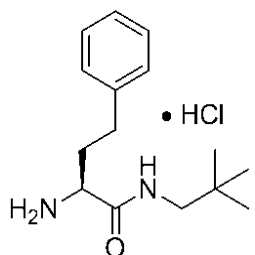
【0434】

(MM-2-111) Boc-HoPhe-OH(100mg、0.358mmol)、DEPBT(118mg、0.394mmol、1.10当量)及びEt₃N(100 μL、0.716mmol、2.00当量)を無水THF(2mL)に室温で溶解した。15分後、ネオペンチルアミン(46 μL、0.394mmol、1.10当量)を一度に添加した。12時間後、この混合物をEtOAc(15mL)で希釈し、クエン酸(10mL、10質量/容積%)及びNaHCO₃飽和液(20mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、20% EtOAc/ヘキサン)処理して、85mg(68%)ネオペンチルアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.20 (td, J = 7.6, 6.8 Hz, 3H), 6.25 - 6.09 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.05 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.70 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.91 (s, 9H).

30

【0435】

【化192】



40

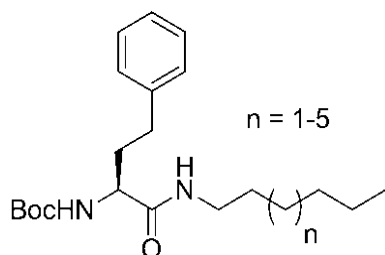
【0436】

(MM-2-115) ネオペンチルアミドMM-2-111(46mg、0.132mmol)をジオキサン中の4N HCl(2.0mL、約60当量)に溶解した。3時間後、攪拌棒を取り外し、溶媒をN₂流下で一晩(約18時間)濃縮して、40mg(99%)のアンモニウム塩を白色粉末として得た。

【0437】

50

【化193】



【0438】

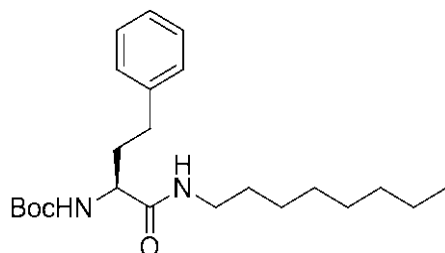
(MM-2-109/150/151/152/154) n-ヘキシルアミンのための代表的手順: Boc-HoPhe-OH(100mg、0.358mmol)、n-ヘキシルアミン(47 μ L、0.358mmol、1.00当量)、HOAt(54mg、0.394mmol、1.10当量)及び2,6-ルチジン(208 μ L、1.79mmol、5.00当量)を無水DMF(2mL)に室温で溶解した。EDCI \cdot HCl(72mg、0.376mmol、1.05当量)を添加し、この混合物を一晩撹拌した。この混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、0.1N HCl(2 \times 10mL)及びNaCl飽和水溶液(10mL)で洗浄した。水相をEtOAc(10mL)で1回抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、20% EtOAc/ヘキサン)処理して、85mg(65%)のヘキシルアミドが生じた。同じ手順によって、122mg(87%)のn-オクチルアミド、140mg(94%)のn-デシルアミド、148mg(93%)のn-ドデシルアミド、及び156mg(92%)のn-テトラデシルアミドを得た。¹H NMR (MM-2-109, n = 1, 500 MHz, CDCl₃) 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 5.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.01 (m, 1H), 3.34 - 3.13 (m, 2H), 2.68 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.22 - 2.05 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.37 - 1.22 (m, 6H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H)

10

20

【0439】

【化194】



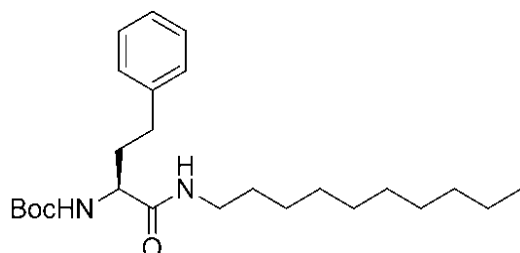
30

【0440】

¹H NMR (MM-2-150, n = 3, 500 MHz, CDCl₃) 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 6.04 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.24 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.15 (dq, J = 7.1, 6.6 Hz, 1H), 1.93 (dt, J = 12.9, 7.7 Hz, 1H), 1.53 - 1.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (m, 10H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0441】

【化195】



40

【0442】

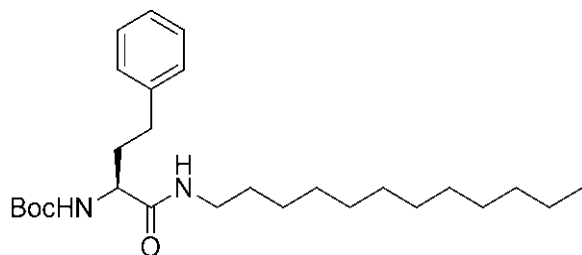
¹H NMR (MM-2-151, n = 5, 500 MHz, CDCl₃) 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 3H), 6.03 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 9.1 Hz, 1

50

H), 3.24 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.52 - 1.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.34 - 1.21 (m, 14H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

【 0 4 4 3 】

【 化 1 9 6 】



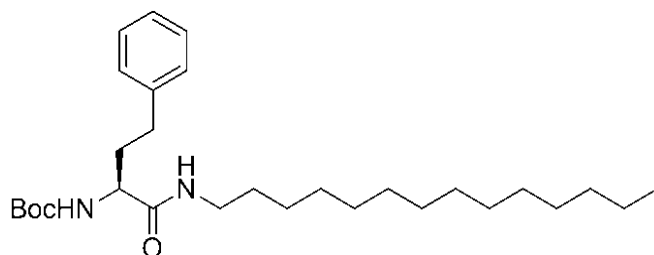
10

【 0 4 4 4 】

$^1\text{H NMR}$ (MM-2-152, $n = 7$, 500 MHz, CDCl_3) 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 3H), 6.07 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.24 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 2.24 - 2.07 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (m, 18H), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

【 0 4 4 5 】

【 化 1 9 7 】



20

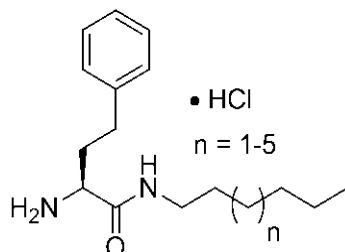
【 0 4 4 6 】

$^1\text{H NMR}$ (MM-2-154, $n = 9$, 500 MHz, CDCl_3) 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 3H), 6.05 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.04 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.24 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.34 - 1.22 (m, 22H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

30

【 0 4 4 7 】

【 化 1 9 8 】



40

【 0 4 4 8 】

(MM-2-114/153A-D) n -ヘキシルアミドのための代表的手順: ヘキシルアミドMM-2-109(72mg、0.199mmol)をジオキサン中の4N HCl(2.0mL、約40当量)に溶解した。3時間後、攪拌棒は取り外し、溶媒を N_2 流下で一晩(約18時間)濃縮して、57mg(97%)のアミンHCl塩を白色粉末として得た。同じ手順によって、92mg(90%)の n -オクチルアミド、107mg(90%)の n -デシルアミド、109mg(86%)の n -ドデシルアミド及び126mg(93%)の n -テトラデシルアミドを得た。

