(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-513360
(P2022-513360A)
(43)公表日　令和4年2月7日(2022.2.7)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/55*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/55		４Ｂ０６３
Ｃ１２Ｑ	*1/02*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/02		４Ｃ０５０
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		４Ｃ０６３
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	４Ｃ０７６
Ｃ０７Ｄ	*487/04*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	487/04	１５０	４Ｃ０８４

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全260頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-546035(P2021-546035)
(86)(22)出願日　令和1年10月9日(2019.10.9)
(85)翻訳文提出日　令和3年6月9日(2021.6.9)
(86)国際出願番号　PCT/CN2019/110225
(87)国際公開番号　WO2020/073930
(87)国際公開日　令和2年4月16日(2020.4.16)
(31)優先権主張番号　201811174965.7
(32)優先日　平成30年10月9日(2018.10.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　521150938
ユーブラス バイオセラピューティクス インコーポレーテッド
ＥＵＢＵＬＵＳ ＢＩＯＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ ＩＮＣ．
中華人民共和国 チョーチアン ３１４００、ジアシン、シュージョウ ディストリクト、ウーフェン ロード ナンバー５１、ビルディング ビー、フロアー ３
Ｆｌｏｏｒ ３，Ｂｕｉｌｄｉｎｇ Ｂ，Ｎｏ．５１ Ｗｕｆｅｎｇ Ｒｏａｄ，Ｘｉｕｚｈｏｕ Ｄｉｓｔｒｉｃｔ，Ｊｉａｘｉｎｇ，Ｚｈｅｊｉａｎｇ ３１４０００，Ｃｈｉｎａ
(74)代理人　100102842
最終頁に続く

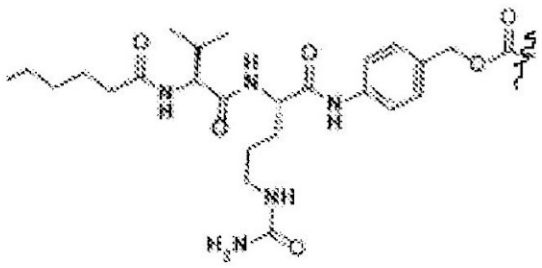
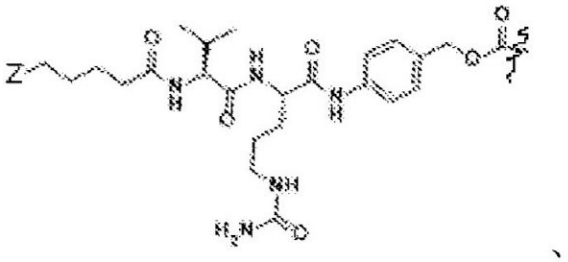
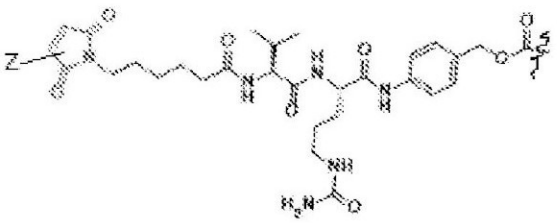
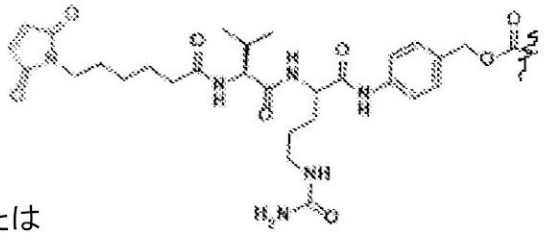
(54)【発明の名称】　標的プロテアーゼ分解プラットフォーム（ＴＥＤ）

(57)【要約】
標的プロテアーゼ分解プラットフォーム（ＴＥＤ）であり、具体的には、構造は、Ａ－Ｌ１－Ｂ（式Ｉ）に示される標的分子－結合体－Ｅ３リガーゼリガンドのコンジュゲートであり、ここで、前記Ａは、標的分子の一価基であり、前記Ｂは、Ｅ３リガーゼリガンドの一価基であり、前記Ｌ１は、ＡとＢとを結合するリンカーであり、Ｌ１は、－Ｘ－Ｌ２－Ｙ－（式ＩＩ）に示されるとおりである。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉに示されるコンジュゲートであって、
式Ｉ：Ａ－Ｌ１－Ｂ
ここで、
前記Ａは、標的分子の一価基であり、
前記Ｂは、Ｅ３リガーゼリガンドの一価基であり、
前記Ｌ１は、ＡとＢとを結合するリンカーであり、Ｌ１は、次の式ＩＩに示されるとおりであり、
式ＩＩ：－Ｘ－Ｌ２－Ｙ－
ここで、
ＸまたはＹがＮＨまたはＮＲである場合、ＸまたはＹは、それらに結合されたＬ２鎖の一部と４～８員芳香族または非芳香族複素環を共同に形成し、ここで、Ｒは、置換または非置換のＣ１－Ｃ１０アルキル基、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－Ｒ’、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、－SO_2－Ｒ’、－ＮＨSO_2－Ｒ’、－SO_2ＮＨ－Ｒ’、－ＳＯ－Ｒ’、－ＮＨＳＯ－Ｒ’、－ＳＯＮＨ－Ｒ’、－PO_3－Ｒ’、－ＮＨＣＯＯ－Ｒ’、－ＣＯＯ－Ｒ’または－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ’、－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－Ｒ’または－Ｘ’－Ｌ３－Ｚであり、
ここで、Ｌ３は、リンカーであり、Ｚは、ポリペプチド要素または標的分子Ｔであり、ここで、Ｒ’は、Ｈ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル基、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル基、アミノ保護基、または－Ｘ’－Ｌ３－Ｚからなる群から選択され、
または
ＸおよびＹは、それぞれ独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－ＮＲ－、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－、－SO_2－、－ＮＨSO_2－、－SO_2ＮＨ－、－ＳＯ－、－ＮＨＳＯ－、－ＳＯＮＨ－、－PO_3－、－ＮＨＣＯＯ－、－ＣＯＯ－、－ＮＨＣＯCH_2O－、または－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－からなる群から選択され、ここで、Ｒは、置換または非置換のＣ１－Ｃ１０アルキル基、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－Ｒ’、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、－SO_2－Ｒ’、－ＮＨSO_2－Ｒ’、－SO_2ＮＨ－Ｒ’、－ＳＯ－Ｒ’、－ＮＨＳＯ－Ｒ’、－ＳＯＮＨ－Ｒ’、－PO_3－Ｒ’、－ＮＨＣＯＯ－Ｒ’、－ＣＯＯ－Ｒ’または－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ’、または－Ｘ’－Ｌ３－Ｚであり、
ここで、Ｌ３は、リンカーであり、Ｚは、ポリペプチド要素または標的分子Ｔであり、ここで、Ｒ’は、Ｈ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル基、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル基、保護基、または－Ｘ’－Ｌ３－Ｚからなる群から選択され、
Ｘ’は、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－、－SO_2－、－ＮＨSO_2－、－SO_2ＮＨ－、－ＳＯ－、－ＮＨＳＯ－、－ＳＯＮＨ－、－PO_3－、－ＮＨＣＯＯ－、－ＣＯＯ－、－ＣＯＯCH_2－または－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－からなる群から選択され、
Ｌ２およびＬ３は、それぞれ独立して、以下からなる群から選択されるリンカーであり、
（ａ）置換または非置換の５～２０員炭素鎖、
（ｂ）Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～５個のヘテロ原子を含む置換または非置換の５～２０員ヘテロ炭素鎖、
（ｃ）置換または非置換の５～２０員炭素鎖、かつ鎖内の１～４個の鎖原子がＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む４～１０員飽和複素環、およびＮ、ＯおよびＳから選択されるヘテロ原子を含む５～１０員部分的不飽和または完全不飽和複素環からなる群から選択される複素環基によって置換され、
（ｄ）Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～５個のヘテロ原子を含む置換または非置換の５～２０員ヘテロ炭素鎖、かつ鎖内の１～４個の鎖原子がＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む４～１０員飽和複素環、およびＮ、ＯおよびＳから選択されるヘテロ原子を含む５～１０員部分的不飽和または完全不飽和複素環からなる群から選択される複素環基によって置換され、

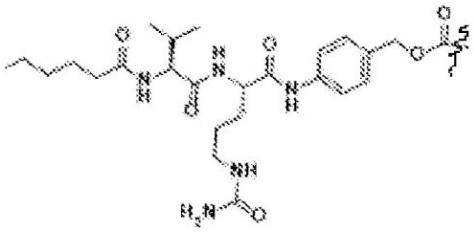
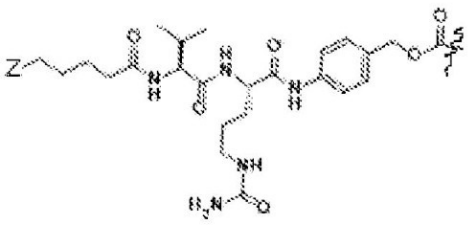
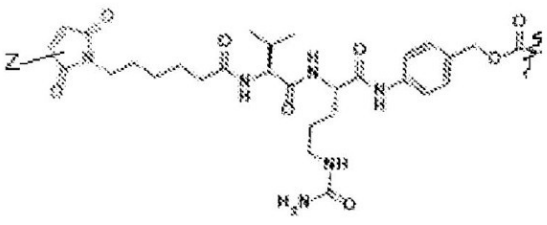
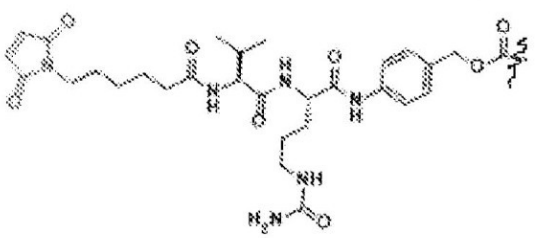
ここで、前記「置換」とは、基上の一つまたは複数（好ましくは、１、２、３、または４個）の水素原子が、Ｃ１－Ｃ１０アルキル基、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル基、－ＣＯＯＨ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ２、－ＮＨＲ、－Ｎ（Ｒ１）Ｒ２、－Ｚ、－Ｘ’－Ｌ３－Ｚ、

【化１】


、

、

、または


からなる群から選択される置換基によって置換され、ここで、Ｚは、ポリペプチド要素または標的分子Ｔであり、ここで、置換基が－Ｚである場合、－Ｚは、Ｎ原子にのみ位置され、ここで、Ｒ１およびＲ２は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル基、アミノ保護基、－Ｘ’－Ｌ３－Ｚ、

【化２】


、


、または

、

であり、ここで、Ｒは、置換または非置換のＣ１－Ｃ１０アルキル基、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ

’、（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－Ｒ’、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、－SO_2－Ｒ’、－ＮＨSO_2－Ｒ’、－SO_2ＮＨ－Ｒ’、－ＳＯ－Ｒ’、－ＮＨＳＯ－Ｒ’、－ＳＯＮＨ－Ｒ’、－$P(O)_3$－Ｒ’、－ＮＨＣＯＯ－Ｒ’、－ＣＯＯ－Ｒ’または－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ’、－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－Ｒ’または－Ｘ’－Ｌ３－Ｚであり、ここで、Ｌ３は、リンカーであり、Ｚは、ポリペプチド要素または標的分子Ｔであり、ここで、Ｒ’は、Ｈ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル基、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル基、保護基、またはＸ’－Ｌ３－Ｚからなる群から選択されることを特徴とする、前記コンジュゲート。

【請求項２】

Ｌ２は、以下からなる群から選択されるリンカーであり、

（ａ）置換の５～２０員炭素鎖、

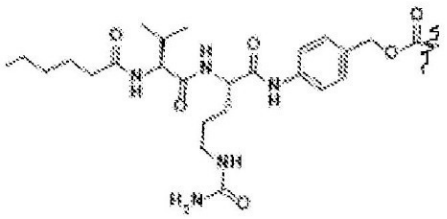
（ｂ）Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～５個のヘテロ原子を含む置換の５～２０員ヘテロ炭素鎖、

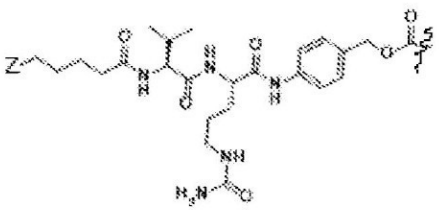
（ｃ）置換の５～２０員炭素鎖、かつ鎖内の１～４個の鎖原子がＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む４～１０員飽和複素環、およびＮ、ＯおよびＳから選択されるヘテロ原子を含む５～１０員部分的不飽和または完全不飽和複素環からなる群から選択される複素環基によって置換され、

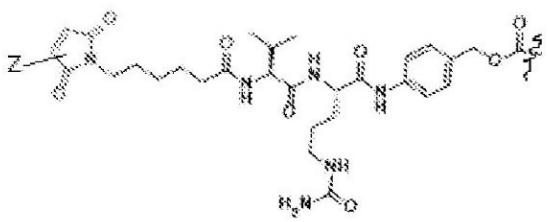
（ｄ）Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～５個のヘテロ原子を含む置換の５～２０員ヘテロ炭素鎖、かつ鎖内の１～４個の鎖原子がＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む４～１０員飽和複素環、およびＮ、ＯおよびＳから選択されるヘテロ原子を含む５～１０員部分的不飽和または完全不飽和複素環からなる群から選択される複素環基によって置換され、

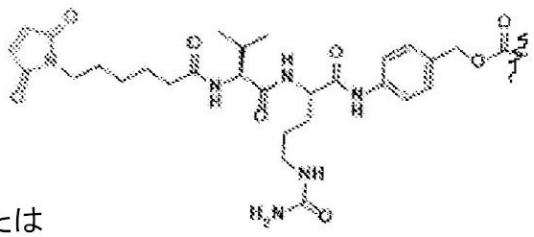
ここで、前記「置換」とは、基上の少なくとも一つの水素原子が、－ＮＨＲ、－Ｎ（R_1）R_2、－Ｚ、－Ｘ’－Ｌ３－Ｚ、

【化３】


、


、




、または

からなる群から選択される置換基によって置換され、置換基が－Ｚである場合、－Ｚは、Ｎ原子にのみ位置され、

残りの水素原子が置換される場合、置換の定義は、請求項１の置換の定義と同じであることを特徴とする

請求項１に記載のコンジュゲート。

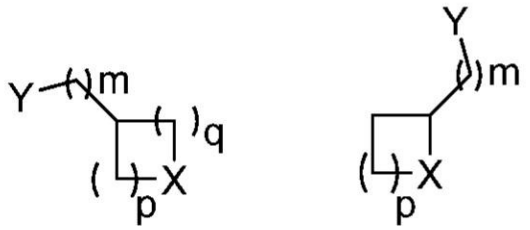
【請求項３】

Ｌ２および／またはＬ３は、

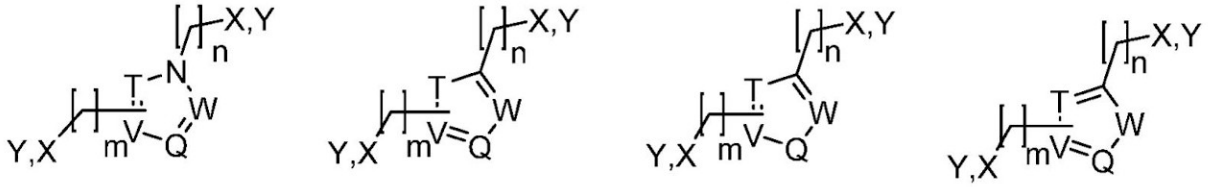
（ａ）置換または非置換の－（CH_2）ｓ－、

（ｂ）置換または非置換の－（CH_2）ｓ－、ここで、１～５個の－CH_2－がＯによっ

て置き換えられ、
（ｃ）置換または非置換の－（ＣＨ２）ｓ－、ここで、１～２個の－ＣＨ２－がＮＲによって置き換えられ、および１～２個の－ＣＨ２－がＯによって任意に置き換えられ、ここで、Ｒは、Ｈ、アミノ保護基またはＸ’－Ｌ３－Ｚであり、
（ｄ）置換または非置換の－（ＣＨ２）ｓ－、ここで、１～４個の－ＣＨ２－が、Ｎ、Ｏ、ＳおよびＰから選択される１～４個のヘテロ原子を含む五員不飽和複素環によって置き換えられ、
（ｅ）置換または非置換の－（ＣＨ２）ｓ－、ここで、１～４個の－ＣＨ２－が、Ｎ、Ｏ、ＳおよびＰから選択される１～４個のヘテロ原子を含む４～６員飽和複素環によって置き換えられ、
（ｆ）置換または非置換の－（ＣＨ２）ｓ－、ここで、１～４個の－ＣＨ２－が、Ｏ、およびＮ、Ｏ、ＳおよびＰから選択される１～４個のヘテロ原子を含む４～６員飽和複素環によって置き換えられ、および
（ｇ）１～２個の窒素原子を含む二価４～６員複素環基からなる群から選択されるリンカーであり、
ここで、ｓは、５～２０の整数であることを特徴とする
請求項１に記載のコンジュゲート。
【請求項４】
ＸがＮＨまたはＮＲである場合、Ｘは、それに結合されたＬ２鎖の一部と４～８員複素環を共同に形成し、
【化４】

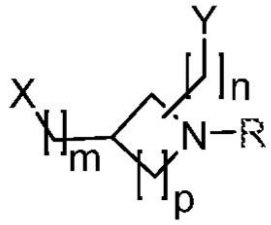


ここで、ＹおよびＲは、前記で定義されたとおりであり、ｍは、１～１５の整数であり、ｐおよびｑは、それぞれ独立して、０、１、２または３であり、かつｐ＋ｑ≧２であることを特徴とする
請求項１に記載のコンジュゲート。
【請求項５】
Ｌ１は、以下からなる群から選択され、
【化５】

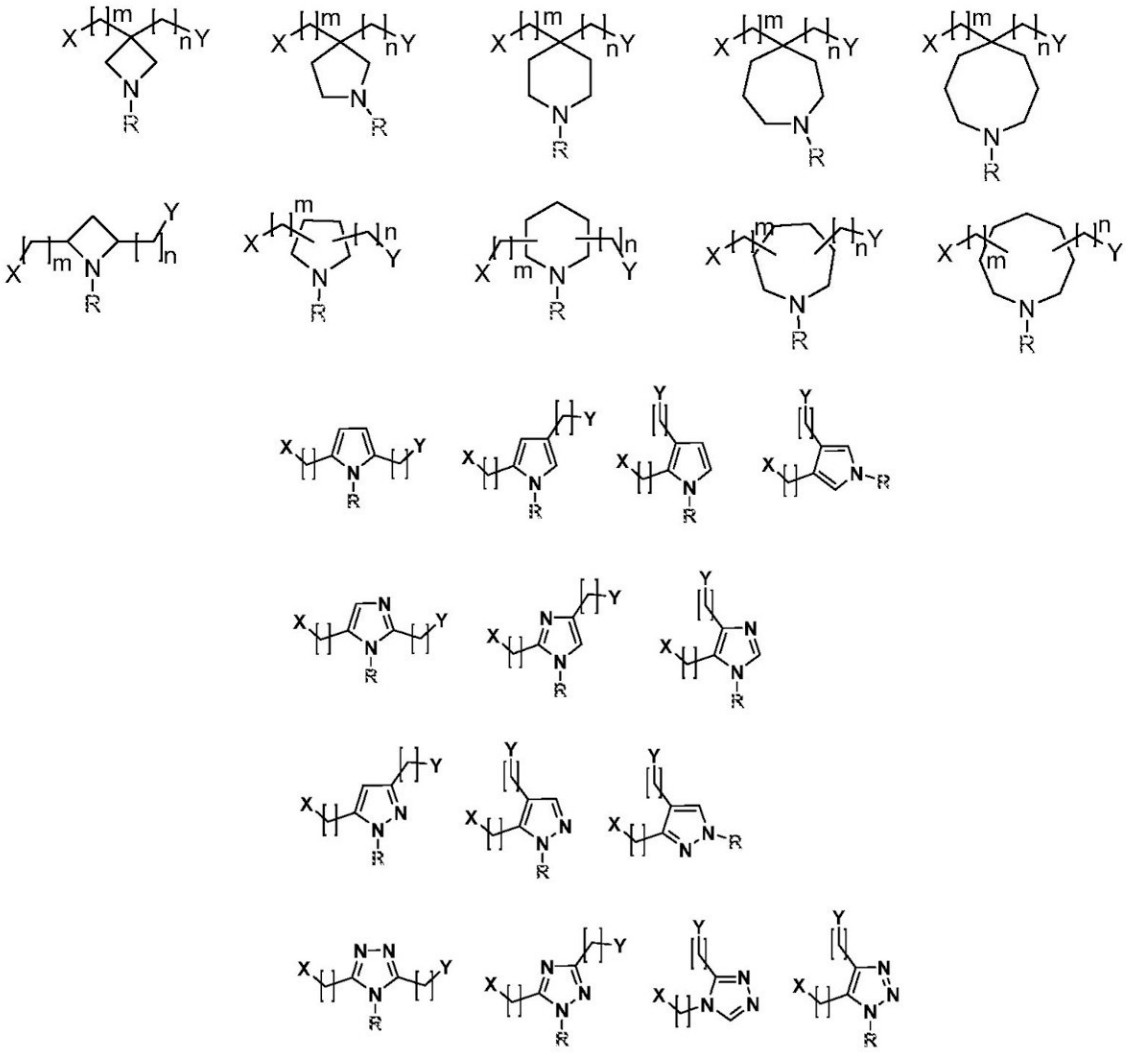


式において、「Ｙ，Ｘ」は、当該末端がＸまたはＹであることを表し、追加の条件は、一末端がＸであり、他末端がＹであり、
ＸおよびＹは、前記で定義されたとおりであり、ｍおよびｎは、それぞれ独立して、０～１５の整数であり、
Ｔ、Ｖ、ＱおよびＷは、それぞれ独立して、ＣＨ、Ｃ＝Ｏ、Ｓ、Ｏ、ＮＨまたはＮＲであり、Ｒは、Ｃ１－Ｃ１０アルキル基、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－Ｒ’、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、－ＳＯ２－Ｒ’、－ＮＨＳＯ２－Ｒ’、－ＳＯ２ＮＨ－Ｒ’、－ＳＯ－Ｒ’、－ＮＨＳＯ－Ｒ’、－ＳＯＮＨ－Ｒ’、－ＰＯ－Ｒ’、－ＮＨＣＯＯ－Ｒ’、－ＣＯＯ

－Ｒ’、－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ’、－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－Ｒ’またはＮ－Ｘ’－Ｌ３－Ｚであり、ここで、Ｌ３は、リンカーであり、Ｚは、ポリペプチド要素または標的分子Ｔであり、Ｒ’およびＸ’は、請求項１または２で定義されたとおりであり、
または、Ｌ１は、
【化６】

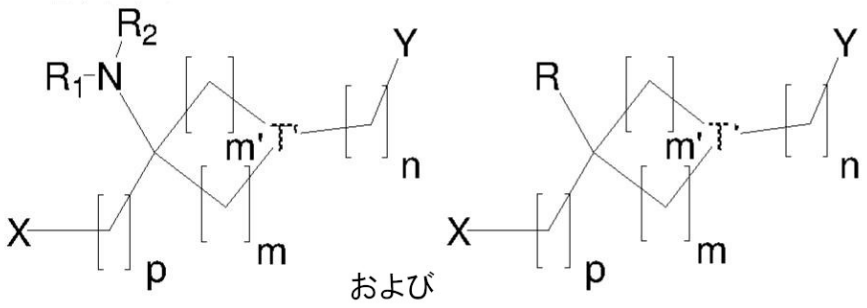


であり、
ここで、Ｘ、ＹおよびＲは、前記で定義されたとおりであり、
ｍおよびｎは、それぞれ独立して、１～１５の整数であり、ｐは、１、２または３である
ことを特徴とする
請求項１に記載のコンジュゲート。
【請求項６】
Ｌ１は、
【化７】

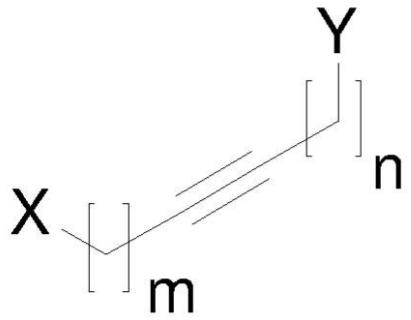


からなる群から選択される、ことを特徴とする

請求項１に記載のコンジュゲート。
【請求項７】
Ｌ１は、
【化８】

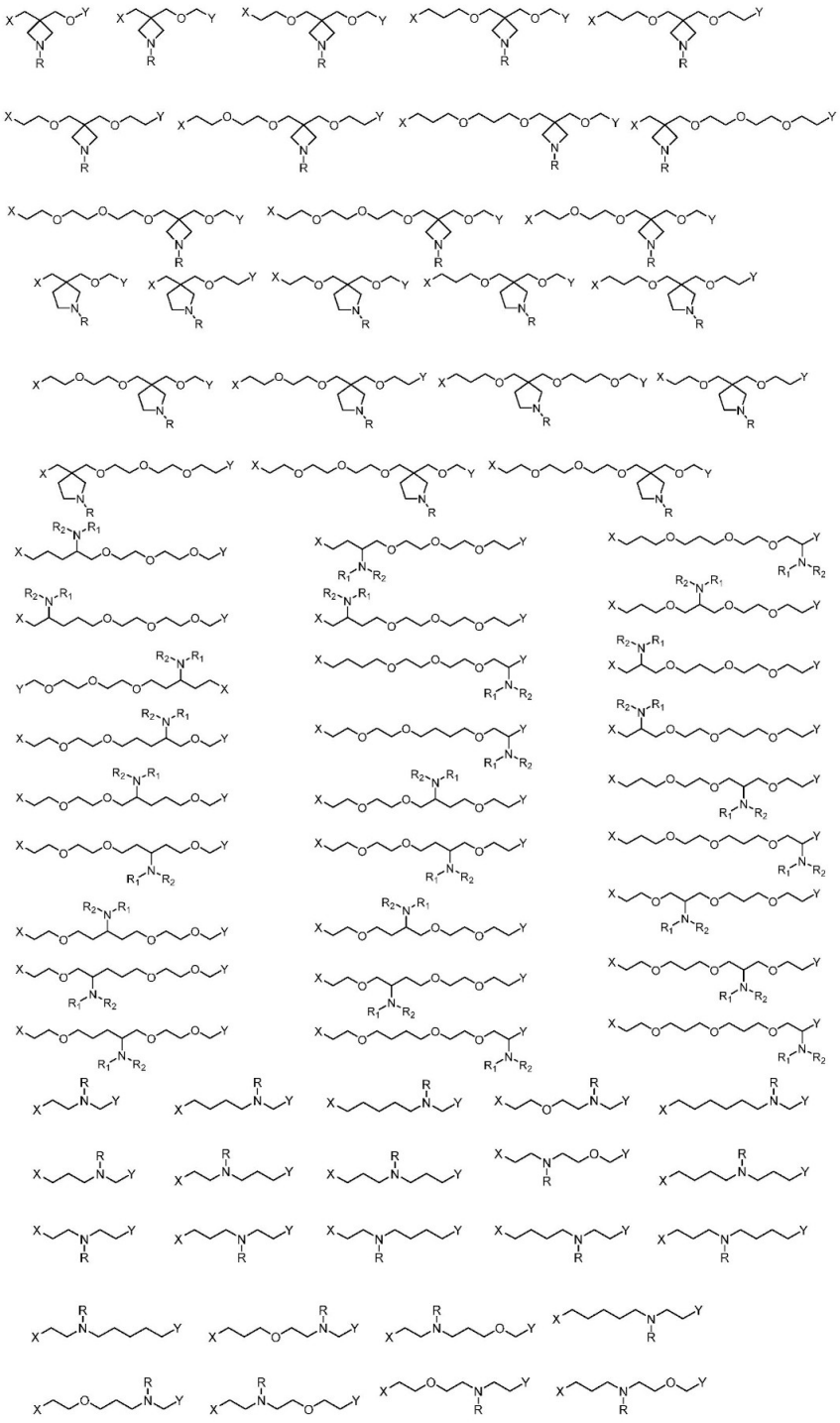


からなる群から選択され、
ここで、ｍ’およびｍは、それぞれ独立して、０、１、２、３、４または５（好ましくは、０、１、２または３）であり、かつｍ’とｍとは、同時に０ではなく、
ｐおよびｎは、それぞれ独立して、１～１５の整数であり、Ｔ’は、ＮまたはＣR_bであり、ここで、R_bは、Ｈ、置換または非置換Ｃ１－Ｃ６アルキル基からなる群から選択され、
Ｒ、R_1およびR_2は、請求項１または２で定義されたとおりであり、
または，Ｌ１は、
【化９】

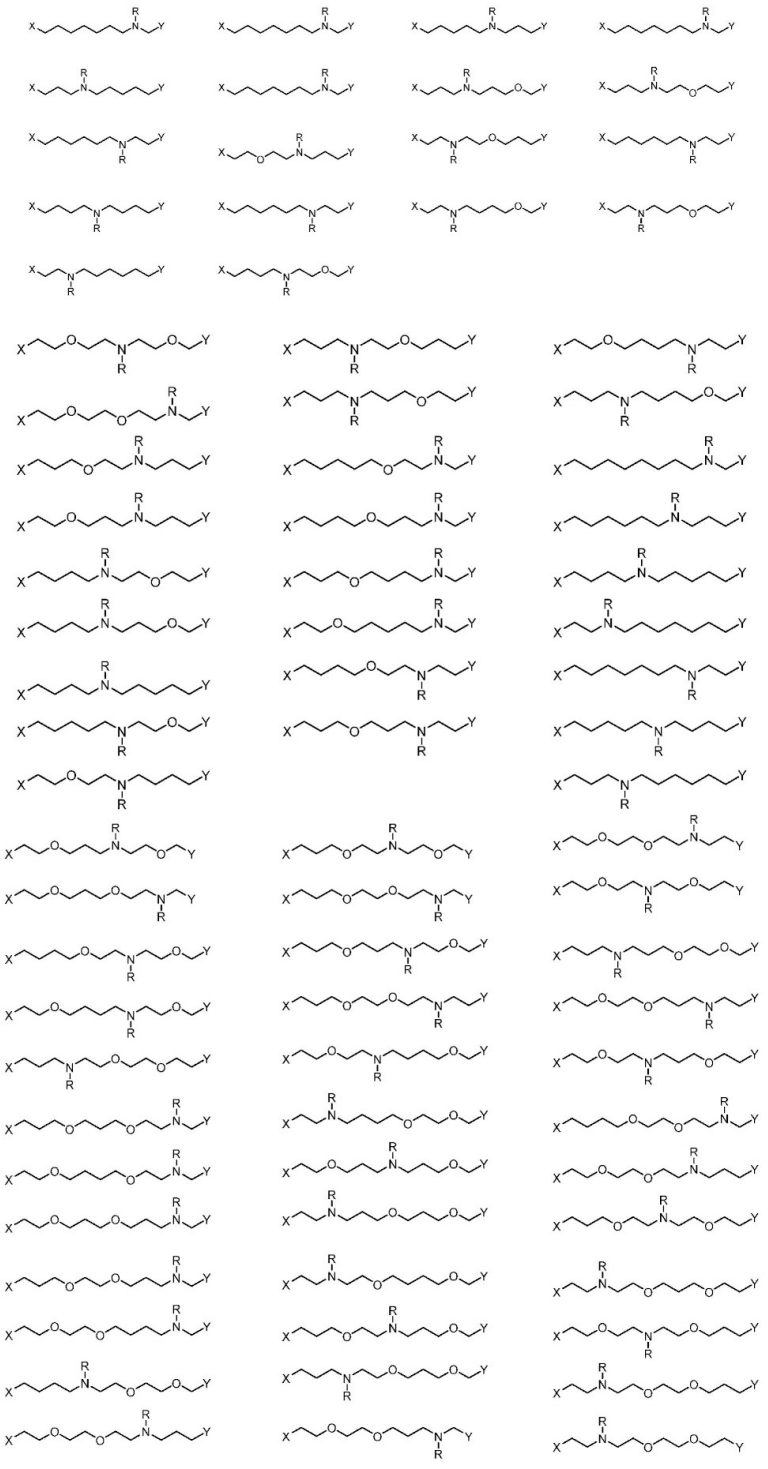


であり、
ここで、ｍおよびｎは、それぞれ独立して、１～１５の整数であることを特徴とする
請求項１に記載のコンジュゲート。
【請求項８】
Ｌ１は、

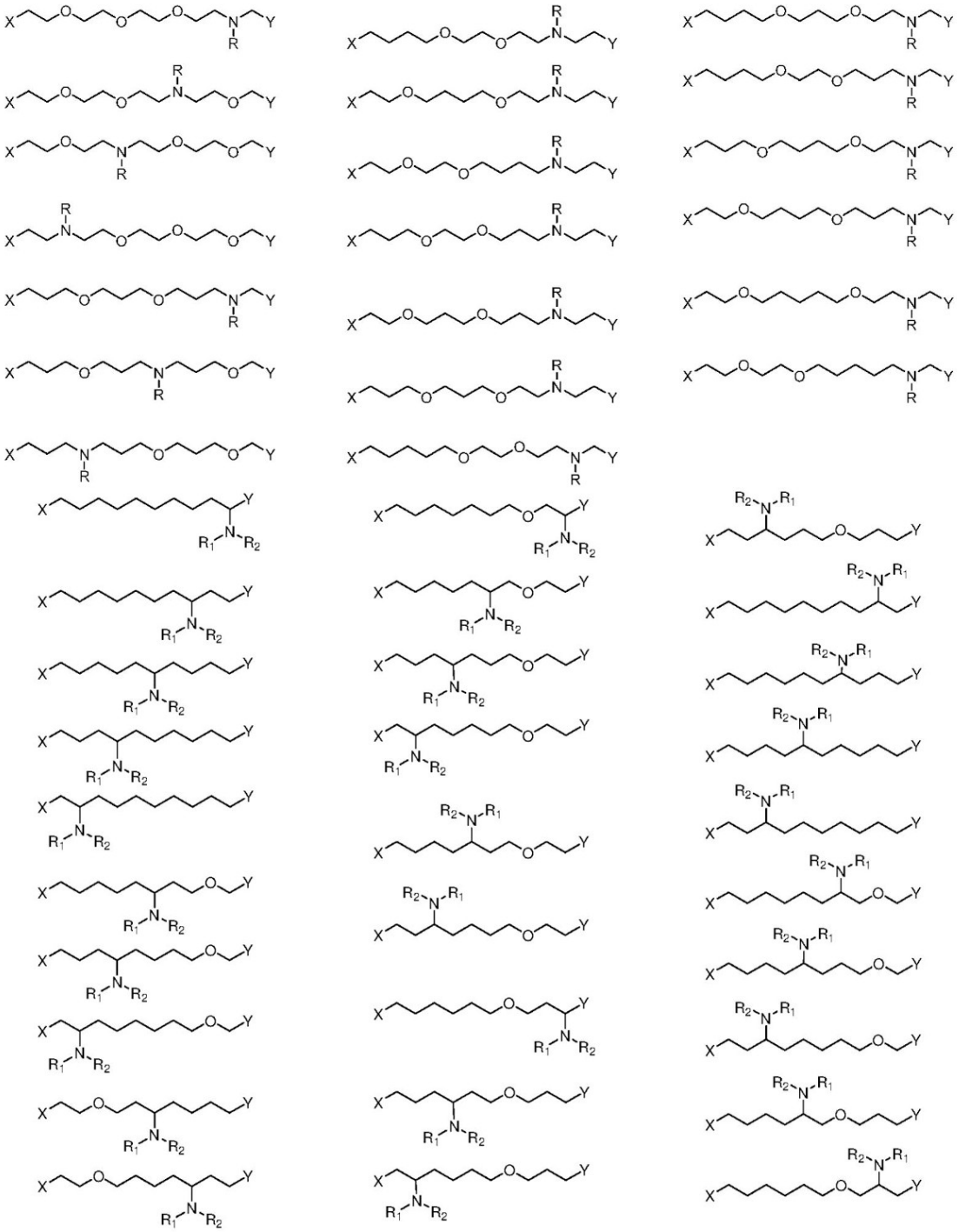
【化１０】



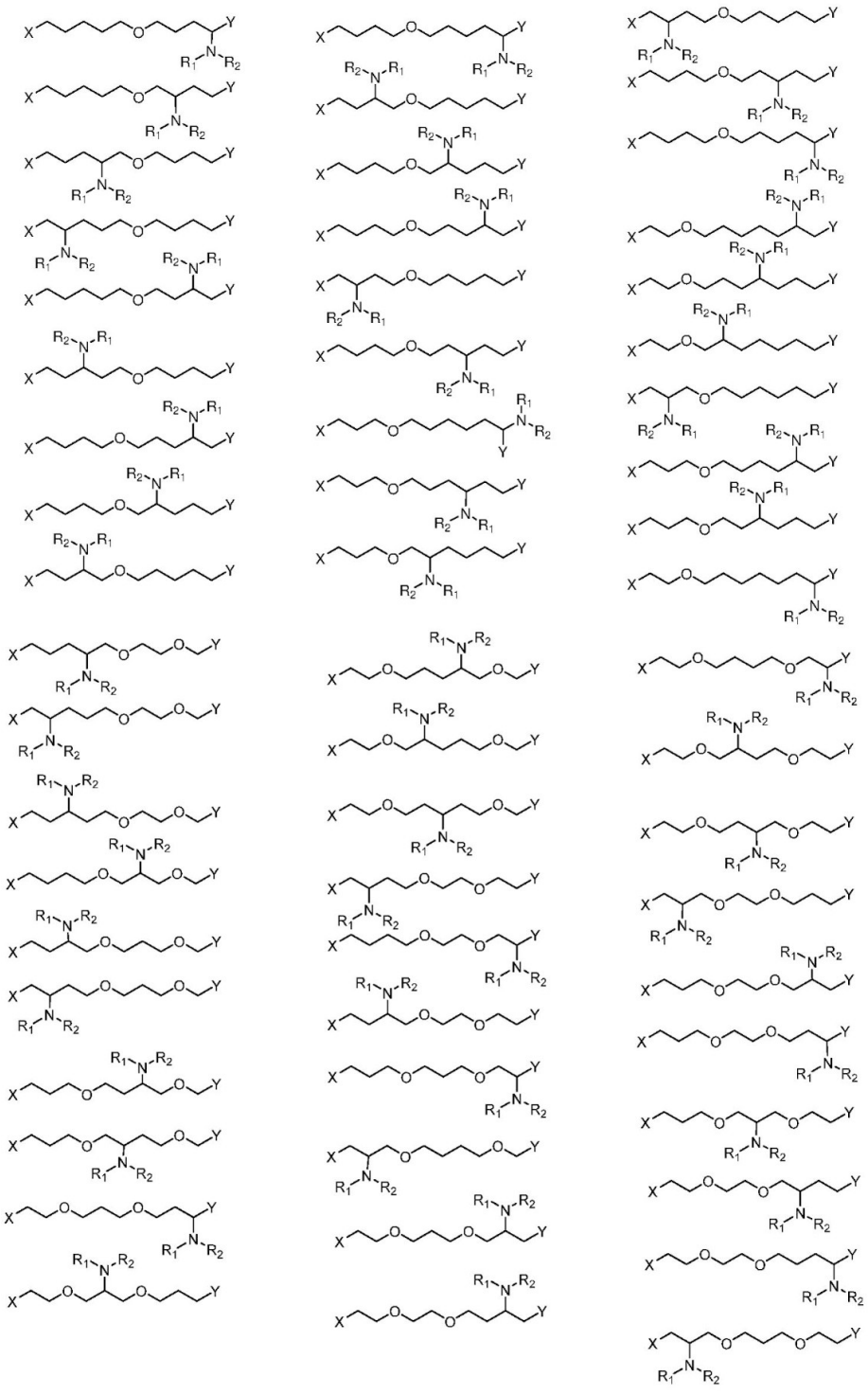
【化１１】



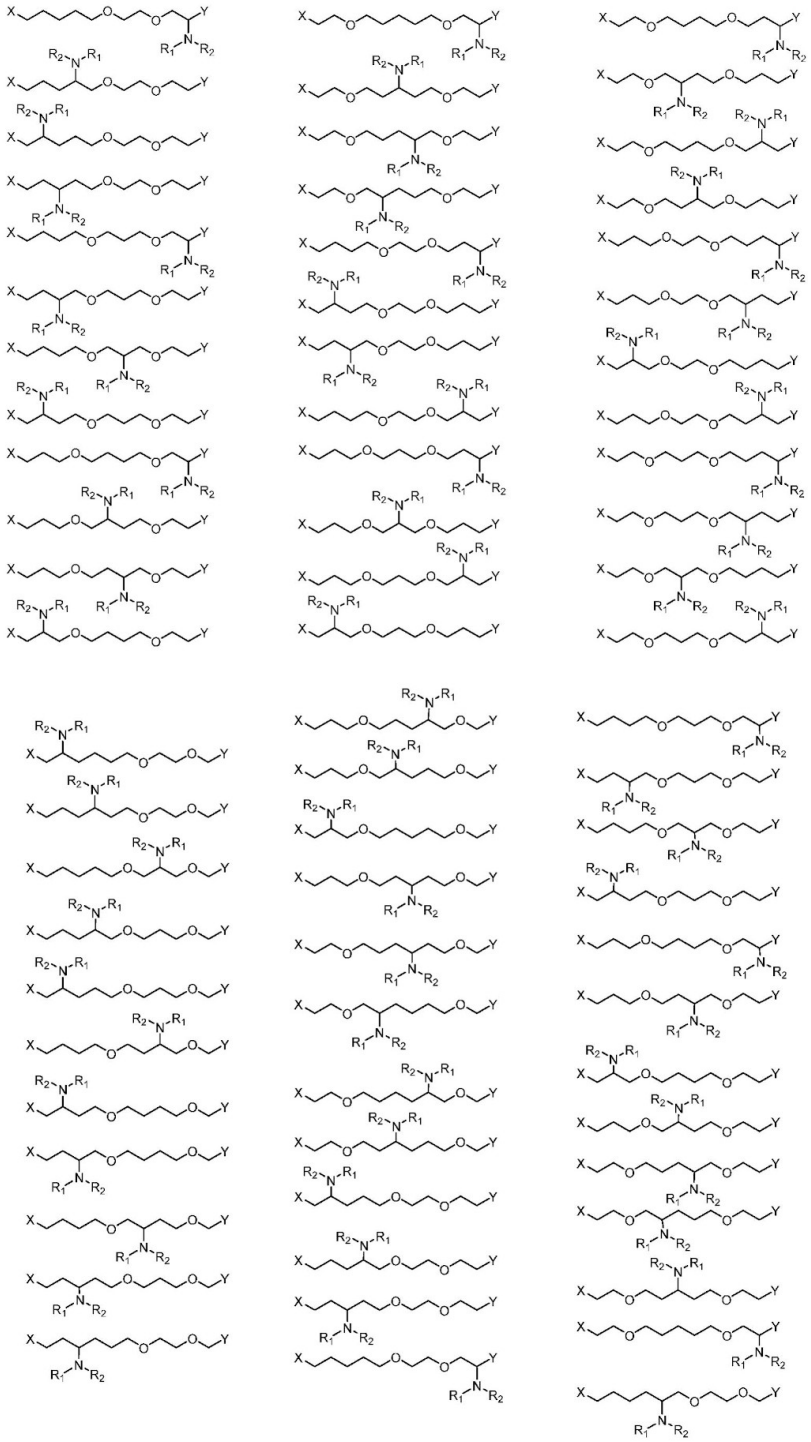
【化１２】



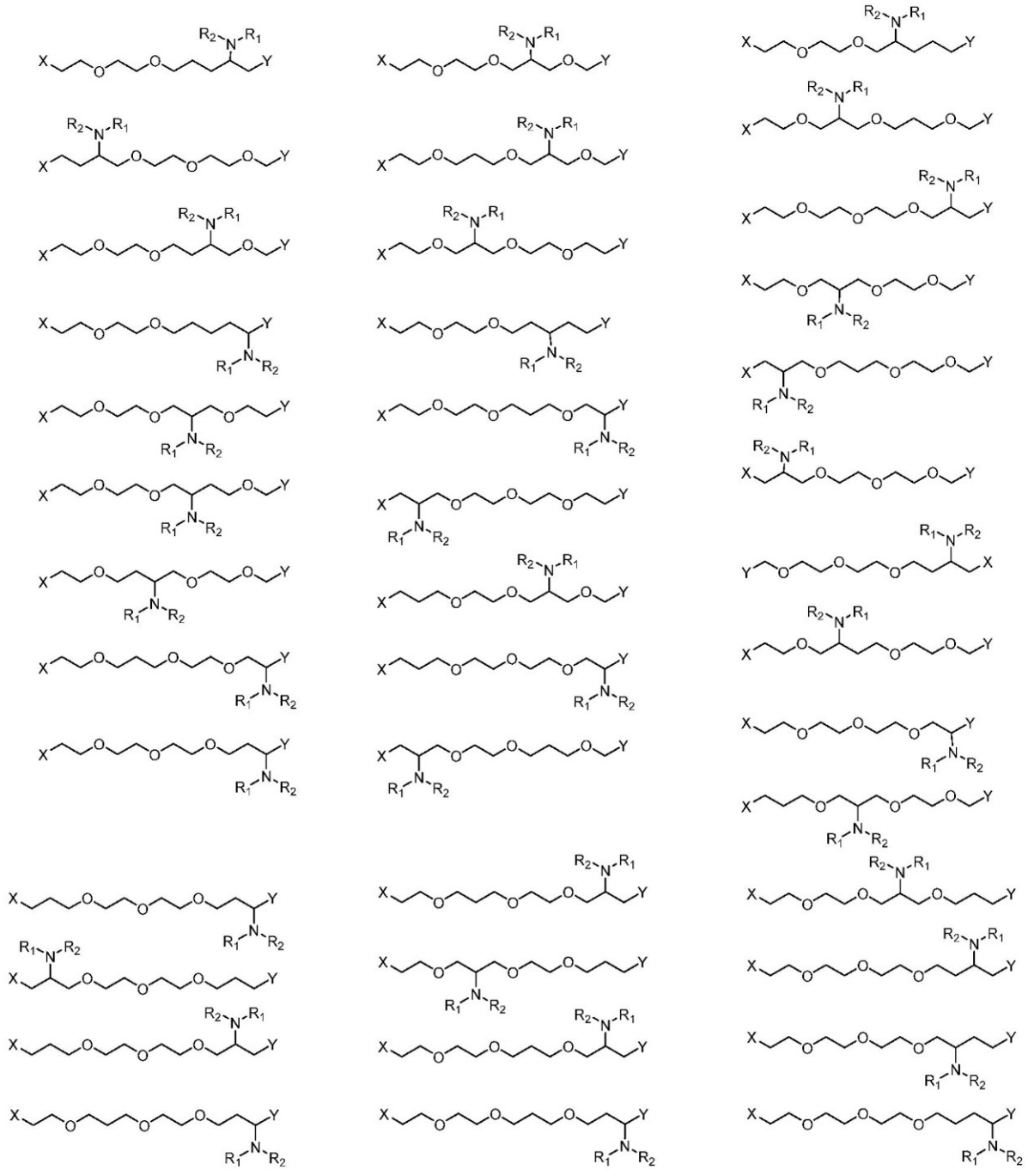
【化１３】



【化１４】

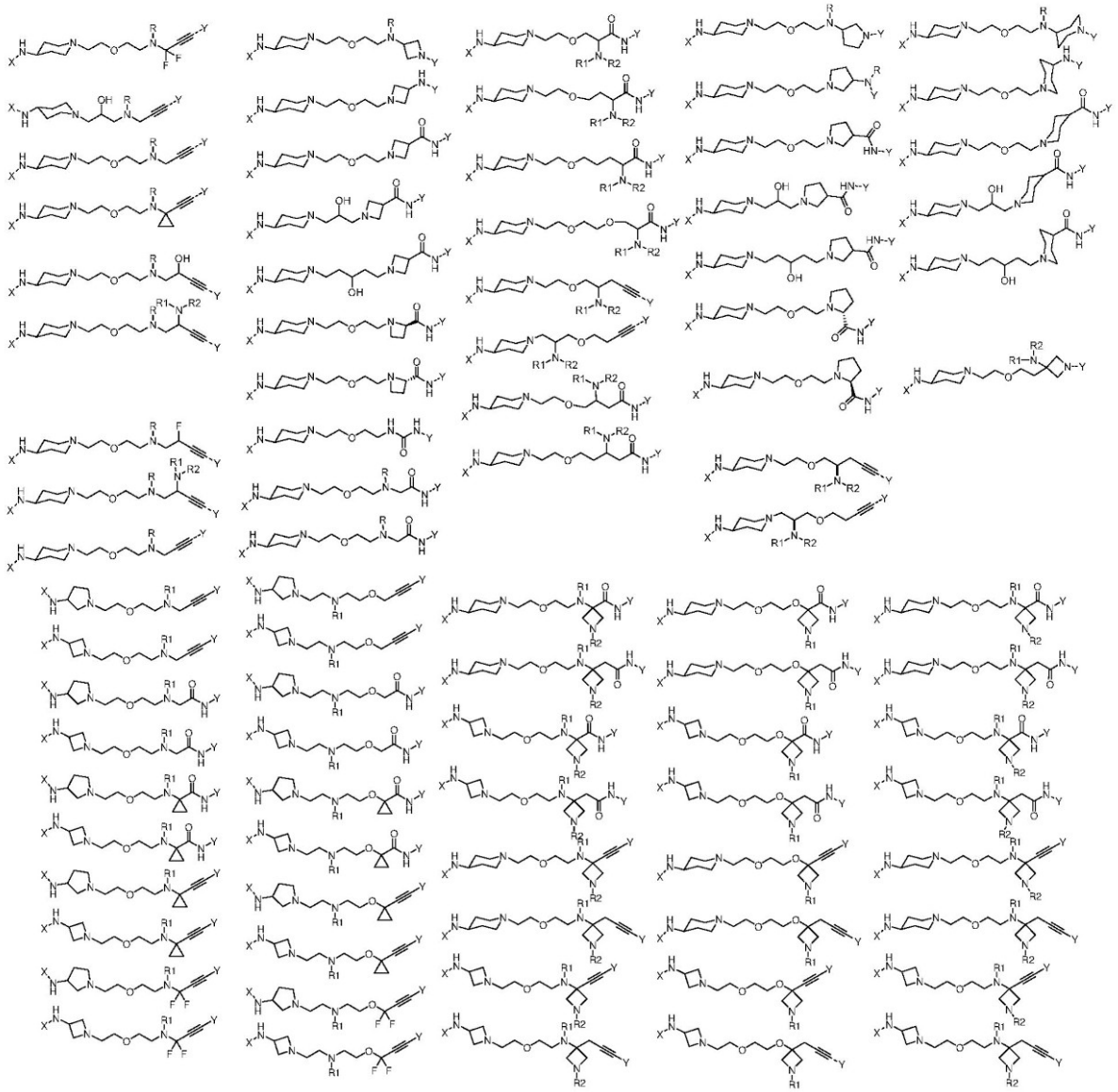


【化１５】



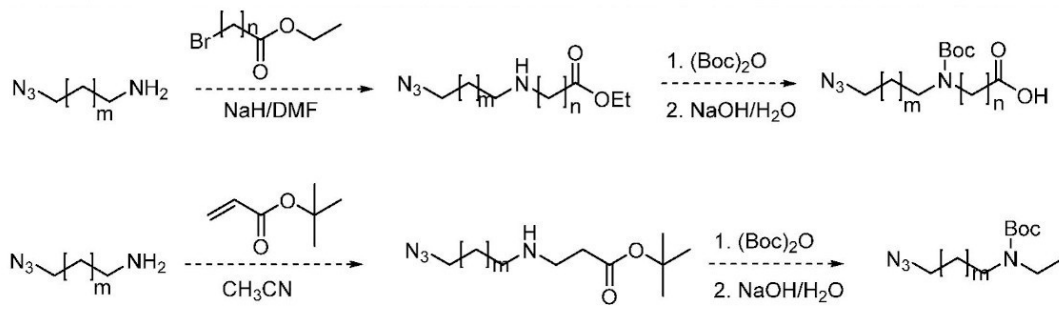
からなる群から選択され、
ここで、Ｒ、またはＲ１とＲ２との一つは、－Ｘ’－Ｌ３－Ｚであり、
Ｒ１およびＲ２のもう一つ、およびＸ’、ＸおよびＹは、請求項１で定義されたとおりであることを特徴とする
請求項１に記載のコンジュゲート。
【請求項９】
Ｌ１は、