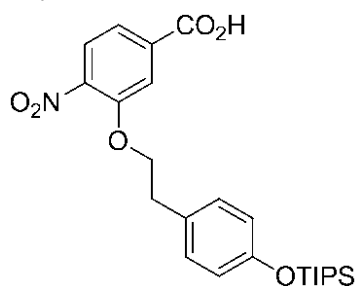
【 0 4 4 9 】

ネオセプチン-4及びその中間体/類縁体の調製

【 0 4 5 0 】

50

【化199】



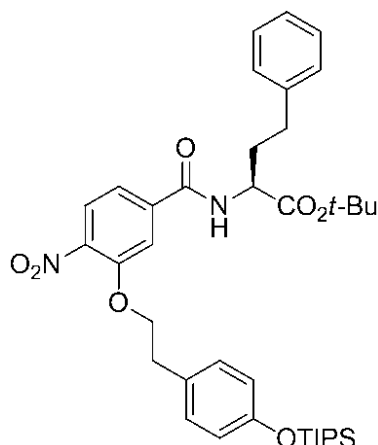
【0451】

水素化ナトリウム(60%、0.50g、12.4mmol)をTHF(10mL)に懸濁させ、2-[4-(トリ-イソプロピル-シリルオキシ)フェニル]エタノール(0.67mL、6.48mmol)を0 で滴下した。この混合物をアルゴン雰囲気下0 で15分間攪拌した後、3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸(1.0g、5.4mmol)を添加した。この混合物を0 で5分間及び室温で2時間攪拌し、NH₄Cl飽和水溶液で急冷し、EtOAcで希釈し、HCl水溶液(0.1M×2)で抽出した。有機層を集め、濃縮し、生成物をフラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、3:2:0.1のヘキサン/Et₂O/HOAc)によって精製して、示された化合物を固形物(1.26g、85%)として得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆)

11.78 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.34-1.22 (m, 3H), 1.11 (d, J = 7.2 Hz, 18H); MS-ESI (m/z) [C₂₄H₃₃NO₆Si+Na]⁺ の計算値 482.1969; 実測値: 482.1964.

【0452】

【化200】



【0453】

上記の化合物(95mg、0.30mmol)を0.5ドラムバイアル内でDMF(0.75mL)中のHoPhe-OtBu(88mg、0.35mmol)と合わせた。HOAt(61mg、0.45mmol)、EDCI(69mg、0.36mmol)、及び2,6-ルチジン(0.17mL、1.5mmol)を添加した。室温で12時間攪拌した後、反応混合物を1N HCl水溶液に注入した。水層をEtOAc(2×)で抽出した。合わせたEtOAc抽出液を1N HCl水溶液、NaHCO₃飽和水溶液及びNaCl飽和水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂)処理して、純粋な生成物アミド(90%)を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30-7.21 (m, 6H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.74-4.50 (m, 1H), 4.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.30-1.24 (m, 3H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 18H); MS-ESI (m/z) [C₃₈H₅₂N₂O₇Si+H]⁺ の計算値 677.3; 実測値: 677.3.

【0454】

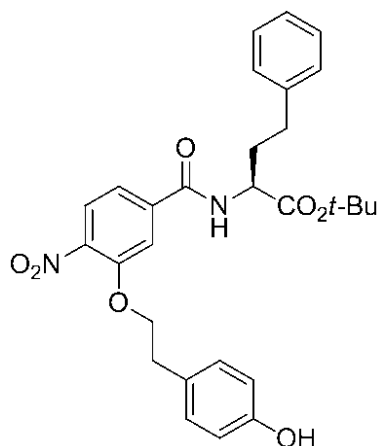
10

20

30

40

【化201】



10

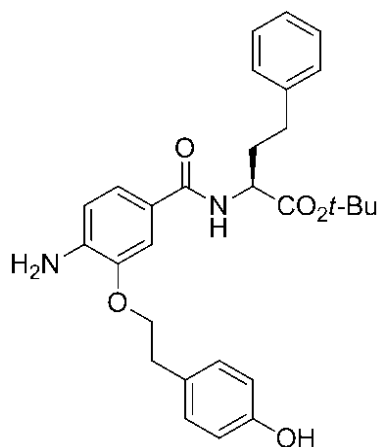
【0455】

(MRS-2-477) 以前のアミド化合物(250mg、350mmol)を無水THF(8mL)に溶解し、TBAF(0.43mL、THF中の1M溶液、1.20当量)で処理した。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、溶媒を真空中で除去した。残留物(25% EtOAc/ヘキサン)をフラッシュクロマトグラフィ処理して、166mg(91%)のフェノール生成物MRS-2-477を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.11 (m, 8H), 6.85 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.40 (brs, 1H), 4.80-4.65 (m, 1H), 4.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 1H), 2.25- 2.10 (m, 1H), 1.50 (s, 9 H); MS-ESI (m/z) [C₂₉H₃₂N₂O₇+Na]⁺ の計算値 543.2; 実測値: 543.2.

20

【0456】

【化202】



30

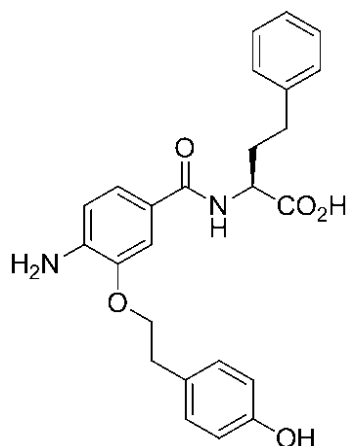
【0457】

(MRS-2-481) アリールニトロ化合物MRS-2-477(120mg、0.23mmol)をアセトン/NH₄Cl飽和水溶液(1:1、各5mL)に溶解した。Znナノ粉末(151mg、2.30mmol、10当量)をこの反応混合物に少しずつ添加し、これを室温で1時間の激しく攪拌した。この不均一混合物をセライトで濾過して、Zn塩を除去し、濾液をEtOAc(50mL)で希釈し、H₂O(50mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮して、113mg(99%)のアニン化合物4(ネオセプチン-4)を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 9.30 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50-7.30 (m, 7H), 7.20 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.25 (s, 2 H), 4.80 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.10- 2.00 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); MS-ESI (m/z) [C₂₉H₃₄N₂O₅+H]⁺ の計算値 491.2; 実測値: 491.2.

40

【0458】

【化203】



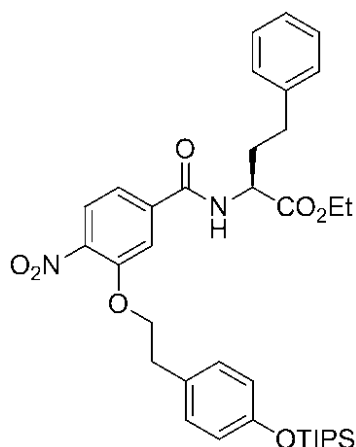
10

【0459】

(MRS-2-491) MRS-2-481(20mg、0.041mmol)を4N HCl/ジオキサン(1mL)に溶解し、反応媒体を8時間撹拌した。溶媒と過剰なHClをN₂流下で蒸発させて、17mg(99%)のカルボン酸5 MRS-2-491を得、精製しなかった。

【0460】

【化204】



20

30

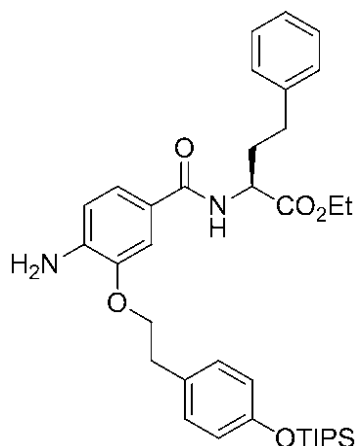
【0461】

(MRS-3-23) アミンカップリングのための一般手順を行った: 上記のカルボン酸(120mg、0.261mmol)、HoPhe-OEt(54mg、0.261mmol、1当量)、2,6-ルチジン(0.91mL、0.783mmol、3当量)、HOAt(43mg、0.313mmol、1.2当量)及びEDCI・HCl(60mg、0.313mmol、1.2当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(25% EtOAc/ヘキサン)処理して、150mg(88%)のカップリング生成物MRS-3-23を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 6H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.74-4.60 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 4H), 3.15 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 6H), 1.10 (d, J = 7.2 Hz, 18H); MS-ESI (m/z) [C₃₆H₄₈N₂O₇Si+H]⁺ の計算値 649.3; 実測値: 649.3

40

【0462】

【化205】



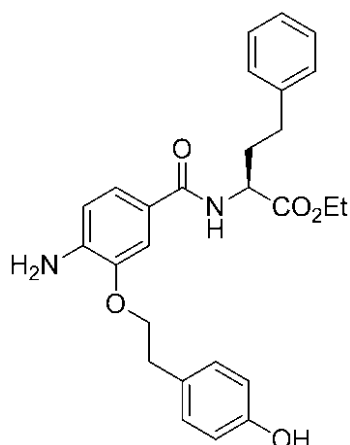
10

【0463】

(MRS-3-29) 亜鉛-ニトロ還元のための一般手順を用いた: アリールニトロMRS-3-23(150mg、0.231mmol)、Znナノ粉末(150mg、2.31mmol、10当量)及びアセトン/NH₄Cl飽和水溶液(各5mL)を使って、130mg(86%)のアニリンMRS-3-29を得、これを精製せずに用いた。

【0464】

【化206】



20

30

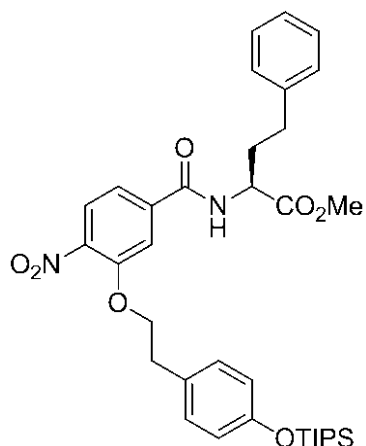
【0465】

(MRS-3-37) TIPS-エーテルMRS-3-29(120mg、0.19mmol)を無水THF(3mL)に溶解し、TBAF(0.39mL、0.39mmol、2当量)で処理した。室温で1時間攪拌した後、この混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、食塩水(20mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(50% EtOAc/ヘキサン)処理して、76mg(85%)のフェノール生成物MRS-3-37を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 9.25 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50-7.30 (m, 7H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.45-4.30 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 4H), 2.95 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.00- 1.90 (m, 2H), 1.20 (t, J = 6.1 Hz, 3H); MS-ESI (m/z) [C₂₇H₃₀N₂O₅+H]⁺ の計算値 463.2; 実測値: 463.2.

40

【0466】

【化207】



10

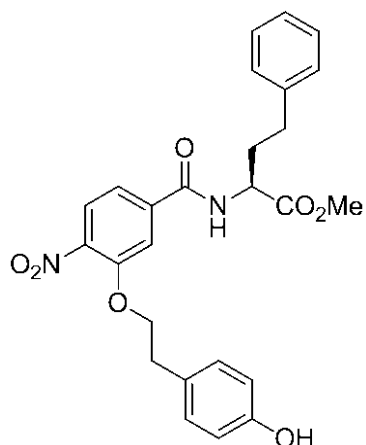
【0467】

(MRS-3-31) アミンカップリングのための一般手順を行った: 上記のカルボン酸(120mg、0.261mmol)、HoPhe-OMe(51mg、0.261mmol、1当量)、2,6-ルチジン(0.91mL、0.783mmol、3当量)、HOAt(43mg、0.313mmol、1.2当量)及びEDCI・HCl(60mg、0.313mmol、1.2当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(25% EtOAc/ヘキサン)処理して、129mg(78%)のMR S-3-31を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1 H), 7.40-7.20 (m, 6H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.74 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.15 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.20- 2.10 (m, 1H), 1.40-1.2 0 (m, 3H), 1.10 (d, J = 7.2 Hz, 18H); MS-ESI (m/z) [C₃₅H₄₆N₂O₇Si+H]⁺ の計算値 635.3; 実測値: 635.3.

20

【0468】

【化208】



30

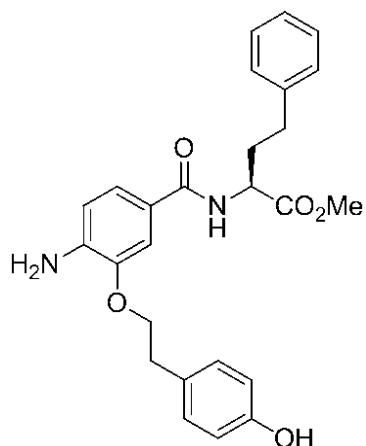
【0469】

(MRS-3-45) TIPS-エーテルMRS-3-31(123mg、0.19mmol)を無水THF(3mL)に溶解し、TBAF (0.39mL、0.39mmol、2当量)で処理した。室温で1時間攪拌した後、この混合物をEtOAc(20 mL)で希釈し、食塩水(20mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。残留物MRS-3-45を次の工程に直接用いた。

40

【0470】

【化209】



10

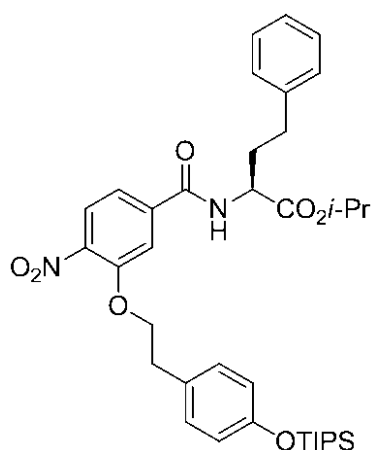
【0471】

(MRS-3-45-11) 亜鉛-ニトロ還元のための一般手順を用いた: アリールニトロMRS-3-45 (100mg、0.208mmol)、Znナノ粉末(137mg、2.08mmol、10当量)及びアセトン/NH₄Cl飽和水溶液(各5mL)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(50% EtOAc/ヘキサン)処理して、130 mg(86%、2工程)のMRS-3-45-11を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 9.15 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40-7.15 (m, 7H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.25 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.95 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.60- 2.50 (m, 2H), MS-ESI (m/z) [C₂₆H₂₈N₂O₅+H]⁺ の計算値 449.2; 実測値: 449.2.