【化１６】



からなる群から選択され、
ここで、Ｒ、またはＲ１とＲ２との一つは、－Ｘ’－Ｌ３－Ｚであり、
Ｒ１およびＲ２のもう一つ、およびＸ’、ＸおよびＹは、請求項１で定義されたとおりであることを特徴とする
請求項１に記載のコンジュゲート。
【請求項１０】
医薬組成物であって、
前記医薬組成物は、請求項１～８のいずれか１項に記載のコンジュゲートおよび薬学的に許容されるベクターを含むことを特徴とする、前記医薬組成物。
【請求項１１】
請求項１～８のいずれか１項に記載のコンジュゲートの調製方法であって、
前記方法の反応経路は、以下の式に示されたとおりであり、

【化１７】



ここで、ｍおよびｎは、前記で定義されたとおりであることを特徴とする、前記請求項１～８のいずれか１項に記載のコンジュゲートの調製方法。

【請求項１２】

請求項１～９のいずれか１項に記載のコンジュゲートの用途であって、

標的タンパク質過剰に関連する疾患を治療するための医薬組成物の調製に使用されることを特徴とする、前記請求項１～９いずれか１項に記載のコンジュゲートの用途。

【請求項１３】

細胞中の標的タンパク質の含有量を減少させる方法であって、

細胞を、請求項１～９のいずれか１項に記載のコンジュゲートと接触させることにより、細胞中の標的タンパク質の含有量を減少させることを特徴とする、前記細胞中の標的タンパク質の含有量を減少させる方法。

【請求項１４】

対象における標的タンパク質の含有量を減少させるか、または標的タンパク質過剰に関連する疾患を治療する方法であって、

必要とする対象に請求項１～９のいずれか１項に記載のコンジュゲートを投与する段階を含むことを特徴とする、前記対象における標的タンパク質の含有量を減少させるか、または標的タンパク質過剰に関連する疾患を治療する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、生物医学に属し、具体的には、標的プロテアーゼ分解プラットフォーム（ＴＥＤ）に関する。

【背景技術】

【０００２】

現代の分子生物学は、タンパク質の発現レベルを三つの基本的なレベルから調節し、即ち、第１に、ＤＮＡレベルでは、遺伝子をノックアウトすることにより、標的タンパク質のＤＮＡを不活性化し、第２に、ｍＲＮＡレベルでは、小分子ＲＮＡが標的タンパク質のｍＲＮＡに結合することにより、ｍＲＮＡの翻訳および発現を阻害し、第３に、タンパク質レベルでは、例えば、メチル化、リン酸化、グリコシル化等の翻訳後の標的タンパク質を修飾することにより、標的タンパク質の量および活性を調整する。

【０００３】

薬物の研究および開発の全体的な発展という点では、小分子と大分子との二つの薬物の形態には、それぞれ長所および短所がある。例えば、小分子薬物の発展は、体内の薬物の濃度の維持および薬剤耐性等の重要な課題にずっと直面している。一部の標的部位の形状は、小分子薬物の設計を助長せず、「薬物不可能な」標的になる。これらの標的については、効果的な制御方法をまだ見つけていない。モノクローナル抗体は、小分子に対して高い親和性および高い選択性の利点を有し、効果が高く、選択性が高い薬物への開発は容易するが、その最大の欠点は、細胞膜に浸透せず、細胞内の標的に作用できない。抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）は、エンドサイトーシス抗体を使用して標的を提供し、標的部位

に超毒素薬物を送達するためのベクターとして機能する。ＡＤＣ薬物の開発で直面するボトルネックは、治療ウィンドウが十分に広くなく、抗体自体によって引き起こされる毒性副作用に加えて、カップリングの不均一性のために、超毒素は、標的に到達する前に脱落し、深刻な毒性副作用を引き起こす。さらに、ユビキチン－プロテアソームシステムの正常な生理学的機能は、細胞内の変性、変異または有害なタンパク質の浄化に関与する。

【０００４】

要約すると、関連する疾患を治療するために、標的タンパク質をより効果的かつ再利用可能に分解することができる化合物を開発することが、当技術分野において緊急に必要とされている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００５】

本発明の目的は、関連する疾患を治療するために、標的タンパク質をより効率的かつ再利用可能に分解することができる化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【０００６】

本発明の第１の態様は、式Ｉに示されるコンジュゲート（ｃｏｎｊｕｇａｔｅ）を提供し、

式Ｉ：Ａ－Ｌ１－Ｂ

ここで、

前記Ａは、標的分子の一価基であり、

前記Ｂは、Ｅ３リガーゼリガンドの一価基であり、

前記Ｌ１は、ＡとＢとを結合するリンカーであり、Ｌ１は、次の式ＩＩに示されるとおりであり、

【０００７】

式ＩＩ：－Ｘ－Ｌ２－Ｙ－

ここで、

ＸまたはＹがＮＨまたはＮＲである場合、ＸまたはＹは、それらに結合されたＬ２鎖の一部と４～８員芳香族（aromatic）または非芳香族複素環（heterocycle）を共同に形成し、ここで、Ｒは、置換または非置換のＣ１－Ｃ１０アルキル基（alkyl group）、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－Ｒ’、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、－SO_2－Ｒ’、－ＮＨSO_2－Ｒ’、－SO_2ＮＨ－Ｒ’、－ＳＯ－Ｒ’、－ＮＨＳＯ－Ｒ’、－ＳＯＮＨ－Ｒ’、－PO_3－Ｒ’、－ＮＨＣＯＯ－Ｒ’、－ＣＯＯ－Ｒ’または－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ’、－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－Ｒ’または－Ｘ’－Ｌ３－Ｚであり、ここで、Ｌ３は、リンカーであり、Ｚは、ポリペプチド要素または標的分子Ｔであり、ここで、Ｒ’は、Ｈ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル基、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル基（cycloalkyl group）、アミノ保護基（amino protecting group）、または－Ｘ’－Ｌ３－Ｚからなる群から選択され、

または

ＸおよびＹは、それぞれ独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－ＮＲ－、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－、－SO_2－、－ＮＨSO_2－、－SO_2ＮＨ－、－ＳＯ－、－ＮＨＳＯ－、－ＳＯＮＨ－、－PO_3－、－ＮＨＣＯＯ－、－ＣＯＯ－、－ＮＨＣＯCH_2O－、または－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－からなる群から選択され、ここで、Ｒは、置換または非置換のＣ１－Ｃ１０アルキル基、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－Ｒ’、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、－SO_2－Ｒ’、－ＮＨSO_2－Ｒ’、－SO_2ＮＨ－Ｒ’、－ＳＯ－Ｒ’、－ＮＨＳＯ－Ｒ’、－ＳＯＮＨ－Ｒ’、－PO_3－Ｒ’、－ＮＨＣＯＯ－Ｒ’、－ＣＯＯ－Ｒ’または－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ’、または－Ｘ’－Ｌ３－Ｚであり、

【０００８】

ここで、Ｌ３は、リンカーであり、Ｚは、ポリペプチド要素または標的分子Ｔであり、ここで、Ｒ’は、Ｈ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル基、置換または非置換のＣ３

－Ｃ８シクロアルキル基、保護基、または－Ｘ’－Ｌ３－Ｚからなる群から選択され、
Ｘ’は、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－、－ＳＯ２－、－ＮＨＳＯ２－、－ＳＯ２ＮＨ－、－ＳＯ－、－ＮＨＳＯ－、－ＳＯＮＨ－、－ＰＯ３－、－ＮＨＣＯＯ－、－ＣＯＯ－、－ＣＯＯＣＨ２－または－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－からなる群から選択され、

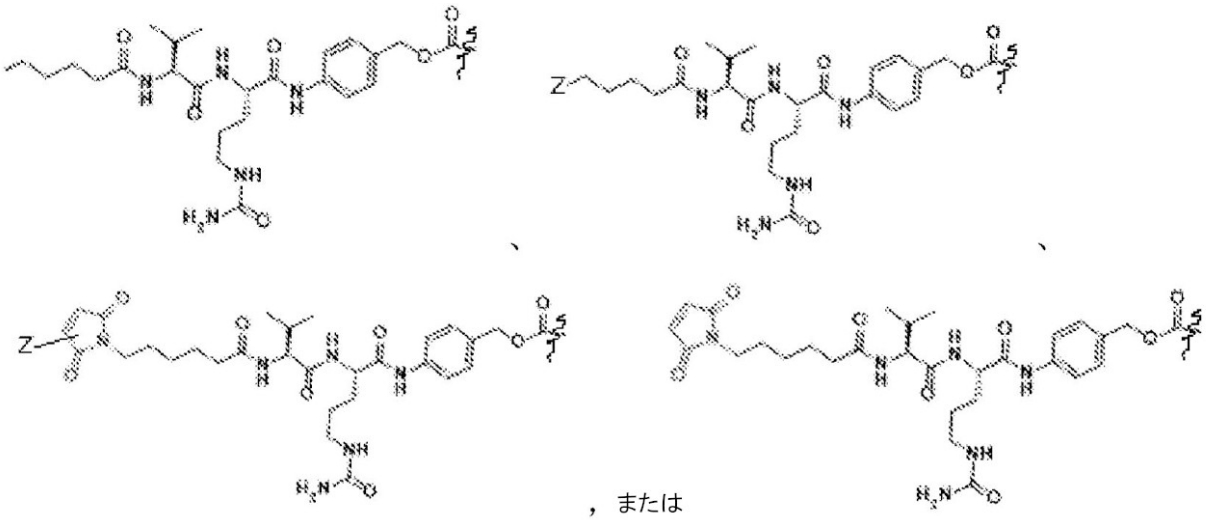
【０００９】

Ｌ２およびＬ３は、それぞれ独立して、以下からなる群から選択されるリンカーであり、
（ａ）置換または非置換の５～２０員炭素鎖または５－５０員炭素鎖、
（ｂ）Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～５個のヘテロ原子を含む置換または非置換の５～２０員ヘテロ炭素鎖または５－５０員ヘテロ炭素鎖、
（ｃ）置換または非置換の５～２０員炭素鎖または５－５０員炭素鎖、、かつ鎖内の１～４個の鎖原子がＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む４～１０員飽和複素環、およびＮ、ＯおよびＳから選択されるヘテロ原子を含む５～１０員部分的不飽和または完全不飽和複素環からなる群から選択される複素環基によって置換され、
（ｄ）Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～５個のヘテロ原子を含む置換または非置換の５～２０員ヘテロ炭素鎖または５－５０員ヘテロ炭素鎖、かつ鎖内の１～４個の鎖原子がＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む４～１０員飽和複素環、およびＮ、ＯおよびＳから選択されるヘテロ原子を含む５～１０員部分的不飽和または完全不飽和複素環からなる群から選択される複素環基によって置換され、

【００１０】

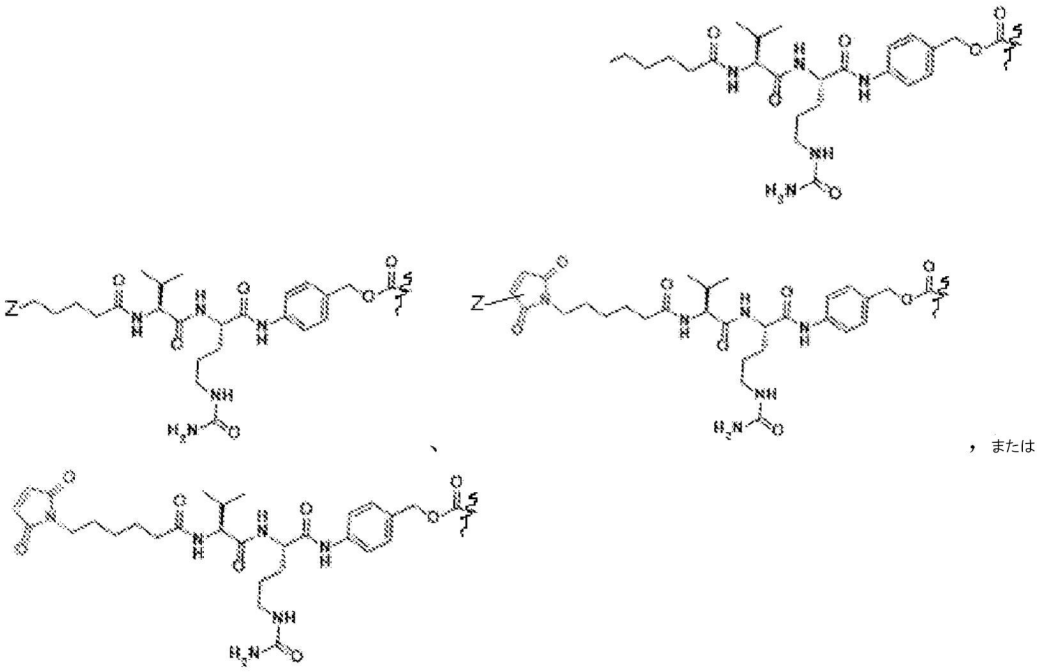
ここで、前記「置換」とは、基上の一つまたは複数（好ましくは、１、２、３、または４個）の水素原子が、Ｃ１－Ｃ１０アルキル基、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル基、－ＣＯＯＨ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ２、－ＮＨＲ、－Ｎ（Ｒ１）Ｒ２、－Ｚ、－Ｘ’－Ｌ３－Ｚ、

【化１】



からなる群から選択される置換基によって置換され、ここで、Ｚは、ポリペプチド要素または標的分子Ｔであり、ここで、置換基が－Ｚである場合、－Ｚは、Ｎ原子にのみ位置され、ここで、Ｒ１およびＲ２は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル基、アミノ保護基、－Ｘ’－Ｌ３－Ｚ、

【化２】

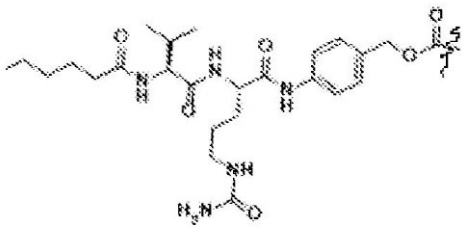


であり、ここで、Ｒは、置換または非置換のＣ１－Ｃ１０アルキル基、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－Ｒ’、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、－SO_2－Ｒ’、－ＮＨSO_2－Ｒ’、－SO_2ＮＨ－Ｒ’、－ＳＯ－Ｒ’、－ＮＨＳＯ－Ｒ’、－ＳＯＮＨ－Ｒ’、－$P(=O)(OR')_3$、－ＮＨＣＯＯ－Ｒ’、－ＣＯＯ－Ｒ’または－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ’、－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－Ｒ’または－Ｘ’－Ｌ３－Ｚであり、ここで、Ｌ３は、リンカーであり、Ｚは、ポリペプチド要素または標的分子Ｔであり、ここで、Ｒ’は、Ｈ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル基、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル基、保護基、またはＸ’－Ｌ３－Ｚからなる群から選択される。

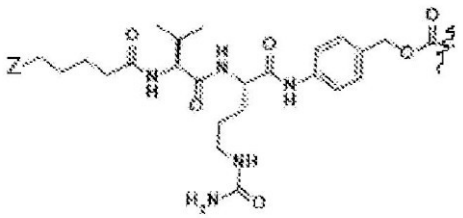
【００１１】

別の好ましい例において、R_1とR_2とは、同時に－Ｘ’－Ｌ３－Ｚ、

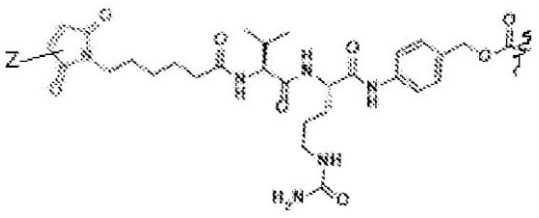
【化３】



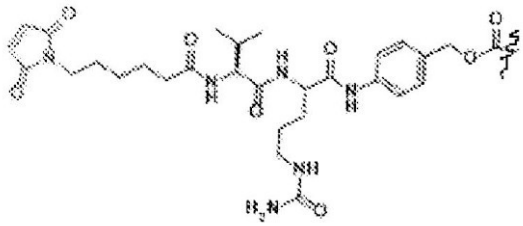
、



、



、または

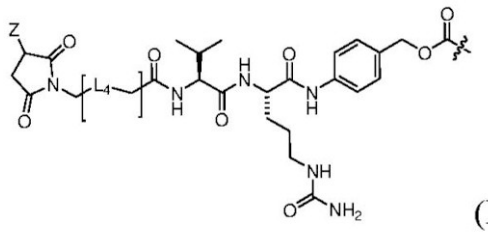


ではない。

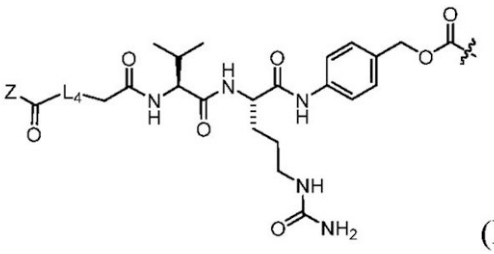
【００１２】

別の好ましい例において、－Ｘ’－Ｌ３－Ｚは、Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４またはＩ－５に示される基であり、

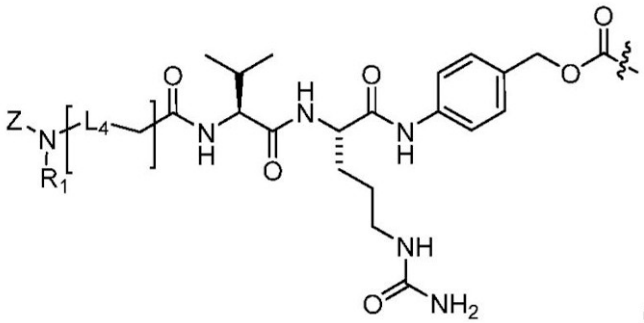
【化４】



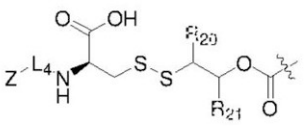
(I-1)、



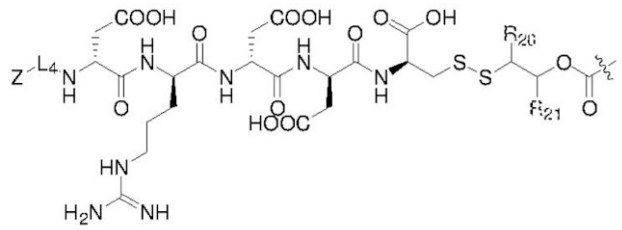
(I-2)、



(I-3)、



(I-4)、または



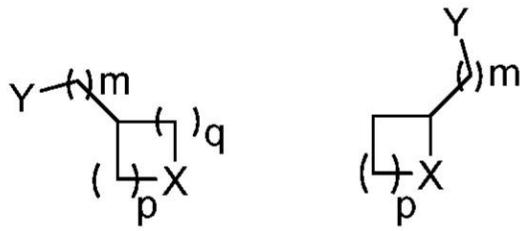
(I-5);

ここで、Ｒ２０およびＲ２１は、それぞれ独立して、－Ｈ，－Ｍｅ，－Ｅｔ，－ｎＰｒ，

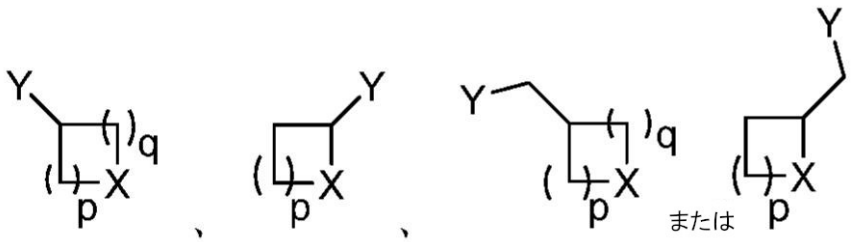
ｉＰｒｏおよびｃＰｒｏからなる群から選択される。
Ｌ４の定義は、Ｌ３の定義と同じである。
【００１３】
別の好ましい例において、－Ｘ’－Ｌ３－ＺがＩ－１、Ｉ－２またはＩ－３に示される基である場合、Ｚは、ポリペプチド要素である。
別の好ましい例において、－Ｘ’－Ｌ３－ＺがＩ－４またはＩ－５に示される基である場合、Ｚは、標的分子Ｔである。
【００１４】
別の好ましい例において、Ｌ４は、以下からなる群から選択されるリンカーであり、
（ａ）置換または非置換の５～２０員炭素鎖炭素鎖、
（ｂ）Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～５個のヘテロ原子を含む置換または非置換の５～２０員ヘテロ炭素鎖、
（ｃ）置換または非置換の５～２０員炭素鎖、かつ鎖内の１～４個の鎖原子がＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む４～１０員飽和複素環、およびＮ、ＯおよびＳから選択されるヘテロ原子を含む５～１０員部分的不飽和または完全不飽和複素環からなる群から選択される複素環基によって置換され、
（ｄ）Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～５個のヘテロ原子を含む置換または非置換の５～２０員ヘテロ炭素鎖、かつ鎖内の１～４個の鎖原子がＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む４～１０員飽和複素環、およびＮ、ＯおよびＳから選択されるヘテロ原子を含む５～１０員部分的不飽和または完全不飽和複素環からなる群から選択される複素環基によって置換され、
【００１５】
ここで、前記「置換」とは、基上の一つまたは複数（好ましくは、１、２、３、または４個）の水素原子が、Ｃ１－Ｃ１０アルキル基、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル基、－ＣＯＯＨ、－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－ＮＨＲ、－Ｎ（R_1）R_2からなる群から選択される置換基によって置換され、ここで、R_1およびR_2は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル基およびアミノ保護基であり、Ｒは、置換または非置換のＣ１－Ｃ１０アルキル基、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－Ｒ’、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、－SO_2－Ｒ’、－ＮＨSO_2－Ｒ’、－SO_2ＮＨ－Ｒ’、－ＳＯ－Ｒ’、－ＮＨＳＯ－Ｒ’、－ＳＯＮＨ－Ｒ’、－PO_3－Ｒ’、－ＮＨＣＯＯ－Ｒ’、－ＣＯＯ－Ｒ’または－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ’、または－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－Ｒ’であり、ここで、Ｒ’は、Ｈ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル基、置換または非置換のＣ３－Ｃ８シクロアルキル基、または保護基からなる群から選択される。
【００１６】
別の好ましい例において、Ｌ４は、（ａ）置換または非置換の５～２０員炭素鎖、
（ｂ）Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～５個のヘテロ原子を含む置換または非置換の５～２０員ヘテロ炭素鎖からなる群から選択されるリンカー基である。
別の好ましい例において、前記ポリペプチド要素は、リガンドまたはその活性フラグメント、受容体またはその活性フラグメント、抗体またはその活性フラグメント、またはその組み合わせからなる群から選択される。
別の好ましい例において、前記Ｚは、リガンド、可溶性受容体、抗体、または抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）、またはその組み合わせからなる群から選択される。
【００１７】
別の好ましい例において、前記標的分子Ｔと標的分子Ａとは、同じであるか、または異なる。
別の好ましい例において、前記標的分子Ｔおよび標的分子Ａは、薬物コンジュゲートにおいて標的化機能を有する小分子である。
別の好ましい例において、前記標的分子Ｔおよび標的分子Ａは、それぞれ独立して、葉酸、ＨＳＰ９０阻害剤、またはその組み合わせからなる群から選択される。
別の好ましい例において、前記リガンドは、全長リガンドまたはその活性フラグメントを

含む。
別の好ましい例において、前記抗体は、全長抗体またはその活性フラグメントを含む。
別の好ましい例において、前記抗体は、一本鎖抗体または二本鎖抗体を含む。
【００１８】
別の好ましい例において、前記Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む４～１０員飽和複素環は、単環、二環または三環であり得る。
別の好ましい例において、前記Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む４～１０員飽和複素環は、縮合環またはスピロ環であり得る。
別の好ましい例において、前記Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む４～１０員飽和複素環は、一つの窒素原子を含む４～６員飽和環または一つの窒素原子を含む４～６員飽和環であり得る。
別の好ましい例において、前記Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む５～１０員部分的不飽和または完全不飽和複素環は、単環、二環または三環であり得る。
別の好ましい例において、前記Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む５～１０員部分的不飽和または完全不飽和複素環は、縮合環またはスピロ環であり得る。
別の好ましい例において、前記Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む５～１０員部分的不飽和または完全不飽和複素環は、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む五員部分的不飽和または完全不飽和複素環であり得る。
【００１９】
別の好ましい例において、Ｌ２および／またはＬ３は、
（ａ）置換または非置換の－（ＣＨ２）ｓ－、
（ｂ）置換または非置換の－（ＣＨ２）ｓ－、ここで、１～５個の－ＣＨ２－がＯによって置き換えられ、
（ｃ）置換または非置換の－（ＣＨ２）ｓ－、ここで、１～２個の－ＣＨ２－がＮＲによって置き換えられ、および１～２個の－ＣＨ２－がＯによって任意に置き換えられ、ここで、Ｒは、Ｈ、保護基またはＸ’－Ｌ３－Ｚであり、
（ｄ）置換または非置換の－（ＣＨ２）ｓ－、ここで、１～４個の－ＣＨ２－が、Ｎ、Ｏ、ＳおよびＰから選択される１～４個のヘテロ原子を含む五員不飽和複素環によって置き換えられ、
（ｅ）置換または非置換の－（ＣＨ２）ｓ－、ここで、１～４個の－ＣＨ２－が、Ｎ、Ｏ、ＳおよびＰから選択される１～４個のヘテロ原子を含む４～６員飽和複素環によって置き換えられ、
（ｆ）置換または非置換の－（ＣＨ２）ｓ－、ここで、１～４個の－ＣＨ２－が、Ｏ、およびＮ、Ｏ、ＳおよびＰから選択される１～４個のヘテロ原子を含む４～６員飽和複素環によって置き換えられ、
（ｇ）１～２個の窒素原子を含む二価４～６員複素環基からなる群から選択されるリンカーであり、
ここで、ｓは、５～２０の整数、または５－５０の整数である。
【００２０】
別の好ましい例において、ｓは、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０である。
別の好ましい例において、前記置換の－（ＣＨ２）ｓ－とは、Ｃ１－Ｃ１０アルキル基、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル基、－ＮＨ２、－ＮＨＲ、－ＮＲ１Ｒ２からなる群から選択される一つまたは複数の基によって置換されることを指し、ここで、Ｒ１およびＲ２は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル基、保護基、またはＲであり、ここで、Ｒは、上記で定義されたとおりであり、Ｒ１とＲ２とは、同時にポリペプチド要素または標的分子Ｔではない。
別の好ましい例において、前記Ｌ２および／またはＬ３は、以下からなる群から選択され

、
（ｄ１）置換または非置換の－（ＣＨ２）ｓ－、ここで、１～４個の－ＣＨ２－が、Ｎ、Ｏ、ＳおよびＰから選択される１～３個のヘテロ原子を含む五員不飽和複素環によって置き換えられ、
（ｅ１）置換または非置換の－（ＣＨ２）ｓ－、ここで、１～４個の－ＣＨ２－が、Ｎ、Ｏ、ＳおよびＰから選択される１～３個のヘテロ原子を含む４～６員飽和複素環によって置き換えられ、
（ｆ１）置換または非置換の－（ＣＨ２）ｓ－、ここで、１～４個の－ＣＨ２－が、Ｏ、およびＮ、Ｏ、ＳおよびＰから選択される１～３個のヘテロ原子を含む４～６員飽和複素環によって置き換えられる。
【００２１】
別の好ましい例において、前記Ｌ２および／またはＬ３は、以下からなる群から選択され、
（ｄ２）置換または非置換の－（ＣＨ２）ｓ－、ここで、１～４個の－ＣＨ２－が、１～２個のＮ原子を含む五員不飽和複素環によって置き換えられ、
（ｅ２）置換または非置換の－（ＣＨ２）ｓ－、ここで、１～４個の－ＣＨ２－が、１～２個のＮ原子を含む４～６員飽和複素環によって置き換えられ、
（ｆ２）置換または非置換の－（ＣＨ２）ｓ－、ここで、１～４個の－ＣＨ２－が、Ｏ、および１～２個のＮ原子を含む４～６員飽和複素環によって置き換えられる。
別の好ましい例において、ｓは、５～１５であり、好ましくは、６～１０である。
【００２２】
別の好ましい例において、ＸがＮＨまたはＮＲである場合、Ｘは、それに結合されたＬ２鎖の一部と４～８員複素環を共同に形成し、
【化５】

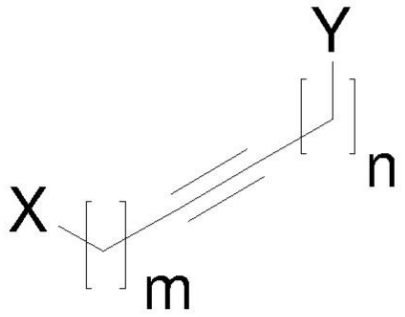


ここで、ＹおよびＲは、上記で定義されたとおりであり、ｍは、１～１５の整数であり、ｐおよびｑは、それぞれ独立して、０、１、２または３であり、かつｐ＋ｑ≧２である。
【００２３】
別の好ましい例において、Ｌ１は、
【化６】

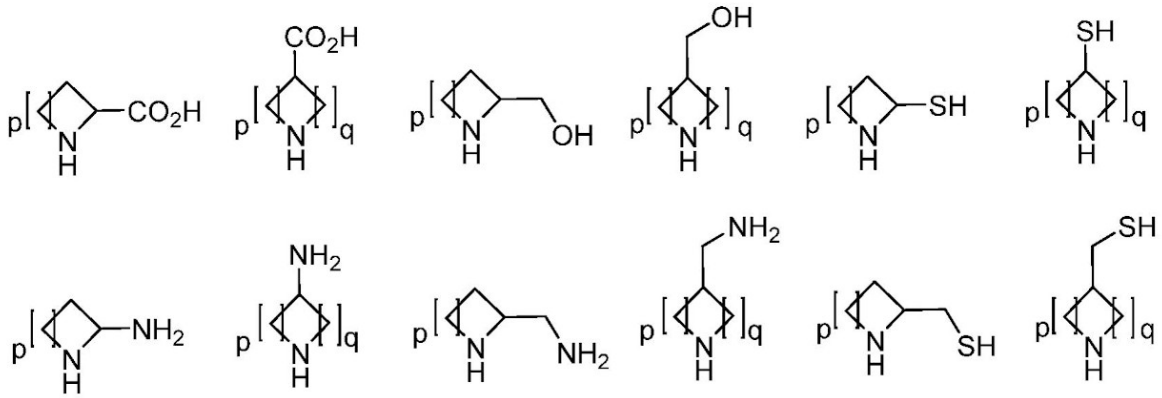


からなる群から選択され、
ここで、
ＸおよびＹは、上記で定義されたとおりであり、
ｐおよびｑは、それぞれ独立して、１、２または３の整数である。
【００２４】
別の好ましい例において、Ｌ１は、

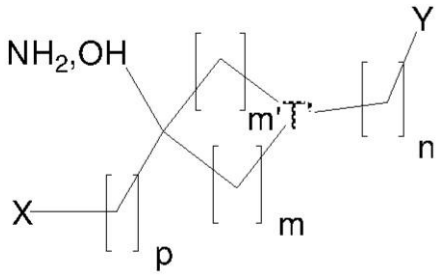
【化７】



であり、
ここで、ｍおよびｎは、それぞれ独立して、１～１５の整数である。
【００２５】
別の好ましい例において、Ｌ１は、以下からなる群から選択される基が、任意の位置での二つの水素原子を失って形成される二価リンカーであり、
【化８】

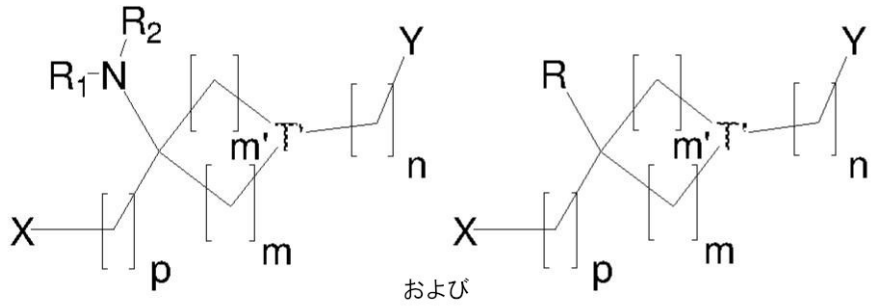


式において、ｐおよびｑは、上記で定義されたとおりである。
【００２６】
別の好ましい例において、Ｌ１は、
【化９】



に由来し、
ここで、ｍ’およびｍは、それぞれ独立して、０、１、２、３、４または５（好ましくは、０、１、２または３）であり、かつｍ’とｍとは、同時に０ではなく、
ｐおよびｎは、それぞれ独立して、１～１５の整数であり、
式において、「ＮＨ$_2$、ＯＨ」は、末端がＮＨ$_2$またはＯＨであることを表し、
Ｔ’は、ＮまたはＣＲ$_b$であり、ここで、Ｒ$_b$は、Ｈ、置換または非置換Ｃ１－Ｃ６アルキル基からなる群から選択される。
【００２７】
別の好ましい例において、Ｌ１は、

【化１０】

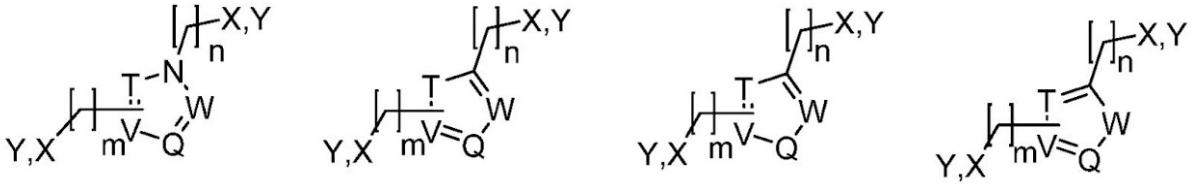


からなる群から選択され、
ここで、ｍ’およびｍは、それぞれ独立して、０、１、２、３、４または５（好ましくは、０、１、２または３）であり、かつｍ’とｍとは、同時に０ではなく、
ｐおよびｎは、それぞれ独立して、１～１５の整数であり、
Ｔ’、Ｒ、R_1およびR_2は、上記で定義されたとおりである。

【００２８】

別の好ましい例において、Ｌ１は、以下からなる群から選択され、

【化１１】



式において、「ＹおよびＸ」は、当該末端がＸまたはＹであることを表し、追加の条件は、一末端がＸであり、他末端がＹであり、
ＸおよびＹは、上記で定義されたとおりであり、ｍおよびｎは、それぞれ独立して、０～１５の整数であり、
Ｔ、Ｖ、ＱおよびＷは、それぞれ独立して、ＣＨ、Ｃ＝Ｏ、Ｓ、Ｏ、ＮＨまたはＮＲであり、Ｒは、Ｃ１－Ｃ１０アルキル基、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－Ｒ’、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、－SO_2－Ｒ’、－ＮＨSO_2－Ｒ’、－SO_2ＮＨ－Ｒ’、－ＳＯ－Ｒ’、－ＮＨＳＯ－Ｒ’、－ＳＯＮＨ－Ｒ’、－R_3Ｏ－Ｒ’、－ＮＨＣＯＯ－Ｒ’、－ＣＯＯ－Ｒ’、－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ’、－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－Ｒ’、またはＮ－’Ｘ’－Ｌ３－Ｚ（即ち、－Ｘ’－Ｌ３－ＺがＮに位置する置換基）であり、ここで、Ｌ３は、上記で定義されたとおりであり、Ｚは、ポリペプチド要素または標的分子Ｔであり、Ｒ’は、上記で定義されたとおりである。

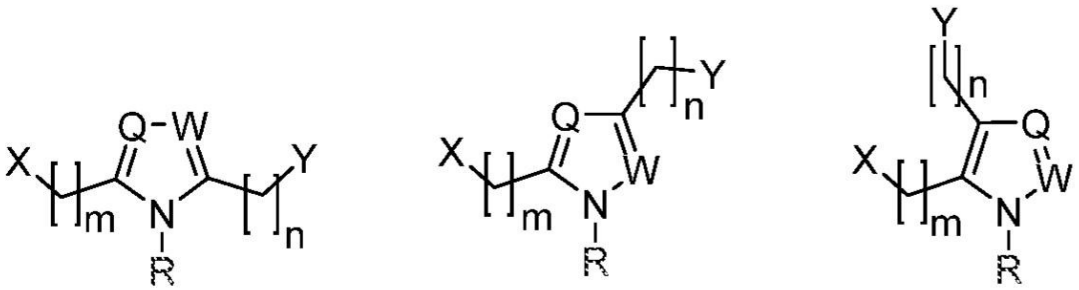
【００２９】

別の好ましい例において、Ｔ、Ｖ、ＱおよびＷの少なくとも一つは、Ｎ－’Ｘ’－Ｌ３－Ｚである。
別の好ましい例において、ｍ＋ｎ≦２０である。
別の好ましい例において、ｍ＋ｎ≧２である。

【００３０】

別の好ましい例において、Ｌ１は、以下からなる群から選択され、

【化１２】



各式において、ＸおよびＹは、上記で定義されたとおりであり、ｍおよびｎは、それぞれ独立して、０～１５の整数であり、
Ｒは、Ｘ’－Ｌ３－Ｚであり、Ｌ３およびＺは、上記で定義されたとおりであり、
ＱおよびＷは、それぞれ独立して、ＣＨ、Ｃ＝Ｏ、Ｓ、Ｏ、ＮＨまたはＮＲであり、Ｒは、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－Ｒ’、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、－SO_2－Ｒ’、－ＮＨSO_2－Ｒ’、－SO_2ＮＨ－Ｒ’、－ＳＯ－Ｒ’、－ＮＨＳＯ－Ｒ’、－ＳＯＮＨ－Ｒ’、－PO_3－Ｒ’、－ＮＨＣＯＯ－Ｒ’、－ＣＯＯ－Ｒ’、－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ’または－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－Ｒ’であり、Ｒ’は、上記で定義されたとおりである。

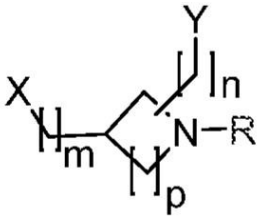
【００３１】

別の好ましい例において、Ｚは、抗体、受容体、リガンド、またはそれらの活性フラグメントから選択されるポリペプチド要素である。
別の好ましい例において、Ｚは、ＡＤＣである。
別の好ましい例において、ｍ＋ｎ≦２０である。
別の好ましい例において、ｍ＋ｎ≧２である。