20

【0472】

【化210】



30

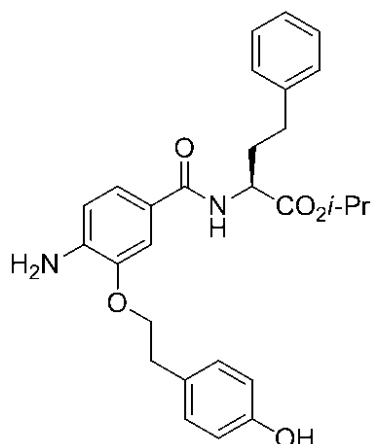
【0473】

(MRS-3-121) アミンカップリングのための一般手順を行った: 上記のカルボン酸(145mg、0.316mmol)、HoPhe-Oi-Pr(70mg、0.316mmol、1当量)、2,6-ルチジン(0.110mL、0.95mmol、3当量)、HOAt(52mg、0.380mmol、1.2当量)及びEDCI・HCl(73mg、0.380mmol、1.2当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(25% EtOAc/ヘキサン)処理して、130mg(62%)のカップリング生成物MRS-3-121を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 6H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.75 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.10 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.60- 2.40 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 9H), 1.10 (d, J = 7.1 Hz, 18H); MS-ESI (m/z) [C₃₇H₅₀N₂O₇Si+H]⁺ の計算値 663.3; 実測値: 663.3.

40

【0474】

【化 2 1 1】



10

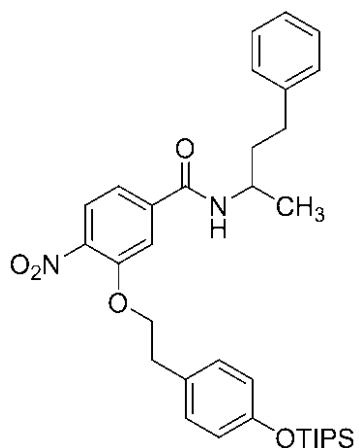
【 0 4 7 5】

(MRS-3-153) TBAF脱保護及びZnニトロ還元のための一般手順を使った: イソプロピルエステルMRS-3-121(120mg、0.181mmol)、TBAF(0.105mL、2当量、THFの1M)、Znナノ粉末(181mg、2.76mmol、10当量)。フラッシュクロマトグラフィ(50% EtOAc/ヘキサン)処理して、80mg(93%)のMRS-3-153を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 8.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 6H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.80 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.62- 2.40 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.14-1.10 (m, 6H); MS-ESI (m/z) [C₂₈H₃₂N₂O₅+H]⁺ の計算値 477.2; 実測値: 477.2.

20

【 0 4 7 6】

【化 2 1 2】



30

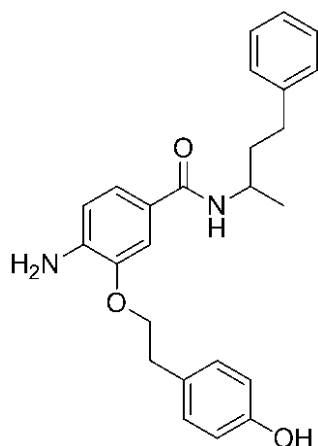
【 0 4 7 7】

(MRS-3-25) アミンカップリングのための一般手順を行った: 上記のカルボン酸化合物1(120mg、0.261mmol)、1-メチル-3-フェニルプロピルアミン(39mg、0.261mmol、1当量)、2,6-ルチジン(0.084mL、0.783mmol、3当量)、HOAt(43mg、0.313mmol、1.2当量)及びEDCI・HCl(60mg、0.313mmol、1.2当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(25% EtOAc/ヘキサン)処理して、126mg(82%)のMRS-3-25を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 6H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.30-4.20 (m, 3H), 3.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.20-1.10 (m, 3H), 1.09 (d, J = 7.2 Hz, 18H); MS-ESI (m/z) [C₃₄H₄₆N₂O₅Si+H]⁺ の計算値 591.3; 実測値: 591.3.

40

【 0 4 7 8】

【化213】



10

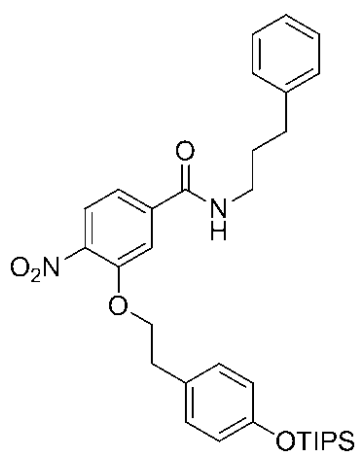
【0479】

(MRS-3-39) TBAF脱保護及びZnニトロ還元のための一般手順を使った: アミドMRS-3-25 (120mg、0.203mmol)、TBAF(0.106mL、2当量、1M/THF)、Znナノ粉末(120mg、1.84mmol、10当量)。フラッシュクロマトグラフィ(50% EtOAc/ヘキサン)処理して、51mg(62%)のアニリンMRS-3-39を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 9.20 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 7H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.95-3.70 (m, 1H), 2.95 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.55-2.45 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS-ESI (m/z) [C₂₅H₂₈N₂O₃+H]⁺ の計算値 405.2; 実測値: 405.2.

20

【0480】

【化214】



30

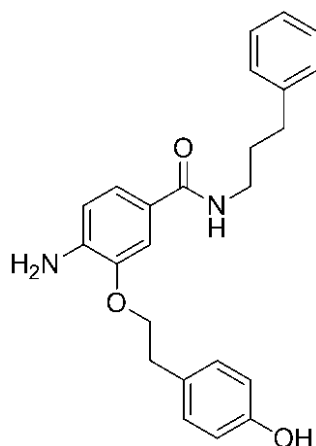
【0481】

(MRS-3-27) アミンカップリングのための一般手順を行った: 上記のカルボン酸化合物1(120mg、0.261mmol)、3-フェニルプロピルアミン(35mg、0.261mmol、1当量)、2,6-ルチジン(0.084mL、0.783mmol、3当量)、HOAt(43mg、0.313mmol、1.2当量)及びEDCI・HCl(60mg、0.313mmol、1.2当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(20% EtOAc/ヘキサン)処理して、119mg(79%)のMRS-3-27を得た。

40

【0482】

【化 2 1 5】



10

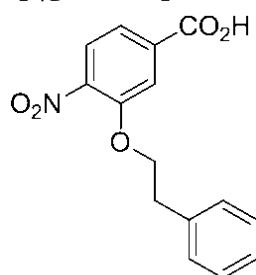
【 0 4 8 3】

(MRS-3-41) TBAF脱保護及びZnニトロ還元のための一般手順を使った: アミドMRS-3-27 (100mg、0.173mmol)、TBAF(0.90mL、2当量、1M/THF)、Znナノ粉末(124mg、1.90mmol、10当量)。フラッシュクロマトグラフィ(50% EtOAc/ヘキサン)処理して、39mg(58%)のMRS-3-41を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 9.25 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 7H), 7.15 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.90 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H); MS-ESI (m/z) [C₂₄H₂₆N₂O₃+H]⁺ の計算値 391.2; 実測値: 391.2.