【００３２】

別の好ましい例において、Ｌ１は、

【化１３】

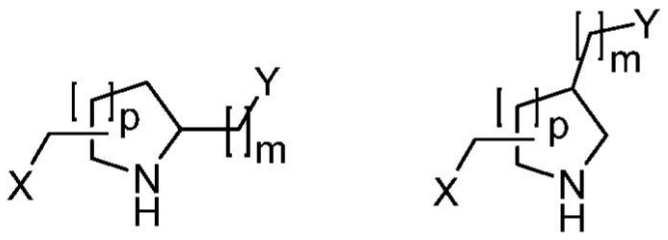


であり、
ここで、Ｘ、ＹおよびＲは、上記で定義されたとおりであり、
ｍおよびｎは、それぞれ独立して、１～１５の整数であり、ｐは、１、２または３である。

【００３３】

別の好ましい例において、Ｌ１は、以下からなる群から選択され、

【化１４】



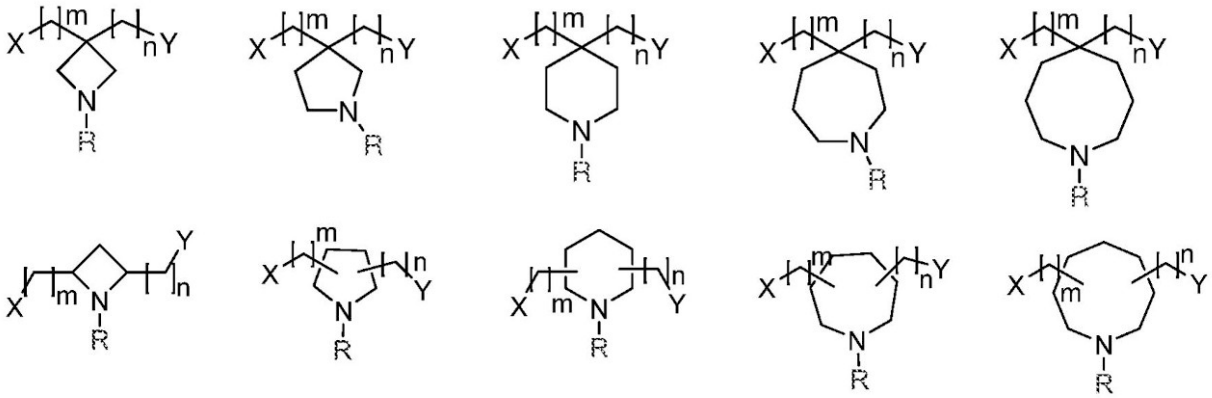
各式において、ＸおよびＹは、上記で定義されたとおりであり、ｍは、１～１５の整数で

あり、ｐは、１、２または３である。

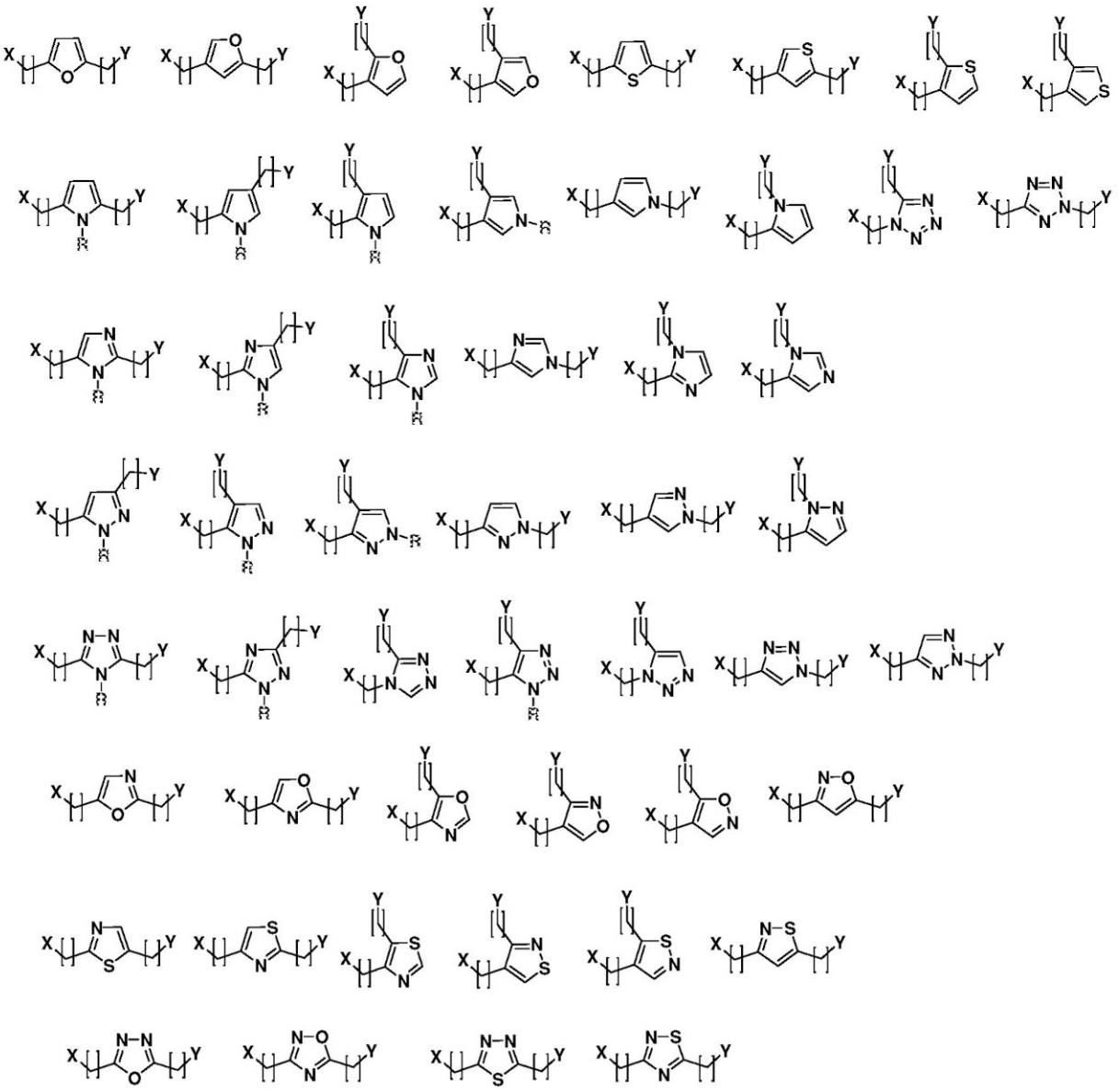
【００３４】

別の好ましい例において、前記結合体（Ｌ１）は、

【化１５】

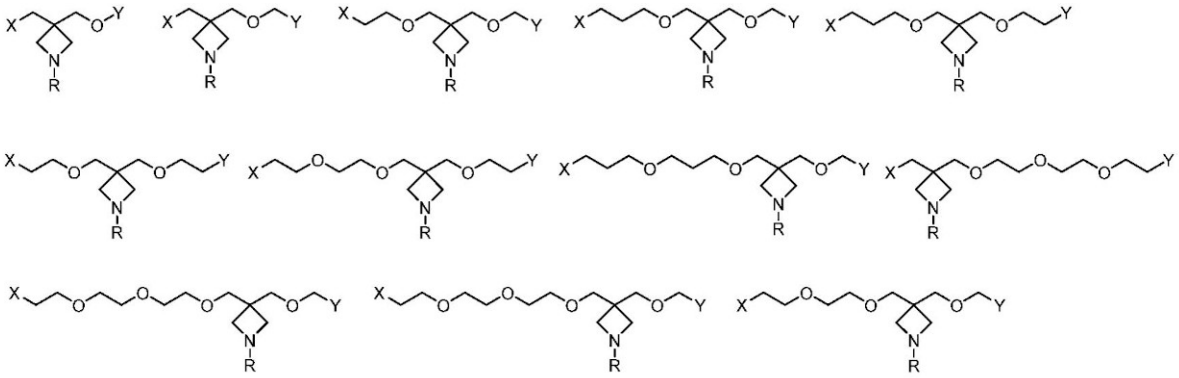


【化１６】

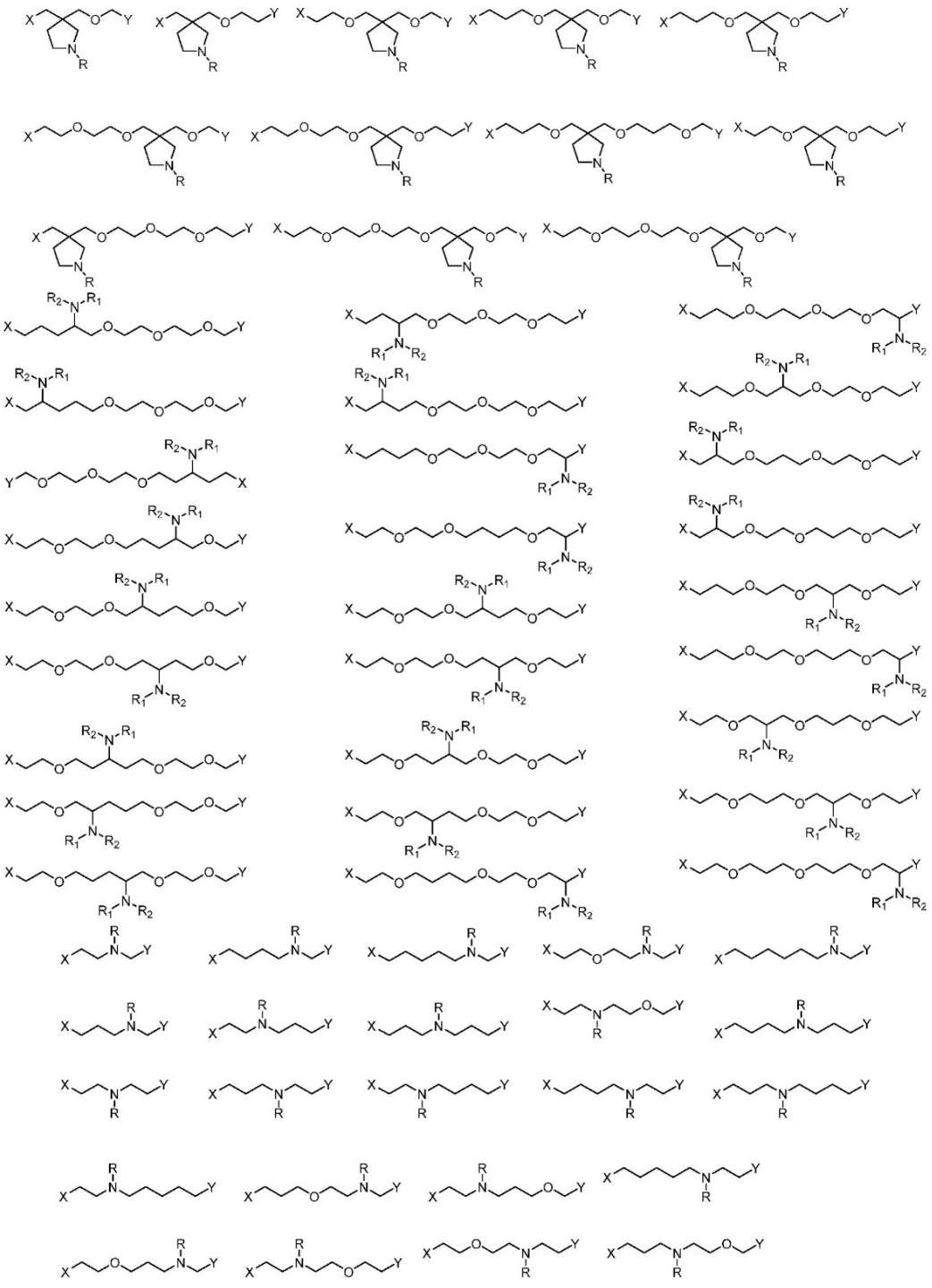


からなる群から選択される。

式において、Ｘ、ＹおよびＲは、上記で定義されたとおりであり、ｍおよびｎは、それぞれ独立して、０～１５の整数である。
別の好ましい例において、ｍ＋ｎ≦２０である。
別の好ましい例において、ｍ＋ｎ≧２である。
【００３５】
別の好ましい例において、前記Ｌ１は、
【化１７】

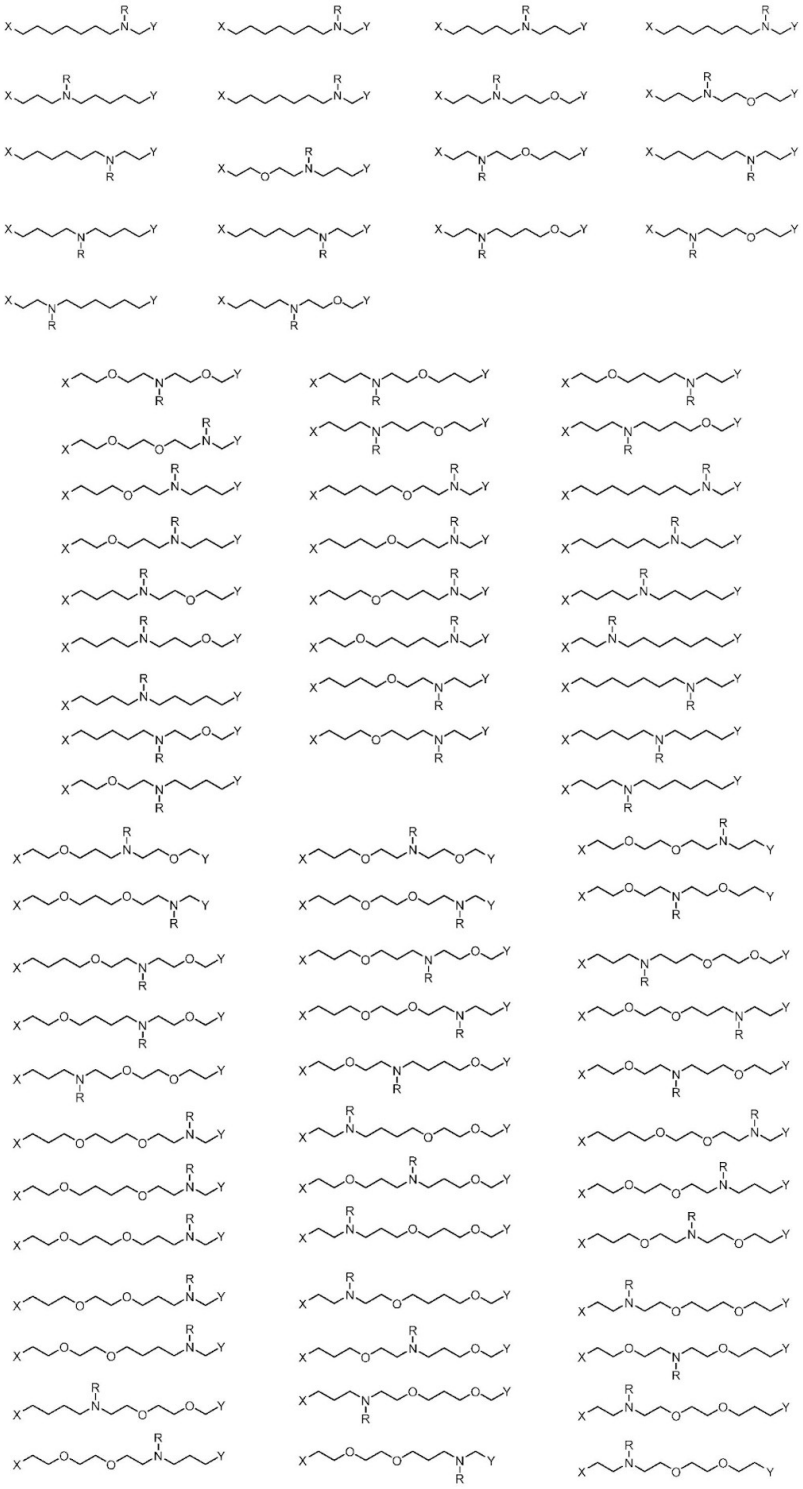


【化１８】



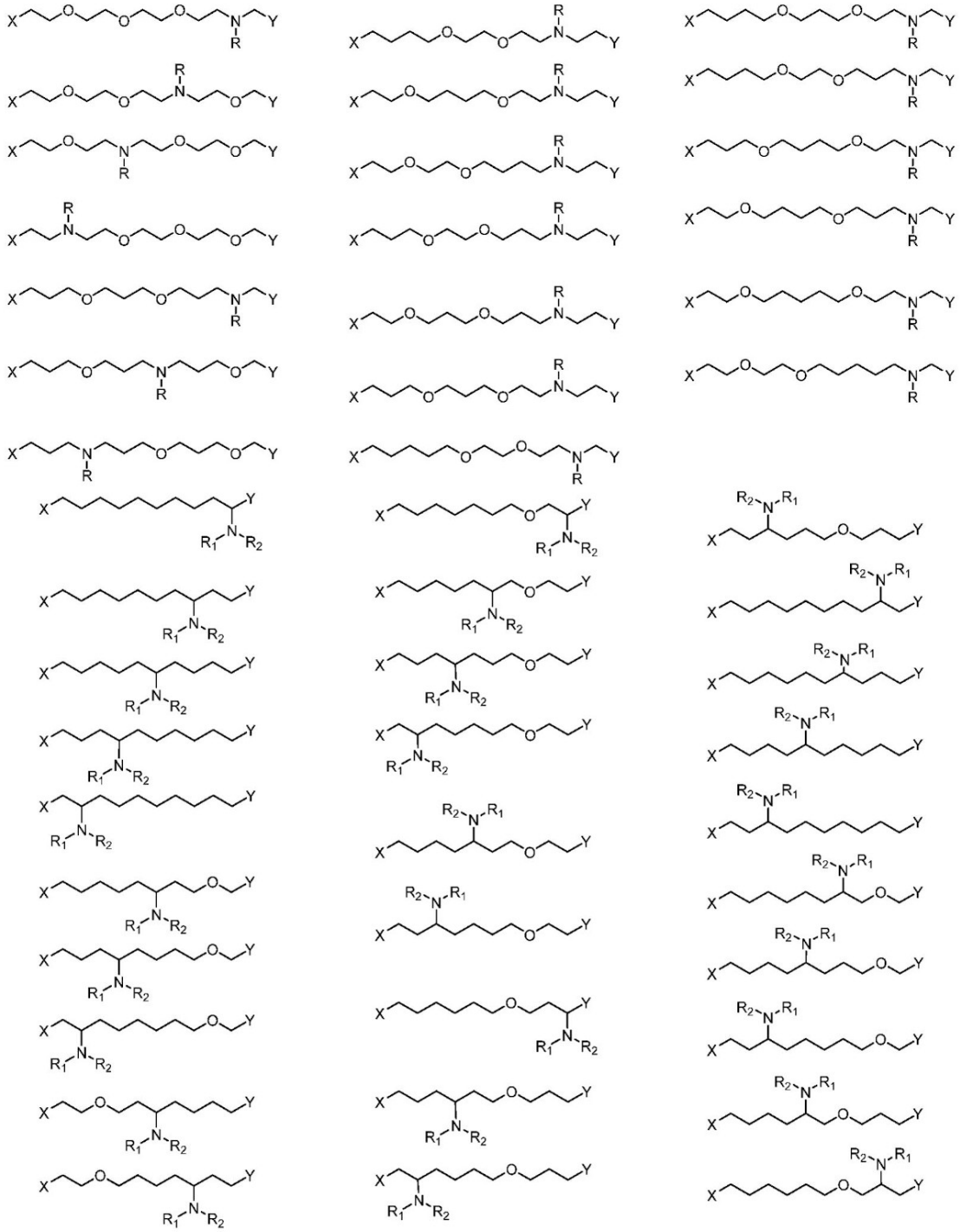
【００３６】

【化１９】



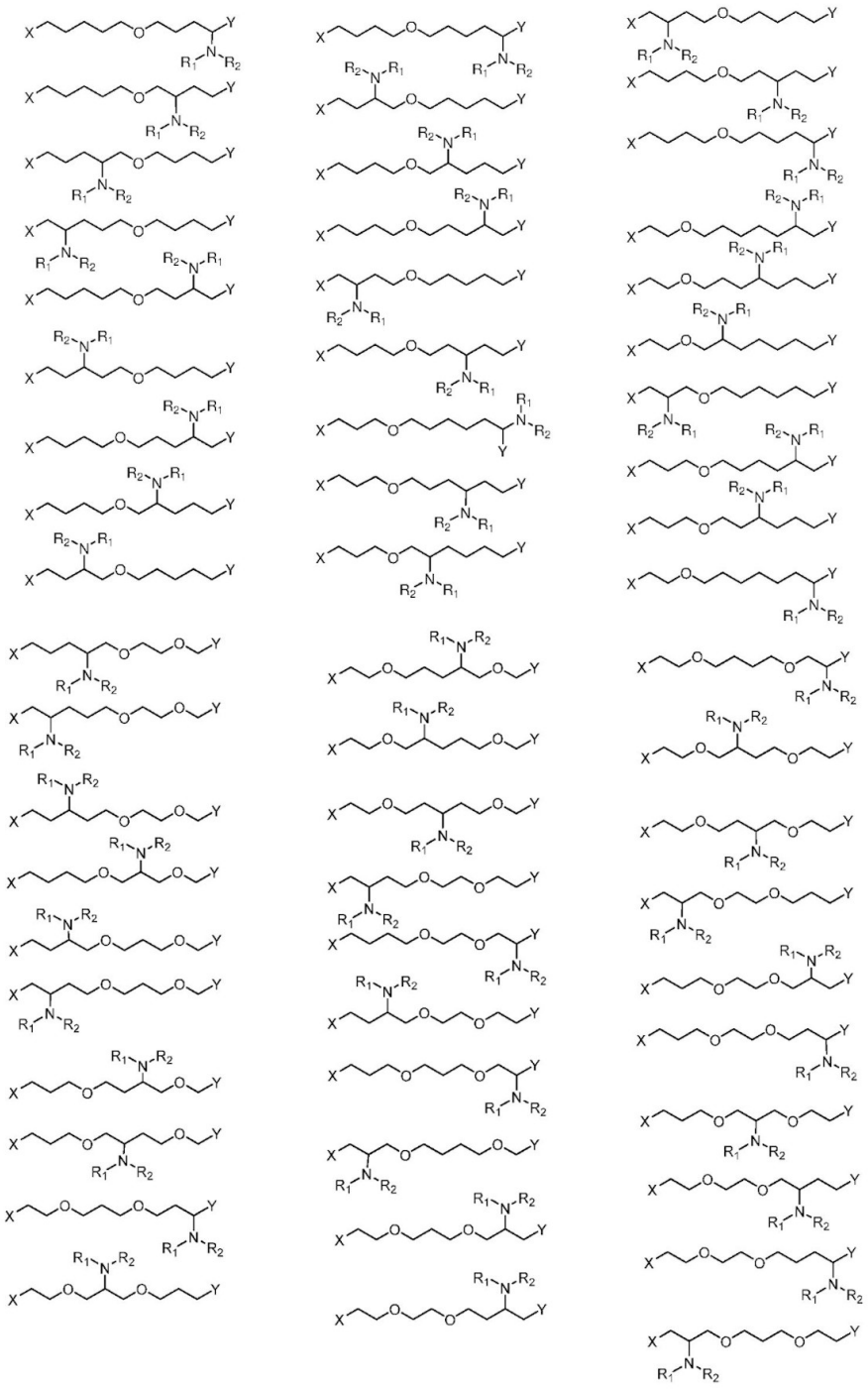
【００３７】

【化２０】



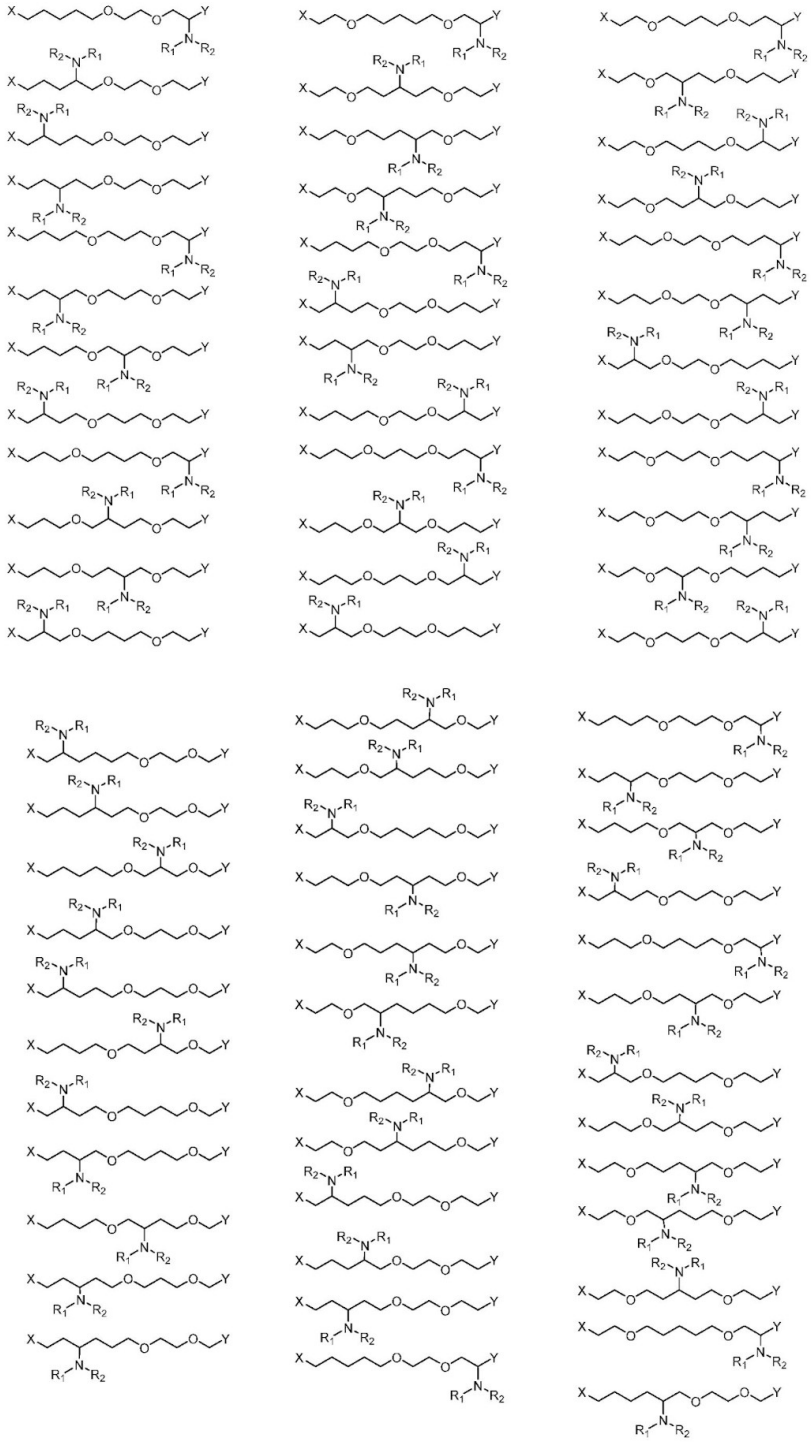
【００３８】

【化２１】



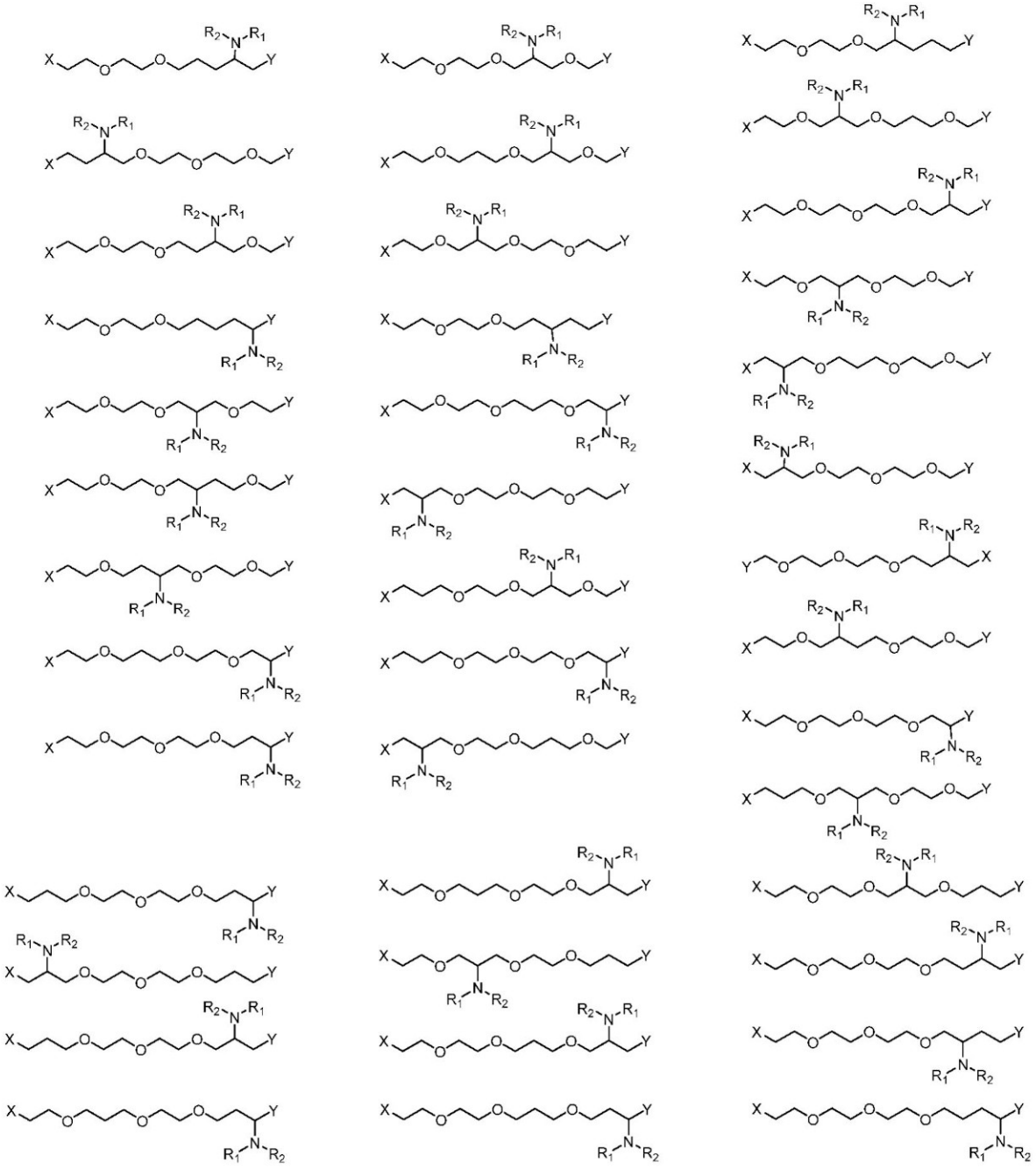
【００３９】

【化２２】



【００４０】

【化２３】

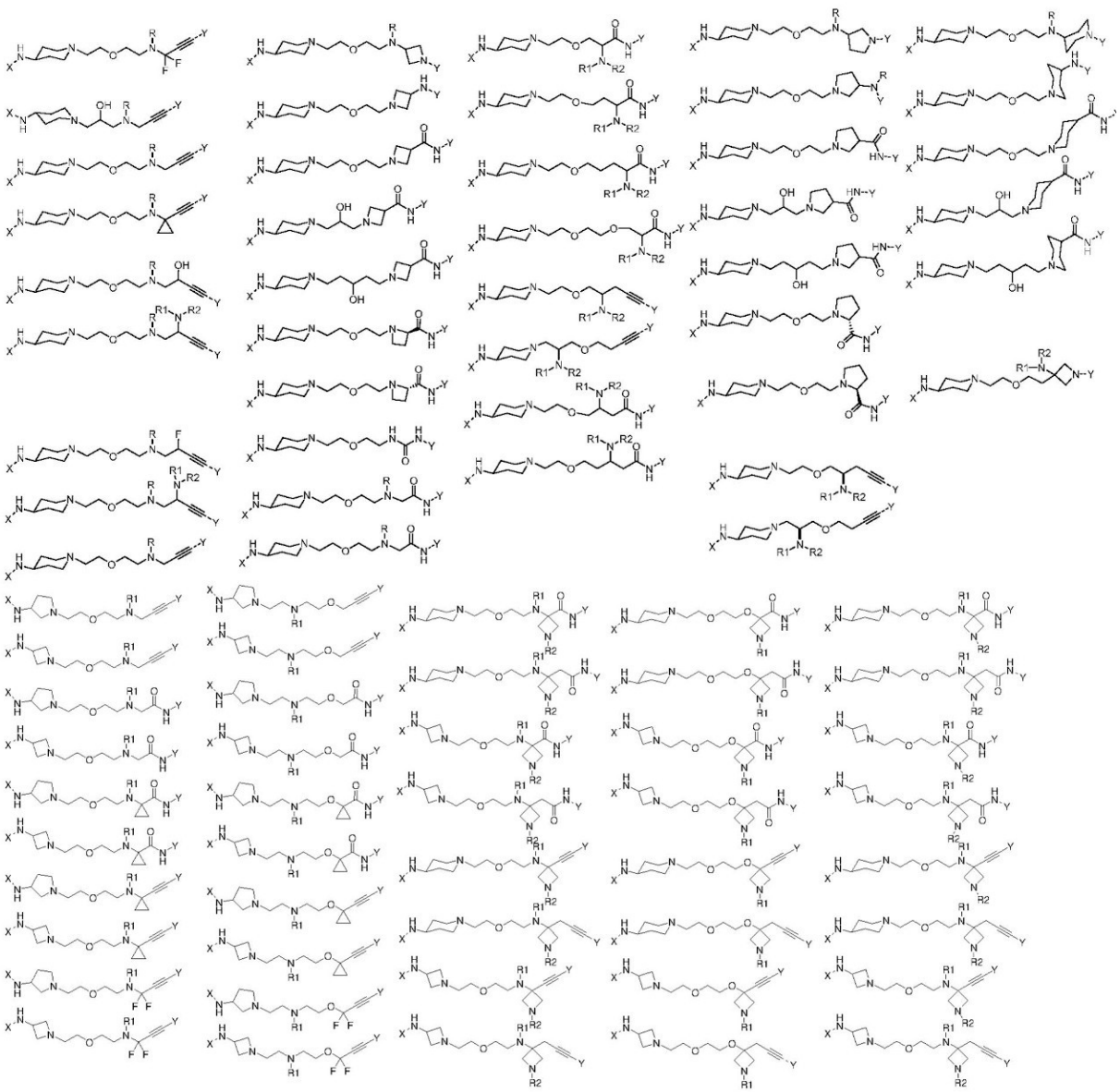


からなる群から選択され、
ここで、Ｒ１およびＲ２は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル基、保護基、またはＲであり、ここで、Ｒは、上記で定義されたとおりであり、Ｒ１とＲ２とは、同時にポリペプチド要素ではない。

【００４１】

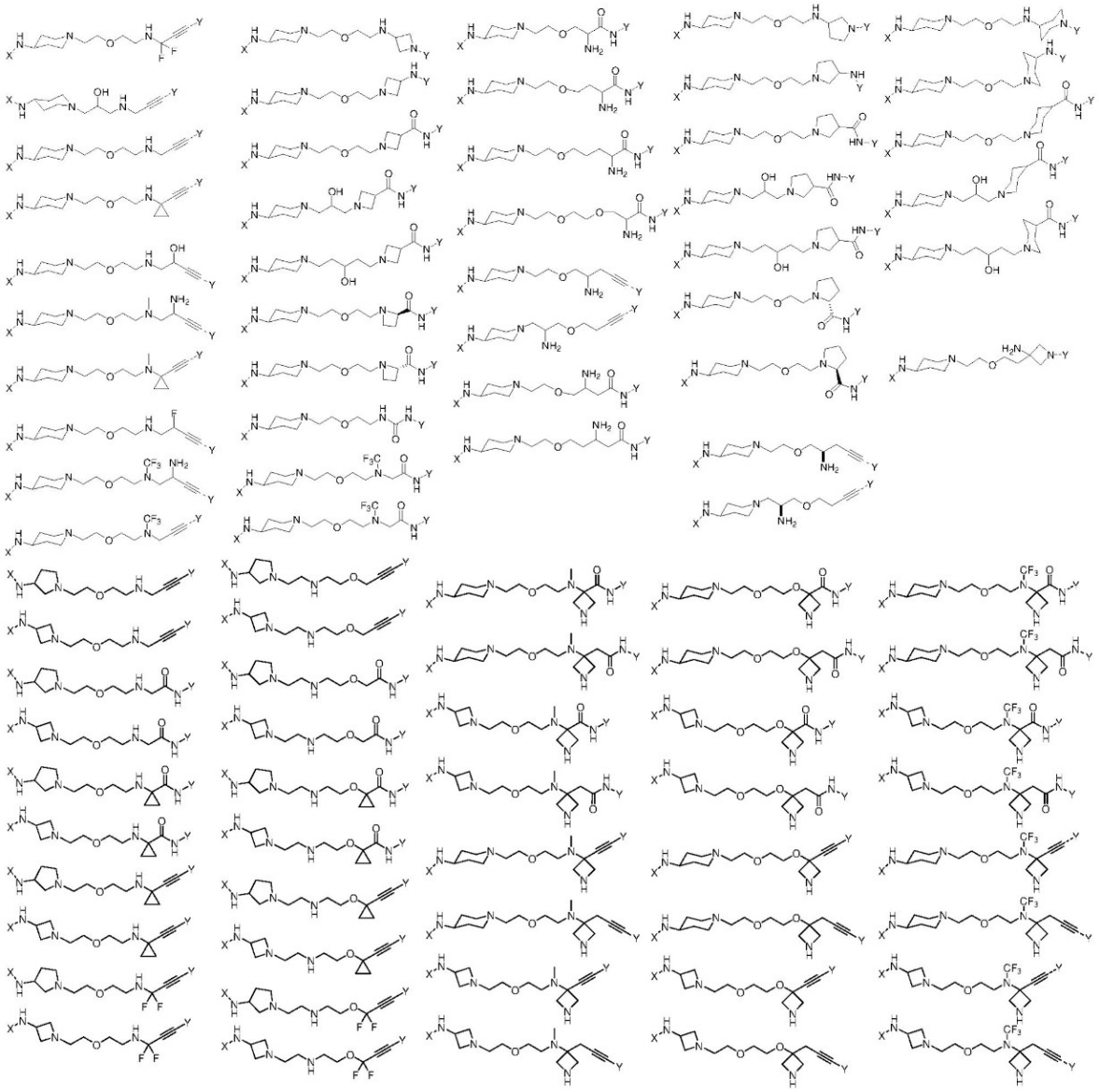
別の好ましい例において、Ｌ１は、

【化２４】



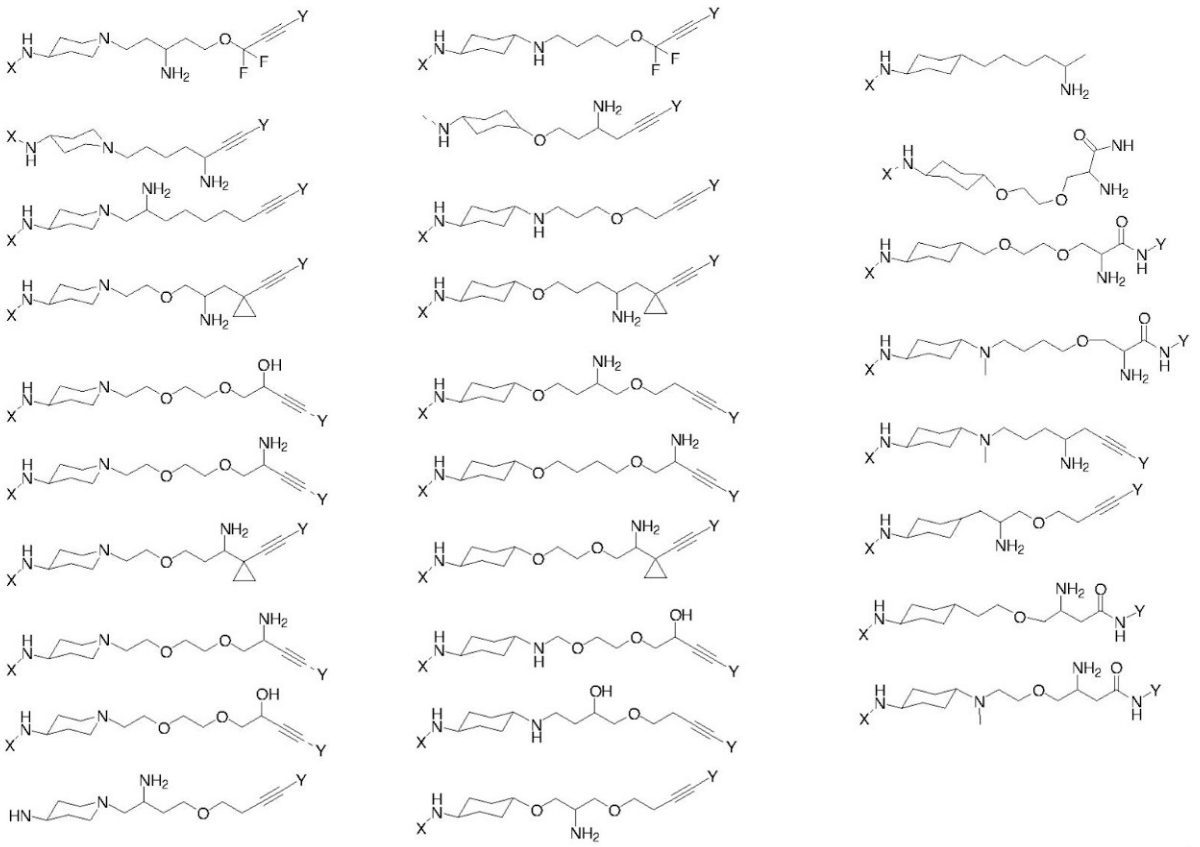
からなる群から選択され、
ここで、Ｒ、Ｒ１およびＲ２は、上記で定義されたとおりである。
【００４２】
別の好ましい例において、Ｌ１は、

【化２５】



【００４３】

【化２６】

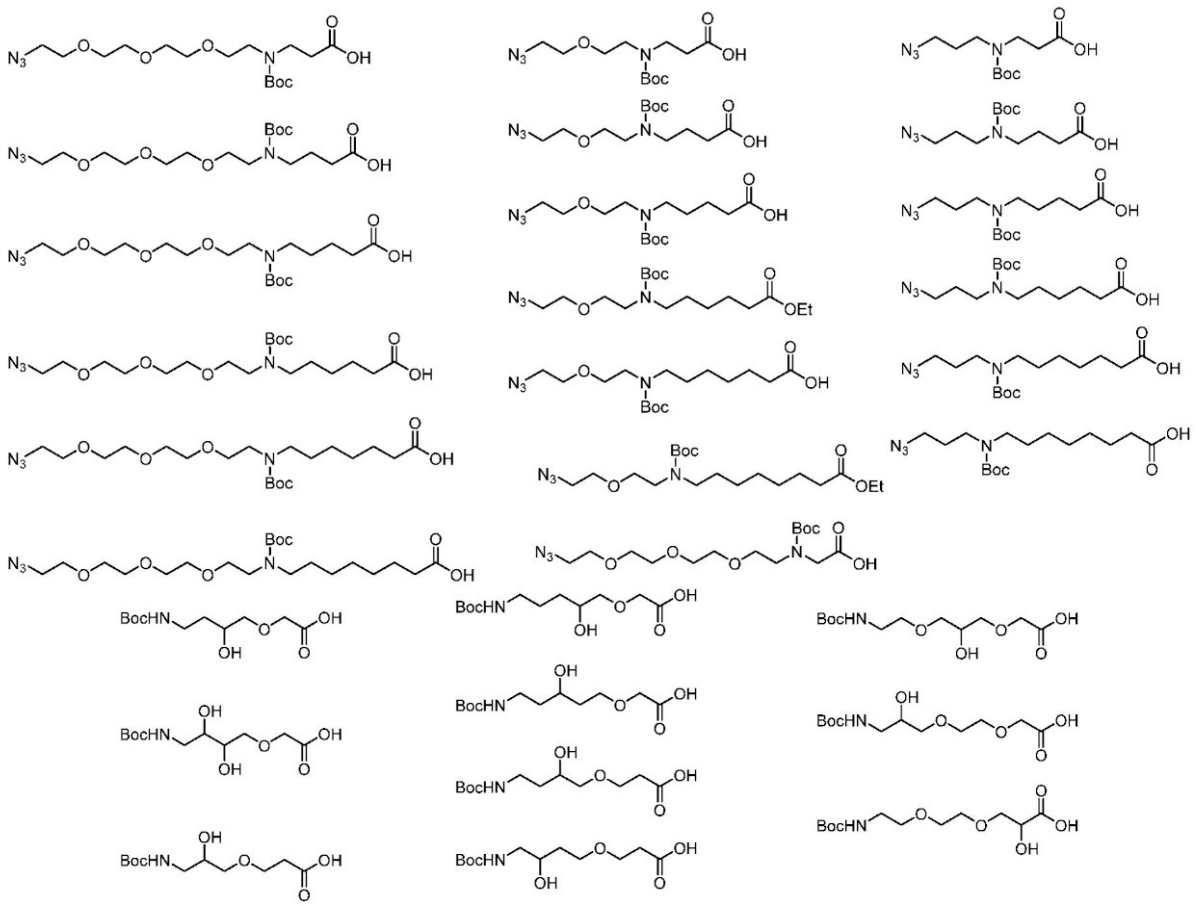


からなる群から選択される基（Ｌ１の主鎖上の－ＮＨ－、－ＣＨ（ＯＨ）－、Ｃ（ＮＨ２）等の活性基は、リンカーを介してＺとカップリングすることによりＸ’－Ｌ３－Ｚをけいせいするか、またはＺと直接カップリングする）である。