20

【 0 4 8 4】

【化 2 1 6】



30

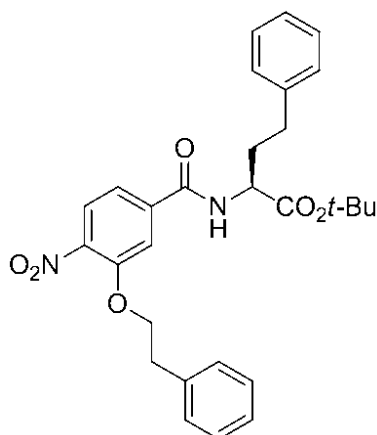
【 0 4 8 5】

(MRS-3-17) 水素化ナトリウム(60%、0.150g、6.22mmol)をTHF(10mL)に懸濁させ、2-フェニルエタノール(0.317g、2.59mmol)を0 で滴下した。この混合物をアルゴン雰囲気下0 で15分間攪拌した後、3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸(0.400g、2.16mmol)を添加した。この混合物を0 で5分間及び室温で2時間攪拌し、NH₄Cl飽和水溶液で急冷し、EtOAcで希釈し、HCl水溶液(0.1M ×2)で抽出した。有機層を集め、濃縮し、生成物をフラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、3:2:0.1のヘキサン/Et₂O/HOAc)によって精製し、MRS-3-17を固形物(0.428g、69%)として得た。

40

【 0 4 8 6】

【化 2 1 7】



10

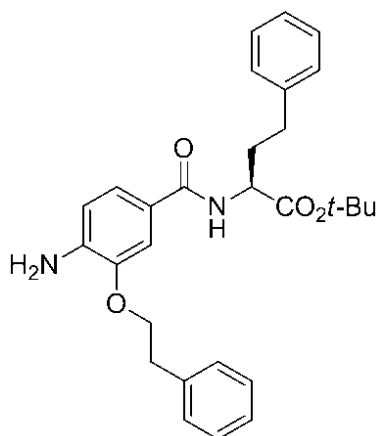
【 0 4 8 7】

(MRS-3-33) アミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MRS-3-17(100 mg、0.348mmol)、HoPhe-OtBu(82mg、0.348mmol、1当量)、2,6-ルチジン(0.120mL、1.04mmol、3当量)、HOAt(57mg、0.417mmol、1.2当量)及びEDCI・HCl(80mg、0.417mmol、1.2当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(25% EtOAc/ヘキサン)処理して、148mg(84%)のMRS-3-33を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.11 (m, 11H), 4.80-4.65 (m, 1H), 4.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.20- 2.10 (m, 1H), 1.50 (s, 9 H); MS-ESI (m/z) [C₂₉H₃₂N₂O₆+H]⁺ の計算値 505.2; 実測値: 505.2.

20

【 0 4 8 8】

【化 2 1 8】



30

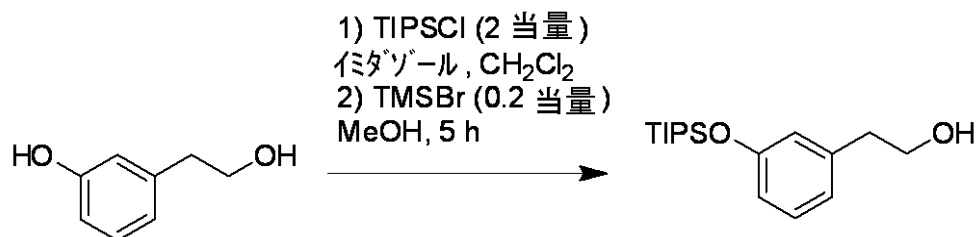
【 0 4 8 9】

(MRS-3-47) 亜鉛-ニトロ還元のための一般手順を用いた: アリールニトロMRS-3-33(80 mg、0.173mmol)、Znナノ粉末(113mg、1.73mmol、10当量)及びアセトン/NH₄Cl飽和水溶液(各5mL)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(25% EtOAc/ヘキサン)処理して、58mg(71%、2工程)のアニリンMRS-3-47を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40-7.15 (m, 12H), 5.20 (s, 2H), 4.25 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.10- 2.00 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); MS-ESI (m/z) [C₂₉H₃₄N₂O₄+H]⁺ の計算値 475.2; 実測値: 475.2.

40

【 0 4 9 0】

【化219】



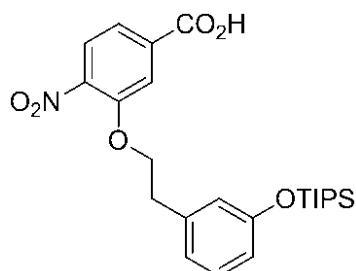
【0491】

上記の2工程合成は、Shah et al., Org Biomol Chem 6:2168-2172 (2008)に記載されている。

10

【0492】

【化220】



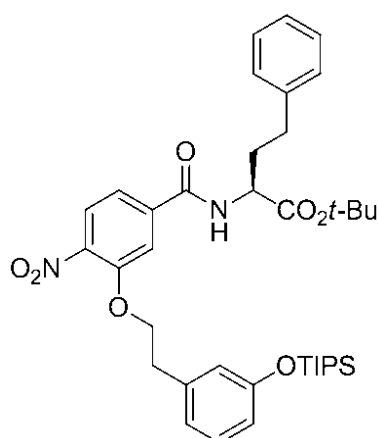
20

【0493】

(MRS-3-93) 水素化ナトリウム(60%、0.124g、2.59mmol)をTHF(5mL)中に懸濁させ、2-(3-((トリイソプロピルシリル)オキシ)フェニル)エタノール(0.382g、1.29mmol)を0 で滴下した。この混合物をアルゴン雰囲気下0 で15分間攪拌した後、3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸(0.200g、1.08mmol)を添加した。この混合物を0 で5分間及び室温で2時間攪拌し、NH₄Cl飽和水溶液で急冷し、EtOAcで希釈し、HCl水溶液(0.1M×2)で抽出した。有機層を集め、濃縮し、生成物をフラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、3:1:0.1のヘキサン/Et₂O/HOAc)によって精製し、MRS-3-93を固形物(0.421g、85%)として得た。

【0494】

【化221】



40

【0495】

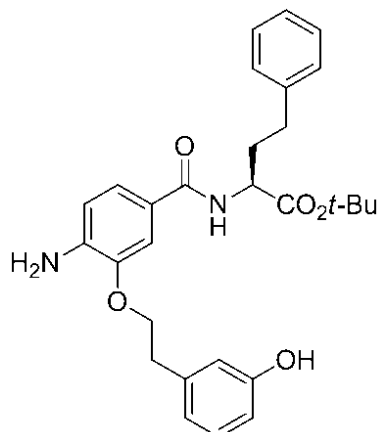
(MRS-3-99) アミンカップリングのための一般手順を行った：カルボン酸MRS-3-93(230 mg、0.500mmol)、HoPhe-OtBu(114mg、0.500mmol、1当量)、2,6-ルチジン(0.170mL、1.49mmol、3当量)、HOAt(81mg、0.599mmol、1.2当量)及びEDCI・HCl(114mg、0.599mmol、1.2当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(25% EtOAc/ヘキサン)処理して、337mg(99%)のMRS-3-99を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 5H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.

50

90 (s, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.75 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.80 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.23- 2.11 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.40-1.24 (m, 3H), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 18H); MS-ESI (m/z) $[C_{38}H_{52}N_2O_7Si+H]^+$ の計算値 677.3; 実測値: 677.3.

【 0 4 9 6 】

【 化 2 2 2 】



10

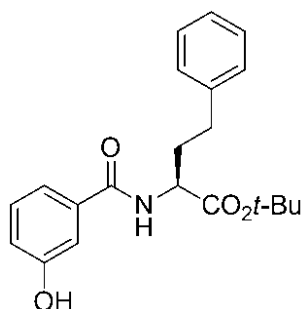
【 0 4 9 7 】

(MRS-3-113) TBAF脱保護及びZnニトロ還元のための一般手順を使った: アミドMRS-3-9 (200mg、0.295mmol)、TBAF(0.590mL、2当量、THFの1M)、Znナノ粉末(193mg、2.95mmol、約10当量)。フラッシュクロマトグラフィ(50% EtOAc/ヘキサン)処理して、99mg(68%)のMRS-3-113を得た。 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 9.40 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 7H), 6.75-6.70 (m, 2H), 6.62-6.55 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.45 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); MS-ESI (m/z) $[C_{29}H_{34}N_2O_5+H]^+$ の計算値 491.2; 実測値: 491.2.