【００４４】

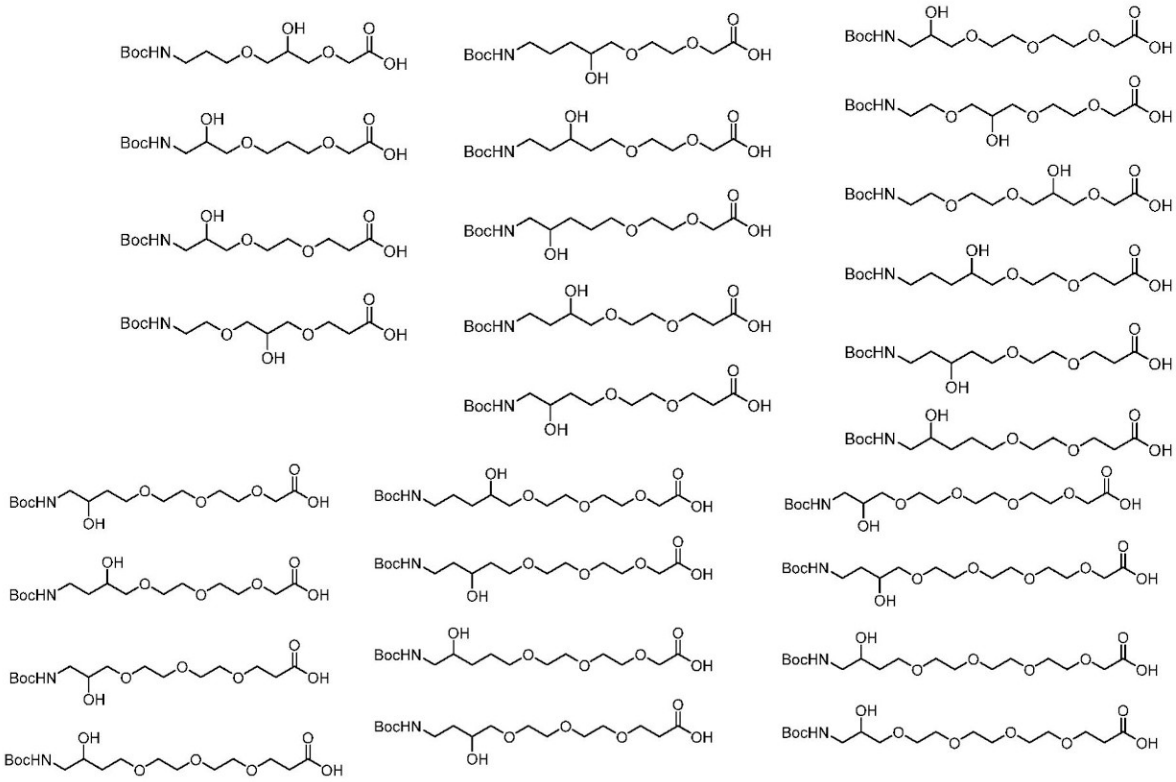
別の好ましい例において、前記Ｌ１は、

【化２７】



【００４５】

【化２８】



からなる群から選択される基（好ましくは、任意の位置上の二つの水素原子、ヒドロキシル基、保護基（ｂｏｃ）、および／またはアジドを失うことによって環を形成する）によって形成される二価リンカーに由来する。

【００４６】

別の好ましい例において、前記標的分子ＡおよびＴは、それぞれ独立して、葉酸、ＨＳＰ９０、ＴＩＮＦＲm、ＴＮＦＲ２、ＮＡＤＰＨオキシダーゼ（oxidase）、ＢｃｌＩＢａｘ、Ｃ５ａ受容体（receptor）、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ（reductase）、ＰＤＥ　Ｉ－Ｖ、スクアレンシクラーゼ阻害剤（Squalene cyclase inhibitors）、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、一酸化窒素（ＮＯ）シンターゼ（Nitric oxide(NO)synthase）、シクロオキシゲナーゼ（cyclo-oxygenase）１－２、５ＨＴ受容体（5HT receptors）、ドーパミン受容体（dopamine receptors）、Ｇ－タンパク質（G-proteins）、Ｇｑ、ヒスタミン受容体（Histamine receptors）、リポキシゲナーゼ（Lipoxygenases）、トリプターゼセリンプロテアーゼ（Tryptase serine protease）、チミジル酸シンターゼ（Thymidylate synthase）、プリンヌクレオチドホスホリラーゼ（Purine nucleotide phosphorylase）、ＧＡＰＤＨトリパノソーム（GAPDH trypanosomal）、グリコーゲンホスホリラーゼ（Glycogen phosphorylase）、炭酸アンヒドラーゼ（Carbonic anhydrase）、ケモカイン受容体（Chemokine receptors）、ＪＡＷ　ＳＴＡＴ、ＲＸＲおよびその類似体、ＨＩＶ１プロテアーゼ（HIV 1 protease）、ＨＩＶ１インテグラーゼ（HIV 1 integrase）、インフルエンザ（Influenza）、Ｂ型肝炎逆転写酵素（hepatitis B reverse transcriptase）、ニューラミニダーゼ（neuraminidase）、ナトリウムチャネル（Sodium channel）、ＭＤＲ、プロテインＰ－糖タンパク質（protein P-glycoprotein）、チロシンキナーゼ（Tyrosine kinases）、ＣＤ２３、ＣＤ１２４、ＴＫ　ｐ５６　ｌｃｋ、ＣＤ４、ＣＤ５、ＩＬ－１受容体（IL-1 receptor）、ＩＬ－２受容体（IL-2 receptor）、ＴＮＦ－ａＲ、ＩＣＡＭ１、Ｃａ＋チャネル（Ca+channels）、ＶＣＡＭ、ＶＬＡ－４インテグリン（VLA-4 integrin）、ＶＬＡ－４インテグリン（VLA-4 integrin）、セレクチン（Selectins）、ＣＤ４０／４０Ｌ、ニューオキニンおよび受容体（Newokinins and receptors）、イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ（Inosine monophosphate dehydrogenase）、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ（p38 MAP kinase）、インターロイキン－１変換酵素（Interleukin-1 converting enzyme）、カスパーゼ（Caspase）、ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼ（HCV NS3 protease）、ＨＣＶ－ＮＳ３　ＲＮＡヘリカーゼ（HCV-NS3 RNA helicase）、グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ（Glycinamide ribonucleotide formyl transferase）、ライノウイルス３Ｃプロテアーゼ（rhinovirus 3C protease）、ＨＳＶ－Ｉ、ＣＭＶ、ＡＤＰポリメラーゼ（ADP-polymerae）、ＣＤＫ、ＶＥＧＦ、オキシトキシン受容体（oxytoxin receptor）、ｍｓｏｍａｌ転移タンパク質阻害剤（msomal transfer protein inhibitor）、胆汁酸転移タンパク質阻害剤（Bile acid transfer protein inhibitor）、５－ａレダクターゼ（5-a reductase）、アンギオテンシン１１（Angiotensin 11）、グリシン受容体（Glycine receptors）、ノラドレナリン再取り込み受容体（noradrenaline reuptake receptor）、エンドセリン受容体（Endothelin receptors）、ニューロペプチドＹおよび受容体（Neuropeptide Y and receptors）、エストロゲン受容体（Estrogen receptors）、ＡＭＰ、ＡＭＰデアミナーゼ（AMP deaminase）、ＡＣＣ、ＥＧＦＲ、ファルネシルトランスフェラーゼ（Farnesyl transferase）からなる群から選択される。

【００４７】

別の好ましい例において、前記ポリペプチド要素は、抗体であり、好ましくは、前記抗体は、ナノボディ（nanobody）および／またはミニボディ（minibody）を含む。

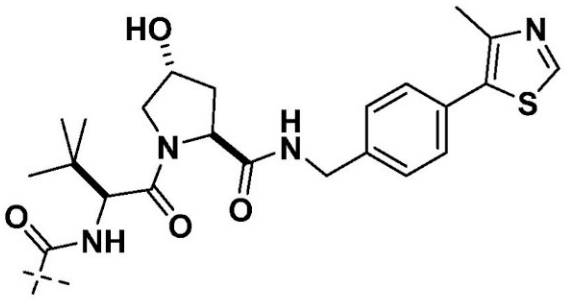
別の好ましい例において、前記抗体は、ＤＬＬ３、Ｅ薬物抗体比、ＣＬＬ１、ＢＭＰＲ１Ｂ、Ｅ１６、ＳＴＥＡＰ１、０７７２Ｐ、ＭＰＦ、５Ｔ４，ＮａＰｉ２ｂ、Ｓｅｍａ　５ｂ、ＰＳＣＡ　ｈｌｇ、ＥＴＢＲ、ＭＳＧ７８３、ＳＴＥＡＰ２、ＴｒｐＭ４、ＣＲＩＰ

ＴＯ、ＣＤ２１、ＣＤ２２、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ１９、ＣＤ３７、ＣＤ１３８、ＦｃＲＨ$_2$、Ｂ７－Ｈ４、ＨＥＲ$_2$、ＮＣＡ、ＭＤＰ、ＩＬ２０Ｒα、ブレビカン（Ｂｒｅｖｉｃａｎ）、ＥｐｈＢ２Ｒ、ＡＳＬＧ６５９、ＰＳＣＡ、ＧＥＤＡ、ＢＡＦＦ－Ｒ、ＣＤ７９ａ、ＣＸＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＯＢ、Ｐ２Ｘ５、ＣＤ７２、ＬＹ６４、ＦｃＲＨ１、ＩＲＴＡ２、ＴＥＮＢ２、ＰＭＥＬ１７、ＴＭＥＦＦ１、ＧＤＮＦ－Ｒａ１、Ｌｙ６Ｅ、ＴＭＥＭ４６、Ｌｙ６Ｇ６Ｄ、ＬＧＲ５、ＲＥＴ、ＬＹ６Ｋ、ＧＰＲ$_1$９、ＧＰＲ５４、ＡＳＰＨＤ１、チロシナーゼ（Ｔｙｒｏｓｉｎａｓｅ）、ＴＭＥＭ１１８、ＧＰＲ$_1$７２Ａ、ＭＵＣ１、ＣＤ７０、ＣＤ７１、ＭＵＣ１６、ｍｅｔｈｏｔｈｅｌｉｎ、ＦＯＬＲ$_1$、Ｔｒｏｐ－２、ｇｐＮＭＢ、ＥＧＦＲ、ＥＮＰＰ３、ＰＳＭＡ、ＣＡ６、ＧＰＣ－３、ＰＴＫ７、ＣＤ４４、ＣＤ５６、ＴＩＭ－１、カドヘリン－６（Ｃａｄｈｅｒｉｎ-６）、ＡＳＧ－１５ＭＥ、ＡＳＧ－２２ＭＥ、ＣａｎＡｇ、ＡＸＬ、ＣＥＡＣＡＭ５、ＥｐｈＡ４、ｃＭｅｔ、ＦＧＦＲ$_2$、ＦＧＦＲ３、ＣＤ１２３、Ｈｅｒ３、ＬＡＭＰ１、ＬＲＲＣ１５、ＴＤＧＦ１、ＣＤ６６、ＣＤ２５、ＢＣＭＡ、ＧＣＣ、ＮｏｃＨ$_3$およびＣＤ３３からなる群から選択される抗原または受容体に結合することができる。

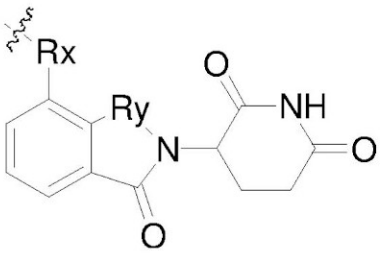
【００４８】

別の好ましい例において、前記Ｅ３リガーゼリガンドは、ＷＯ２０１７／１７６９５７Ａ１のＡ１基（例えば、Ａ－１０、Ａ－１１、Ａ－１５、Ａ－２８、Ａ－４８、Ａ－６９、Ａ－８５、Ａ－９３、Ａ－９８、Ａ－９９またはＡ－１０１）からなる群から選択され、

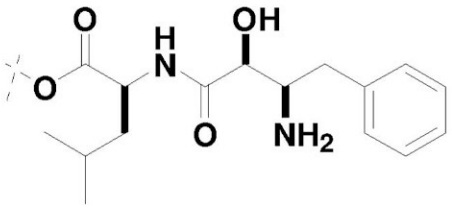
【化２９】



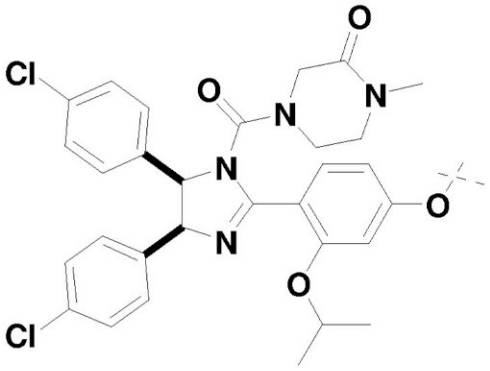
VHLリガンド



CRBN リガンド



cIIAP1 リガンド



MDM2 リガンド

各式において、点線は、他の部分と結合される位置（即ち、－Ｌ１－Ａと結合される位置）を表し、

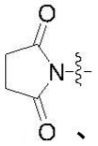
ここで、Ｒｘは、なし、ＮＨ、ＮＨ－ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＳＯ$_2$（ＮＨ$_2$）ＮＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキレン基（ａｌｋｙｌｅｎｅ ｇｒｏｕｐ）、Ｃ２～Ｃ５アルケニレン基（ａｌｋｅｎｙｌｅｎｅ ｇｒｏｕｐ）およびＣ２～Ｃ５アルキニレン基（ａｌｋｙｎｙｌｅｎｅ ｇｒｏｕｐ）からなる群から選択され、Ｒｙは、Ｃ＝Ｏ，Ｃ＝ＳまたはＣＨ$_2$である。

【００４９】

別の好ましい例において、前記コンジュゲートは、モノマーまたはポリマーの形態のコンジュゲートを含む。好ましくは、前記ポリマーの形態のコンジュゲートは、一つまたは複数のＺを共有する。
別の好ましい例において、式Ｉに示されるコンジュゲートは、式ＩＩＩに示されるコンジュゲートであり、
式ＩＩＩ：Ｚ－（Ｌ３－Ｒａ）ｔ
ここで、ｔ＝１～１５（好ましくは、１～８であり、より好ましくは、２～７である）であり、
Ｚは上記で示されるように、好ましくは、Ｚは、ポリペプチド要素であり、より好ましくは、抗体であり、
Ｒａ－Ｌ３は、Ｚ基を失った後の式Ｉに示されるコンジュゲートの残りの部分である。
好ましくは、Ｒａは、表Ｂ１～Ｂ１１の具体的な化合物に由来する一価基である（ここで、前記由来とは、表Ｂ１～表Ｂ１１に示される具体的な化合物が、リンカーの主鎖またはリンカーの分岐鎖のＮＨまたはＮＨ２水素を失うことによって形成される一価基を指す）。

【００５０】
別の好ましい例において、Ａｂは、Ｎ末端またはＣ末端のアミノ酸、またはアミノ酸側鎖（好ましくは、ＬｙｓおよびＣｙｓからなる群から選択されるアミノ酸側鎖）、またはジスルフィド結合を還元および開放することによって形成されるスルフヒドリル基を介して、式ＩＩＩに示されるＬ３（好ましくは、Ｌ３の

【化３０】



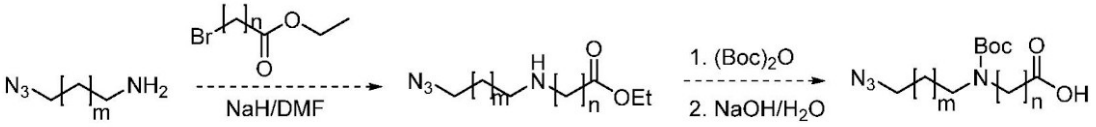
、

－ＮＨ－、－ＮＨＲまたは－ＮＨ２基）に結合される。
別の好ましい例において、式Ｉのコンジュゲートの各基の定義は、表Ａ１およびＡ２、表Ｂ１～表Ｂ１１、表Ｃおよび表Ｄの具体的な化合物の対応する基と同じである。

【００５１】
本発明の第２の態様は、医薬組成物を提供し、ここで、前記医薬組成物は、第１の態様に記載のコンジュゲートおよび薬学的に許容されるベクターを含む。

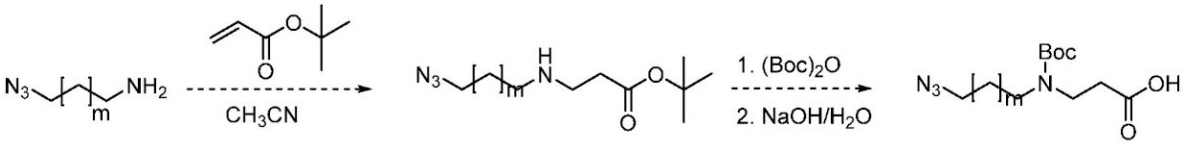
【００５２】
本発明の第３の態様は、第１の態様に記載のコンジュゲートの調製方法を提供し、ここで、前記方法の反応経路は、以下の式に示され、

【化３１】



または

【化３２】



ここで、ｍおよびｎは、上記で定義されたとおりである。

【００５３】
本発明の第４の態様は、標的タンパク質過剰に関連する疾患を治療するための医薬組成物の調製に使用される、第１の態様に記載のコンジュゲートの用途を提供する。
【００５４】
本発明の第５の態様は、細胞中の標的タンパク質の含有量を減少させる方法を提供し、ここで、細胞を、第１の態様に記載のコンジュゲートと接触させることにより、細胞中の標的タンパク質の含有量を減少させる。
別の好ましい例において、前記方法は、インビトロ法である。
別の好ましい例において、前記方法は、非診断的かつ非治療的である。
【００５５】
本発明の第６の態様は、対象における標的タンパク質の含有量を減少させるか、または標的タンパク質過剰に関連する疾患を治療する方法を提供し、ここで、必要とする対象に第１の態様に記載のコンジュゲートを投与する段階を含む。
【発明の効果】
【００５６】
本発明の範囲内で、本発明の上記の各技術的特徴と以下（例えば、実施例）に具体的に説明される各技術的特徴との間を、互いに組み合わせることにより、新しいまたは好ましい技術的解決策を構成することができることに理解されたい。スペースに限りがあるため、ここでは繰り返さない。
【図面の簡単な説明】
【００５７】
【図１】標的タンパク質を分解するための標的プロテアーゼ分解プラットフォーム（ＴＥＤ）の作用原理の模式図である。
【図２】実施例におけるコンジュゲートの生物学的試験の結果を示す。
【図３】動物実験におけるヌードマウスの腫瘍体積の変化を示す。
【図４】動物実験におけるヌードマウスの体重変化を示す。
【発明を実施するための形態】
【００５８】
本発明者らは、広範囲にわたる詳細な研究の後、式Ｉに示される構造を有する新規構造のＴＥＤコンジュゲートを初めて開発した。さらに、本発明のコンジュゲートは、ポリペプチド要素（特に、抗体、タンパク質リガンド）とのさらなる結合に非常に適しているか、またはポリペプチド要素等にさらに結合された後、本発明のコンジュゲートは、優れた二重標的化特性を有させ、薬物選択性を向上させ、病原性タンパク質をより正確に分解させ、非特異的分解によって引き起こされる可能性のある全体的な毒性を低減し、薬物の吸収と代謝で遭遇する困難を克服し、薬物耐性の可能性を排除することが可能である。これに基づいて、本発明を完成した。
【００５９】
用語
本明細書に使用されるように、「本発明の化合物」、「本発明のコンジュゲート」および「本発明のＴＥＤコンジュゲート」という用語は、交換的に使用されることができ、本発明の第１の態様に記載の式Ｉの化合物またはコンジュゲートを指す。
【００６０】
本明細書に使用されるように、特に定義しない限り、「アルキル基」という用語は、それ自体で、または別の置換基の一部分として、指定された数の炭素原子数を有する直鎖または分岐鎖炭化水素基（即ち、Ｃ１－８は、１～８個の炭素を表す）を指す。アルキル基の例としては、メチル基（methyl group）、エチル基（ethyl group）、ｎ－プロピル基（n-propyl group）、イソプロピル基（isopropyl group）、ｎ－ブチル基（n-butyl group）、ｔｅｒｔ－ブチル基（tert-butyl group）、イソブチル基（isobutyl group）、ｓｅｃ－ブチル基（sec-butyl group）、ｎ－ペンチル基（n-pentyl group）、ｎ－ヘキシル基（n-hexyl group）、ｎ－ヘプチル基（n-heptyl group）お

よびｎ－オクチル基（n-octyl group）等を含む。「アルケニル基（alkenyl group）」という用語は、一つまたは複数の二重結合を有する不飽和アルキル基を指す。類似的には、「アルキニル基（alkynyl group）」という用語は、一つまたは複数の三重結合を有する不飽和アルキル基を指す。そのような不飽和アルキル基の例としては、ビニル基（vinyl group）、２－プロペニル基（2-propenyl group）、クロチル基（crotyl group）、２－イソペンテニル基（2-isopentenyl group）、２－（ブタジエニル基）（2-(butadienyl) group）、２，４－ペンタジエニル基（2,4-pentadienyl group）、３－（１，４－ペンタジエニル基）（3-(1,4-pentadienyl) group）、エチニル基（ethynyl group）、１－および３－プロピニル基（1- and 3-propynyl group）、３－ブチニル基（3-butynyl group）およびより高い同族体および異性体を含む。

【００６１】

「シクロアルキル基」という用語は、指定された数の環原子（例えば、Ｃ３－６シクロアルキル基）を有し、完全に飽和しているか、または環の上部の間に一つ以下の二重結合を有する炭化水素環を指す。「シクロアルキル基」とは、例えば、ジシクロ［２．２．１］ヘプタン、ジシクロ［２．２．２］オクタン等の二環式および多環式炭化水素環も指す。「ヘテロシクロアルキル基」という用語は、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～５個のヘテロ原子を含むシクロアルキル基を指し、ここで、窒素および硫黄原子は、選択的に酸化され、窒素原子は、選択的に四級化される。ヘテロシクロアルキル基は、単環系、二環系または多環系であり得る。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としては、ピロリジン（pyrrolidine）、イミダゾリジン（imidazolidine）、ピラゾリジン（pyrazolidine）、ブチロラクタム（butyrolactam）、バレロラクタム（valerolactam）、イミダゾリジノン（imidazolidinone）、ヒダントイン（hydantoin）、ジオキソラン（dioxolane）、フタルイミド（phthalimide）、ピペリジン（Piperidine）、１，４－ジオキサン（1,4-dioxane）、モルホリン（morpholine）、チオモルホリン（thiomorpholine）、チオモルホリン－Ｓ－オキシド（thiomorpholine-S-oxide）、チオモルホリン－Ｓ（thiomorpholine-S）、Ｓ－オキシド（S-oxide）、ピペラジン（piperazine）、ピラン（pyran）、ピリドン（pyridone）、３－ピロリン（3-pyrroline）、チオピラン（thiopyran）、ピロン（pyrone）、テトラヒドロフラン（tetrahydrofuran）、テトラヒドロチオフェン（tetrahydrothiophene）およびキヌクリジン（quinuclidine）等を含む。ヘテロシクロアルキル基は、環炭素またはヘテロ原子を介して、分子の残りの部分に結合することができる。シクロアルキルアルキル基およびヘテロシクロアルキルアルキル基等の用語については、シクロアルキル基またはヘテロシクロアルキル基が、アルキル基またはアルキレン基リンカーを介して、分子の残りの部分に結合されることを指す。例えば、シクロブチルメチル基（cyclobutylmethyl group）－は、分子の残りの部分のメチレン（methylene group）リンカーに結合したシクロブチル環（cyclobutyl ring）である。

【００６２】

「アルキレン基」という用語は、それ自体で、または別の置換基の一部として、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－等のアルカン（alkane）に由来する二価基を指す。アルキル基（またはアルキレン基）は、一般に１～２４個の炭素原子を有し、ここで、本発明では、１０個またはそれ以下の炭素原子を有する基が好ましい。「低級アルキル基」または「低級アルキレン基」は、一般に４個またはそれ以下の炭素原子を有する、より短い鎖のアルキル基またはアルキレン基である。類似的には、「アルケニレン基」または「アルキニレン基」は、それぞれ二重結合または三重結合を有する「アルキレン基」の不飽和形態を指す。

【００６３】

特に明記しない限り、「ヘテロアルキル基（heteroalkyl group）」という用語は、それ自体で、または他の用語との組み合わせとして、指定された数の炭素原子並びにＯ、Ｎ、ＳｉおよびＳから選択される１～３個のヘテロ原子からなる、安定な直鎖または分岐鎖または環状炭化水素基またはその組み合わせを指し、ここで、窒素および硫黄原子は、選

択的に酸化され、窒素ヘテロ原子は、選択的に四級化されることができる。ヘテロ原子Ｏ、ＮおよびＳは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に位置することができる。ヘテロ原子Ｓｉは、アルキル基が分子の残りの部分に結合される位置を含む、ヘテロアルキル基の任意の位置に位置することができる。実施例としては、－ＣＨ２－ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ３、－ＣＨ２－ＣＨ２－ＮＨ－ＣＨ３、－ＣＨ２－ＣＨ２－Ｎ（ＣＨ３）－ＣＨ３、－ＣＨ２－Ｓ－ＣＨ２－ＣＨ３、－ＣＨ２－ＣＨ２、－Ｓ（Ｏ）－ＣＨ３、－ＣＨ２－ＣＨ２－Ｓ（Ｏ）２－ＣＨ３、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｏ－ＣＨ３、－Ｓｉ（ＣＨ３）３、－ＣＨ２－ＣＨ＝Ｎ－ＯＣＨ３および－ＣＨ＝ＣＨ－Ｎ（ＣＨ３）－ＣＨ３を含む。－ＣＨ２－ＮＨ－ＯＣＨ３および－ＣＨ２－Ｏ－Ｓｉ（ＣＨ３）３等、最大二つのヘテロ原子を連続させることができる。類似的には、特に明記しない限り、「ヘテロアルケニル基」および「ヘテロアルキニル基」という用語は、それ自体で、または別の用語との組み合わせとしては、それぞれ指定された数の炭素およびＯ、Ｎ、ＳｉおよびＳから選択される１～３個のヘテロ原子を含む、アルケニル基またはアルキニル基を指し、ここで、窒素および硫黄原子は、選択的に酸化され、窒素ヘテロ原子は、選択的に四級化されることができる。ヘテロ原子Ｏ、ＮおよびＳは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に位置することができる。

【００６４】

「ヘテロアルキレン基」という用語は、それ自体で、または別の置換基の一部として、－ＣＨ２－ＣＨ２－Ｓ－ＣＨ２ＣＨ２－および－ＣＨ２－Ｓ－ＣＨ２－ＣＨ２－ＮＨ－ＣＨ２－、－Ｏ－ＣＨ２－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＨ２－ＣＨ＝Ｃ（Ｈ）ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ２－および－Ｓ－ＣＨ２－Ｃ≡Ｃ－等の、ヘテロアルキル基に由来する飽和または不飽和または多価不飽和の二価基を指す。ヘテロアルキレン基については、ヘテロ原子は、鎖の末端のいずれか一つまたは二つ（例えば、アルキレンオキシ基（alkyleneoxy group）、アルキレンジオキシ（alkylene dioxy group）、アルキレンアミノ基（alkylene amino group）、アルキレンジアミノ基（alkylene diamino group）等）を占めることができる。

【００６５】

「アルコキシ基（alkoxy group）」、「アルキルアミノ基（alkylamino group）」および「アルキルチオ基（alkylthio group）」（またはチオアルコキシ基（thioalkoxy group））という用語は、その従来の意味で使用され、それぞれ酸素原子、アミノ基または硫黄原子を介して、分子の残りの部分に結合するそれらのアルキル基を指す。さらに、ジアルキルアミノ基については、アルキル基部分は、同じでも異なってもよく、各アルキル基に結合した窒素原子と組み合わせて３～７員環を形成することができる。従って、－ＮＲａＲｂで示される基は、ピペリジニル基（piperidinyl group）、ピロリジニル基（pyrrolidinyl group）、モルホリニル基（morpholinyl group）、アゼチジニル基（azetidinyl group）等を含むことを示す。

【００６６】

特に明記しない限り、「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、それ自体で、または別の置換基の一部として、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を指す。さらに、「ハロアルキル基」等の用語は、モノハロアルキル基またはポリハロアルキル基を含むことを指す。例えば、「Ｃ１－４ハロアルキル基」という用語は、トリフルオロメチル基（trifluoromethyl group）、２，２，２－トリフルオロエチル基（2,2,2-trifluoroethyl group）、４－クロロブチル基（4-chlorobutyl group）、３－ブロモプロピル基（3-bromopropyl group）等を含むことを指す。

【００６７】

特に明記しない限り、「アリール基」という用語は、単環、または互いに縮合するか、または共有結合する多環（最大で三環）であり得る、多価不飽和（通常は、芳香族）炭化水素基を指す。「ヘテロアリール基」という用語は、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～５個のヘテロ原子を含むアリール基（または環）を指し、ここで、窒素および硫黄原子は、選択的に酸化され、窒素原子は、選択的に四級化される。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を介して、分子の残りの部分に結合することができる。アリール基の非限定的な例とし

ては、フェニル基（phenyl group）、ナフチル基（naphthyl group）およびビフェニル基（biphenyl group）を含み、ヘテロアリール基の非限定的な例としては、ピリジニル基（pyridinyl group）、ピリダジニル基（pyridazinyl group）、ピラジニル基（pyrazinyl group）、ピリミジニル基（pyrimidinyl group）、トリアジニル基（triazinyl group）、キノリニル基（quinolinyl group）、キノキサリニル基（quinoxalinyl group）、キナゾリニル基（quinazolinyl group）、シンノリニル基（cinnolinyl group）、フタラジニル基（phthalazinyl group）、ベンゾトリアジニル基（benzotriazinyl group）、プリニル基（purinyl group）、ベンズイミダゾリル基（benzimidazolyl group）、ベンゾピラゾリル基（benzopyrazolyl group）、ベンゾトリアゾリル基（benzotriazolyl group）、ベンズイソキサゾリル基（benzisoxazolyl）、イソベンゾフリル基（isobenzofuryl group）、イソインドリル基（isoindolyl group）、インドリジニル基（Indolizinyl group）、ベンゾトリアジニル基（benzotriazinyl group）、チエノピリジル基（thienopyridyl group）、チエノピリミジニル基（thienopyrimidinyl group）、ピラゾロピリミジニル基（pyrazolopyrimidinyl group）、イミダゾピリジン（imidazopyridine）、ベンゾチアゾリル基（benzothiazolyl group）、ベンゾフラニル基（benzofuranyl group）、ベンゾチエニル基（benzothienyl group）、インドリル基（indolyl group）、キノリニル基（Quinolinyl group）、イソキノリニル基（isoquinolinyl group）、イソチアゾリル基（isothiazolyl group）、ピラゾリル基（pyrazolyl group）、インダゾリル基（indazolyl group）、プテリジニル基（pteridyl group）、イミダゾリル基（imidazolyl group）、トリアゾリル基（triazolyl group）、テトラゾリル基（tetrazolyl group）、オキサゾリル基（oxazolyl group）、イソオキサゾリル基（isoxazolyl group）、チアジアゾリル基（thiadiazolyl group）、ピロリル基（Pyrrolyl group）、チアゾリル基（thiazolyl group）、フリル基（furyl group）、チエニル基（thienyl group）等を含む。上記のアリール基およびヘテロアリール基環系のそれぞれの置換基は、いかに記載の許容される置換基の群から選択される。

【００６８】

簡潔のために、「アリール基」という用語が他の用語（例えば、アリールオキシ基（aryloxy group）、アリールチオ基（arylthio group）、アラルキル基（aralkyl group））と組み合わせて使用される場合、上記で定義されたアリール基およびヘテロアリール基環を含む。従って、「アラルキル基」という用語は、アリール基が分子の残りの部分に結合したアルキル基に結合するそれらの基（例えば、ベンジル基（benzyl group）、フェネチル基（phenethyl group）およびピリジルメチル基（pyridylmethyl group）等）を含むことを指す。

【００６９】

いくつかの実施例において、前述用語（例えば、「アルキル基」，「アリール基」および「ヘテロアリール基」）は、特定の基の置換形態および非置換形態を含む。以下は、各タイプの基の好ましい置換基を提供する。簡潔のために、アリール基およびヘテロアリール基という用語は、以下に提供される置換または非置換形態を指し、「アルキル基」という用語および関連する脂肪族基は、置換が明記しない限り、非置換形態を指す。

【００７０】

アルキル基（一般にアルキレン基、アルケニル基、アルキニル基およびシクロアルキル基と呼ばれるそれらの基を含む）の置換基は、－ハロゲン、－ＯＲ’、－ＮＲ’Ｒ’’、－ＳＲ’、－ＳｉＲ’Ｒ’’Ｒ’’’、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_2$Ｒ$_3$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯＮＲ’Ｒ’’、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’、－ＮＲ’’Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’’Ｒ’’’、－Ｒ’’Ｃ（Ｏ）$_2$Ｒ’、－ＮＨ－Ｃ（ＮＨ$_2$）＝ＮＨ、－ＮＲ’Ｃ（ＮＨ$_2$）＝ＮＨ、－ＮＨ－Ｃ（ＮＨ$_2$）＝ＮＲ’、－Ｓ（Ｏ）Ｒ’、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ’Ｒ’’、－ＮＲ’Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’’、－ＣＮおよび－ＮＯ$_2$からなる群から選択される様々な機であり得、数の範囲は、０～（２ｍ’＋１）であり、ここで、ｍ’は、このような基の炭素原子の総数である。Ｒ’、Ｒ’’およびＲ’’’は、それぞれ独立して、水素、非置換の$_1$－$_8$Ｃアルキ

ル基、非置換のヘテロアルキル基、非置換のアリール基、１～３個のハロゲンに置換されたアリール基、非置換のＣ１－８アルキル基、Ｃ１－８アルコキシ基またはＣ１－８チオアルコキシ基、または非置換のアリール－Ｃ１－４アルキル基を表す。Ｒ’およびＲ’’芽同じ窒素原子に結合する場合、それらは、窒素原子に結合して、３－、４－、５－、６－または７－員環を形成することができる。例えば、－ＮＲ’Ｒ’’とは、１－ピロリジニル基および４－モルホリン基を含むことを指す。単独で、または別の基の一部として使用される「アシル基」という用語は、当該基の結合点に最も近い炭素上の二つの置換基が置換基＝Ｏによって置換（例えば、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ３および－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＣＨ２ＯＲ’等）されることを指す。

【００７１】

類似的には、アリール基およびヘテロアリール基の置換基は、様々であり、一般に－ハロゲン、－ＯＲ’、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、－ＮＲ’Ｒ’’、－ＳＲ’、－Ｒ’、－ＣＮ、－ＮＯ、－ＣＯ２Ｒ’、－ＣＯＮＲ’Ｒ’’、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’、－ＮＲ’’Ｃ（ＯＲ’、－ＮＲ’’Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’’Ｒ’’’、－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ、－ＮＲ’Ｃ（ＮＨ２）＝ＮＨ、－ＮＨ－Ｃ（ＮＨ２）＝ＮＲ’、－Ｓ（Ｏ）Ｒ’、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ’、－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ’Ｒ’’、－ＮＲ’Ｓ（Ｏ）２Ｒ’’、－Ｎ３、パ－フルオロ（Ｃ１－Ｃ４）アルコキシ基およびパ－フルオロ（Ｃ１－Ｃ４）アルキル基から選択され、数の範囲は、ゼロから芳香環系の開放原子価の総数であり、ここで、Ｒ’、Ｒ’’およびＲ’’’は、独立して、水素、Ｃ１－８アルキル基、Ｃ３－６シクロアルキル基、Ｃ２－８アルケニル基、Ｃ２－８アルキニル基、非置換のアリール基和ヘテロアリール基、（非置換のアリール基）－Ｃ１－４アルキル基および非置換のアリールオキシ－Ｃ１－４アルキル基から選択される。他の適切な置換基は、１～４個の炭素原子のアルキレン基鎖を介して、環原子に結合する前出の各アリール基の置換基を含む。

【００７２】

アリール基またはヘテロアリール基環の隣接する原子上の二つの置換基は、式－Ｔ－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ２）ｑ－Ｕ－の置換基によって選択的に置換されることができ、ここで、ＴおよびＵは、独立して、－ＮＨ－、－Ｏ－、－ＣＨ２－または単結合であり、かつｑは、０～２の整数である。あるいは、アリール基またはヘテロアリール基環の隣接する原子上の二つの置換基は、式－Ａ－（ＣＨ２）ｒ－Ｂ－によって選択的に置換されることができ、ここで、ＡおよびＢは、独立して、－ＣＨ２－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２－、－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ’－または単結合であり、ｒは、１～３の整数である。このように形成された新しい環の一つの単結合は、二重結合によって選択的に置換されることができる。または，アリール基またはヘテロアリール基環の隣接する原子上の二つの置換基は、式－（ＣＨ２）ｓ－Ｘ－（ＣＨ２）ｔ－の置換基によって選択的に置換されることができ、ここで、ｓおよびｔは、独立して、０～３の整数であり、Ｘは、－Ｏ－、－ＮＲ’－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２－、または－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ’－である。－ＮＲ’－および－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ’の置換基Ｒ’は、水素または非置換のＣ１－６アルキル基から選択される。

本発明において、一つの鎖原子（例えば、Ｃ原子）が一つの複素環によって置換される場合、前記複素環は、同じ環原子（環炭素原子）にある二つの水素を失って、鎖の他の鎖原子に結合するか（スピロ環に似た構造を形成する）、または異なる環原子にある二つの水素を失って鎖の他の鎖原子に結合（例えば、－シクロペンチリデン－）することができる。

【００７３】

本明細書に使用されるように、「ヘテロ原子」という用語は、酸素（Ｏ）、窒素（Ｎ）、硫黄（Ｓ）およびシリコン（Ｓｉ）を含むことを意図している。

本明細書で提供される化合物については、置換基（通常はＲ基である）から芳香環（例えば、ベンゼンおよびピリジン等）の中心への結合は、芳香環の任意の利用可能な頂点で結合を提供する結合を意味すると理解されるであろう。いくつかの実施例において、当該説明は、芳香環に縮合した環への結合も含む。例えば、インドールベンゼン部分の中心に引

かれた結合は、インドールの六員または五員環部分の任意の利用可能な頂点に結合される結合を表す。

【００７４】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載の化合物の具体的な置換基に応じて、活性化合物および比較的非毒性の酸または塩基で調製された塩を含むことを指す。本発明の化合物が相対的酸性の官能基を含む場合、そのような化合物を中性形態で十分な量の所望の塩基（無溶媒または適切な不活性溶媒中で）と接触させることにより、塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される無機塩基に由来する塩の例としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄，第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、亜マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛等を含む。薬学的に許容される有機塩基に由来する塩は、例えば、アルギニン（arginine）、ベタイン（betaine）、カフェイン（caffeine）、コリン（choline）、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン（N,N’-dibenzylethylenediamine）、ジエチルアミン（diethylamine）、２－ジメチルアミノエタノール（2-diethylaminoethanol）、２－ジメチルアミノエタノール（2-dimethylaminoethanol）、エタノールアミン（ethanolamine）、エチレンジアミン（ethylenediamine）、Ｎ－エチルモルホリン（N-ethylmorpholine）、Ｎ－エチルピペリジン（N-ethylpiperidine）、グルカミン（glucamine）、グルコサミン（glucosamine）、ヒスチジン（histidine）、ヒバミン（hybamine）、イソプロピルアミン（isopropylamine）、リジン（lysine）、メチルグルコサミン（methylglucosamine）、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂（polyamine resin）、プロカイン（procaine）、プリン（purine）、テオブロミン（theobromine）、トリエチルアミン（triethylamine）、トリメチルアミン（trimethylamine）、トリプロピルアミン（tripropylamine）、トロメタミン（tromethamine）等の、置換アミン、環状アミン、天然に存在するアミン等を含む、第一級アミン、第二級アミンおよび第三級アミンの塩を含む。本発明の化合物が相対的塩基性の官能基を含む場合、酸付加塩は、そのような化合物をそれらの中性形態で十分な量の所望の酸（無溶媒または適切な不活性溶媒中で）と接触させることによって得ることができる。

【００７５】

薬学的に許容される酸付加塩の例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸等の無機酸に由来する塩、および例えば、酢酸（acetic acid）、プロピオン酸（propionic acid）、イソ酪酸（isobutyric acid）、マロン酸（malonic acid）、安息香酸（benzoic acid）、コハク酸（succinic acid）、スベリン酸（suberic acid）、フマル酸（fumaric acid）、マンデル酸（mandelic acid）、フタル酸（phthalic acid）、ベンゼンスルホン酸（benzenesulfonic acid）、ｐ－トルエンスルホン酸（p-toluenesulfonic acid）、クエン酸（citric acid）、酒石酸（tartaric acid）、メタンスルホン酸（Methanesulfonic acid）等の相対的毒性のない有機酸に由来する塩を含む。アルギニン塩等のアミノ酸の塩、およびグルクロン酸（glucuronic acid）またはガラクツノール酸（galactunoric acid）等の有機酸の塩も含む（例えば、Berge、S.M.等、「薬学的塩（Pharmaceutical Salts）」、Journal of Pharmaceutical Science、1977、66、1-19を参照）。本発明のある具体的な化合物は、塩基性および酸性の両方の官能基を含むため、化合物を塩基付加塩または酸付加塩に変換することができる。

【００７６】

塩を塩基または酸と接触させ、従来の方法で親化合物を単離することにより、中性形態の当該化合物を再生することができる。化合物の親形態は、東低の物理的性能（例えば、極性溶媒への溶解度）において、様々な塩形態とは異なるが、それ以外は、本発明の目的のために、それらの塩は、親形態の化合物と同等である。

塩形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態の化合物を提供する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で容易に化学変化を受けて本発明の化合物を提供

するそれらの化合物である。さらに、プロドラッグは、エクスビボ環境において化学的または生化学的方法によって本発明の化合物に変換することができる。例えば、適切な酵素または化学試薬を含む経皮パッチリザーバーに配置された場合、プロドラッグは、本発明の化合物にゆっくり変換されることができる。

【００７７】

本発明の特定の化合物は、水和形態を含む、非溶媒化形態および溶媒化形態で存在することができる。溶媒化形態は、一般に非溶媒化形態と同等であり、本発明の範囲に含まれるべきである。本発明の特定の化合物は、多形または無定形の形態で存在することができる。一般に、本発明で検討される応用については、すべての物理的形態は、同等であり、本発明の範囲に含まれるべきである。

本発明の特定の化合物は、非対称炭素原子（光学中心）または二重結合を有し、ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、位置異性体および個々の異性体（例えば、分離されたエナンチオマー）は、すべて本発明の範囲に含まれるべきである。本明細書で提供される化合物が確定された立体化学（ＲまたはＳで表されるか、または点線または楔系の結合で示される）を有する場合、当業者は、それらの化合物が他の異性体（例えば、少なくとも８０％、９０％、９５％、９８％、９９％および最大１００％他の異性体を含まない）を基本的に含まないことを理解されたい。

【００７８】

本発明の化合物は、そのような化合物を構成する一つまたは複数の同位体原子に不自然な比率の原子同位体を含むことができる。ある同位体の不自然な比率は、議論される原子の自然に見つかった量から当該原子の１００％までの量として定義することができる。例えば、化合物は、トリチウム（３Ｈ）、ヨウ素－１２５（１２５Ｉ）または炭素－１４（１４Ｃ）等の放射性同位体、または重水素（２Ｈ）または炭素－１３（１３Ｃ）等の非放射性同位体を組み込むことができる。本発明に記載のそれらの用途に加えて、このような同位体バリアントは、追加の用途を提供することができる。例えば、本発明の化合物の同位体バリアントは、非限定的に診断および／または画像化試薬として、または細胞毒性／放射線毒性治療剤としての追加の用途を含むことができる。さらに、本発明の化合物の同位体バリアントは、変化させた薬物動態学的および薬力学的特性を特徴を有することにより、治療期間中の安全性、耐容性または効力を高めるのに役立つことができる。放射性を有するかどうかに関係なく、本発明の化合物のすべての同位体バリアントは、本発明の範囲に含まれるべきである。

【００７９】

標的プロテアーゼ分解プラットフォームＴＥＤ

本発明は、細胞内の「清掃人」－ユビキチン－プロテアソームシステムを利用する、本発明のコンジュゲートに基づく標的プロテアーゼ分解プラットフォーム（ＴＥＤ）を提供する。

典型的には、本発明のＴＥＤ技術に基づいて、細胞自身のタンパク質破壊メカニズムを使用して、細胞から特定の発がん性タンパク質を除去することができるため、標的治療の代替方法である。

【００８０】

従来のタンパク質阻害剤とは異なり、本発明のＴＥＤ技術は、二機能性ハイブリット化合物であり、一方は標的タンパク質の結合に使用され、もう一方はＥ３リガーゼの結合に使用されるため、標的タンパク質は、Ｅ３リガーゼに結合することができ、標的タンパク質をユビキチン化することにより、プロテオームによって分解される。理論的には、ＴＥＤ技術は、標的タンパク質の機能的活性を直接阻害することなく、結合活性のみを提供し、再利用することができるため、優れた応用の所もを有する。

【００８１】

ポリペプチド要素

本明細書に使用されるように、「ポリペプチド要素」という用語は、ペプチド（例えば、３～２０ａａの短いペプチド）またはタンパク質を含む。さらに、当該用語は、タンパク

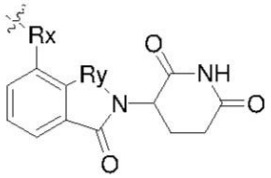
質全体またはそのフラグメントを含む。好ましくいポリペプチド要素は、抗体（例えば、抗体全体、一本鎖抗体、ナノボディ、Ｆａｂ）、特に腫瘍細胞マーカー（例えば、細胞表面の受容体等の腫瘍細胞の表面にある腫瘍マーカー）または炎症性因子（例えば、自己免疫疾患に関連する炎症性因子）に対する抗体を含む。
本明細書に使用されるように、「抗体」または「免疫グロブリン」という用語は、同じ構造特徴を有する約１５００００ダルトンのヘテロ四量体糖たんぱく質であり、二つの同じ軽鎖（Ｌ）および二つの同じ重鎖（Ｈ）からなる。各軽鎖は、共有ジスルフィド結合によって重鎖に結合され、異なる免疫グロブリンアイソタイプの重鎖間のジスルフィド結合の数は異なる。各重鎖および軽鎖は、規則的に間隔を置いた鎖内ジスルフィド結合を有する。各重鎖の一末端は、可変領域（ＶＨ）を有し、そのあとには、複数の定常領域が続く。各軽鎖の一末端は、可変領域（ＶＬ）を有し、他末端には、定常領域を有し、軽鎖の定常領域は、重鎖の１番目の定常領域の反対側にあり、軽鎖の可変領域は、重鎖の可変領域の反対側にある。特殊なアミノ酸残基は、軽鎖と重鎖との可変領域間のインターフェース形成する。

【００８２】
本明細書に使用されるように、「単一ドメイン抗体」および「ナノボディ」という用語は、同じ意味を有し、抗体の重鎖の可変領域をクローニングして、一つの重鎖可変領域のみからなる単一ドメイン抗体を構築することを指し、これは、完全な機能を有する最小の抗原結合フラグメント。一般に、軽鎖と重鎖との定常領域１（ＣＨ１）が自然に欠落している抗体を取得した後、抗体重鎖の可変領域をクローニングして、一つの重鎖可変領域のみからなる単一ドメイン抗体を構築する。
本明細書に使用されるように、「可変」という用語は、抗体の可変領域の特定の部分の配列が異なり、その特定の高原に対する様々な特定の抗体の結合および特異性を形成することを指す。しかしながら、可変性は、抗体の可変領域全体に均等に分布していない。これは、相補性決定領域（ＣＤＲ）または軽鎖と重鎖との可変領域の情可変領域と呼ばれる三つのフラグメントに集中している。可変領域のより保存的な部分は、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる。自然の重鎖および軽鎖の可変領域は、それぞれ四つのＦＲ領域を含み、これらは、大抵β―折り畳み構成であり、結合環を形成する三つのＣＤＲによって結合され、場合によって、部分的なβ折り畳み構造を形成することができる。各鎖のＣＤＲは、ＦＲ領域を介して密接に配置され、他の鎖のＣＤＲと一緒に抗体の抗原結合部位（Ｋabatら、ＮＩＨ Ｐｕｂｌ.Ｎｏ.９１―３２４２、Ｖｏｌｕｍｅｌ、６４７-６６９ページ（１９９１））を形成する。定常領域は、抗体と抗原との結合に直接関与しないが、抗体の抗体依存性細胞紹介に関与する等、異なる効果機能を示す。

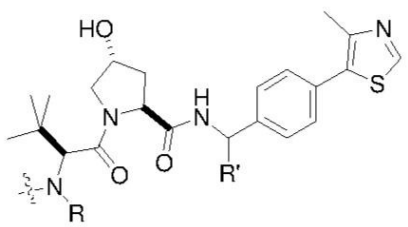
【００８３】
脊椎動物の抗体（免疫グロブリン）の「軽鎖」は、定常領域のアミノ酸配列に基づいて、二つの異なるカテゴーリ（κおよびλと呼ばれる）のいずれかに分類されることができる。その重鎖定常領域のアミノ酸配列に従って、免疫グロブリンは、異なるタイプに分類されることができる。免疫グロブリンは、主にＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧおよびＩｇＭの五つのタイプに分類され、ここで、いくつかは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡお酔いｂＩｇＡ２のサブタイプ（アイソタイプ）にさらに分類されることができる。異なるタイプの免疫グロブリンに対する重鎖定常領域は、それぞれ、α、δ、ε、γおよびμと呼ばれる。異なるタイプの免疫グロブリンのサブユニット構造および三次元構成は、当業者によってよく知られている。
一般に、抗体の抗原結合特性は、可変領域域（ＣＤＲ）と呼ばれる重鎖および軽鎖の可変領域に位置する三つの特定の領域によって説明されることができ、当該間隔を四つのフレームワーク領域（ＦＲ）に分割し、四つのＦＲのアミノ酸配列は、比較的に保存的であり、結合反応に直接関与しない。これらのＣＤＲは、環状構造を形成し、その間のＦＲによって形成されたβ折り畳みは、空間構造において互いに近接しており、重鎖上のＣＤＲおよび軽鎖上の対応するＣＤＲは、抗体の抗原結合部位を構成する。同じタイプの抗体のアミノ酸配列を比較して、どのアミノ酸がＦＲまたはＣＤＲ領域を構成するかを決定するこ

とができる。
【００８４】
本発明において、ポリペプチド要素は、抗体全体だけでなく、免疫学的活性を有する抗体のフラグメント（例えば、Ｆａｂまたは（Ｆａｂ’）$_2$フラグメント、抗体重鎖または抗体軽鎖）または抗体および他の配列によって形成される融合タンパク質を含むことができる。従って、本発明は、前記抗体のフラグメント、誘導体および類似体を含む。
【００８５】
標的リガンド
標的リガンド（または標的タンパク質部分または標的タンパク質リガンドまたはリガンド）は、目的の標的タンパク質に結合することができる小分子である。
本発明のいくつかの実施形態は、標的分子に関し、代表的な標的分子は、葉酸、Ｈｓｐ９０阻害剤、キナーゼ阻害剤、ＭＤＭ２阻害剤、ヒトＢＥＴブロモドメインを含むタンパク質を標的とする化合物、細胞質シグナル伝達タンパク質ＦＫＢＰ１２を標的とする化合物、ＨＤＡＣ阻害剤、ヒトリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、血管新生阻害剤、免疫阻害化合物およびアリール炭化水素受容体（ＡＨＲ）を標的とする化合物を含むが、これらに限定されない。
特定の実施形態において、標的リガンドは、キナーゼ、ＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質、細胞質シグナル伝達タンパク質（例えば、ＦＫＢＰ１２）、核タンパク質、ヒストンデアセチラーゼ、リジンメチルトランスフェラーゼ、血管新生を調節するタンパク質、免疫応答を調節するタンパク質、芳香族炭化水素受容体（ＡＨＲ）、エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体、糖コルチコステロイド受容体または転写因子（例えば、ＳＭＡＲＣＡ４、ＳＭＡＲＣＡ２およびＴＲＩＭ２４）等に結合することができる。
【００８６】
特定の実施形態において、標的リガンドに結合することができるキナーゼは、チロシンキナーゼ（例えば、ＡＡＴＫ、ＡＢＬ、ＡＢＬ２、ＡＬＫ、ＡＸＬ、ＢＬＫ、ＢＭＸ、ＢＴＫ、ＣＳＦ１Ｒ、ＣＳＫ、ＤＤＲ$_1$、ＤＤＲ$_2$、ＥＧＦＲ、ＥＰＨＡ１、ＥＰＨＡ２、ＥＰＨＡ３、ＥＰＨＡ４、ＥＰＨＡ５、ＥＰＨＡ６、ＥＰＨＡ７、ＥＰＨＡ８、ＥＰＨＡ１０、ＥＰＨＢ１、ＥＰＨＢ２、ＥＰＨＢ３、ＥＰＨＢ４、ＥＰＨＢ６、ＥＲ$_b$Ｂ２、ＥＲ$_b$Ｂ３、ＥＲ$_b$Ｂ４、ＦＥＲ、ＦＥＳ、ＦＧＦＲ$_1$、ＦＧＦＲ$_2$、ＦＧＦＲ３、ＦＧＦＲ４、ＦＧＲ、ＦＬＴ１、ＦＬＴ３、ＦＬＴ４、ＦＲＫ、ＦＹＮ、ＧＳＧ２、ＨＣＫ、ＨＲａＳ、ＨＳＰ９０、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＬＫ、ＩＮＳＲ、ＩＮＳＲＲ、ＩＲａＫ４、ＩＴＫ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＫＤＲ、ＫＩＴ、ＫＲａＳ、ＫＳＰ、ＫＳＲ$_1$、ＬＣＫ、ＬＭＴＫ２、ＬＭＴＫ３、ＬＴＫ、ＬＹＮ、ＭＡＴＫ、ＭＥＲＴＫ、ＭＥＴ、ＭＬＴＫ、ＭＳＴ１Ｒ、ＭＵＳＫ、ＮＰＲ$_1$、ＮＲａＳ、ＮＴＲＫ１、ＮＴＲＫ２、ＮＴＲＫ３、ＰＤＧＦＲａ、ＰＤＧＦＲ$_b$、ＰＬＫ４、ＰＴＫ２、ＰＴＫ２Ｂ、ＰＴＫ６、ＰＴＫ７、ＲＥＴ、ＲＯＲ$_1$、ＲＯＲ$_2$、ＲＯＳ１、ＲＹＫ、ＳＧＫ４９３、ＳＲＣ、ＳＲＭＳ、ＳＴＹＫ１、ＳＹＫ、ＴＥＣ、ＴＥＫ、ＴＥＸ１４、ＴＩＥ１、ＴＮＫ１、ＴＮＫ２、ＴＮＮＩ３Ｋ、ＴＸＫ、ＴＹＫ２、ＴＹＲＯ$_3$、ＹＥＳ１またはＺＡＰ７０）、セリン／スレオニンキナーゼ（例えば、カゼインキナーゼ２、タンパク質キナーゼＡ、タンパク質キナーゼＢ、タンパク質キナーゼＣ、Ｒａｆキナーゼ、ＣａＭキナーゼ、ＡＫＴ１、ＡＫＴ２、ＡＫＴ３、ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡｕｒｏＲａＡ、ＡｕｒｏＲａＢ、ＡｕｒｏＲａＣ、ＣＨＫ１、ＣＨＫ２、ＣＬＫ１、ＣＬＫ２、ＣＬＫ３、ＤＡＰＫ１、ＤＡＰＫ２、ＤＡＰＫ３、ＤＭＰＫ、ＥＲＫ１、ＥＲＫ２、ＥＲＫ５、ＧＣＫ、ＧＳＫ３、ＨＩＰＫ、ＫＨＳ１、ＬＫＢ１、ＬＯＫ、ＭＡＰＫＡＰＫ２、ＭＡＰＫＡＰＫ、ＭＥＫ、ＭＮＫ１、ＭＳＳＫ１、ＭＳＴ１、ＭＳＴ２、ＭＳＴ４、ＮＤＲ、ＮＥＫ２、ＮＥＫ３、ＮＥＫ６、ＮＥＫ７、ＮＥＫ９、ＮＥＫ１１、ＰＡＫ１、ＰＡＫ２、ＰＡＫ３、ＰＡＫ４、ＰＡＫ５、ＰＡＫ６、ＰＩＭ１、ＰＩＭ２、ＰＬＫ１、ＲＩＰ２、ＲＩＰ５、ＲＳＫ１、ＲＳＫ２、ＳＧＫ２、ＳＧＫ３、ＳＩＫ１、ＳＴＫ３３、ＴＡＯ１、ＴＡＯ$_2$、ＴＧＦ－β、ＴＬＫ２、ＴＳＳＫ１、ＴＳＳＫ２、ＭＬＫ１またはＭＬＫ２）、サイクリン依存性タンパク質キナーゼ（例えば、Ｃｄｋ１－Ｃｄｋ１１）およびロイシンリッチリピ

ートキナーゼ（例えば、ＬＲＲＫ２）を含むが、これらに限定されない。
【００８７】
標的分子
本発明の式Ｉに示されるコンジュゲートにおいて、標的タンパク質は、標的分子によって結合される。
本発明において、標的分子は、標的分子Ａ、標的分子Ｔ、またはその組み合わせであり得る。
本発明において、前記標的分子は、前記標的タンパク質の任意の阻害剤であり得る。前記標的分子は、前記標的タンパク質の効果的な阻害剤であり得、活性が比較的に低い阻害剤でもあり得る。具体的には、本発明の標的分子は、当技術分野の任意の標的タンパク質に対する当技術分野で知られている小分子阻害剤であり得る。
いくつかの実施形態において、本明細書で使用される標的分子は、リンカーに結合することができる基（例えば、－Ｏ－、－ＮＲａ－（ここで、Ｒａは、Ｈ、またはＣ１－Ｃ６アルキル基等置換基）、－ＣＯ－、－ＣＯＯ－等）を有し、本発明の結合体分子（例えば、本発明のＬ１）と一価的にドッキングして、エーテル、アミンおよびアミド等を形成する。
【００８８】
前記標的タンパク質は、当技術分野で知られている様々な標的タンパク質であり得、代表的な例としては、ＭＤＭ２、ＡＫＴ、ＢＣＲ－ＡＢＬ、Ｔａｕ、ＢＥＴ（ＢＲＤ２，ＢＲＤ３，ＢＲＤ４）、ＥＲＲα、ＦＫＢＰ１２、ＲＩＰＫ２、ＥＲｂＢ３、アンドロゲン受容体、ＭｅｔＡＰ２、ＴＡＣＣ３、ＦＲＳ２α、ＰＩ３Ｋ、ＤＨＦＲ、ＧＳＴ、ＨａｌｏＴａｇ、ＣＲａＢＰＩ、ＣＲａＢＰＩＩ、ＲａＲ、芳香族炭化水素受容体およびエストロゲン受容体を含む（これらに限定されない）。異なる標的タンパク質およびいくつかの対応する阻害剤は、商業的に入手されるか、または従来の方法によって調製されることができる。例えば、ＭＤＭ２については、その阻害剤は、ＷＯ$_2$０１７１７６９５７およびＷＯ$_2$０１７１７６９５８Ａ１等の文献を参照することができる。
【００８９】
Ｅ３リガーゼリガンド
本発明において、Ｅ３リガーゼリガンドは、Ｅ３リガーゼに結合するために使用される。代表的なＥ３リガーゼリガンドは、次に示される構造を有し、
【化３３】



上記の式において、Ｒχは、なし、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルケニル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、Ｏ、ＮＨ、Ｓ、ＣＯまたはＳＯｎ（ｎは、１または２である）等であり、Ｒγは、ＣＨ$_2$、Ｃ＝Ｓ、ＣＯであり、前記Ｅ３リガーゼリガンド（式Ｉに示されるＢ）は、－Ｒｘ－Ｌ１－Ａ（例えば、－Ｏ－Ｌ１－Ａ）等のＲχ基を介して、本発明のＬ１に結合することができる。
【化３４】



上記の式において、Ｒ’は、ＨまたはＭｅであり、Ｒは、Ｈ、ＭｅまたはＥｔである。
いくつかの実施形態において、本明細書で使用されるＥ３リガーゼリガンドは、リンカーに結合することができる基（例えば、－Ｏ－、－ＮＲａ－（ここで、Ｒａは、Ｈ、またはＣ１－Ｃ６アルキル基等置換基）、－ＣＯ－、－ＣＯＯ－等）をゆうし、本発明の結合体分子（例えば、本発明のＬ１等）と一価的にドッキングして、エーテル、アミンおよびアミド等を形成する。

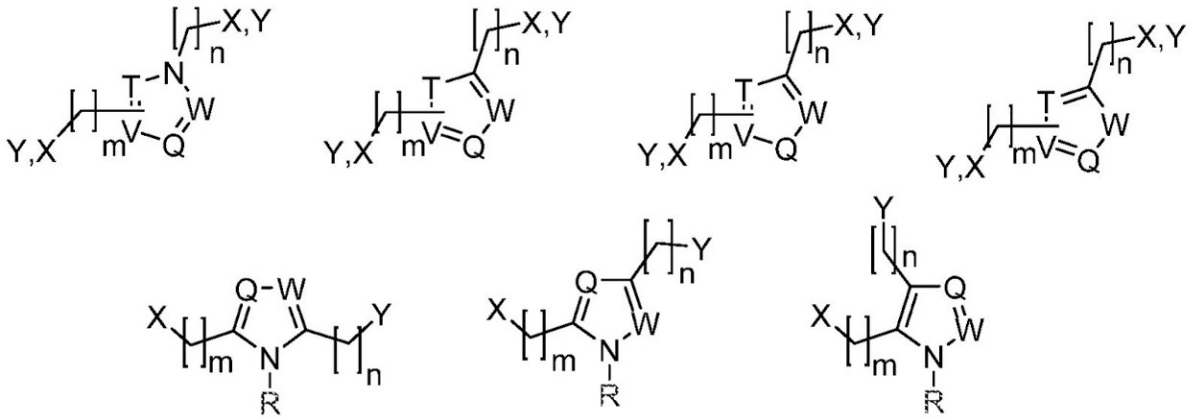
【００９０】

結合体分子（例えば、本明細書に記載のＬ１）
本発明の結合体分子は、標的分子とＥ３リガーゼリガンドとを結合するために使用される。例えば、両末端の官能基（例えば、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ、－ＳＯＯＨまたは－ＣＯＯＨ）を介して、標的分子またはＥ３リガーゼリガンドに結合し、ここで、Ｒは、置換または非置換のＣ１－Ｃ１０アルキル基、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－Ｒ’、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、－ＳＯ$_2$－Ｒ’、－ＮＨＳＯ$_2$－Ｒ’、－ＳＯ$_2$ＮＨ－Ｒ’、－ＳＯ－Ｒ’、－ＮＨＳＯ－Ｒ’、－ＳＯＮＨ－Ｒ’、－P(=O)(OR)－Ｒ’、－ＮＨＣＯＯ－Ｒ’、－ＣＯＯ－Ｒ’または－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ’、－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－Ｒ’または－Ｘ’－Ｌ３－Ｚから選択され、ここで、Ｌ３は、リンカーであり、Ｚは、ポリペプチド要素（例えば、リガンド、抗体またはそのペプチドのフラグメント等）または標的化機能を有する小分子（例えば、葉酸およびＨＳＰ９０阻害剤等）等の標的分子である。

【００９１】

好ましくは、前記リンカーが－（ＣＨ$_2$）ｓ－であり、ここで、１～４個の－ＣＨ$_2$－が１～４個のヘテロ原子（例えば、Ｎ、Ｏ、ＳおよびＰ）を含む五員不飽和環によって置き換えられる場合、前記結合体分子は、次に示されるとおりであり、

【化３５】

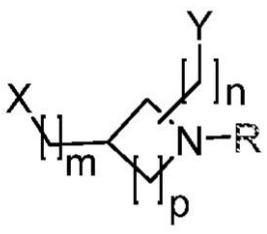


式において、Ｘ、Ｙ、Ｔ、Ｖ、Ｑ、Ｗ、ｍ、ｎ、ｓおよびＲは、上記で定義されたとおりである。

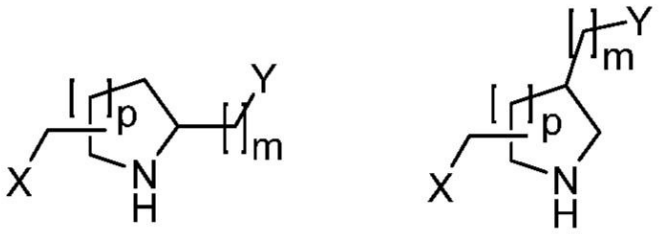
【００９２】

好ましくは、前記リンカーが－（ＣＨ$_2$）ｓ－であり、ここで、１～４個の－ＣＨ$_2$－がＯまたは１個の窒素原子を含む４～６員飽和環によって置き換えられる場合、本発明の結合体分子は、具体的に次の構造から選択され、

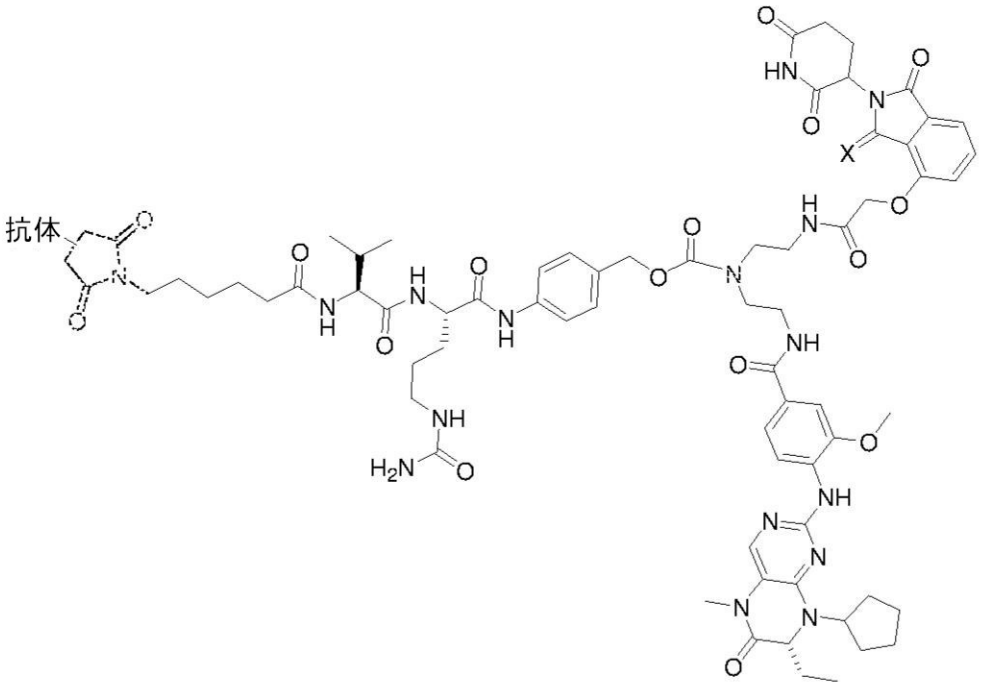
【化３６】



式において、Ｘ、Ｙ、ｐ、ｍ、ｎ、ｓおよびＲは、上記で定義されたとおりである。
好ましくは、本発明の結合体分子は、次の構造から選択され、
【化３７】

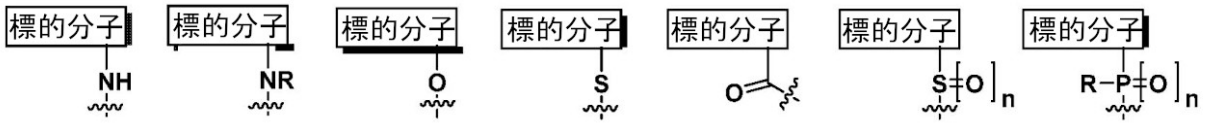


式において、ＸおよびＹは、上記で定義されたとおりであり、ｍは、１～２０の整数であり、ｐは、１～３の整数である。
【００９３】
好ましくは、前記リンカーが－（ＣＨ２）ｓ－であるか、または前記リンカーが－（ＣＨ２）ｓ－であり、ここで、１～４個の－ＣＨ２－がＯによって置き換えられる。好ましくは、本発明の結合体分子は、－Ｘ’－Ｌ３－結合体構造を介して、標的分子またはポリペプチド要素に結合して、次の式に示される標的プロテアーゼ分解プラットフォーム（ＴＥＤ）分子等の三機能の標的プロテアーゼ分解プラットフォーム（ＴＥＤ）分子を形成することができる。
【化３８】

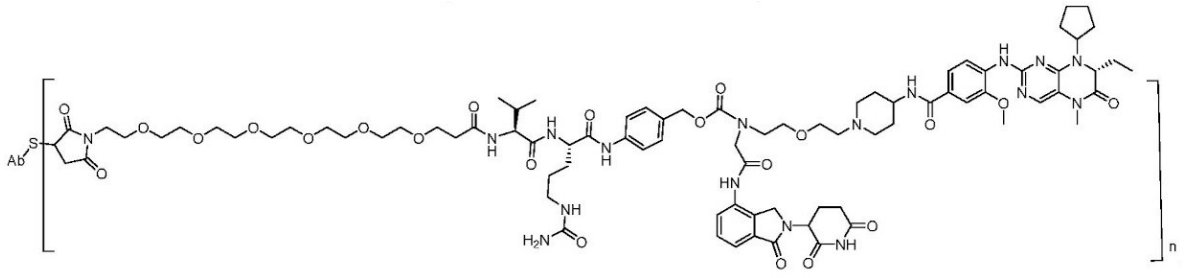


【００９４】
標的プロテアーゼ分解プラットフォーム（ＴＥＤ）分子
本発明の標的プロテアーゼ分解プラットフォーム（ＴＥＤ）分子の構造は、式Ｉａまたは式Ｉに示され、
式Ｉａ：標的分子－結合体－Ｅ３リガーゼリガンド
式Ｉ：Ａ－Ｌ１－Ｂ
式において、Ａ、Ｌ１およびＢの定義は、本発明の第１の態様に記載されたとおりである。
【００９５】

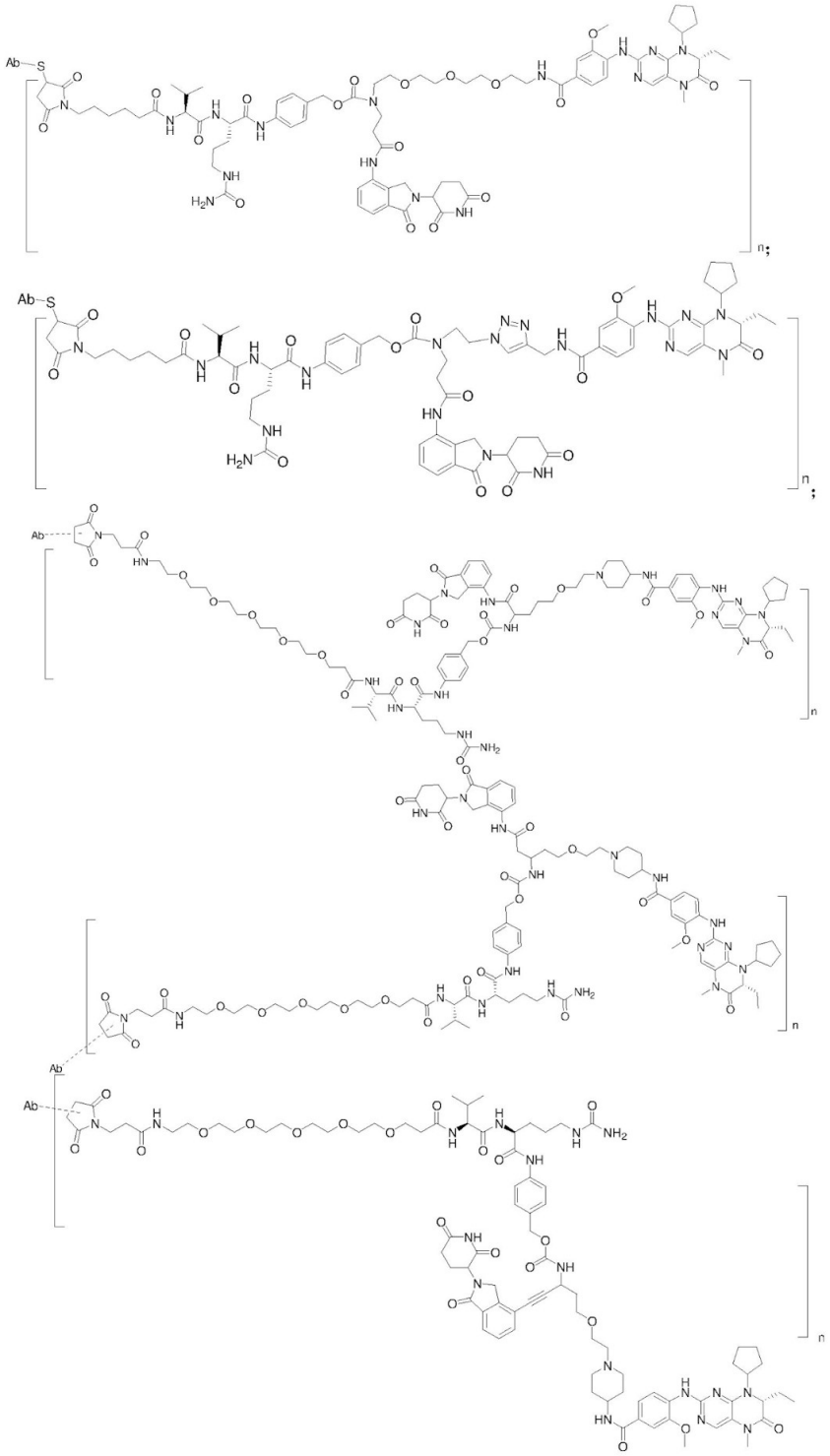
ネクタおよびカップリング方法
本発明の結合体Ｌ１は、標的分子とＥ３リガーゼリガンドとを結合するために使用される。
好ましくは、前記標的分子またはＥ３リガーゼリガンドは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－ＮＲ－、－（Ｃ＝Ｏ）－、－（Ｃ＝Ｏ）Ｏ－、－ＳＯ２－等等の基を介して結合することができる。
本発明の結合体は、－ＯＨ、－ＮＨＲ、－ＳＨ等の官能基等の、様々な他の官能基をさらに含むことができる。
典型的には、本発明の結合体Ｌ１は、以下の式ＩＩによって示されることができ、
式ＩＩ：－Ｘ－Ｌ２－Ｙ－
式において、Ｘ、Ｌ２およびＹの定義は、本発明の第１の態様に記載されたとおりである。
別の好ましい例において、ＸおよびＹは、それぞれ独立して、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＳＨ、－ＣＯＯＨおよび－ＳＯ２Ｈ等の一価基が一つの水素原子を失って形成された二価によって形成される二価基である。
【００９６】
具体的には、結合体と標的分子との結合方法は、次に示されるリンカーを介して結合することができ、
【化３９】



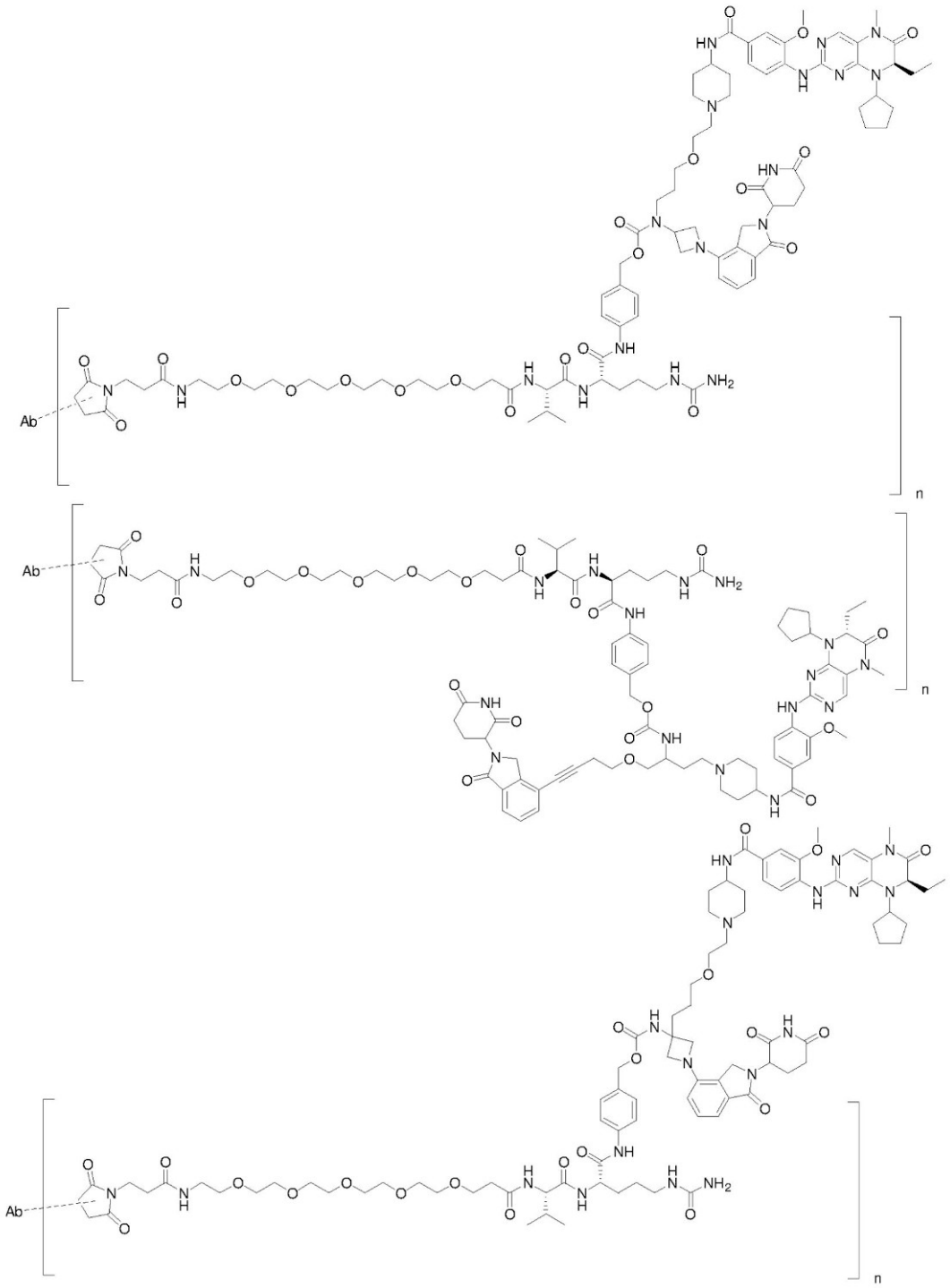
ここで、上記各式におけるＲは、上記で定義されたとおりであり、ｎは、１または２または３である。
【００９７】
ＡＣＴＥＤ
本発明において、標的分子が抗体である場合、本発明的コンジュゲートをＡＣＴＥＤまたはＡＣＴＥＤ分子またはＡＣＴＥＤ化合物と呼ばれることができる。
本発明において、例示的なＡＣＴＥＤ化合物（即ち、Ａｂに結合したＴＥＤ分子）の構造は、次のとおりであり、
【化４０】



【化４１】



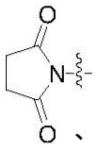
【化４２】



【００９８】

ここで、ｎ＝１～１５（好ましくは、ｎ＝１～８、より好ましくは、ｎ＝２～７）、Ａｂは、抗体を表し、---は、Ｎ末端またはＣ末端のアミノ酸、またはアミノ酸側鎖（例えば、ＬｙｓおよびＣｙｓからなる群から選択されるアミノ酸側鎖）、またはジスルフィド結合が還元および開放されることにより形成されるスルフヒドリル基を介して、Ａｂが式ＩＩＩに示されるＬ３（例えば、Ｌ３の

【化４３】



、

－ＮＨ－，－ＮＨＲまたは－ＮＨ２基）に結合されることを表す。

【００９９】

以下、本発明は、具体的実施例と併せてさらに説明される。これらの実施例は、本発明を説明するためにのみ使用され、本発明の範囲を限定するものではないことを理解されたい。以下の実施例において、具体的条件を示さない実験方法は、通常従来の条件または製造業者によって提案された条件に従う。特に明記されない限り、パーセンテージと部数とは、重量パーセンテージと重量部数とで計算される。

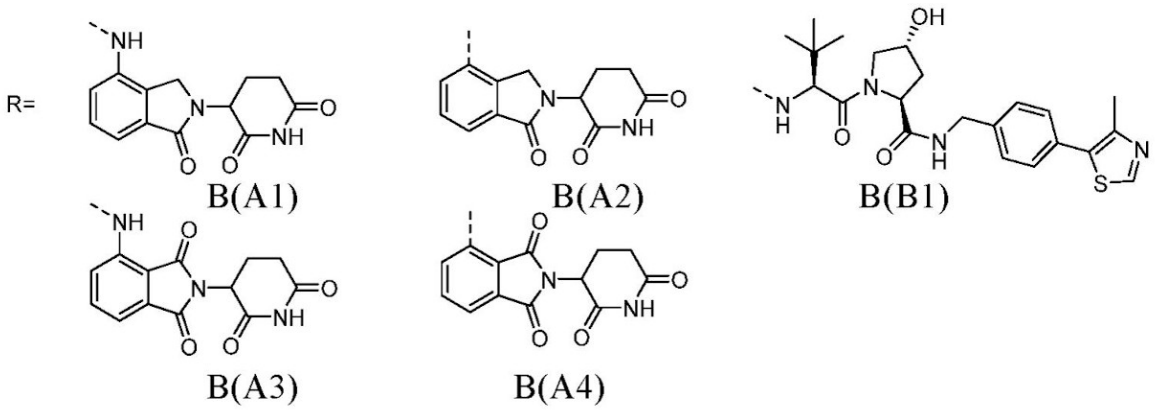
以下の実施例で使用される実験材料および試薬は、特に明記しない限り、商業チャネルから入手することができる。

【０１００】

実施例１：Ｌ１－Ｂ部分の合成

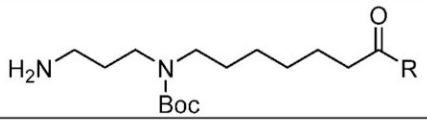
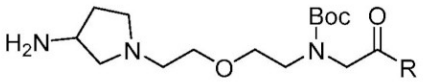
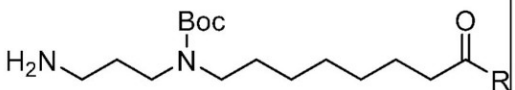
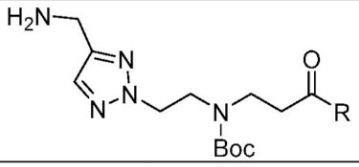
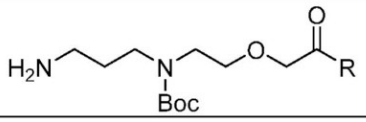
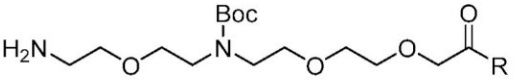
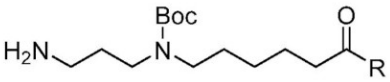
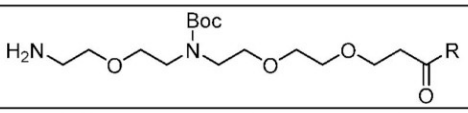
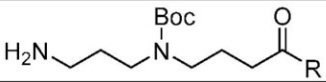
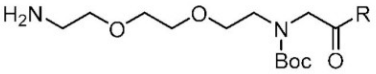
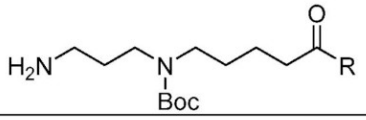
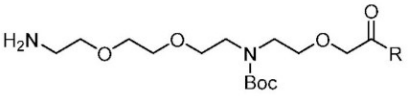
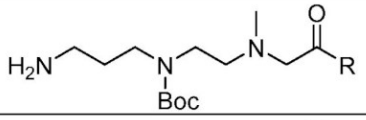
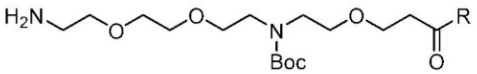
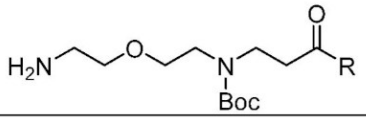
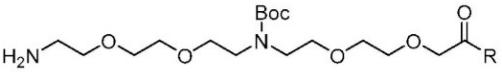
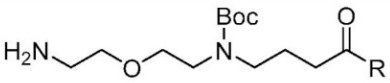
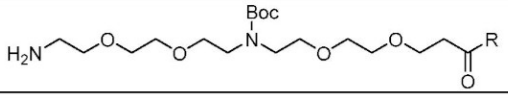
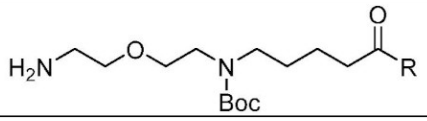
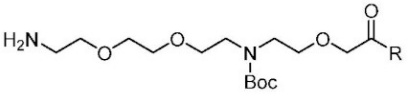
表Ａ１．ＴＥＤのコネクソン構造（即ち、ＮＨ２－Ｌ２－Ｙ－Ｂ構造）

【化４４】

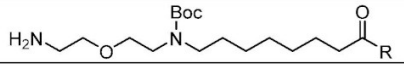
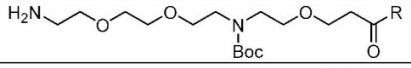
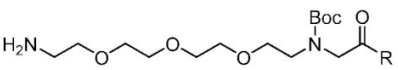
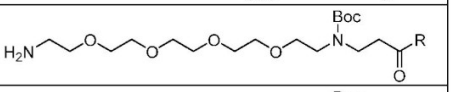
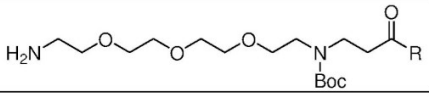
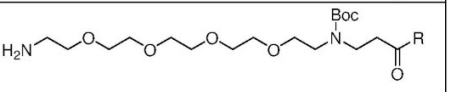
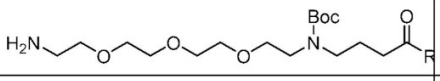
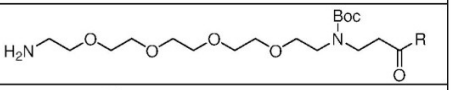
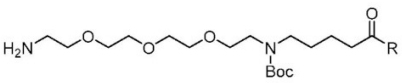
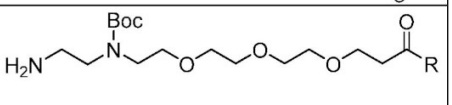
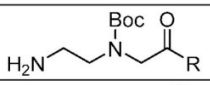
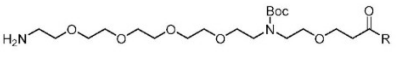
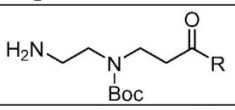
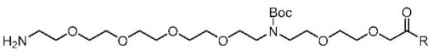
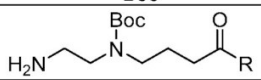
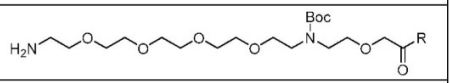
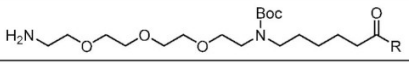
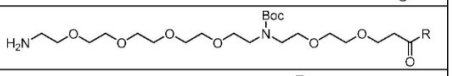
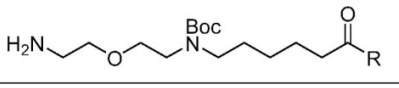
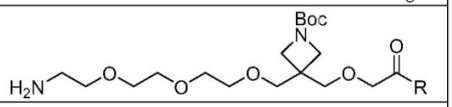
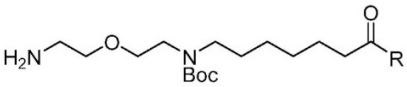
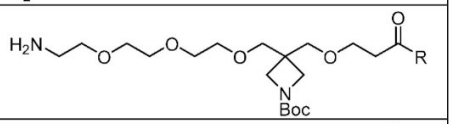
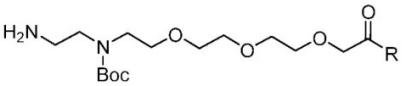
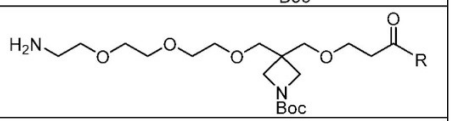
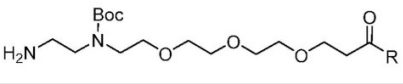
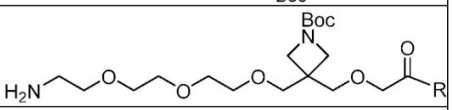
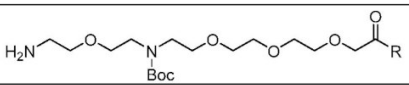
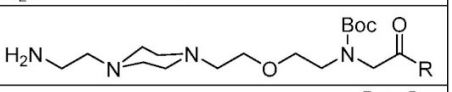
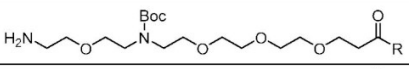
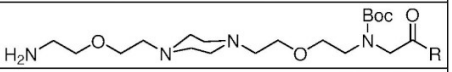
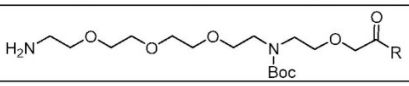
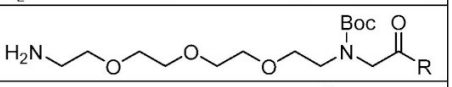
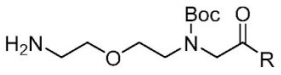
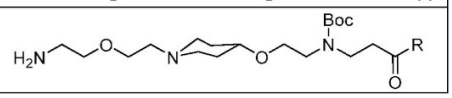


【０１０１】

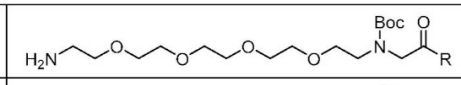
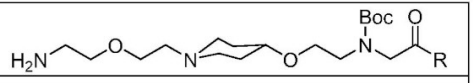
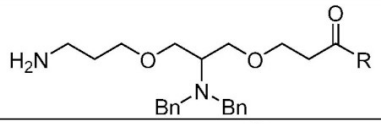
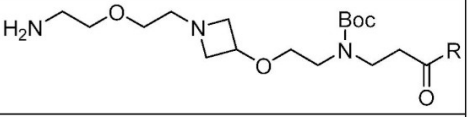
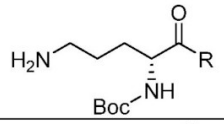
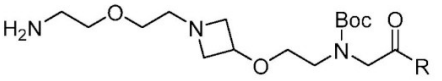
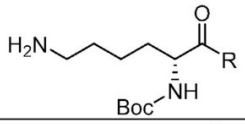
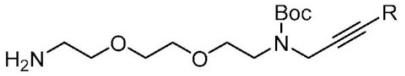
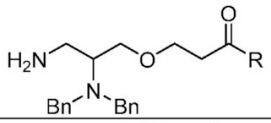
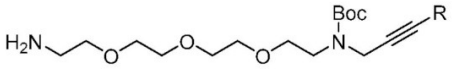
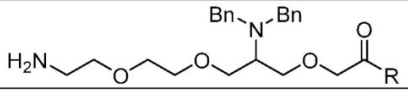
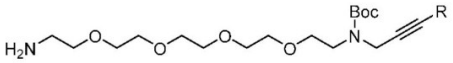
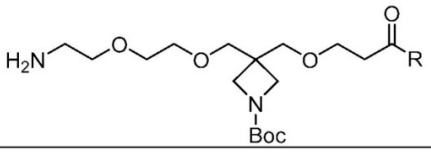
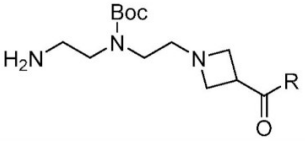
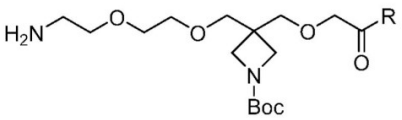
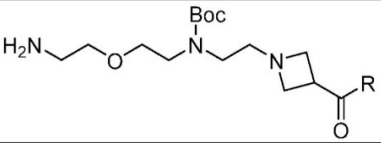
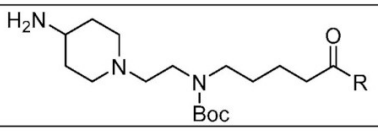
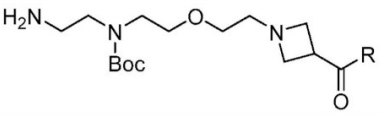
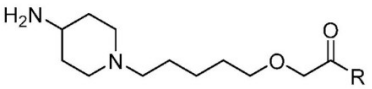
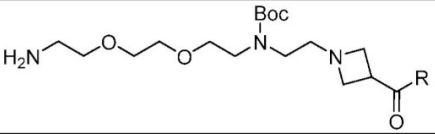
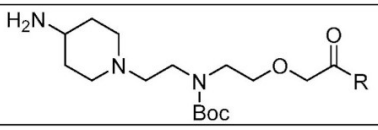
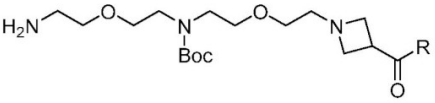
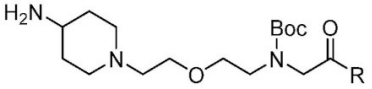
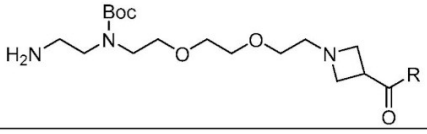
【表１－１】