20

【 0 4 9 8 】

【 化 2 2 3 】



30

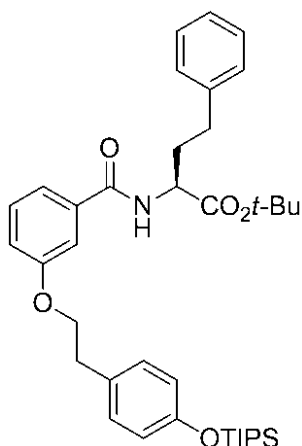
【 0 4 9 9 】

(MRS-3-35) アミンカップリングのための一般手順を行った: 3-ヒドロキシ安息香酸(47mg、0.348mmol)、HoPhe-OtBu(82mg、0.348mmol、1当量)、2,6-ルチジン(0.120mL、1.04mmol、3当量)、HOAt(57mg、0.417mmol、1.2当量)及びEDCI・HCl(80mg、0.417mmol、1.2当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(30% EtOAc/ヘキサン)処理して、100mg(81%)のフェノールMRS-3-35を得た。

40

【 0 5 0 0 】

【化224】



10

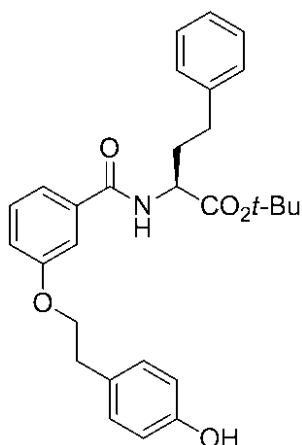
【0501】

(MRS-3-89) フェノールMRS-3-35(540mg、1.51mmol)及びアルキルブロミドMM-1-73(651 mg、1.82mmol、1.20当量)を室温でアセトン(10mL)に溶解した。K₂CO₃(628mg、4.55mmol、3当量)を添加し、この混合物を24時間加熱還流した。この反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(25% EtOAc/ヘキサン)処理して、365mg(38%)のエーテルMRS-3-89を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 7.40-7.20 (m, 9H), 7.10 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.70 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1 H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.30-1.20 (m, 3H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 18H); MS-ESI (m/z) [C₃₈H₅₃NO₅Si+H]⁺ の計算値 632.2; 実測値: 632.2.

20

【0502】

【化225】



30

【0503】

(MRS-3-95) エーテルMRS-3-89(150mg、0.237mmol)をTHF(1mL)に溶解した。TBAF(0.474 mL、2当量、1M/THF)は添加し、この混合物を1時間攪拌した。溶媒を除去した後、フラッシュクロマトグラフィ(25% EtOAc/ヘキサン)処理して、80mg(71%)のフェノールMRS-3-95を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 7.40-7.10 (m, 11H), 6.68 (d, J = 6.4Hz, 2H), 4.20 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.39 (s, 9H); MS-ESI (m/z) [C₂₉H₃₃NO₅+H]⁺ の計算値 476.2; 実測値: 476.2.

40

【0504】

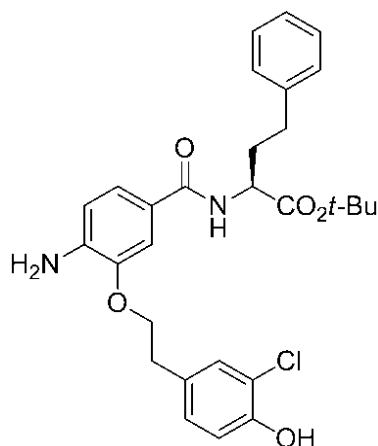
3-ハロ-(4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)フェニル)エタノールの調製ための一般手順

【0505】

)のMRS-3-109を得た。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) 8.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.50-7.20 (m, 8H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.80 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.70 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.40-1.24 (m, 3H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 18H); MS-ESI (m/z) [$\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{Si}+\text{H}$] $^+$ の計算値 711.2; 実測値: 711.3.

【0511】

【化229】



10

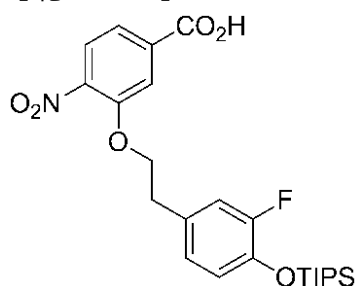
20

【0512】

(MRS-3-133) TBAF脱保護及びZnニトロ還元のための一般手順を使った: アミドMRS-3-109(350mg、0.482mmol)、TBAF(1.00mL、2当量、1M/THF)、Znナノ粉末(297mg、4.54mmol、約10当量)。フラッシュクロマトグラフィ(50% EtOAc/ヘキサン)処理して、200mg(78%、2工程)のMRS-3-105を得た。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) 8.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 6H), 6.75 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.25 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.70-2.60 (m, 4H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); MS-ESI (m/z) [$\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5+\text{H}$] $^+$ の計算値 525.2; 実測値: 525.2.

【0513】

【化230】



30

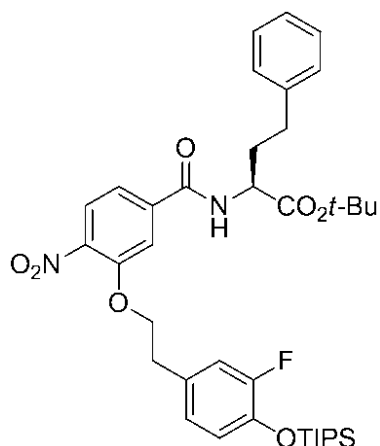
【0514】

(MRS-3-111) 水素化ナトリウム(60%、0.037g、1.55mmol)をTHF(4mL)に懸濁させ、2-(3-フルオロ-4-(トリイソプロピルシロキシ)フェニル)エタノール(0.243g、0.77mmol)を0で滴下した。この混合物をアルゴン雰囲気下0で15分間攪拌した後、3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸(0.120g、0.65mmol)を添加した。この混合物を0で5分間及び室温で2時間攪拌し、 NH_4Cl 飽和水溶液で急冷し、EtOAcで希釈し、HCl水溶液(0.1M \times 2)で抽出した。有機層を集め、濃縮し、生成物をフラッシュクロマトグラフィ(SiO_2 、3:1:0.1のEtOAc/ヘキサン/HOAc)によって精製して、MRS-3-111を固形物(0.238g、77%)として得た。

40

【0515】

【化231】



10

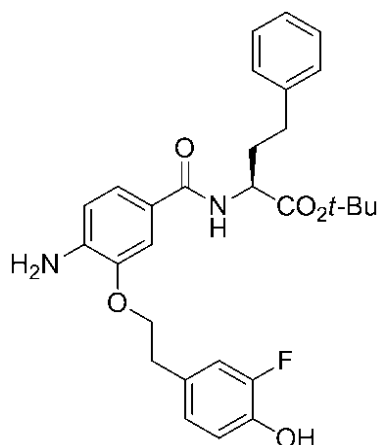
【0516】

(MRS-3-117) アミンカップリングのための一般手順を行った: カルボン酸MRS-3-111(238mg、0.498mmol)、HoPhe-OtBu(117mg、0.500mmol、1当量)、2,6-ルチジン(0.170mL、1.49mmol、3当量)、HOAt(81mg、0.599mmol、1.2当量)及びEDCI・HCl(114mg、0.599mmol、1.2当量)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(25% EtOAc/ヘキサン)処理して、250mg(72%)のMRS-3-117を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45-7.20 (m, 7H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.35-1.25 (m, 3H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 18H); MS-ESI (m/z) [C₃₈H₅₁FN₂O₇Si+H]⁺ の計算値 694.3; 実測値: 694.3.