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
L 1		L 44	
L 2		L 45	
L 3		L 46	
L 4		L 47	
L 5		L 48	
L 6		L 49	
L 7		L 50	
L 8		L 51	
L 9		L 52	
L 10		L 53	

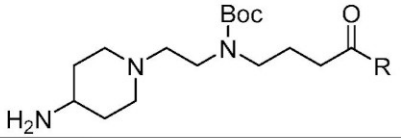
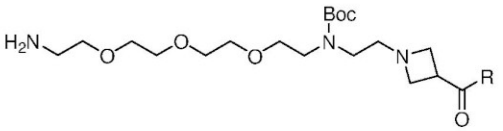
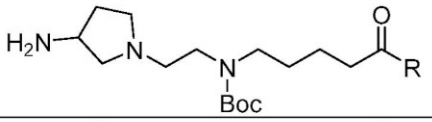
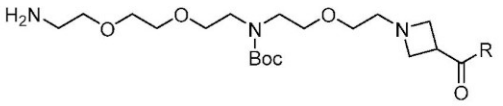
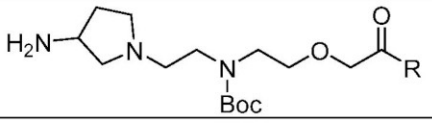
【表１－２】

L 11		L 54	
L 12		L 55	
L 13		L 56	
L 14		L 57	
L 15		L 58	
L 16		L 59	
L 17		L 60	
L 18		L 61	
L 19		L 62	
L 20		L 63	
L 22		L 64	
L 23		L 65	
L 24		L 66	
L 25		L 67	
L 26		L 68	
L 27		L 69	
L 28		L 70	

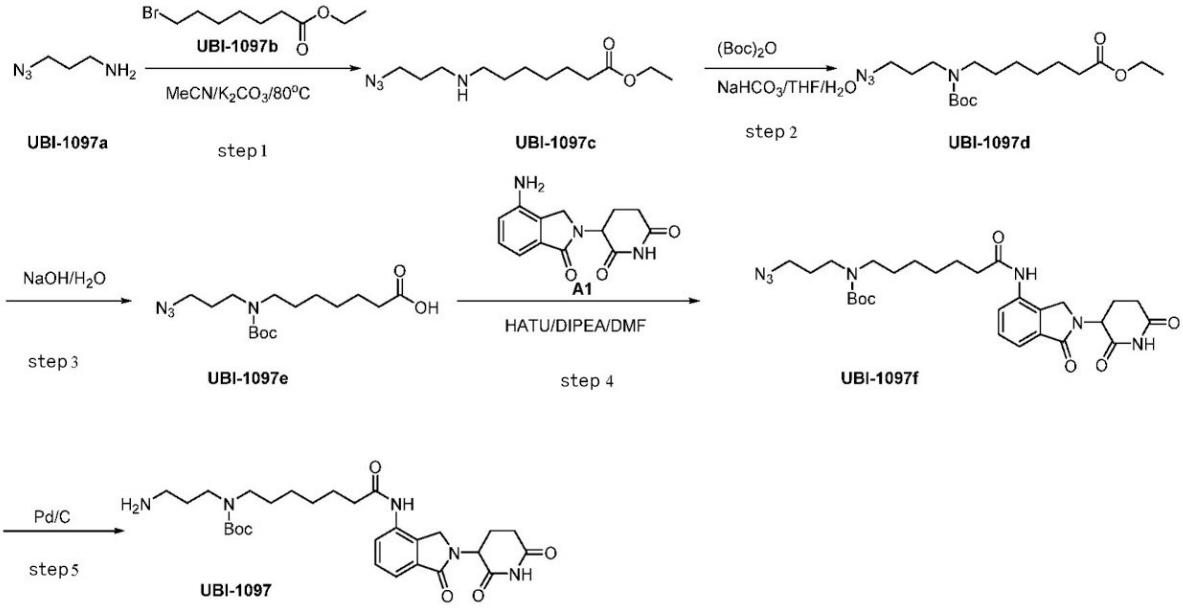
【表１－３】

L 29		L 71	
L 30		L 72	
L 31		L 73	
L 32		L 74	
L 33		L 75	
L 34		L 76	
L 35		L 77	
L 36		L 78	
L 37		L 79	
L 38		L 80	
L 39		L 81	
L 40		L 82	

【表１－４】

L 41		L 83	
L 42		L 84	
L 43			

【０１０２】
化合物リンカー（Ｌｉｎｋｅｒ）ｂ－リガンド（Ｌｉｇａｎｄ）Ｂ（Ａ）の合成法
化合物ＵＢＩ－１０９７（ＮＨ２－１１ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法：
【化４５】



【０１０３】
段階１：ＵＢＩ－１０９７ｃ
化合物ＵＢＩ－１０９７ａ（１．０ｇ、１０ｍｍｏｌ）、化合物ＵＢＩ－１０９７ｂ（２．３６ｇ、１０ｍｍｏｌ）およびＫ２ＣＯ３（２．７６ｇ、２０ｍｍｏｌ）をＣＨ３ＣＮ（１００ｍＬ）に溶解した後、室温下で１８時間反応させる。反応終了後、ろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０％～８０％、次にジクロロメタン／メタノール＝０％～１０％）によって分離して、無色透明油状の目的生成物ＵＢＩ－１０９７ｃ（４５０ｍｇ、収率１８％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．１２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．３７（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．７７（ｐ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６７－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．３０（ｍ，４Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．１，１．１Ｈｚ，３Ｈ）．
【０１０４】
段階２：ＵＢＩ－１０９７ｄ

化合物ＵＢＩ－１０９７ｃ（４５０ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（７６０ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ）およびＮａＨＣＯ３（２９５ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、室温下で２時間反応させる。反応終了後、水（１０ｍＬ）を加え、ジクロロメタン（１０ｍＬ＊３）で抽出し、有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、粗生成物ＵＢＩ－１０９７ｄ（４５０ｍｇ、収率７１．９％）を得、次の段階に直接使用する。

【０１０５】

段階３：ＵＢＩ－１０９７ｅ

化合物ＵＢＩ－１０９７ｄ（４５０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ（２００ｍｇ、５．０５ｍｍｏｌ）を、水（０．５ｍＬ）、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）およびＴＨＦ（３ｍＬ）に溶解し、室温下で１６時間反応させる。反応終了後、濃縮して粗生成物を得、水（２０ｍＬ）を加え、次にエーテル（１０ｍＬ＊３）で抽出する。水相を希塩酸（１Ｍ）でｐＨ＝５に酸性化し、次にジクロロメタン（１０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、化合物ＵＢＩ－１０９７ｅ（３７０ｍｇ、収率６４．４％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．３２（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２２－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．１０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．１８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．７０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５４－１．４２（ｍ，４Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．２５（ｍ，４Ｈ）．

【０１０６】

段階４：ＵＢＩ－１０９７ｆ

化合物ＵＢＩ－１０９７ｅ（３７０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（２９２ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（８５９ｍｇ、２．２６）をＤＭＦ（３ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）に溶解し、室温下で１６時間反応させる。反応液を逆相カラム（ＭｅＯＨ／Ｈ２Ｏ＝５％～９５％で４５分間、７０％収集）によって直接分離して、白色固体の標的化合物ＵＢＩ－１０９７ｆ（４２０ｍｇ、収量率６５．４％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．０２（ｓ，１Ｈ），９．７５（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝７．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４２（ｍ，２Ｈ），５．１５（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５１－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．０８（ｍ，４Ｈ），２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６１（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．０２（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．６１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｍ，１７Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５７０．２

【０１０７】

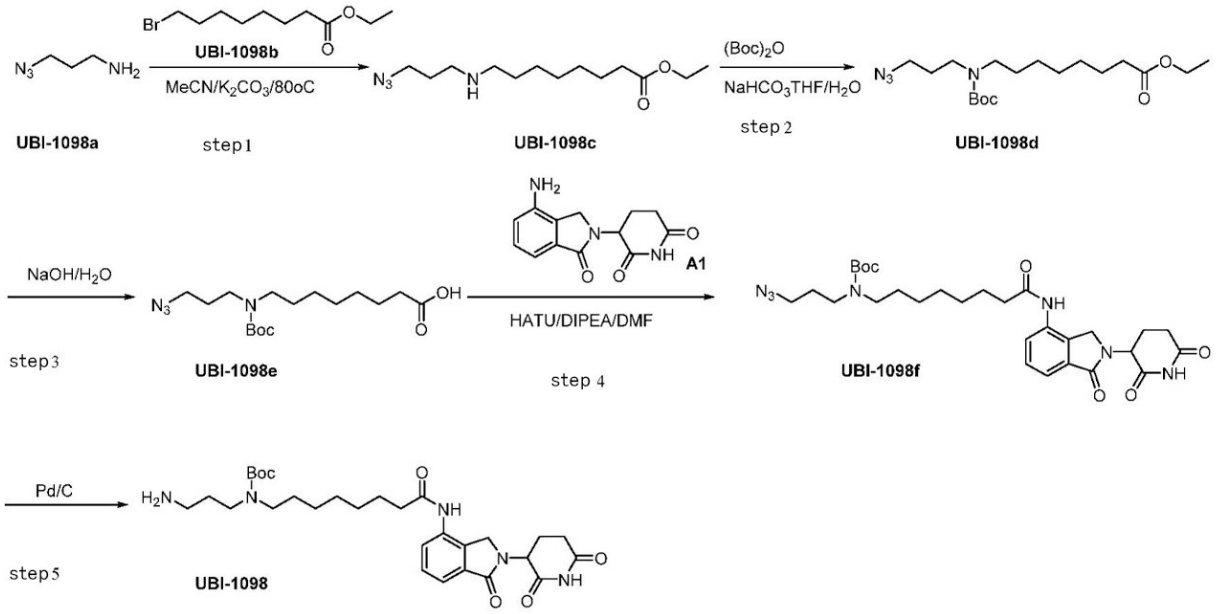
段階５：ＵＢＩ－１０９７

化合物ＵＢＩ－１０９７ｆ（４２０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（４２ｍｇ）をＭｅＯＨ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、水素ガス雰囲気中で２時間反応させる。反応終了後、ろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得、冷却した無水エーテル（１０ｍＬ＊３）で洗浄し、ろ過して、白色固体の標的化合物ＵＢＩ－１０９７（３４０ｍｇ、収率８５％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．８７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），５．１５（ｍ，１Ｈ），４．３７（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．１５（ｍ，３Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３７（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ），２．０３ｍ，１Ｈ），１．７６（ｑ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），１．６０（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｍ，１５Ｈ）．ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋＝５４３．３

【０１０８】

化合物ＵＢＩ－１０９８（ＮＨ２－１２ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化４６】



【０１０９】

段階１：ＵＢＩ－１０９８ｃ

化合物ＵＢＩ－１０９８ａ（１．０ｇ、１０ｍｍｏｌ）、ＢＵＩ－１０９８ｂ（２．５ｇ、１０ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（２．７６ｇ、２０ｍｍｏｌ）をCH_3CN（１００ｍＬ）に溶解し、８０℃下で１８時間反応させる。反応液をろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を得る。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０％～８０％、次にＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝０％～１０％）によって分離して、無色油状の標的化合物ＵＢＩ－１０９８ｃ（６００ｍｇ、収率２２％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．１２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．３６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．７７（ｐ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．６６－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．３３（ｍ，６Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１１０】

段階２：ＵＢＩ－１０９８ｄ

化合物ＵＢＩ－１０９８ｃ（４５０ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（９６０ｍｇ、４．４４ｍｍｏｌ）および$NaHCO_3$（３７３ｍｇ、４．４４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、室温下で２時間反応させる。反応終了後、水（１０ｍＬ）を加え、ジクロロメタン（１０ｍＬ＊３）で抽出し、有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、粗生成物ＵＢＩ－１０９８ｄ（６００ｍｇ）を得、次の段階に直接使用する。

【０１１１】

段階３：ＵＢＩ－１０９８ｅ

化合物ＵＢＩ－１０９８ｄ（６００ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ（２６０ｍｇ、６．４８ｍｍｏｌ）を、水（０．５ｍＬ）、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）およびＴＨＦ（３ｍＬ）に溶解し、室温下で１６時間反応させる。反応終了後、濃縮し、水（２０ｍＬ）を加え、次にエーテル（１０ｍＬ＊３）で抽出する。水相を希塩酸（１Ｍ）でｐＨ＝５に酸性化し、次にジクロロメタン（１０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、化合物ＵＢＩ－１０９８ｅ（７００ｍｇ、収率９２％）を得る。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．３１（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１４（ｍ，Ｊ＝２８．８，７．２Ｈｚ，４Ｈ），２．１８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈ

ｚ，２Ｈ），１．７１（ｐ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｓ，１３Ｈ），１．３１－１．１２（ｍ，６Ｈ）．

【０１１２】

段階４：ＵＢＩ－１０９８ｆ

化合物ＵＢＩ－１０９８ｅ（７００ｍｇ、２ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（５１８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（７６０ｍｇ、４）をＤＭＦ（３ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）に溶解し、室温下で１６時間反応させる。反応液を逆相カラム（ＭｅＯＨ／$Ｈ_2$Ｏ＝５％～９５％で４５分間、７０％収集）によって直接分離して、白色固体の標的化合物ＵＢＩ－１０９８ｆ（７２０ｍｇ、収率６２％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ１１．０２（ｓ，１Ｈ），９．７５（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝７．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４２（ｍ，２Ｈ），５．１５（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５１－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．０８（ｍ，４Ｈ），２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６１（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．０２（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．６１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｍ，１９Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５８４．２

【０１１３】

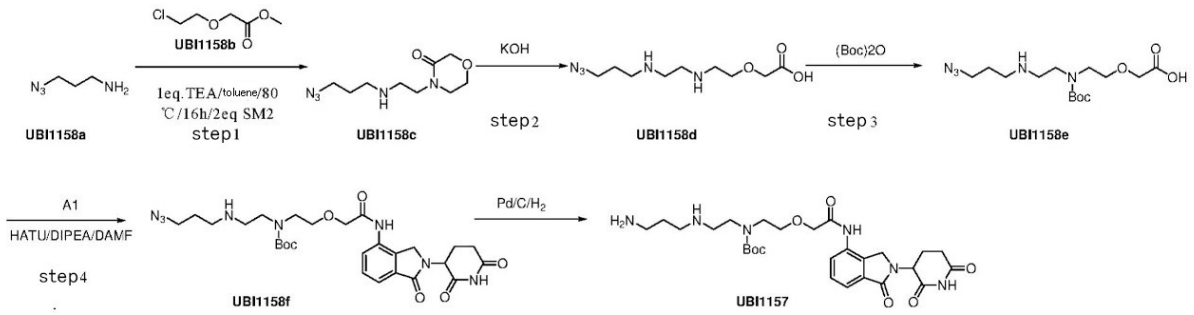
段階５：ＵＢＩ－１０９８

化合物ＵＢＩ－１０９８ｆ（７００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（７０ｍｇ）をＭｅＯＨ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、水素ガス雰囲気中で２時間反応させる。反応終了後、ろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得、冷却した無水エーテル（１０ｍＬ＊３）で洗浄し、ろ過して、白色固体の標的化合物ＵＢＩ－１０９８（４００ｍｇ、収率６０％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ９．８４（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝７．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．３９（ｍ，２Ｈ），５．１５（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ），３．３３（ｓ，２Ｈ），３．１７（ｑ，Ｊ＝５．４，４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｑ，Ｊ＝８．７，８．２Ｈｚ，３Ｈ），２．０８－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．７４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．６０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４８－１．３０（ｍ，１５Ｈ），１．２３（ｓ，２Ｈ）．

【０１１４】

化合物ＵＢＩ－１１５８（$ＮＨ_2$－９ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化４７】



【０１１５】

段階１：ＵＢＩ－１１５８ｃ

化合物ＵＢＩ－１１５８ａ（２ｇ、２０ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１１５８ｂ（３．６５ｇ、２４ｍｍｏｌ）をトリエチルアミン（２．０２ｇ、２０ｍｍｏｌ）およびトルエン（１００ｍＬ）に溶解し、８０℃下で１８時間反応させる。反応液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０％～１００％、次にＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝０％～１０％）によって分離して、無色油状の標的化合物ＵＢＩ－１１５８ｃ（１．４ｇ）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．１６

（ｓ，１Ｈ），４．０２（ｓ，１Ｈ），３．９５－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｄｄ，Ｊ＝６．０，４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｄｄ，Ｊ＝６．０，４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．５２－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３３（ｍ，４Ｈ），１．９３－１．７７（ｍ，２Ｈ）．

【０１１６】

段階２：ＵＢＩ－１１５８ｄ

化合物ＵＢＩ－１１５８ｃ（１．３ｇ、７．０６ｍｍｏｌ）およびＫＯＨ（１．１９ｇ、２１．２ｍｍｏｌ）を水（５ｍＬ）に溶解し、１００℃下で２時間還流する。反応液を冷却した後、次の段階に直接使用する。

【０１１７】

段階３：ＵＢＩ－１１５８ｅ

化合物ＵＢＩ－１１５８ｄ（１．３ｇ、５．４ｍｍｏｌ）の水溶液に二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２．３ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）およびジオキサン（３０ｍＬ）を加え、室温下で２時間反応させる。反応液を濃縮し、水（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ＊３）で抽出する。水相を濃縮して粗生成物を得、粗生成物をＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１０／１（３０ｍＬ）に溶解し、ろ過し、ろ液を濃縮して、標的化合物ＵＢＩ－１１５８ｅ（１．７ｇ）を得る。

【０１１８】

段階４：ＵＢＩ－１１５８ｆ

化合物ＵＢＩ－１１５８ｅ（６００ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（５１４ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．５１ｇ、３．９８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）に溶解し、室温下で１６時間反応させる。反応液を逆相カラム（ＭｅＯＨ／Ｈ２Ｏ＝５％～９５％で４５分間、６０％収集）によって直接分離して、白色固体の標的化合物ＵＢＩ－１１５８ｆ（５００ｍｇ）を得る。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５８７．３

【０１１９】

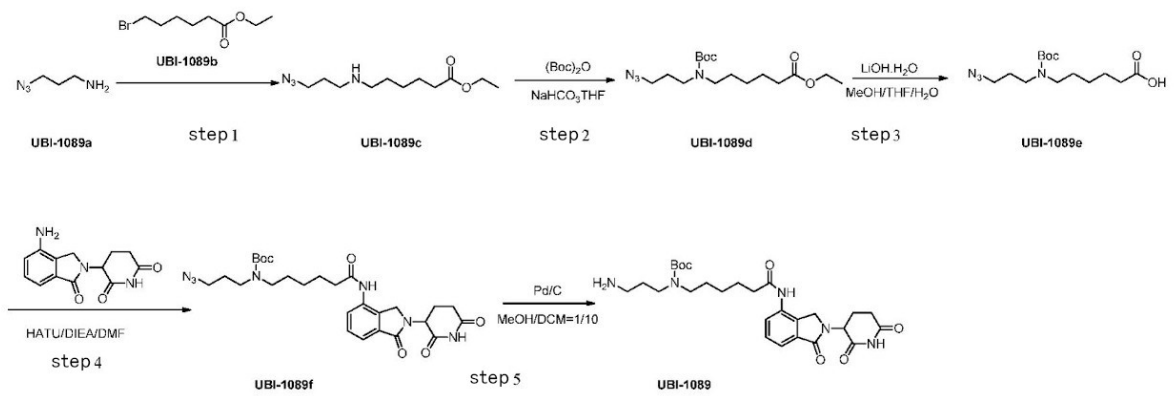
段階５：ＵＢＩ－１１５８

化合物ＵＢＩ－１１５７ｆ（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（２０ｍｇ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、水素ガス雰囲気下で１６時間反応させる。反応終了後、ろ過し、ろ液を濃縮して、得到標的化合物粗生成物次の段階に直接使用する。ＬＣ－ＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋＝５６１．３

【０１２０】

化合物ＵＢＩ－１０８９（ＮＨ２－１１ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化４８】



【０１２１】

段階１：ＵＢＩ－１０８９ｃ

化合物ＵＢＩ－１０９７ａ（２．０ｇ、２０ｍｍｏｌ）、ＵＢＩ－１０９７ｂ（３．５７ｇ、１６ｍｍｏｌ）およびＫ２ＣＯ３（５．５２ｇ、４０ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（

１５ｍＬ）に溶解し、次に室温下で１８時間反応させる。反応液をろ過した後、濃縮して粗生成物を得る。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝＝５０％～１００％で２０分間、メタノール／ジクロロメタン＝０％～１０％で２０分間）に通して、淡黄色油状の生成物ＵＢＩ－１０８９ｃ（４６０ｍｇ、収率９．５％）を得る。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．１３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．３８（ｄｄ，Ｊ＝７．６，５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．７３（ｔｄ，Ｊ＝７．０，３．１Ｈｚ，２Ｈ），２．６４（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８８－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｐ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．５３（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｄｔ，Ｊ＝１０．２，６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１２２】

段階２：ＵＢＩ－１０８９ｄ

化合物ＵＢＩ－１０９７ｃ（４６０ｍｇ、２ｍｍｏｌ）、（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（４６０ｍｇ、２ｍｍｏｌ）およびＮａＨＣＯ$_3$（３２０ｍｇ、４ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解し、次に室温下で２時間反応させる。反応液に水（１０ｍＬ）を加え、ジクロロメタン（１０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥した後、濃縮して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１０８９ｄ（７７０ｍｇ、収率１００％）を得、次の段階の反応に直接使用する。

【０１２３】

段階３：ＵＢＩ－１０８９ｅ

化合物ＵＢＩ－１０８９ｄ（７７０ｍｇ、２ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ（１４０ｍｇ、３ｍｍｏｌ）を、水（３ｍＬ）、メタノール（３ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（６ｍＬ）に溶解し、次に室温下で１８時間反応させる。反応液を濃縮した後、酢酸エチル（１０ｍＬ＊３）で抽出し、水相をＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ＝５に酸性化する。次に酢酸エチル（１０ｍＬ＊３）で抽出し、有機相を合併した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１０８９ｅ（４５０ｍｇ、収率６３．６％）を得る。

【０１２４】

段階４：ＵＢＩ－１０８９ｆ

化合物ＵＢＩ－１０８９ｅ（４５０ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（３７１ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．０９ｇ、２．８７）をＤＭＦ（３ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）に溶解し、室温下で１８時間反応させる。水（１０ｍＬ）を加えてクエンチした後、酢酸エチル（８ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して、粗生成物を得る。当該粗生成物を逆相カラム（メタノール／水＝５％～９５％、７０％収集）によって精製して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１０８９ｆ（２９０ｍｇ、収率３６．５％）を得る。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．０２（ｓ，１Ｈ），９．７６（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），５．１４（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．１１（ｍ，６Ｈ），２．９９－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．５１（ｍ，４Ｈ），２．３５（ｑ，Ｊ＝５．７，４．０Ｈｚ，３Ｈ），１．８０－１．５６（ｍ，４Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．２８（ｍ，２Ｈ）．

【０１２５】

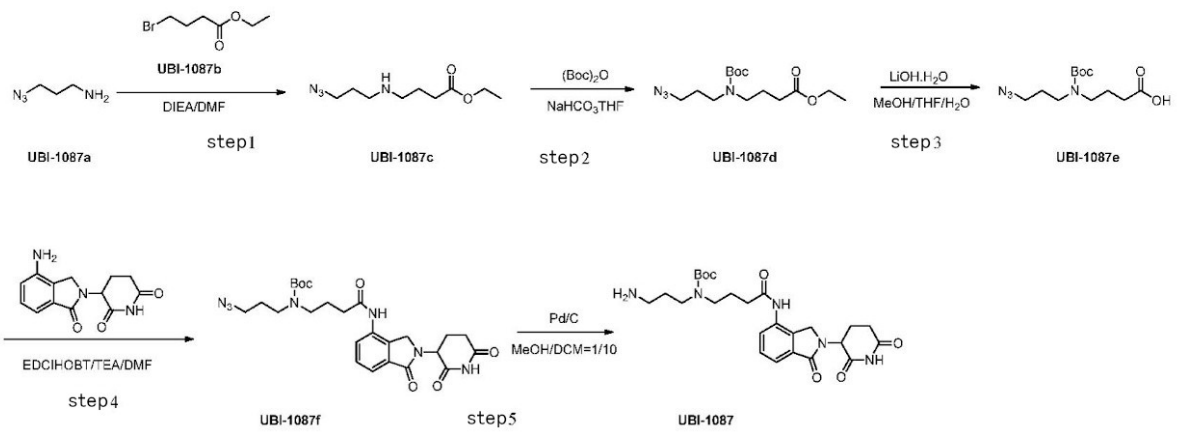
段階５：ＵＢＩ－１０８９

水素ガス雰囲気下で、化合物ＵＢＩ－１０８９ｆ（２９０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（２９ｍｇ）をメタノール（１ｍＬ）およびジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、反応液を室温下で１時間反応させる。当該反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮した後、逆相カラム（メタノール／水＝５％～９５％、１５％収集）によって精製して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１０８９（１８０ｍｇ、収率６５％）を得る。

【０１２６】

化合物ＵＢＩ－１０８７（ＮＨ２－８ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化４９】



【０１２７】

段階１：ＵＢＩ－１０８７ｃ

化合物ＵＢＩ－１０８７ａ（１．５ｇ、１５ｍｍｏｌ）、ＵＢＩ－１０８７ｂ（１．４６ｇ、８ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（５．８１ｇ、４５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１５ｍＬ）に溶解し、室温下で１８時間反応させる。反応液に水（１５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１５ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を濃縮して粗生成物を得る。当該粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝５０％～８０％で２０分間、メタノール／ジクロロメタン＝０％～１０％で２０分間）に通して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１０８７ｃ（４８０ｍｇ、収率１５％）を得る。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．２６－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．２５（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｄｔｄ，Ｊ＝２２．１，７．０，１．２Ｈｚ，４Ｈ），２．３６（ｔｔ，Ｊ＝７．３，１．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８６－１．６７（ｍ，４Ｈ），１．５１（ｓ，１Ｈ），１．４０－１．１６（ｍ，３Ｈ）．

【０１２８】

段階２：ＵＢＩ－１０８７ｄ

化合物ＵＢＩ－１０８７ｃ（４８０ｍｇ、２ｍｍｏｌ）、（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（５４０ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）およびＮａＨＣＯ$_3$（３８０ｍｇ、４ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）に溶解し、室温下で２時間反応させる。反応液に水（１０ｍＬ）を加えた後、酢酸エチル（１０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１０８７ｄ（６００ｍｇ、収率８５％）を得、当該粗生成物を次の段階の反応に直接使用する。

【０１２９】

段階３：ＵＢＩ－１０８７ｅ

化合物ＵＢＩ－１０８７ｄ（６００ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）、ＬｉＯＨ．水（８８ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を水（２ｍＬ）、メタノール（２ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（６ｍＬ）に溶解し、室温下で１８時間反応させる。当該反応液を濃縮した後、酢酸エチル（１０ｍＬ＊３）で抽出し、水相をＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ＝５に酸性化し、酢酸エチル（１０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次に濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１０８７ｅ（４８０ｍｇ、収率７７％）を得る。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．０３（ｓ，１Ｈ），３．６８－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．０９（ｍ，４Ｈ），２．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７５－１．６２（ｍ，４Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．

【０１３０】

段階４：ＵＢＩ－１０８７ｆ

化合物ＵＢＩ－１０８７ｅ（４２０ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（３８０ｍｇ

、１．４７ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（５６４ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（５９５ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（４４５ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１２ｍＬ）に溶解し、室温下で１８時間反応させる。反応液に水（１０ｍＬ）を加えてクエンチした後、酢酸エチル（１５ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、逆相カラムによって精製して、黄色固体生成物ＵＢＩ－１０８７ｆ（２８０ｍｇ、収率３６％）を得る。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．０６（ｓ，１Ｈ），１１．０２（ｓ，１Ｈ），９．８１（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．２８（ｍ，２Ｈ），５．１５（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．２１（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．６，１３．５，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｄ，Ｊ＝１８．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３８－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．０６－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．５９（ｍ，８Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，９Ｈ）．

【０１３１】

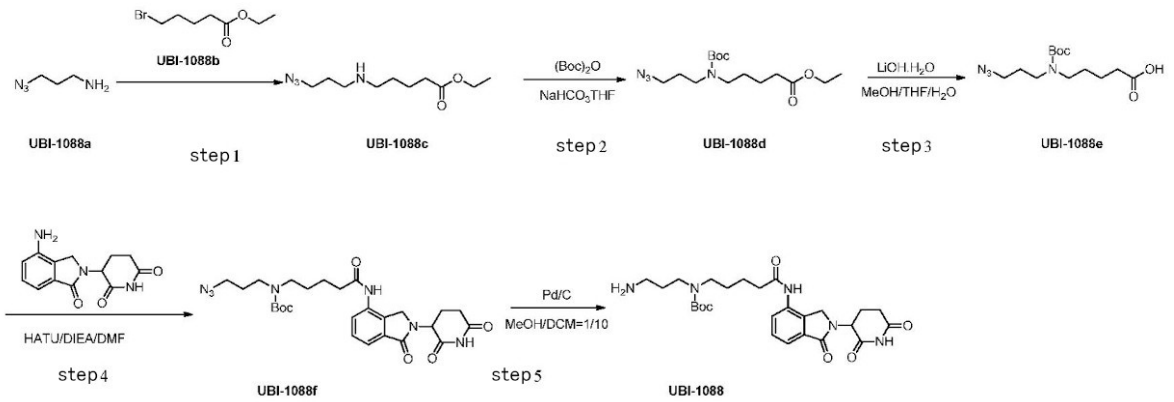
段階５：ＵＢＩ－１０８７

水素ガス雰囲気下で、化合物ＵＢＩ－１０８７ｆ（２８０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（２８ｍｇ）をメタノール（１ｍＬ）およびジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、室温下で１時間反応させる。反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮した後、逆相カラム（メタノール／水＝５％～９５％、２０％収集）によって精製して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１０８７（８０ｍｇ、収率３０％）を得る。

【０１３２】

化合物ＵＢＩ－１０８８（ＮＨ$_2$－９ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化５０】



【０１３３】

段階１：ＵＢＩ－１０８８ｃ

化合物ＵＢＩ－１１８８ａ（２ｇ、２０ｍｍｏｌ）、ＵＢＩ－１１８８ｂ（３．３４ｇ、１６ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（５．５２ｇ、４０ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１５ｍＬ）に溶解し、当該反応物を室温下で１８時間反応させる。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝５０％～１００％で２０分間、メタノール／ジクロロメタン＝０％～１０％で３０分間）に通して、淡黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１８８ｃ（７００ｍｇ、収率１５％）を得る。

【０１３４】

段階２：ＵＢＩ－１０８８ｄ

化合物ＵＢＩ－１０８８ｃ（７００ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）、（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（７４０ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）およびＮａＨＣＯ$_3$（５２０ｍｇ、６．２ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）に溶解し、室温下で２時間反応させる。反応液に水（１０ｍＬ）を加えた後、酢酸エチル（１０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１０８８ｄ（１ｇ、収率１００

％）を得、当該粗生成物を次の段階の反応に直接使用する。

【０１３５】

段階３：ＵＢＩ－１０８８ｅ

化合物ＵＢＩ－１０８８ｄ（１ｇ、３ｍｍｏｌ）、ＬｉＯＨ．水（１９０ｍｇ、５ｍｍｏｌ）を水（２ｍＬ）、メタノール（２ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（６ｍＬ）に溶解し、室温下で一晩反応させる。反応液を濃縮した後、酢酸エチル（１０ｍＬ＊３）で抽出し、水相をＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ＝５に酸性化し、再び酢酸エチル（１０ｍＬ＊３）で抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１０８８ｅ（６００ｍｇ、収量率６６％）を得る。

【０１３６】

段階４：ＵＢＩ－１０８８ｆ

化合物ＵＢＩ－１０８８ｅ（６４０ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（４９７ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．６２ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（８ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ）に溶解し、反応物を室温下で１８時間反応させる。反応液を逆相カラム（メタノール／水＝５％～９５％、７０％収集）によって精製して、淡黄色油状の生成物ＵＢＩ－１０８８ｆ（３８０ｍｇ、収率３３％）を得る。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．０２（ｓ，１Ｈ），９．７７（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝７．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．４３（ｍ，２Ｈ），５．１５（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．２６（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．０６（ｍ，６Ｈ），３．００－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．３８（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１０－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．５４（ｍ，４Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．

【０１３７】

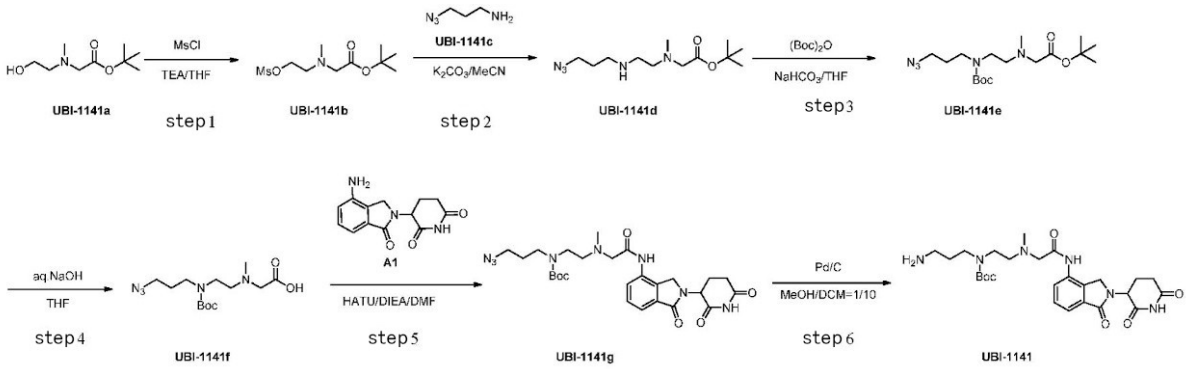
段階５：ＵＢＩ－１０８８

水素ガス雰囲気下で、化合物ＵＢＩ－１１８８ｆ（３９０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（３９ｍｇ）をメタノール（１ｍＬ）およびジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、室温下で１時間反応させる。反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１０８８（３５０ｍｇ、収率９５％）を得、当該粗生成物を次の段階の反応に直接使用する。

【０１３８】

化合物ＵＢＩ－１１４１（ＮＨ$_2$－９ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化５１】



【０１３９】

段階１：ＵＢＩ－１１４１ｂ

化合物ＵＢＩ－１１４１ａ（２．０ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２５ｍＬ）に溶解した後、ＴＥＡ（１．６ｇ、１５．９ｍｍｏｌ）を加え、次に０℃条件下でＭｓＣｌ（１．５ｇ、１２．７ｍｍｏｌ）を加える。室温下で１８時間反応させる。反応液に水（３０ｍＬ）を加えてクエンチした後、酢酸エチル（２０ｍＬ＊３）で抽出する。

有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１４１ｂ（２．５ｇ、収率８９％）を得る。当該粗生成物を次の段階の反応に直接使用する。

【０１４０】

段階２：ＵＢＩ－１１４１ｄ

化合物ＵＢＩ－１１４１ｃ（１．３ｇ、１３ｍｍｏｌ）、ＵＢＩ－１１４１ｂ（２．７８ｇ、１０ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（２．５９ｇ、２６ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１５ｍＬ）に溶解し、室温下で１８時間反応させる。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝５０％～１００％で２０分間、メタノール／ジクロロメタン＝０％～１０％で３０分間）に通して、淡黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１４１ｄ（４５０ｍｇ、収率１６％）を得る。

【０１４１】

段階３：ＵＢＩ－１１４１ｅ

化合物ＵＢＩ－１１４１ｄ（４５０ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）、$(Boc)_2O$（５４３ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）および$NaHCO_3$（２７９ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）に溶解し、室温下で２時間反応させる。反応液に水（１０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（１０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して、淡黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１４１ｅ（５５０ｍｇ、収率８９％）を得る。当該粗生成物を次の段階の反応に直接使用する。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．３０（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，６Ｈ），３．１９（ｓ，２Ｈ），２．６６（ｓ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），１．８１（ｐ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１８Ｈ）．

【０１４２】

段階４：ＵＢＩ－１１４１ｆ

化合物ＵＢＩ－１１４１ｅ（５５０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を５０％ａｑ．ＮａＯＨ（１０ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解し、室温下で１８時間反応させる。反応液を濃縮した後、酢酸エチル（１０ｍＬ）で１回洗浄し、水相をＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ＝５に酸性化し、再び酢酸エチル（１０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して、淡黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１４１ｆ（４００ｍｇ、収率８６％）を得る。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．３９－３．１４（ｍ，８Ｈ），２．８３（ｓ，２Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）．

【０１４３】

段階５：ＵＢＩ－１１４１ｇ

化合物ＵＢＩ－１１４１ｆ（２００ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（１４８ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４８３ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（８ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ）に溶解し、室温下で１６時間反応させる。反応液を逆相カラム（メタノール／水＝５％～９５％、７０％収集）によって精製して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１４１ｇ（３０ｍｇ、収率９％）を得る。

【０１４４】

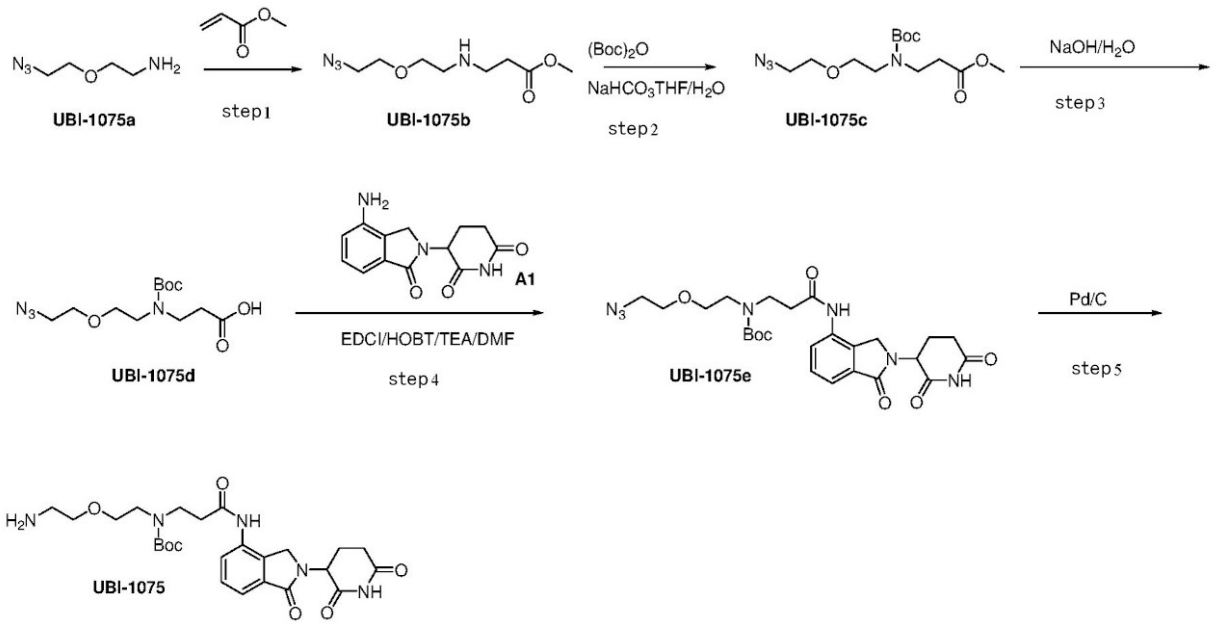
段階６：ＵＢＩ－１１４１

水素ガス雰囲気下で、化合物ＵＢＩ－１１４１ｇ（５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（５ｍｇ）をメタノール（１ｍＬ）およびジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、反応物を室温下で１時間反応させる。反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物ＵＢＩ－１１４１（５０ｍｇ、収率１００％）を得、当該粗生成物を次の段階の反応に直接使用する。

【０１４５】

化合物ＵＢＩ－１０７５（NH_2－９ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化５２】



【０１４６】

段階１：ＵＢＩ－１０７５ｂ

化合物ＵＢＩ－１０７５ａ（１．０ｇ、７．６９ｍｍｏｌ）およびアクリル酸メチル（９８４ｍｇ、７．６９ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２０ｍＬ）に溶解し、８０℃下で１８時間反応させ、反応終了後、反応液を５ｍＬの水に注ぎ、酢酸エチル（５ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、得られた粗生成物をクロマトグラフィーシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって分離して、無色油状の化合物（６６０ｍｇ、収率４０％）を得る。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ６－ＤＭＳＯ）δ３．６７－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５７（ｍ，５Ｈ），３．４８－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．７７－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．４０（ｍ，２Ｈ）．

【０１４７】

段階２：ＵＢＩ－１０７５ｃ

化合物ＵＢＩ－１０７５ｂ（６６０ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（９７５ｍｇ、４．５８ｍｍｏｌ）および重炭酸ナトリウム（７７１ｍｇ、９．１８ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に加え、室温下で２時間反応させ、反応終了後、１０ｍＬの水に注ぎ、ジクロロメタン（５ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、化合物ＵＢＩ－１０７５ｃ（４９０ｍｇ、収率６４％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ６－ＤＭＳＯ）δ３．６０－３．５６（ｍ，５Ｈ），３．５１－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．３８（ｍ，４Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．３８（ｓ，４Ｈ）．

【０１４８】

段階３：ＵＢＩ－１０７５ｄ

化合物ＵＢＩ－１０７５ｃ（３１６ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）および水酸化ナトリウム（２００ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を水／メタノール／テトラヒドロフラン（０．５ｍＬ／３ｍＬ／３ｍＬ）系に加え、室温下で１６時間反応させ、反応終了後、濃縮して有機溶媒を除去し、水相を塩酸（１Ｍ）でｐＨ＝５に酸性化する。次にジクロロメタン（１０ｍＬ＊３）で抽出し、合併された有機相を無水Na_2SO_4で乾燥し、濃縮して、目的の化合物ＵＢＩ－１０７５ｄ（１７０ｍｇ、収率５６．３％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ

，ｄ６－ＤＭＳＯ）δ１２．１６（ｓ，１Ｈ），３．６０－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．４６（ｄｔ，Ｊ＝１１．１，５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．４７－３．３８（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．４０（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．

【０１４９】

段階４：ＵＢＩ－１０７５ｅ

化合物ＵＢＩ－１０７５ｄ（２６８ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（２３０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３３７ｍｇ、０．９７）およびＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）に加え、室温下で１６時間反応させ、反応終了後、濃縮して有機溶媒を除去し、粗生成物を逆相クロマトグラフィーシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／Ｈ２Ｏ＝５％～９５％で４５分間、６０％収集）によって分離して、無色油状の化合物ＵＢＩ－１０７５ｅ（３５０ｍｇ、収率７２．７％）を得る。

【０１５０】

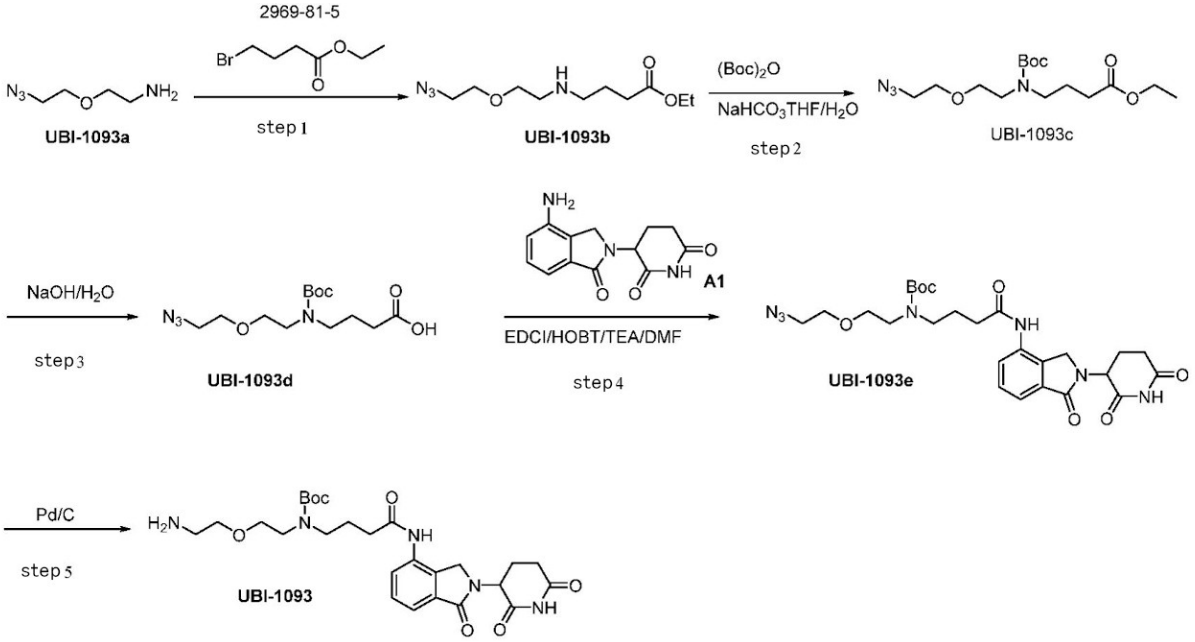
段階５：ＵＢＩ－１０７５

化合物ＵＢＩ－１０７５ｅ（２００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム炭素（４２ｍｇ）をメタノール／ジクロロメタン（１ｍＬ／１０ｍＬ）の混合溶媒に加え、水素ガス雰囲気下で、室温下で２時間反応させる。ろ過した後、ろ液を濃縮して、粗生成物を得、冷エーテル（１０ｍＬ＊３）で洗浄し、乾燥して、無色油状物の標的化合物ＵＢＩ－１０７５（１６９ｍｇ、収率８８．９％）を得る。