20

【0517】

【化232】



30

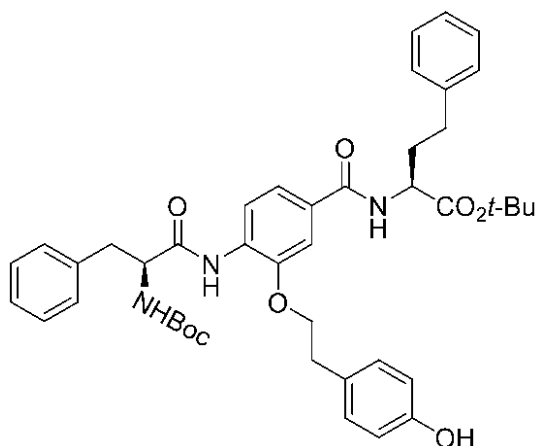
【0518】

(MRS-3-137) TBAF脱保護及びZnニトロ還元のための一般手順を使った: アミドMRS-3-117(250mg、0.359mmol)、TBAF(0.720mL、2当量、1M/THF)、Znナノ粉末(300mg、4.58mmol、約13当量)。フラッシュクロマトグラフィ(50% EtOAc/ヘキサン)処理して、132mg(72%、2工程)のアニンMRS-3-137を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 9.55 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.15 (m, 8H), 6.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.20 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); MS-ESI (m/z) [C₂₉H₃₃FN₂O₅+H]⁺ の計算値 509.2; 実測値: 509.2.

40

【0519】

【化233】



10

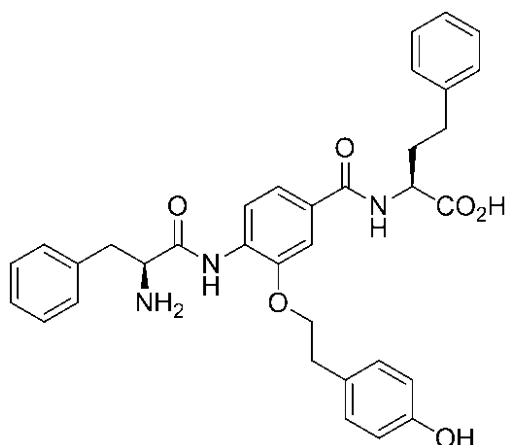
【0520】

(MM-1-315) TIPS-ネオセプチン-4(200mg、0.309mmol)、HOAt(46mg、0.340mmol、1.1当量)及びBoc-Phe-OH(82mg、0.309mmol、1.0当量)を無水DMF(1.5mL)に溶解した。2,6-ルチジン(0.144mL、1.24mmol、4.0当量)を添加した。試薬が溶解した時に、EDCI・HCl(62mg、0.325mmol、1.05当量)を添加し、この混合物を48時間攪拌した。EtOAc(10mL)で希釈した後、この混合物を1N HCl(5mL)、NaHCO₃(5mL)飽和液及び食塩水(5mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。得られた残留物を無水THF(2mL)に再溶解し、TBAF(1.0mL、3.0当量、1M/THF)を室温で添加した。30分後、H₂O(10mL)を添加し、この混合物をEtOAc(10mL)で希釈した。水相をEtOAc(10mL)で1回抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(40% EtOAc/ヘキサン)処理して、192mg(89%)のアミドMM-1-315を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 11H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.55 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70-2.60 (m, 4H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.45 (s, 9H); MS-ESI (m/z) [C₄₃H₅₁N₃O₈+H]⁺ の計算値 737.3; 実測値: 738.3.

20

【0521】

【化234】



30

40

【0522】

(ネオセプチン-1) 化合物MM-1-315(78mg、0.112mmol)を4N HCl/ジオキサン(1mL、4.00mmol、約36当量)に溶解した。この混合物を6時間攪拌し、その後、溶媒と過剰なHClをN₂流下で蒸発させて、65mg(99%)のネオセプチン-1をHCl塩として得た。

本明細書に引用された特許、特許出願及び論文の各々は援用されている。

前述の説明及び実施例は説明のためのものであり、限定するものとしてみなされるべきでない。本発明の精神及び範囲内の他の変更も可能であり、当業者にはそれ自体容易に示

50

されるであろう。

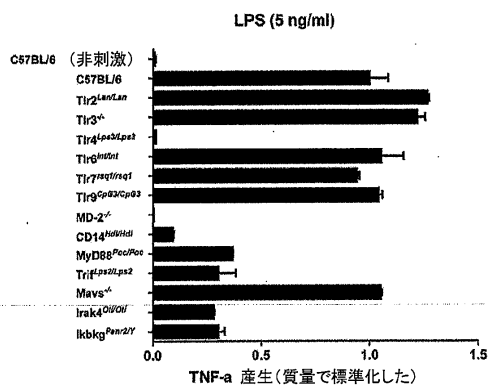
【 図 1 A 】

【 図 1 B 】

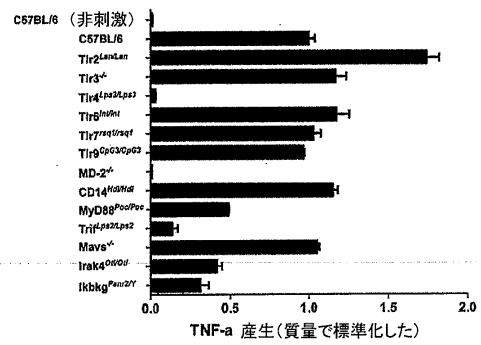
Fig. 1

Fig. 1B

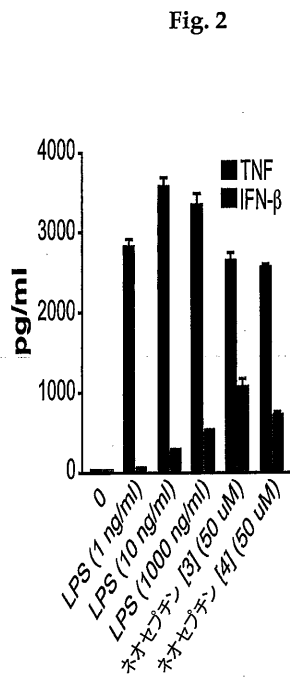
Fig. 1A



ネオセプテン-3 (50 uM)



【 図 2 】



【 図 3 A 】

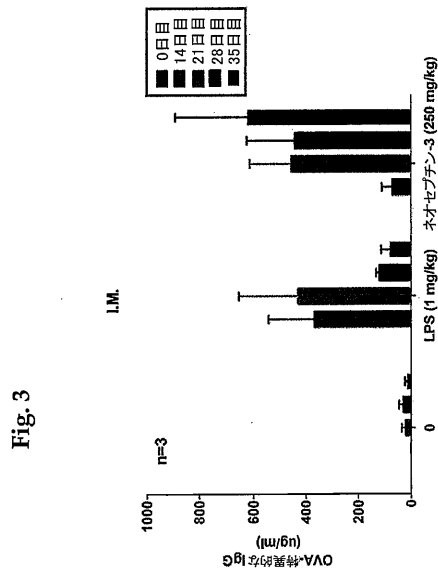
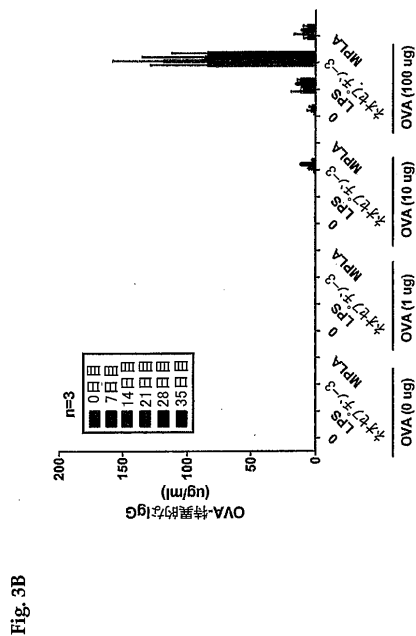
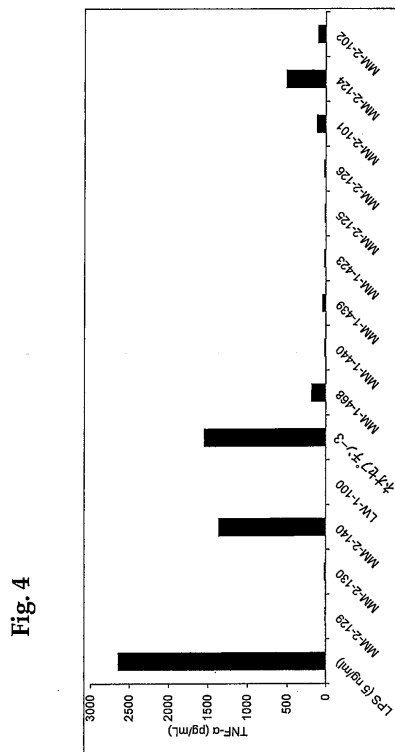


Fig. 3A

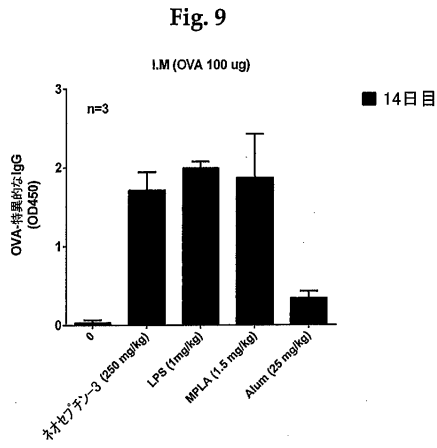
【 図 3 B 】



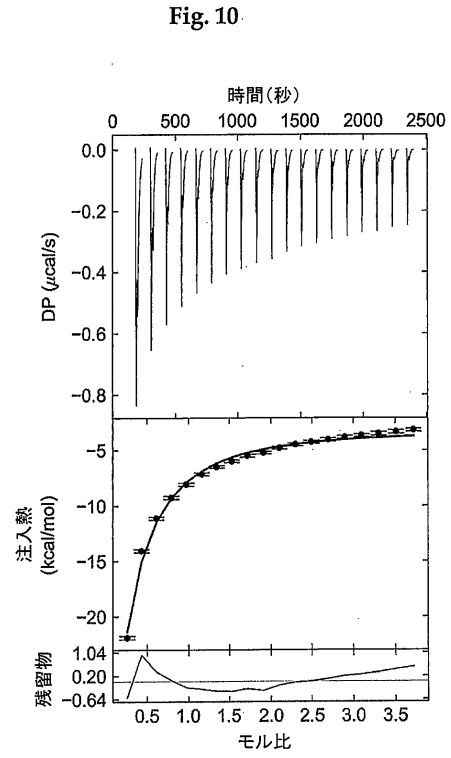
【 図 4 】



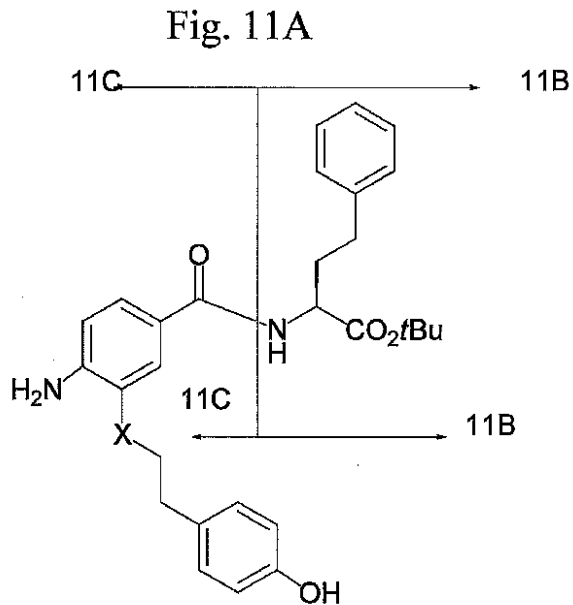
【 図 9 】



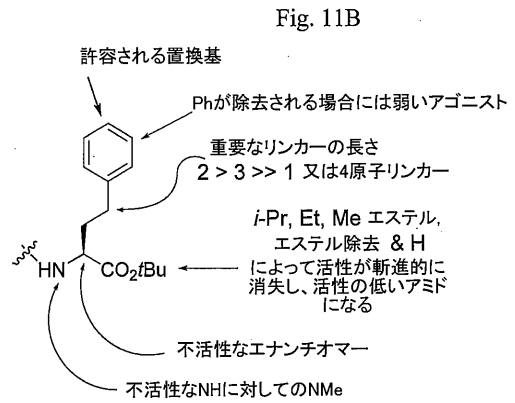
【 図 10 】



【 図 11 A 】

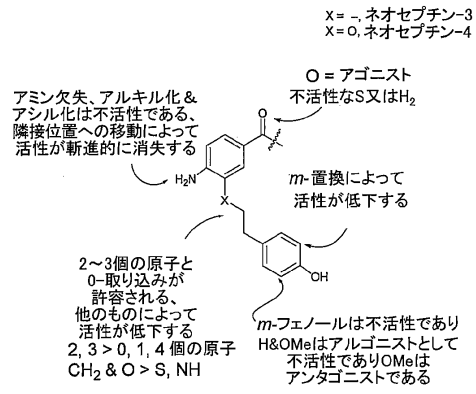


【 図 11 B 】



【 図 1 1 C 】

Fig. 11C



フロントページの続き

- (74)代理人 100088694
弁理士 弟子丸 健
- (74)代理人 100094569
弁理士 田中 伸一郎
- (74)代理人 100084663
弁理士 箱田 篤
- (74)代理人 100093300
弁理士 浅井 賢治
- (74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫
- (74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき
- (72)発明者 ボイトラー ブルース
アメリカ合衆国 テキサス州 75039 ダラス ウォータービュー ドライヴ 5715
- (72)発明者 ボガー デイル エル
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92037 ラ ホヤ カミニート マリティモ 8212

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特表2012-516352(JP,A)
特表2011-513413(JP,A)
特表2009-542689(JP,A)
国際公開第2010/037402(WO,A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- C07C 237/36
 - C07C 237/44
 - C07C 323/63
 - A61K 39/39
 - CAplus/REGISTRY(STN)