【０１５１】

化合物ＵＢＩ－１０９３（ＮＨ２－１０ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化５３】



【０１５２】

段階１：ＵＢＩ－１０９３ｂ

化合物ＵＢＩ－１０９３ａ（９７０ｍｇ、７．４６ｍｍｏｌ）、４－ブロモ酪酸エチル（１．４５ｇ、７．４６ｍｍｏｌ）およびＫ２ＣＯ３（２．０６ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２０ｍＬ）に溶解し、８０℃下で１８時間反応させ、反応終了後、ろ過し、ろ液を減圧下で回転蒸発により濃縮して、クロマトグラフィーシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって分離して、無色油状の化合物ＵＢＩ－１０９３ｂ（７１０ｍｇ、収率２２％）を得る。

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ６－ＤＭＳＯ）δ４．０９－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．５２－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３７

（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．３５（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．８，１０．９，７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．１９－１．１６（ｍ，３Ｈ）．

【０１５３】

段階２：ＵＢＩ－１０９３ｃ

化合物ＵＢＩ－１０９３ｂ（３５０ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４６９ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）および重炭酸ナトリウム（３６０ｍｇ、４．２９ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に順序に加え、室温下で２時間反応させる。反応終了後、１０ｍＬの水を注ぎ、ジクロロメタン（５ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、無色油状の化合物ＵＢＩ－１０９３ｃ（３２０ｍｇ、収率７１％）を得る。

【０１５４】

段階３：ＵＢＩ－１０９３ｄ

化合物ＵＢＩ－１０９３ｃ（３００ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、水酸化ナトリウム（６９．６ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）を水／メタノール／テトラヒドロフラン（０．５ｍＬ／３ｍＬ／３ｍＬ）系に順序に加え、室温下で１６時間反応させ、反応終了後、濃縮して有機溶媒を除去し、水相を塩酸（１Ｍ）でｐＨ＝５に酸性化する。次にジクロロメタン（１０ｍｌ＊３）で抽出し、合併された有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濃縮して、目的の無色油状の化合物ＵＢＩ－１０９３ｄ（２５０ｍｇ、収率９１％）を得る。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ６－ＤＭＳＯ）δ１２．０３（ｓ，１Ｈ），３．６７－３．５１（ｍ，４Ｈ），３．５１－３．３０（ｍ，４Ｈ），３．２４（ｄｔ，Ｊ＝１２．６，６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７３－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．

【０１５５】

段階４：ＵＢＩ－１０９３ｅ

化合物ＵＢＩ－１０９３ｄ（２５４ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（２３０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３３７ｍｇ、０．９７）およびＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）に加え、室温下で１６時間反応させる。反応終了後、濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１％～１０％）によって分離して、無色油状の化合物ＵＢＩ－１０９３ｅ（２２０ｍｇ、収率４９％）を得る。

【０１５６】

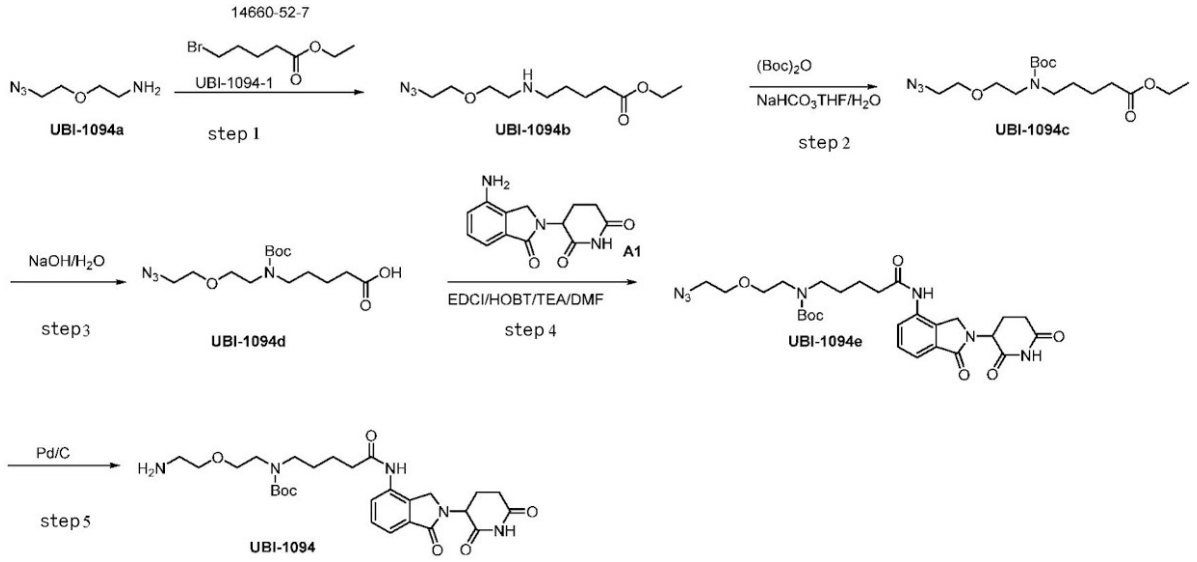
段階４：ＵＢＩ－１０９３

化合物ＵＢＩ－１０９３ｅ（２００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム炭素（２０ｍｇ）をメタノール／ジクロロメタン（１ｍＬ／１０ｍＬ）の混合溶媒に加え、水素ガス雰囲気下で、室温下で２時間反応させ、ろ過した後、ろ液を濃縮して、粗生成物を得、冷エーテル（１０ｍＬ＊３）で洗浄し、乾燥して、無色油状の化合物ＵＢＩ－１０９３（１７０ｍｇ、収率８９．４％）を得る。

【０１５７】

化合物の合成法ＵＢＩ－１０９４（NH_2－１１ｂ－Ｂ（Ａ１））

【化５４】



【０１５８】

段階１：ＵＢＩ－１０９４ｂ

化合物ＵＢＩ－１０９４ａ（１．０ｇ、７．６９ｍｍｏｌ）、ＵＢＩ－１０９４－１（１．６ｇ、７．６９ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２．０２ｇ、２０ｍｍｏｌ）を無水トルエン（１０ｍＬ）に加え、８０℃下で１８時間反応させる。反応終了後、反応液を濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって分離して、無色油状の化合物ＵＢＩ－１０９４ｂ（７４０ｍｇ、収率３７％）を得る。

【０１５９】

段階２：ＵＢＩ－１０９４ｃ

化合物ＵＢＩ－１０９４ｂ（３５０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４４１ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ）および重炭酸ナトリウム（３６０ｍｇ、４．２９ｍｍｏｌ）をジオキサン（２０ｍＬ）に順序に加え、室温下で２時間反応させ、反応終了後、反応液を１０ｍＬの水に注ぎ、酢酸エチル（１０ｍＬ＊３）で抽出し、有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、無色油状の化合物ＵＢＩ－１０９４ｃ（３９０ｍｇ、収率８７％）を得る。

【０１６０】

段階３：ＵＢＩ－１０９４ｄ

化合物ＵＢＩ－１０９４ｃ（３９０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）および水酸化ナトリウム（１．１９ｇ、２１．２ｍｍｏｌ）を水（２５ｍＬ）に順序に加え、３０℃下で１２時間反応させ、反応終了後、濃縮し、水相を塩酸（１Ｍ）でｐＨ＝５に酸性化する。次にジクロロメタン（１０ｍｌ＊３）で抽出し、合併された有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濃縮して、標的化合物ＵＢＩ－１０９４ｄ（２５０ｍｇ、収量率９１％）を得る。

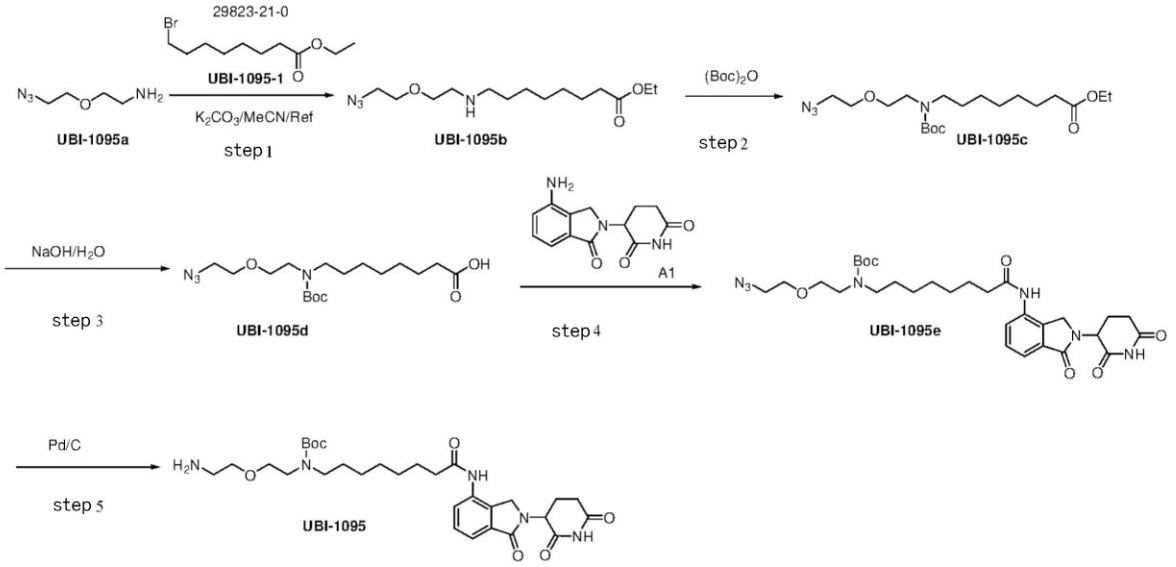
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ６－ＤＭＳＯ）δ１１．９９（ｓ，１Ｈ），３．６９－３．４８（ｍ，４Ｈ），３．３９－３．２７（ｍ，６Ｈ），２．２２（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．４７（ｓ，４Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ）．

【０１６１】

段階４：ＵＢＩ－１０９４ｅ

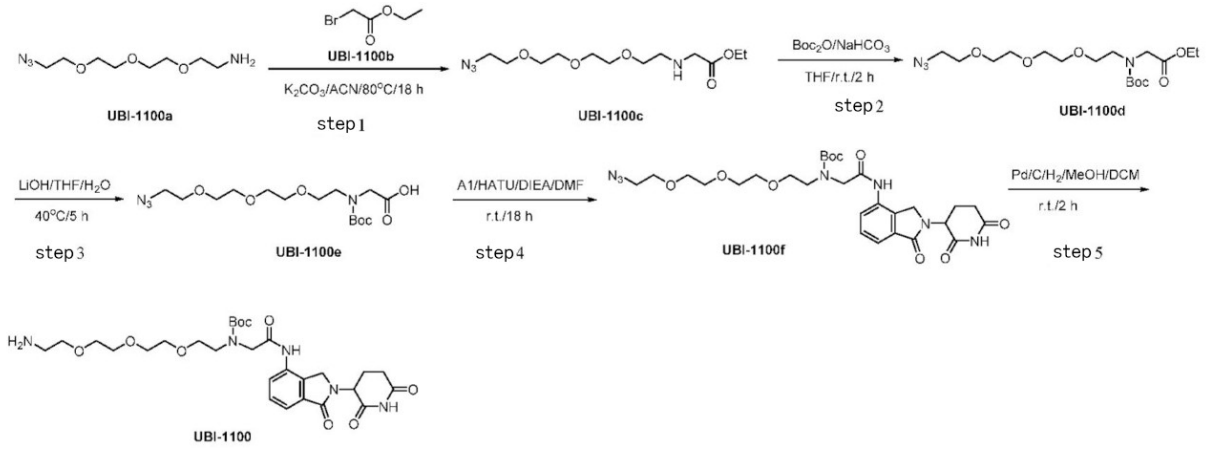
化合物ＵＢＩ－１０９３ｄ（２１０ｍｇ、０．６６５ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（１６０ｍｇ、０．６１８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３０５ｍｇ、０．８０３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ）を無水ＤＭＦ（５ｍＬ）に加え、室温下で１６時間反応させ、反応終了後、濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって分離して、白色固体の化合物ＵＢＩ－１０９３ｅ（１５７ｍｇ、収率４

３％）を得る。
ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ－１００＋Ｈ］＋＝４７２．３
【０１６２】
段階５：ＵＢＩ－１０９４
化合物ＵＢＩ－１０９４ｅ（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム炭素（２０ｍｇ）をメタノール／ジクロロメタン（１ｍＬ／１０ｍＬ）の混合溶媒に加え、水素ガス雰囲気下で、室温下で２時間反応させ、反応液ろ過した後、ろ液を濃縮して、粗生成物を得、冷エーテル（１０ｍＬ＊３）で洗浄し、乾燥して、無色油状物の標的化合物ＵＢＩ－１０９４（８１ｍｇ、収率８５％）を得る。
ＬＣＭＳ：（Ｍ－１００＋Ｈ）＋＝４４６．３
【０１６３】
化合物の合成法ＵＢＩ－１０９５（ＮＨ２－１４ｂ－Ｂ（Ａ１））
【化５５】



【０１６４】
段階１：ＵＢＩ－１０９５ｂ
化合物ＵＢＩ－１０９５ａ（２ｇ、１５．３ｍｍｏｌ）、ＵＢＩ－１０９５－１（３．８０ｇ、１５．３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２．０２ｇ、２０ｍｍｏｌ）を無水トルエン（１００ｍＬ）に加え、８０℃下で１８時間反応させ、反応終了後、濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって分離して、無色油状の化合物ＵＢＩ－１０９５ｂ（７４０ｍｇ、収率１６％）を得る。
【０１６５】
段階２：ＵＢＩ－１０９５ｃ
化合物ＵＢＩ－１０９５ｂ（１．３ｇ、３．７ｍｍｏｌ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２．３ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）および重炭酸ナトリウム（３６０ｍｇ、４．２９ｍｍｏｌ）をジオキサン（３０ｍＬ）に順序に加え、室温下で２時間反応させる。反応終了後、反応液を１０ｍＬの水に注ぎ、酢酸エチル（１０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、化合物ＵＢＩ－１０９５ｃ（１．４ｇ、収率８３％）を得る。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ６－ＤＭＳＯ）δ１２．０３（ｓ，１Ｈ），３．６３－３．５１（ｍ，４Ｈ），３．４５－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｄｔ，Ｊ＝１２．６，６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，４Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３５－１．２８（ｍ，６Ｈ）．
【０１６６】

段階３：ＵＢＩ－１０９５ｄ
化合物ＵＢＩ－１０９５ｃ（１．５ｇ、６．０ｍｍｏｌ）および水酸化ナトリウム（１．１９ｇ、２１．２ｍｍｏｌ）を水（５０ｍＬ）に順序に加え、３０℃下で１２時間反応させる。反応終了後、濃縮し、水相を塩酸（１Ｍ）でｐＨ＝５に酸性化する。次にジクロロメタン（１０ｍＬ＊３）で抽出し、有機層を合併し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濃縮して、目的の化合物ＵＢＩ－１０９５ｄ（１．２ｇ、収率８３％）を得る。
【０１６７】
段階４：ＵＢＩ－１０９５ｅ
化合物ＵＢＩ－１０９５ｄ（６００ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（４０６ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１．５１ｇ、３．９８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ）を無水ＤＭＦ（５ｍＬ）に加え、室温下で１６時間反応させ、反応終了後、濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって分離して、白色固体の化合物ＵＢＩ－１０９５ｅ（５００ｍｇ、収率５１％）を得る。
ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ－１００＋Ｈ］$^+$＝５１５．３
【０１６８】
段階５：ＵＢＩ－１０９５
化合物ＵＢＩ－１０９５ｅ（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、１０％パラジウム炭素（２０ｍｇ）をメタノール／ジクロロメタン（１ｍＬ／１０ｍＬ）の混合溶媒に加え、水素ガス雰囲気下で、室温下で１６時間反応させる。ろ過した後、ろ液を濃縮して、粗生成物を得、冷エーテル（１０ｍＬ＊３）で洗浄し、乾燥して、白色固体の標的化合物ＵＢＩ－１０９５（８３ｍｇ、収率８６％）を得る。
ＬＣＭＳ：（Ｍ－１００＋Ｈ）＋＝４８９．３
【０１６９】
化合物ＵＢＩ－１１００（NH_2－１４ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法：
【化５６】



【０１７０】
段階１：ＵＢＩ－１１００ｃ
化合物ＵＢＩ－１１００ａ（１．０ｇ、４．５８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３０ｍＬ）に溶解し、無水炭酸カリウム（９４９．８ｍｇ、６．８７ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１１６０ｂ（７６５．２ｍｇ、４．５８ｍｍｏｌ）を加え、次に８０℃に加熱して１８時間反応させる。反応物を室温に冷却し、ろ過し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０％～１００％、次にジクロロメタン／メタノール＝０％～１０％）によって濃縮して、白色固体ＵＢＩ－１１００ｃ（０．６ｇ、収率４３％）を得る。
【０１７１】
段階２：ＵＢＩ－１１００ｄ

化合物ＵＢＩ－１１００ｃ（０．６ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解し、重炭酸ナトリウム（３３１．２ｍｇ、３．９４ｍｍｏｌ）およびＢｏｃ２Ｏ（０．６４ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）を加える。室温下で２時間反応させる。反応物に水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１００ｄ（Ｖ１０８４－０１６、４００ｍｇ、収率５０．２％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ－１００］＋＝３０５．１

【０１７２】

段階３：ＵＢＩ－１１００ｅ

化合物ＵＢＩ－１１００ｄ（４００ｍｇ、１ｍｍｏｌ）および水酸化リチウム（４７ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）に溶解する。当該システムを４０℃下で５時間反応させる。加水分解終了後、水（１５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ＊２）で抽出する。水相を１ＭのＨＣｌでｐＨ＝６に酸性化し、再び酢酸エチル（４０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過および濃縮して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１１００ｅ（Ｖ１０８４－０１９、３２０ｍｇ、収率８６％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．００（ｓ，２Ｈ），３．７２－３．６３（ｍ，１０Ｈ），３．５２（ｓ，２Ｈ），３．４２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１１Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ－１００］＋＝２７７．２

【０１７３】

段階４：ＵＢＩ－１１００ｆ

化合物ＵＢＩ－１１００ｅ（２００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（１３７．７ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３０３ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、室温下で一晩反応させる。反応終了後、逆相カラム（ＭｅＯＨ／Ｈ２Ｏ＝５％～９５％で４５分間、７０％収集）によって精製して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１００ｆ（Ｖ１０８４－０３５、１８０ｍｇ、収率５４．９％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ９．０９（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｓ，２Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），３．６２（ｄ，Ｊ＝３５．７Ｈｚ，１２Ｈ），３．３３（ｓ，２Ｈ），２．９５－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．２１（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ－１００］＋＝５１８．１

【０１７４】

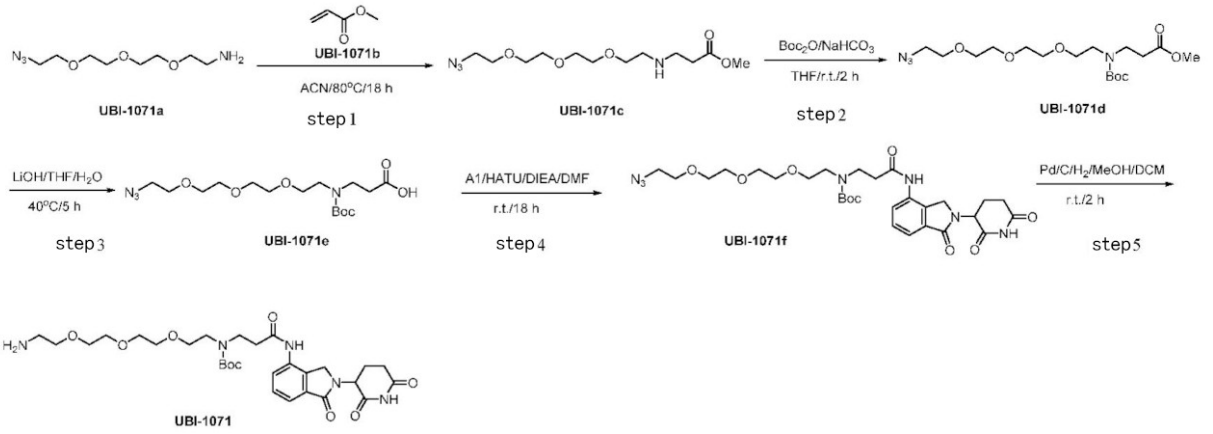
段階５：ＵＢＩ－１１００

化合物ＵＢＩ－１１００ｅ（１００ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１０ｍＬ）およびメタノール（１ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ／Ｃ（２０ｍｇ）を加え、水素ガス雰囲気下で、室温下で２時間反応させる。反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１００ｆ（１３０ｍｇ、収率１００％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝５９２．２

【０１７５】

化合物ＵＢＩ－１０７１（ＮＨ２－１５ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法：

【化５７】



【０１７６】

段階１：ＵＢＩ－１０７１ｃ

化合物ＵＢＩ－１０７１ａ（１．０ｇ、４．５８ｍｍｏｌ）、ＵＢＩ－１０７１ｂ（０．３９ｇ、４．５８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３０ｍＬ）に溶解し、次に８０℃に加熱して１８時間反応させる。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０％～１００％、次にジクロロメタン／メタノール＝０％～１０％）によって濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１０７１ｃ（０．４ｇ、収率２８．７％）を得る。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ３．６３－３．４７（ｍ，１３Ｈ），３．４４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４１－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．７６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０１７７】

段階２：ＵＢＩ－１０７１ｄ

化合物ＵＢＩ－１０７１ｃ（０．４ｇ、１．３１ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解し、重炭酸ナトリウム（２２０．８ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）およびＢｏｃ$_2$Ｏ（４３０ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）を加え、室温下で２時間反応させる。反応物に水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１０７１ｄ（０．４２ｇ、収率７９％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ－１００］$^+$＝３０５．１

【０１７８】

段階３：ＵＢＩ－１０７１ｅ

化合物ＵＢＩ－１０７１ｄ（０．４ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および水酸化リチウム（４７．８ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）に溶解する。当該システムを４０℃下で５時間反応させる。加水分解終了後、水（３０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ＊２）で不純物を抽出する。水相を１ＭのＨＣｌでｐＨ＝６に酸性化し、再び酢酸エチル（４０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過および濃縮して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１０７１ｅ（Ｖ１０８４－０１０、３２０ｍｇ、収率８２．９％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．１５（ｓ，１Ｈ），３．６３－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．４９（ｍ，８Ｈ），３．４６（ｓ，２Ｈ），３．４２－３．３４（ｍ，４Ｈ），３．３２－３．２７（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ－１００］$^+$＝２９１．２

【０１７９】

段階４：ＵＢＩ－１０７１ｆ

化合物ＵＢＩ－１０７１ｅ（２００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（１３２．８ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２９２．２ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）およびＤＩ

ＰＥＡ（０．５ｍＬ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、室温下で一晩反応させる。反応終了後、逆相カラム（ＭｅＯＨ／Ｈ２Ｏ＝５％～９５％で４５分間、７０％収集）によって精製して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１０７１ｆ（１５０ｍｇ、収率４６．７％）を得る。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．０２（ｓ，１Ｈ），９．８３（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．３７（ｍ，２Ｈ），５．２１－５．１０（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．２６（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．４７（ｍ，１６Ｈ），３．３１－３．２６（ｍ，２Ｈ），３．００－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．５６（ｍ，３Ｈ），２．３８－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ－１００］＋＝５３２．２

【０１８０】

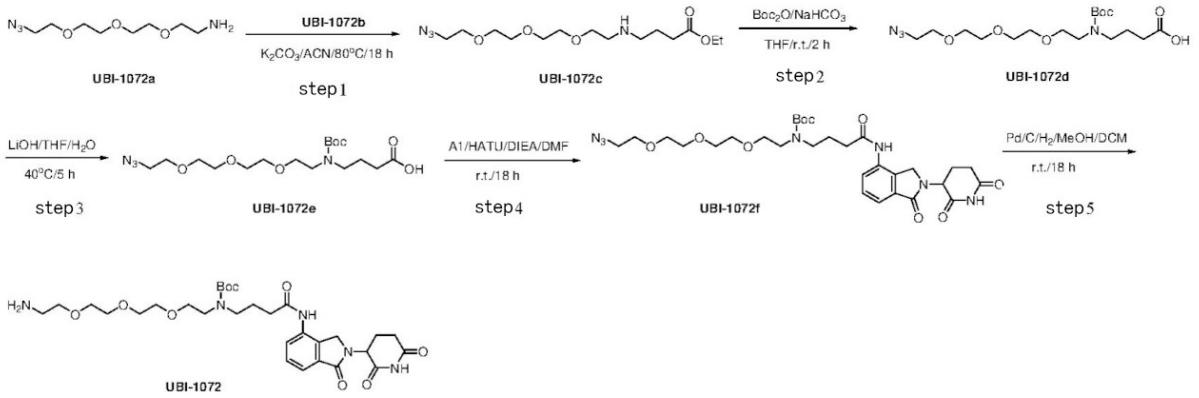
段階５：ＵＢＩ－１０７１

化合物ＵＢＩ－１０７１ｆ（１００ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１０ｍＬ）およびメタノール（１ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、Ｐｄ／Ｃ（２０ｍｇ）を加え、水素ガス雰囲気下で、室温下で２時間反応させる。反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１０７１（１３０ｍｇ、収率８６．５％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝６０６．２．

【０１８１】

化合物ＵＢＩ－１０７２（ＮＨ２－１６ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法：

【化５８】



【０１８２】

段階１：ＵＢＩ－１０７２ｃ

化合物ＵＢＩ－１０７２ａ（１．０ｇ、４．５８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３０ｍＬ）に溶解し、無水炭酸カリウム（０．９５ｇ、６．８７ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１１６０ｂ（０．８９ｇ、４．５８ｍｍｏｌ）を加え、次に８０℃に加熱して１８時間反応させる。反応物を室温に冷却し、ろ過し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０％～１００％、次にジクロロメタン／メタノール＝０％～１０％）によって濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１０７２ｃ（５３０ｍｇ、収率３４．８％）を得る。

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ５．８３（ｓ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８９－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１０Ｈ），３．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．６，４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１６－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｓ，２Ｈ），２．４７（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１１（ｓ，２Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１８３】

段階２：ＵＢＩ－１０７２ｄ

化合物ＵＢＩ－１０７２ｃ（０．５ｇ、１．５ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解し、重炭酸ナトリウム（２５２．７ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）およびＢｏｃ２Ｏ（４９２．４ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）を加える。室温下で２時間反応させる。反応物

に水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１０７２ｄ（０．５２ｇ、収率８０％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ－１００］＋＝２３３．１

【０１８４】

段階３：ＵＢＩ－１０７２ｅ

化合物ＵＢＩ－１０７２ｄ（４００ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）および水酸化リチウム（４４．３ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）に溶解する。当該システムを４０℃下で５時間反応させる。加水分解終了後、水（１５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ＊２）で不純物を抽出する。水相を１ＭのＨＣｌでｐＨ＝６に酸性化し、再び酢酸エチル（４０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過および濃縮して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１０７２ｅ（３００ｍｇ、収率８０．２％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．６７（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，８Ｈ），３．６４－３．６０（ｍ，４Ｈ），３．４０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３５－３．３０（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｓ，１１Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ－１００］＋＝３０５．２

【０１８５】

段階４：ＵＢＩ－１０７２ｆ

化合物ＵＢＩ－１０７２ｅ（２００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（１２８．２ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２８２ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、室温下で一晩反応させる。反応終了後、逆相カラム（ＭｅＯＨ／Ｈ$_{2}$Ｏ＝５％～９５％で４５分間、７０％収集）によって精製して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１０７２ｆ（１５０ｍｇ、収率４７％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ－１００］＋＝５４６．１

【０１８６】

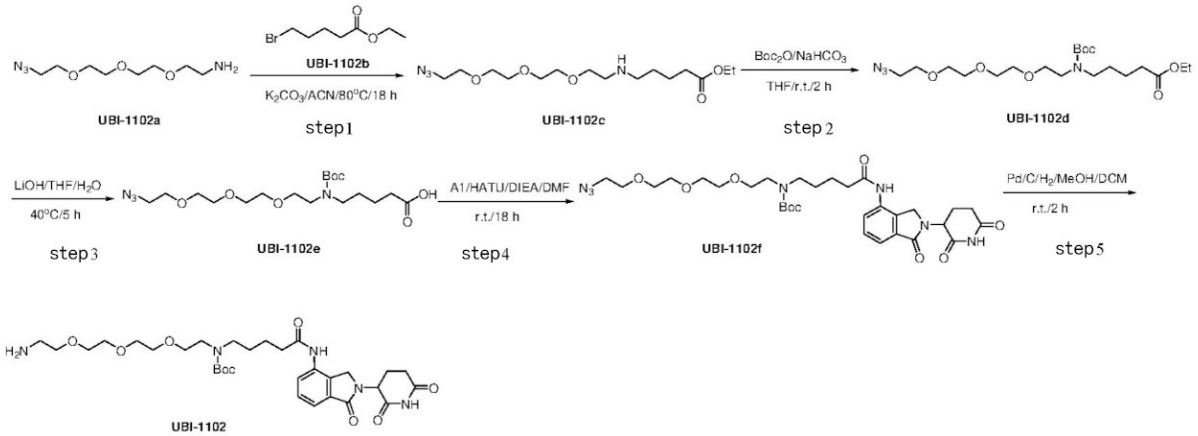
段階５：ＵＢＩ－１０７２

化合物ＵＢＩ－１０７２ｅ（１００ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１０ｍＬ）およびメタノール（１ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、Ｐｄ／Ｃ（２０ｍｇ）を加え、水素ガス雰囲気下で、室温下で２時間反応させる。反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１０７２（８０ｍｇ、収率５５．６％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝６２０．２

【０１８７】

化合物ＵＢＩ－１１０２（ＮＨ$_{2}$－１７ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法：

【化５９】



【０１８８】

段階１：ＵＢＩ－１１０２ｃ

化合物ＵＢＩ－１１０２ａ（１．０ｇ、４．５８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３０ｍＬ

）に溶解し、無水炭酸カリウム（９５０ｍｇ、６．８７ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１１０２ｂ（０．８８ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）を加え、次に８０℃に加熱して１８時間反応させる。反応物を室温に冷却し、ろ過し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０％～１００％、次にジクロロメタン／メタノール＝０％～１０％）によって濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１０２ｃ（０．５ｇ、収率２５％）を得る。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．１２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７１－３．６０（ｍ，１１Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），２．８６－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｓ，２Ｈ），１．７３－１．５０（ｍ，４Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１８９】

段階２：ＵＢＩ－１１０２ｄ

化合物ＵＢＩ－１１０２ｃ（０．５ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）に溶解し、重炭酸ナトリウム（１２１ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）およびBoc_2O（０．４７ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）を加える。室温下で２時間反応させる。反応物に水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１０２ｄ（０．４５ｇ、収率６０．７％）を得る。

【０１９０】

段階３：ＵＢＩ－１１０２ｅ

化合物ＵＢＩ－１１０２ｄ（０．４ｇ、０．９ｍｍｏｌ）および水酸化リチウム（４０ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）に溶解する。当該システムを４０℃下で５時間反応させる。加水分解終了後、水（１５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ＊２）で不純物を抽出する。水相を１ＭのＨＣｌでｐＨ＝６に酸性化し、再び酢酸エチル（４０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過および濃縮して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１１０２ｅ（３００ｍｇ、収率８３．６％）を得る。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ１０．３０（ｓ，１Ｈ），３．７１－３．５５（ｍ，１２Ｈ），３．３８（ｑ，Ｊ＝１１．２，８．１Ｈｚ，４Ｈ），３．２６（ｓ，２Ｈ），２．４１－２．３２（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５６（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，９Ｈ）．

【０１９１】

段階４：ＵＢＩ－１１０２ｆ

化合物ＵＢＩ－１１０２ｅ（３００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（１５０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４０８．９ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、室温下で一晩反応させる。反応終了後、逆相カラム（ＭｅＯＨ／H_2O＝５％～９５％で４５分間、７０％収集）によって精製して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１０２ｆ（１３５ｍｇ、収率３５．２％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ－１００］＋＝５７４

【０１９２】

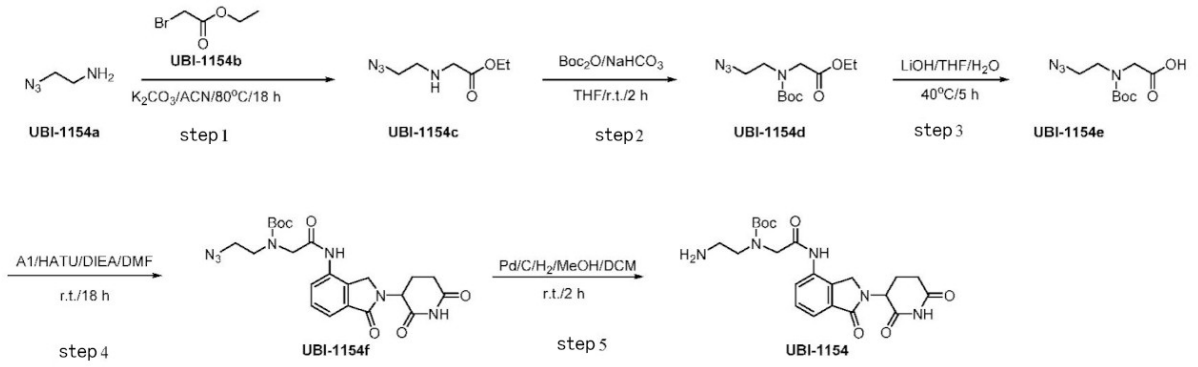
段階５：ＵＢＩ－１１０２

化合物ＵＢＩ－１１０２ｆをジクロロメタン（３０ｍＬ）およびメタノール（３ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、Ｐｄ／Ｃ（５０ｍｇ）を加え、水素ガス雰囲気下で、室温下で２時間反応させる。反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１０２（１３０ｍｇ、収率８９．８％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝６４８

【０１９３】

化合物ＵＢＩ－１１５４（NH_2－５ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法：

【化６０】



【０１９４】

段階１：ＵＢＩ－１１５４ｃ

化合物ＵＢＩ－１１５４ａ（１．０ｇ、１１．６３ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３０ｍＬ）に溶解し、無水炭酸カリウム（２．４１ｇ、１７．４４ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１１５４ｂ（１．９３ｇ、１１．６３ｍｍｏｌ）を加え、次に８０℃に加熱して１８時間反応させる。反応物を室温に冷却し、ろ過し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０％～１００％、次にジクロロメタン／メタノール＝０％～１０％）によって濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１５４ｃ（５００ｍｇ、収率２５％）を得る。

【０１９５】

段階２：ＵＢＩ－１１５４ｄ

化合物ＵＢＩ－１１５４ｃ（５００ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解し、重炭酸ナトリウム（７３１．８ｍｇ、８．７２ｍｍｏｌ）およびBoc_2O（１．２７ｇ、５．８１ｍｍｏｌ）を加える。室温下で２時間反応させる。反応物に水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１５４ｄ（０．４８ｇ、収率６０．７％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ－１００］＋＝１７３．１

【０１９６】

段階３：ＵＢＩ－１１５４ｅ

化合物ＵＢＩ－１１５４ｄ（０．４ｇ、１．４７ｍｍｏｌ）および水酸化リチウム（７０ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）に溶解する。当該システムを４０℃下で５時間反応させる。加水分解終了後、水（３０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ＊２）で不純物を抽出する。水相を１ＭのＨＣｌでｐＨ＝６に酸性化し、再び酢酸エチル（４０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過および濃縮して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１１５４ｅ（２３０ｍｇ、収率８３．６％）を得る。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．０３（ｓ，２Ｈ），３．４５（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，４Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）．

【０１９７】

段階４：ＵＢＩ－１１５４ｆ

化合物ＵＢＩ－１１５４ｅ（２００ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（２１２．３ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４６７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、室温下で一晩反応させる。反応終了後、逆相カラム（ＭｅＯＨ／H_2O＝５％～９５％で４５分間、７０％収集）によって精製して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１５４ｆ（１４０ｍｇ、収率３５．２％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝４８６．１

【０１９８】

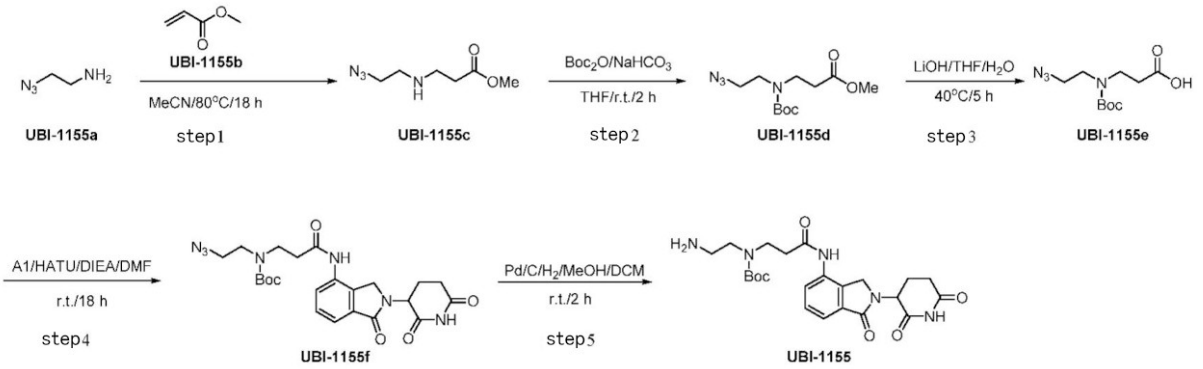
段階５：ＵＢＩ－１１５４

化合物ＵＢＩ－１１５４ｅ（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１０ｍＬ）およびメタノール（１ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、Ｐｄ／Ｃ（２０ｍｇ）を加え、水素ガス雰囲気下で、室温下で２時間反応させる。反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１５４ｆ（８５ｍｇ、収率８９．８％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝４６０．２

【０１９９】

化合物ＵＢＩ－１１５５（ＮＨ２－６ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法：

【化６１】



【０２００】

段階１：ＵＢＩ－１１５５ｃ

化合物ＵＢＩ－１１５５ａ（１．０ｇ、１１．６３ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１１５５ｂ（１．０ｇ、１１．６３ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３０ｍＬ）に溶解し、次に８０℃に加熱して１８時間反応させる。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０％～１００％、次にジクロロメタン／メタノール＝０％～１０％）によって濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１０７１ｃ（０．４ｇ、収率３０％）を得る。

【０２０１】

段階２：ＵＢＩ－１１５５ｄ

化合物ＵＢＩ－１１５５ｃ（５００ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解し、重炭酸ナトリウム（７３２ｍｇ、８．７１ｍｍｏｌ）およびＢｏｃ２Ｏ（１．２７ｇ、５．８１ｍｍｏｌ）を加え、室温下で２時間反応させる。反応物に水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１５５ｄ（５００ｍｇ、収率４４．３％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．６９（ｓ，３Ｈ），３．５４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．４８－３．３５（ｍ，４Ｈ），２．６８－２．５３（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ－１００］＋＝１７３．１

【０２０２】

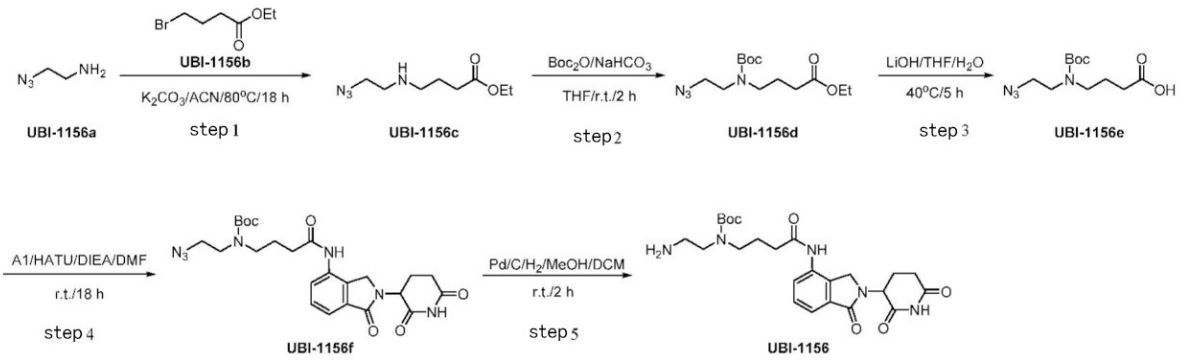
段階３：ＵＢＩ－１１５５ｅ

化合物ＵＢＩ－１１５５ｄ（５００ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）および水酸化リチウム（８８．０ｍｇ、３．６７ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）に溶解する。当該システムを４０℃下で５時間反応させる。加水分解終了後、水（３０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ＊２）で不純物を抽出する。水相を１ＭのＨＣｌでｐＨ＝６に酸性化し、再び酢酸エチル（４０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過および濃縮して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１１５５ｅ（３５０ｍｇ、収率７３．８％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．６８（ｓ，１Ｈ），３．５４（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），３．４９－３．３０（ｍ，４Ｈ），２．６５（ｓ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ－１００］＋＝１５９．１

【０２０３】
段階４：ＵＢＩ－１１５５ｆ
化合物ＵＢＩ－１１５５ｅ（２００ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（１８３．９ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４１９ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、室温下で一晩反応させる。反応終了後、逆相カラム（ＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$＝５％～９５％で４５分間、７０％収集）によって精製して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１５５ｆ（Ｖ１０８４－０６６、２００ｍｇ、収率５１．７％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ１１．０３（ｓ，１Ｈ），９．８８（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．４３（ｍ，２Ｈ），５．１５（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．２８（ｍ，２Ｈ），３．５０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．４６－３．３７（ｍ，４Ｈ），３．２７－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．６４（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．３９－２．００（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４００．２

【０２０４】
段階５：ＵＢＩ－１１５５
化合物ＵＢＩ－１１５５ｅ（２００ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（３０ｍＬ）およびメタノール（３ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、Ｐｄ／Ｃ（４０ｍｇ）を加え、水素ガス雰囲気下で、室温下で２時間反応させる。反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１５５ｆ（１３０ｍｇ、収率６８．６％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７４．２

【０２０５】
化合物の合成法：ＵＢＩ－１１５６（$ＮＨ_2$－７ｂ－Ｂ（Ａ１））
【化６２】



【０２０６】
段階１：ＵＢＩ－１１５６ｃ
化合物ＵＢＩ－１１５６ａ（１．０ｇ、１１．６３ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３０ｍＬ）に溶解し、無水炭酸カリウム（２．４１ｇ、１７．４４ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１１５６ｂ（２．２６ｇ、１１．６３ｍｍｏｌ）を加え、次に８０℃に加熱して１８時間反応させる。反応物を室温に冷却し、ろ過し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０％～１００％、次にジクロロメタン／メタノール＝０％～１０％）によって濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１５６ｃ（６５０ｍｇ、収率２７％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２０１．１

【０２０７】
段階２：ＵＢＩ－１１５６ｄ
化合物ＵＢＩ－１１５６ｃ（５００ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解し、重炭酸ナトリウム（７３１．８ｍｇ、７．５０ｍｍｏｌ）および$Ｂｏｃ_2Ｏ$（１．０９ｇ、５．０ｍｍｏｌ）を加える。室温下で２時間反応させる。反応物に水（４０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１５６ｄ

（５００ｍｇ、収率６６．７％）を得る。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．１４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４８－３．３２（ｍ，４Ｈ），３．２９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．８６（ｐ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２０８】

段階３：ＵＢＩ－１１５６ｅ

化合物ＵＢＩ－１１５６ｄ（５００ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）および水酸化リチウム（７９．７３ｍｇ、３．３３ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）に溶解する。当該システムを４０℃下で５時間反応させる。加水分解終了後、水（３０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ＊２）で不純物を抽出する。水相を１ＭのＨＣｌでｐＨ＝６に酸性化し、再び酢酸エチル（４０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過および濃縮して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１１５６ｅ（４００ｍｇ、収率８８．２％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１７３．２
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ３．４０（ｄｄ，Ｊ＝６．３，４．７Ｈｚ，２Ｈ），３．３３（ｄｄ，Ｊ＝７．１，５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．１６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．６８（ｐ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）．

【０２０９】

段階４：ＵＢＩ－１１５６ｆ

化合物ＵＢＩ－１１５６ｅ（２００ｍｇ、０．７３５ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（１９１．２ｍｇ、０．７３５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４１９．１２ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、室温下で一晩反応させる。反応終了後、逆相カラム（ＭｅＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ＝５％～９５％で４５分間、７０％収集）によって精製して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１５６ｆ（１００ｍｇ、収率２６．５％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ－１００］$^+$＝４１４．１

【０２１０】

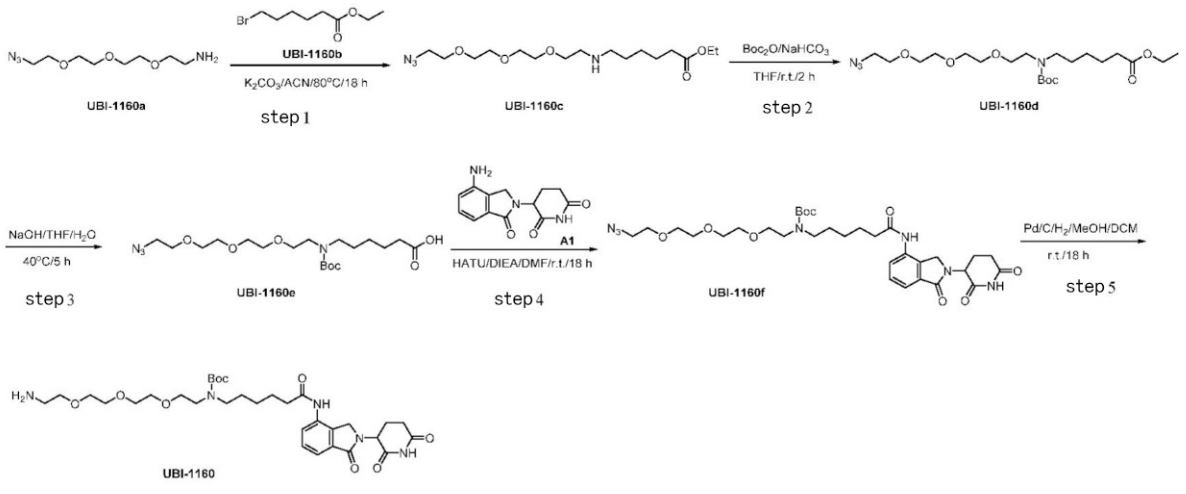
段階５：ＵＢＩ－１１５６

化合物ＵＢＩ－１１５６ｅ（１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２０ｍＬ）およびメタノール（２ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、Ｐｄ／Ｃ（２０ｍｇ）を加え、水素ガス雰囲気下で、室温下で２時間反応させる。反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１５６ｆ（１００ｍｇ、収率８０．３％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８８．１

【０２１１】

化合物ＵＢＩ－１１６０（ＮＨ$_2$－１８ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法：

【化６３】



【０２１２】

段階１：ＵＢＩ－１１６０ｃ
化合物ＵＢＩ－１１６０ａ（１．５ｇ、６．８７ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３０ｍＬ）に溶解し、無水炭酸カリウム（１．９ｇ、６．８７ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１１６０ｂ（１．５３ｇ、６．８７ｍｍｏｌ）を加え、８０℃下で一晩反応させる。反応物を室温に冷却し、ろ過し、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９５／５）によって分離して、白色固体の生成物ＵＢＩ－１１６０ｃ（１ｇ、収率４０％）を得る。

【０２１３】

段階２：ＵＢＩ－１１６０ｄ
化合物ＵＢＩ－１１６０ｃ（１ｇ、２．７７ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）に溶解し、$NaHCO_3$（７００ｍｇ、８．３１ｍｍｏｌ）およびBoc_2O（０．７２ｇ、３．３３ｍｍｏｌ）を加え、室温下で２時間反応させる。反応物に水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ＊３）で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９０／１０）によって分離して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１６０ｄ（２ｇ、収率１００％）を得る。

【０２１４】

段階３：ＵＢＩ－１１６０ｅ
化合物ＵＢＩ－１１６０ｄ（１．２７ｇ、２．７７ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＯＨ（３３２ｍｇ、８．３１ｍｍｏｌ）を加え、４０℃下で５時間反応させる。反応液を濃縮し、飽和食塩水（１５ｍＬ）を加え、エーテル（２０ｍＬ＊２）で抽出する。水相を１ＭのＨＣｌでｐＨ＝６に酸性化し、再び酢酸エチル（４０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過および濃縮して、無色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１６０ｅ（５００ｍｇ、収率４２％）を得る。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．９７（ｓ，１Ｈ），３．６０（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．４９（ｍ，８Ｈ），３．４６（ｍ，２Ｈ），３．４０（ｍ，２Ｈ），３．２５（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．３５（ｍ，１３Ｈ），１．１６－１．２１（ｍ，２Ｈ）．

【０２１５】

段階４：ＵＢＩ－１１６０ｆ
化合物ＵＢＩ－１１６０ｅ（７０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（３２ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（１８ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．５ｍＬ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、室温下で一晩反応させる。ＨＡＴＵ（８７０ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）を加え、室温下で一晩反応させる。反応物に水（５０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ＊３）で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９７／３）によって分離して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１６０ｆ（５００ｍｇ、収率７６％）を得る。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．０２（ｓ，１Ｈ），９．７５（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．４３（ｍ，２Ｈ），５．１５（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．２８（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．５７（ｍ，８Ｈ），３．５５－３．５０（ｍ，８Ｈ），３．１５（ｍ，８Ｈ），２．０６－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．６２（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｄ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ：［Ｍ－１００］$^+$＝５７４

【０２１６】

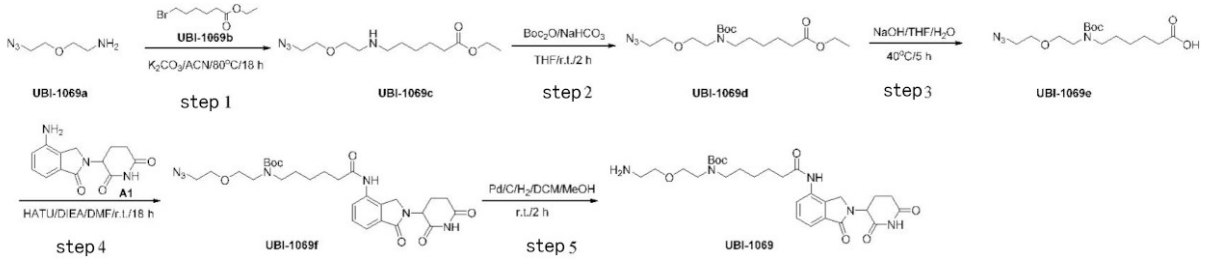
段階５：ＵＢＩ－１１６０
化合物ＵＢＩ－１１６０ｅ（５００ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（３０ｍＬ）およびメタノール（３ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、Ｐｄ／Ｃ（５００ｍｇ）を加え、水素ガス雰囲気下で２時間反応させる。珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮して、黄色油状の生

成物ＵＢＩ－１１６０ｆ（１３０ｍｇ、収率２７％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．０２（ｓ，１Ｈ），９．７６（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．２５（ｔ，１Ｈ），７．２０－７．１１（ｍ，１Ｈ），５．１５（ｄｄ，１Ｈ），４．４５－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．３８（ｍ，１５Ｈ），３．２７（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｍ，５Ｈ），３．０１－２．９３（ｍ，３Ｈ），２．６８－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．６１（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｄ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６４８

【０２１７】

化合物ＵＢＩ－１０６９（ＮＨ$_{2}$－１２ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法：

【化６４】



【０２１８】

段階１：ＵＢＩ－１１６９ｃ

化合物ＵＢＩ－１１６９ａ（１．５ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３０ｍＬ）に溶解し、無水炭酸カリウム（３．１８ｇ、２３ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１１６９ｂ（２．５６ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）を加え、８０℃下で一晩反応させる。反応物を室温に冷却し、ろ過し、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９５／５）によって分離して、白色固体の生成物ＵＢＩ－１１６９ｃ（１．３ｇ、収率４１％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．１２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７０－３．５９（ｍ，４Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８６－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．６９－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｐ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４２－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２１９】

段階２：ＵＢＩ－１１６９ｄ

化合物ＵＢＩ－１１６９ｃ（１．３ｇ、４．７７ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）に溶解し、ＮａＨＣＯ$_{3}$（１．２ｇ、１４．３３ｍｍｏｌ）およびＢｏｃ$_{2}$Ｏ（１．２４ｇ、５．７２ｍｍｏｌ）を加え、室温下で２時間反応させる。反応物に水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ＊３）で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１６９ｄ（２．５ｇ、収率１００％）を得る。

【０２２０】

段階３：ＵＢＩ－１１６９ｅ

化合物ＵＢＩ－１１６９ｄ（１．７ｇ、４．７７ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）に溶解し、水酸化ナトリウム（５７２ｍｇ、１４．３１ｍｍｏｌ）を加え、反応物を４０℃下で５時間攪拌する。反応液を濃縮し、飽和食塩水（１５ｍＬ）を加え、エーテル（２０ｍＬ＊２）で抽出する。水相を１ＭのＨＣｌでｐＨ＝６に酸性化し、再び酢酸エチル（４０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過および濃縮して、無色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１６９ｅ（３００ｍｇ、収率１８％）を得る。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．９６（ｓ，１Ｈ），３．６２－

３．５６（ｍ，２Ｈ），３．５１（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．３８（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｑ，Ｊ＝７．４，６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．１９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５０（ｄｔ，Ｊ＝１５．０，７．５Ｈｚ，４Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．２５－１．１７（ｍ，２Ｈ）．

【０２２１】

段階４：ＵＢＩ－１０６９ｆ

化合物ＵＢＩ－１１６９ｅ（３００ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（２２６ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６６０ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（５６１ｍｇ、４．３５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、室温下で一晩反応させる。反応物に水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ＊３）で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９７／３）によって分離して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１０６９ｆ（３００ｍｇ、収率７１％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．０２（ｓ，１Ｈ），９．７６（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４４（ｍ，２Ｈ），５．１５（ｍ，１Ｈ），４．３５（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５７（ｍ，６Ｈ），３．３８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｍ，６Ｈ），２．０２（ｍ，２Ｈ），１．６２（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｄ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ：［Ｍ－１００］＋＝４８６

【０２２２】

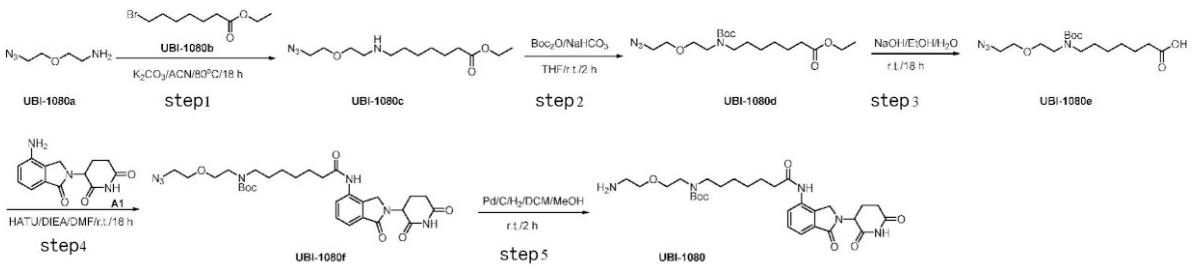
段階５：ＵＢＩ－１０６９

化合物ＵＢＩ－１０６９ｆ（３００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（３０ｍＬ）およびメタノール（３ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、Ｐｄ／Ｃ（３００ｍｇ）を加え、水素ガス雰囲気下で２時間反応させる。珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１０６９（２００ｍｇ、収率７０％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５６０

【０２２３】

化合物ＵＢＩ－１０８０（ＮＨ$_{2}$－１３ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法：

【化６５】



【０２２４】

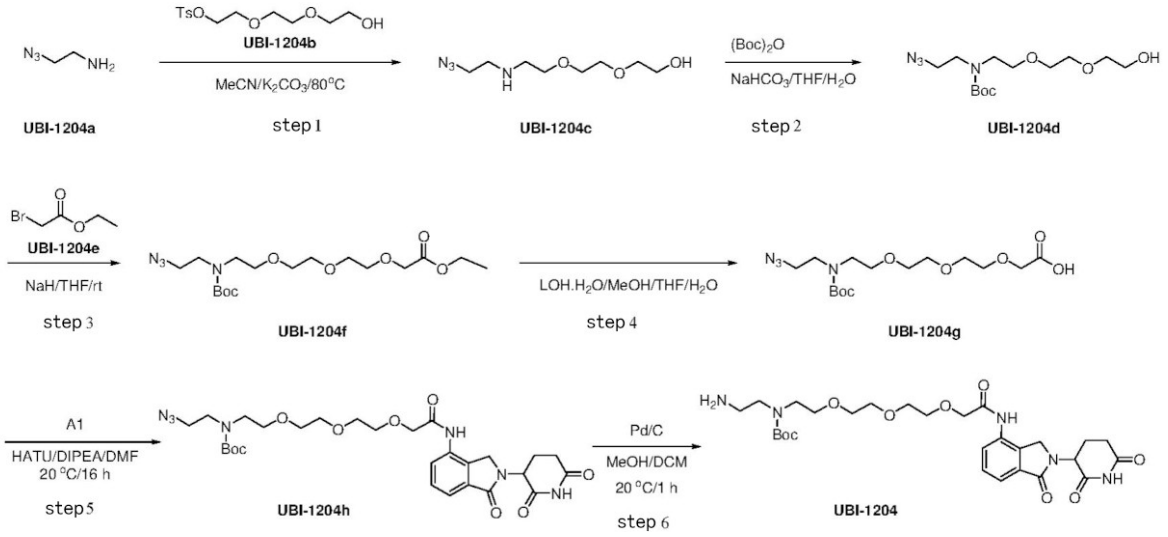
段階１：ＵＢＩ－１１８０ｃ

化合物ＵＢＩ－１１８０ａ（１．５ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３０ｍＬ）に溶解し、無水炭酸カリウム（３．１７ｇ、２３ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１１８０ｂ（２．７３ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）を加え、８０℃下で一晩反応させる。反応物を室温に冷却し、ろ過し、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９５／５）によって分離して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１８０ｃ（１．４ｇ、収率４２％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．１２（ｑ，２Ｈ），３．７２－３．６０（ｍ，４Ｈ），３．４７（ｓ，１Ｈ），３．３８（ｔ，２Ｈ），２．８６－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｔ，２Ｈ），１．６９－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｍ，４Ｈ），１．２５（ｔ，３Ｈ）．

【０２２５】

段階２：ＵＢＩ－１１８０ｄ
化合物ＵＢＩ－１１８０ｃ（１．４ｇ、４．８ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）に溶解し、ＮａＨＣＯ３（１．２ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）およびＢｏｃ２Ｏ（１．１５ｇ、５．２８ｍｍｏｌ）を加え、室温下で２時間反応させる。反応物に水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ＊３）で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１８０ｄ（２ｇ、収率１００％）を得る。
【０２２６】
段階３：ＵＢＩ－１１８０
化合物ＵＢＩ－１１８０ｄ（１．８５ｇ、４．８ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）に溶解し、水酸化ナトリウム（１．１５ｇ、２８．８ｍｍｏｌ）を加え、室温下で一晩反応させる。反応液を濃縮し、飽和食塩水（１５ｍＬ）を加え、エーテル（２０ｍＬ＊２）で抽出する。水相を１ＭのＨＣｌでｐＨ＝６に酸性化し、再び酢酸エチル（４０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９４／６）によって分離して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１１８０（１．４ｇ、収率８２％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．９６（ｓ，１Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．５１（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．１５（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５３－１．４１（ｍ，４Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．２４（ｍ，４Ｈ）．
【０２２７】
段階４：ＵＢＩ－１１８０ｆ
化合物ＵＢＩ－１１８０ｅ（５００ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（３６２ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６３３ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３ｍＬ）をＤＭＦ（８ｍＬ）に溶解し、室温下で一晩反応させる。反応物に水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ＊３）で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９３／７）によって分離して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１８０ｆ（５００ｍｇ、収率６０％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝６００
【０２２８】
段階５：ＵＢＩ－１１８０
化合物ＵＢＩ－１１８０ｆ（５００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（３０ｍＬ）およびメタノール（３ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、Ｐｄ／Ｃ（３００ｍｇ）を加え、水素ガス雰囲気下で２時間反応させる。珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮して、得られた黄色油状の生成物を逆相カラム（水：メタノール＝９７：３）によって精製して、黄色固体の生成物ＵＢＩ－１１８０（２７０ｍｇ、収率５７％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．７７（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４６（ｍ，２Ｈ），５．１５（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｍ，３Ｈ），３．５０（ｍ，３Ｈ），３．１９－３．１１（ｍ，４Ｈ），２．９５（ｍ，４Ｈ），２．３７（ｍ，２Ｈ），１．６１（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｍ，１３Ｈ），１．２６（ｍ，５Ｈ），１．１４－１．０９（ｍ，３Ｈ），１．０７－０．９８（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５７４
【０２２９】
化合物ＵＢＩ－１２０４（Ｎ３－１４ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化６６】



【０２３０】

段階１：ＵＢＩ－１２０４ｃ

化合物ＵＢＩ－１２０４ａ（５．９８６ｇ、６９．５２ｍｍｏｌ）、ＵＢＩ－１２０４ｂ（１９．０５ｇ、６６．０５ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１１．５３ｇ、８３．４３ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２００ｍＬ）に溶解し、当該反応物を室温下で３時間反応させる。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン＝０％～１０％）によって分離して、無色透明油状の生成物ＵＢＩ－１２０４ｃ（４．１０ｇ、収率２６％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．７６－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．５９（ｍ，８Ｈ），３．４９－３．４１（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．７９（ｍ，４Ｈ），２．１４－１．９７（ｍ，２Ｈ）。

【０２３１】

段階２：ＵＢＩ－１２０４ｄ

化合物ＵＢＩ－１２０４ｃ（４．１００ｇ、１８．７６ｍｍｏｌ）、（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（８．２００ｇ、３７．５７ｍｍｏｌ）および$NaHCO_3$（３．１５６ｇ、３７．５７ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）に溶解し、室温下で１６時間反応させる。ろ過し、ろ液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝０％～９５％）によって分離して、無色透明油状の生成物ＵＢＩ－１２０４ｄ（４．８５ｇ、収率７１％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．７６－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５６（ｍ，６Ｈ），３．４９－３．３９（ｍ，６Ｈ），１．９３（ｓ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）。

【０２３２】

段階３：ＵＢＩ－１２０４ｅ

化合物ＵＢＩ－１０９７ｄ（１．００ｇ、３．１４ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却し、ＮａＨ（０．２５１ｇ、６．２８ｍｍｏｌ）を加え、１０分間反応させる。次にＵＢＩ－１２０４ｅ（０．７８７ｇ、４．７１ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温下で１６時間反応させる。ろ過し、ろ液を濃縮した後、水（５０ｍＬ）を加え、次に酢酸エチル（５０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン＝０％～３％）によって分離して、無色透明油状の生成物ＵＢＩ－１２０４ｆ（７０５ｍｇ、収率５３％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．２２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ），３．７７－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．７２－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．５５（ｍ，４Ｈ），３．４８－３

．３９（ｍ，６Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２３３】

段階４：ＵＢＩ－１２０４ｇ

化合物ＵＢＩ－１２０４ｆ（６９８ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（２５３ｍｇ、６．０４ｍｍｏｌ）をメタノール（３ｍＬ）、テトラヒドロフラン（９ｍＬ）および水（３ｍＬ）からなる混合溶媒に溶解し、室温下で一晩撹拌する。反応液に水を加えて濃縮した後、酢酸エチルで抽出する。水相を塩酸（１Ｍ）でｐＨ＝５に酸性化し、次に凍結乾燥する。固体にメタノール（２ｍＬ）およびジクロロメタン（２０ｍＬ）からなる混合溶媒を加え、１０分間撹拌した後、ろ過し、ろ液を濃縮して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１２０４ｇ（６５０ｍｇ、収率９０％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ３．８６（ｓ，２Ｈ），３．５８－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．４６（ｍ，８Ｈ），３．４３－３．３８（ｍ，４Ｈ），３．３６－３．３２（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝３９９．３．

【０２３４】

段階５：ＵＢＩ－１２０４ｈ

化合物ＵＢＩ－１２０４ｇ（１２０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（８２．６ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１８１．８ｍｇ、０．４７８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）に溶解し、室温下で１６時間反応させる。水（１０ｍＬ）を加えてクエンチした後、酢酸エチル（８ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して、粗生成物を得る。当該粗生成物を逆相カラム（メタノール／水＝５％～９５％、７０％収集）によって精製して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１２０４ｈ（９０ｍｇ、収率４５．７％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－１００］$^+$＝５１８．３．

【０２３５】

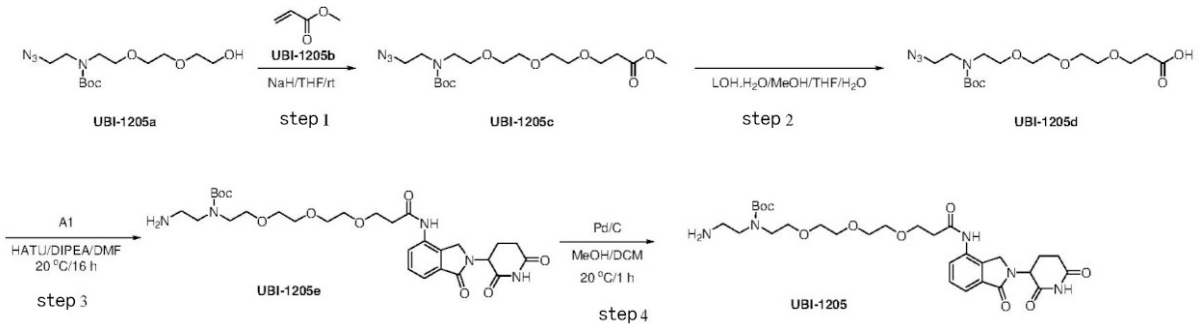
段階６：ＵＢＩ－１２０４

水素ガス雰囲気下で、化合物ＵＢＩ－１２０４ｈ（９０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（３０ｍｇ）をメタノール（１ｍＬ）およびジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、反応液を室温下で１時間反応させる。当該反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮した後、逆相カラム（メタノール／水＝５％～９５％、１５％収集）によって精製して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１２０４（８０ｍｇ、収率９３％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５９２．７。

【０２３６】

化合物ＵＢＩ－１２０５（Ｎ３－１５ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化６７】



【０２３７】

段階１：ＵＢＩ－１２０５ｃ

化合物ＵＢＩ－１２０５ａ（１．０５０ｇ、３．２９８ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＨ（２６．４ｍｇ、０．６６０ｍｍｏｌ）を加えて後、室温下で１０分間反応させる。次にＵＢＩ－１２０５ｂ（０．４２６ｇ、４．９５ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温下で一晩反応させる。反応液にメタノールに加え、次に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝０％～９５％）によっ

て分離して、無色透明油状の生成物ＵＢＩ－１２０５ｃ（７１０ｍｇ、収率５１％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．７６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．６６－３．５３（ｍ，１０Ｈ），３．４８－３．３７（ｍ，６Ｈ），２．６１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）．

【０２３８】

段階２：ＵＢＩ－１２０５ｄ

化合物ＵＢＩ－１２０５ｃ（７００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（２５４ｍｇ、６．０６ｍｍｏｌ）をメタノール（３ｍＬ）、テトラヒドロフラン（９ｍＬ）および水（３ｍＬ）からなる混合溶媒に溶解し、反応物を室温下で一晩撹拌する。反応液に水を加え、濃縮した後、酢酸エチルで抽出する。水相を塩酸（１Ｍ）でｐＨ＝５に酸性化し、次に凍結乾燥する。固体をメタノール（２ｍＬ）およびジクロロメタン（２０ｍＬ）の混合溶媒に注ぎ、１０分間撹拌し、ろ過し、ろ液を濃縮して、無色透明油状の生成物ＵＢＩ－１２０５ｄ（６５０ｍｇ、収率８７％）を得る。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．９８（ｓ，１Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５５－３．４４（ｍ，１０Ｈ），３．４３－３．３８（ｍ，４Ｈ），３．３５－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．４３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝４１３．３．

【０２３９】

段階３：ＵＢＩ－１２０５ｅ

化合物ＵＢＩ－１２０５ｄ（１５０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（１００ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（０．２２ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）に溶解し、室温下で１６時間反応させる。水（１０ｍＬ）を加えてクエンチした後、酢酸エチル（８ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して、粗生成物を得る。当該粗生成物を逆相カラム（メタノール／水＝５％～９５％、７０％収集）によって精製して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１２０５ｅ（９５ｍｇ、収率４０％）を得る。

ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－１００］$^+$＝５３２．３．

【０２４０】

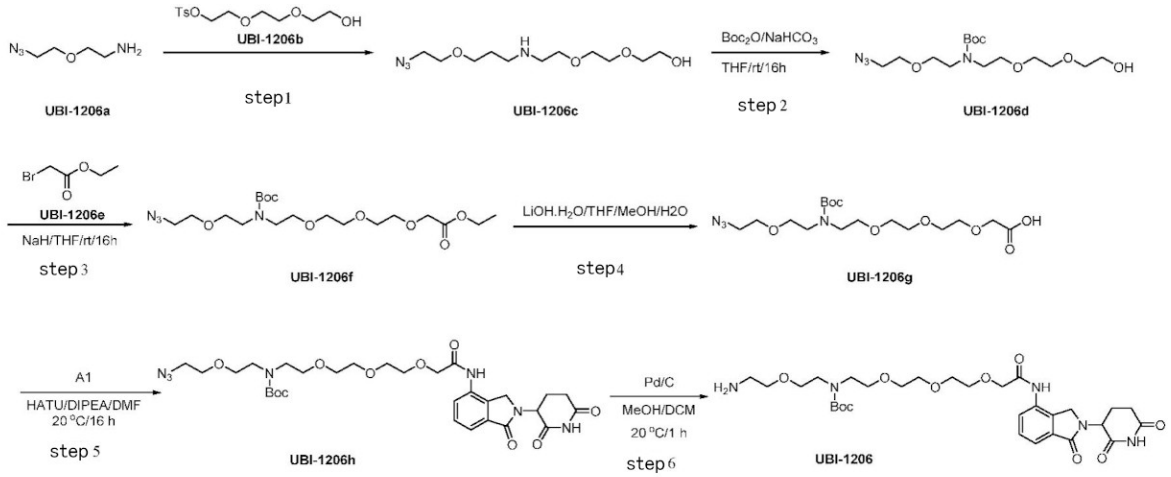
段階４：ＵＢＩ－１２０５

水素ガス雰囲気下で、化合物ＵＢＩ－１２０５ｅ（９５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（２９ｍｇ）をメタノール（１ｍＬ）およびジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、反応液を室温下で１時間反応させる。当該反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮した後、逆相カラム（メタノール／水＝５％～９５％、１５％収集）によって精製して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１２０５（７０ｍｇ、収率７７％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６０６．３．

【０２４１】

化合物ＵＢＩ－１２０６（Ｎ３－１７ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化６８】



【０２４２】

段階１：ＵＢＩ－１２０６ｃ

化合物ＵＢＩ－１２０６ａ（５．０００ｇ、３８．４２ｍｍｏｌ）、ＵＢＩ－１２０６ｂ（１１．６９ｇ、３８．４２ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（６．３７１ｇ、４６．１０ｍｍｏｌ）にアセトニトリル（２００ｍＬ）を加え、室温下で撹拌しながら一晩反応させる。ろ過し、ろ液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン＝０％～６％）によって分離して、無色透明油状の生成物ＵＢＩ－１２０６ｃ（４．５４ｇ、収率４３％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．７６－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．６０（ｍ，１２Ｈ），３．４０－３．３７（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．８０（ｍ，４Ｈ），２．１８（ｓ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６３．２．

【０２４３】

段階２：ＵＢＩ－１２０６ｄ

化合物ＵＢＩ－１２０６ｃ（４．５２４ｇ、１７．２５ｍｍｏｌ）、$(Boc)_2O$（７．５２８ｇ、３４．４９ｍｍｏｌ）および$NaHCO_3$（２．８９８ｇ、３４．４９ｍｍｏｌ）にテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）を加え、室温下で、撹拌しながら一晩反応させる。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝０％～９５％）によって分離して、無色透明油状の生成物ＵＢＩ－１２０６ｄ（６．０４ｇ、収率９０％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．７７－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．５４（ｍ，１２Ｈ），３．４７（ｓ，４Ｈ），３．３７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１０（ｓ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）。

【０２４４】

段階３：ＵＢＩ－１２０６ｅ

化合物ＵＢＩ－１２０６ｄ（２．９０ｇ、８．００ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解し、氷浴下でＮａＨ（６４０ｍｇ、１６．０ｍｍｏｌ）を加え、１０分間反応させる。次にＵＢＩ－１２０６ｅ（２．００４ｇ、１２．００ｍｏｌ）を加え、室温下で１６時間反応させる。ろ過し、ろ液を濃縮し、（５０ｍＬ）を加えた後、酢酸エチル（５０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、水（５０ｍＬ＊３）および飽和食塩水（５０ｍＬ＊３）で順序に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン＝０％～１０％）によって分離して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１２０６ｆ（９１０ｍｇ、２５％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－１００］$^+$＝３４９．３．

【０２４５】

段階４：ＵＢＩ－１２０６ｇ

化合物ＵＢＩ－１２０６ｆ（９００ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ．Ｈ２Ｏ（２９５ｍｇ、７．０２ｍｍｏｌ）をメタノール（３ｍＬ）、水（３ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（９ｍＬ）からなる混合溶媒に溶解し、室温下で、撹拌しながら一晩反応させる。反応液に水を加え、濃縮した後、酢酸エチルで抽出する。水相を塩酸（１Ｍ）でｐＨ＝５に酸性化し、再び酢酸エチルで抽出する。有機相を合併した後、水および飽和食塩水で洗浄し、再び無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１２０６ｇ（７４０ｍｇ、収率８３％）を得る。

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．４２（ｓ，１Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．６４－３．５６（ｍ，４Ｈ），３．５５－３．４３（ｍ，１０Ｈ），３．３９（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３７－３．３３（ｍ，４Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－１００］＋＝３２１．２．

【０２４６】

段階５：ＵＢＩ－１２０６ｈ

化合物ＵＢＩ－１２０６ｇ（１２０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（７４ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１６３ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）に溶解し、室温下で１６時間反応させる。水（１０ｍＬ）を加えてクエンチした後、酢酸エチル（８ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して、粗生成物を得る。当該粗生成物を逆相カラム（メタノール／水＝５％～９５％、７０％収集）によって精製して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１２０６ｇ（９０ｍｇ、収率５１％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－１００］＋＝５６２．３．

【０２４７】

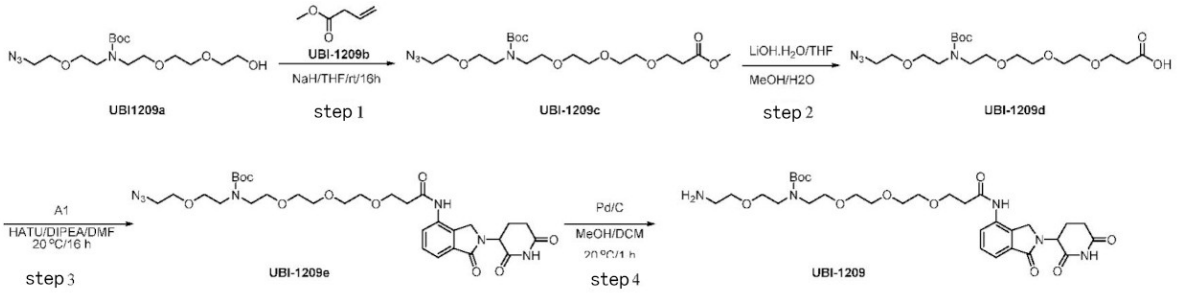
段階６：ＵＢＩ－１２０６

水素ガス雰囲気下で、化合物ＵＢＩ－１２０６ｇ（９０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（２９ｍｇ）をメタノール（１ｍＬ）およびジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、反応液を室温下で１時間反応させる。当該反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮した後、逆相カラム（メタノール／水＝５％～９５％、１５％収集）によって精製して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１２０６（６５ｍｇ、収率７５％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝６３６．５．

【０２４８】

ＵＢＩ－１２０９（Ｎ３－１８ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化６９】



【０２４９】

段階１：ＵＢＩ－１２０９ｃ

化合物ＵＢＩ－１２０９ａ（２．１０ｇ、５．７９ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＨ（４６ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を加え、室温下で１０分間反応させる。次にＵＢＩ－１２０９ｂ（０．７４８ｇ、８．６９ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温下で一晩撹拌する。反応をクエンチし、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝５％～９５％）によって分離して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１２０９ｃ（６４５ｍｇ、収率２５％）を得る。

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．８１－３．７２（ｍ，２Ｈ），

３．７１－３．６６（ｍ，３Ｈ），３．６５－３．５４（ｍ，１２Ｈ），３．４６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．３８－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．５３（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）．

【０２５０】

段階２：ＵＢＩ－１２０９ｄ

化合物ＵＢＩ－１２０９ｃ（６００ｍｇ、０．９３６ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ．H_2O（０．１９６ｇ、４．６８ｍｍｏｌ）をメタノール（３ｍＬ）、水（３ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（９ｍＬ）に溶解し、室温下で、撹拌しながら一晩反応させる。反応液に水を加え、濃縮した後、酢酸エチルで抽出する。水相を塩酸（１Ｍ）でｐＨ＝５に酸性化した後、酢酸エチルで抽出する。有機相を合併した後、水および飽和食塩水で洗浄し、再び無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１２０９ｄ（３０５ｍｇ、収率４７％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．１９（ｓ，１Ｈ），３．６５－３．５５（ｍ，２．９Ｈｚ，４Ｈ），３．５５－３．４３（ｍ，１２Ｈ），３．４２－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．３６－３．３２（ｍ，４Ｈ），２．４３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－１００］＋＝３３５．３．

【０２５１】

段階３：ＵＢＩ－１２０９ｅ

化合物ＵＢＩ－１２０９ｄ（１２０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（７１．６ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１５７ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）に溶解し、室温下で１６時間反応させる。水（１０ｍＬ）を加えてクエンチした後、酢酸エチル（８ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して、粗生成物を得る。当該粗生成物を逆相カラム（メタノール／水＝５％～９５％、７０％収集）によって精製して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１２０９ｅ（９０ｍｇ、収率５２．７％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－１００］＋＝６７６．３

【０２５２】

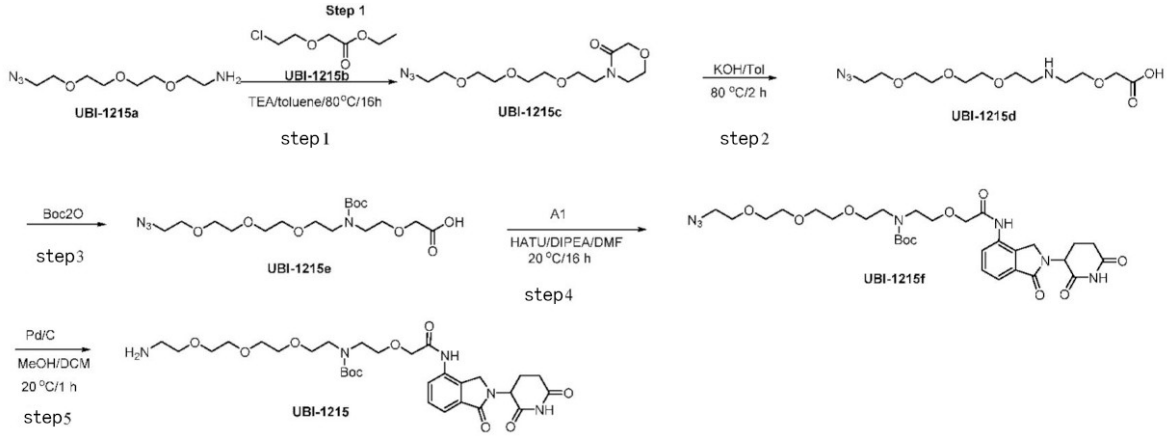
段階４：ＵＢＩ－１２０９

水素ガス雰囲気下で、化合物ＵＢＩ－１２０９ｅ（９０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（２９ｍｇ）をメタノール（１ｍＬ）およびジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、反応液を室温下で１時間反応させる。当該反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮した後、逆相カラム（メタノール／水＝５％～９５％、１５％収集）によって精製して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１２０９（６０ｍｇ、収率７０％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝６５０．３

【０２５３】

化合物ＵＢＩ－１２１５（NH_2－１７ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化７０】



【０２５４】

段階１：ＵＢＩ－１２１５ｃ
化合物ＵＢＩ－１２１５ａ（２．０ｇ、９．１７ｍｍｏｌ）、ＵＢＩ－１２１５ｂ（１．３９ｇ、９．１７ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１．３９ｇ、１３．７６ｍｍｏｌ）およびトルエン（２５ｍＬ）を、８０℃下で１８時間反応させる。反応液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０％～１００％、次にＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝０％～１０％）によって分離して、無色油状の標的化合物ＵＢＩ－１２１５（５００ｍｇ、収率１８％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．１７（ｓ，２Ｈ），３．８９－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．６９（ｄｄｄ，Ｊ＝４．７，１．９，０．７Ｈｚ，４Ｈ），３．６６（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，４Ｈ），３．６３（ｄｔｔ，Ｊ＝４．６，２．９，１．４Ｈｚ，４Ｈ），３．６１－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．５３（ｄｄ，Ｊ＝６．０，４．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３９（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２５５】
段階２：ＵＢＩ－１２１５ｄ
化合物ＵＢＩ－１２１５ｃ（４００ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）およびＫＯＨ（３７１ｍｇ、６．６２ｍｍｏｌ）を水（１０ｍＬ）に溶解し、１００℃下で２時間還流する。反応液を冷却した後、次の段階に直接使用する。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２１．１．

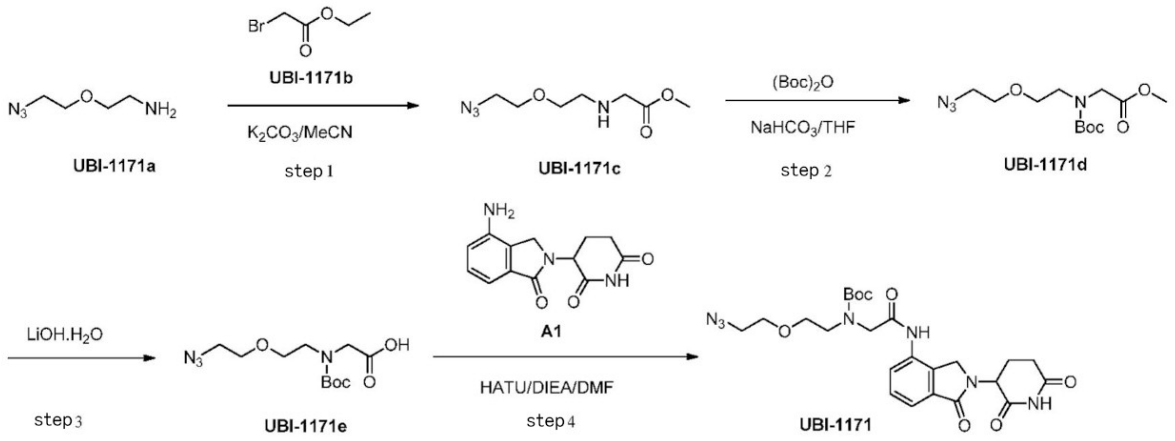
【０２５６】
段階３：ＵＢＩ－１２１５ｅ
化合物ＵＢＩ－１２１５ｄ（４００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）の水溶液に二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５４５ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）およびジオキサン（４ｍＬ）を加え、室温下で２時間反応させる。反応液を濃縮し、水（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ＊３）で抽出する。水相を濃縮して粗生成物を得、粗生成物をＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１０／１（３０ｍＬ）に溶解し、ろ過し、ろ液を濃縮して、標的化合物ＵＢＩ－１２１５ｅ（３００ｍｇ）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－１００］$^{+}$＝３３５．３．

【０２５７】
段階４：ＵＢＩ－１２１５ｆ
化合物ＵＢＩ－１２１５ｅ（３００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（１８４ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４０６．９ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）に溶解し、室温下で１６時間反応させる。反応液を逆相カラム（ＭｅＯＨ／Ｈ$_{2}$Ｏ＝５％～９５％で４５分間、６０％収集）によって直接分離して、白色固体の標的化合物ＵＢＩ－１２１５ｆ（１５０ｍｇ、収率３２％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－１００］$^{+}$＝５６２．３．

【０２５８】
段階５：ＵＢＩ－１２１５
化合物ＵＢＩ－１２１５ｆ（１５０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（２０ｍｇ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、水素ガス雰囲気下で１時間反応させる。反応終了後、ろ過し、ろ液を濃縮して、標的化合物ＵＢＩ－１２１５（１００ｍｇ、６９％ｙｉｅｌｄ）を得、粗生成物を次の段階に直接使用する。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６３６．３。

【０２５９】
化合物ＵＢＩ－１１７１（Ｎ３－８ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化７１】



【０２６０】

段階１：ＵＢＩ－１１７１ｃ

化合物ＵＢＩ－１１７１ａ（３ｇ、２３ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（５０ｍＬ）に溶解した後、ＵＢＩ－１１７１ｂ（３．９ｇ、２３ｍｍｏｌ）およびＫ２ＣＯ３（４．８ｇ、３５ｍｍｏｌ）を加え、次に室温下で１６時間反応させる。反応液をろ過した後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１～メタノール／ジクロロメタン＝１／１０）によって分離して、無色油状の目的生成物ＵＢＩ－１１７１ｃ（２．６ｇ、収率５７％）を得る。

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．７３（ｓ，３Ｈ），３．７０－３．５７（ｍ，４Ｈ），３．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．６，３．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３９（ｔｄ，Ｊ＝５．１，１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８３（ｔｄ，Ｊ＝５．０，２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７９（ｓ，１Ｈ）．

【０２６１】

段階２：ＵＢＩ－１１７１ｄ

化合物ＵＢＩ－１１７１ｃ（２．６ｇ、１３ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）に溶解した後、（Ｂｏｃ）２Ｏ（４．２ｇ、１９ｍｍｏｌ）およびＮａＨＣＯ３（２．２ｇ、２６ｍｍｏｌ）を加え、次に室温下で１６時間反応させる。当該反応液に水（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１５ｍＬ＊２）で抽出する。有機相をＮａ２ＳＯ４で乾燥した後、濃縮して、淡黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１７１ｄ（３．６ｇ、収率９３％）を得る。

【０２６２】

段階３：ＵＢＩ－１１７１ｅ

化合物ＵＢＩ－１１７１ｄ（３．６ｇ、１２ｍｍｏｌ）をメタノール（１０ｍＬ）、テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）に溶解し、次にＬｉＯＨ．Ｈ２Ｏ（７５１ｍｇ、１８ｍｍｏｌ）を加え、当該反応物を室温下で１６時間反応させる。反応液を酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回洗浄し、水相を３ＮのＨＣｌでｐＨ＝６に調節し、再び酢酸エチル（２５ｍＬ＊２）で抽出し、有機相を濃縮して、無色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１７１ｅ（２．９ｇ、収率８５％）を得る。当該粗生成物を次の段階の反応に直接使用する。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ１０．５２（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６２（ｄｔ，Ｊ＝１５．８，５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．５５－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．３５（ｑ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，９Ｈ）．

【０２６３】

段階４：ＵＢＩ－１１７１

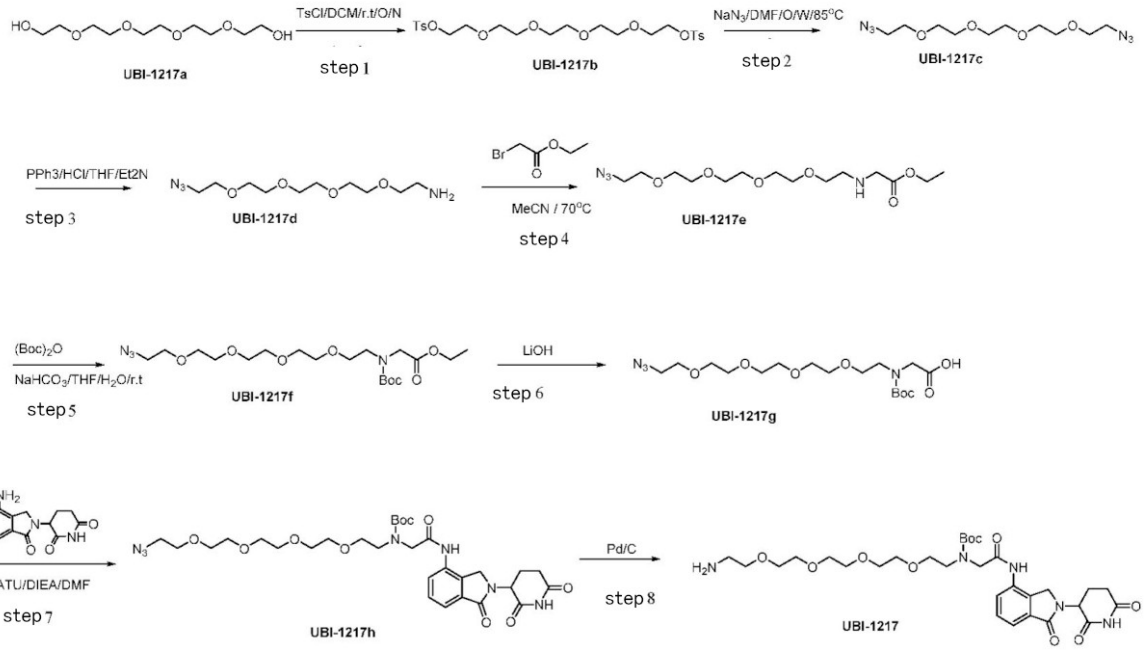
０℃条件下で、化合物ＵＢＩ－１１７１ｅ（３５０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）に溶解した後、ＨＡＴＵ（９２４ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）

およびＤＩＥＡ（３１３ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）を加え、次にＢ（Ａ１）（３１５ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）をさらに加える。当該系を室温下で１６時間反応させる。反応液に水（１０ｍＬ）を加えてクエンチした後、酢酸エチル（１０ｍＬ＊２）で抽出する。有機相をNa_2SO_4で乾燥した後、濃縮して、粗生成物を得る。当該粗生成物を逆相カラム（メタノール／水＝５％～９５％で４５分間、８０％収集）によって精製して、黄色固体の目的生成物ＵＢＩ－１１７１（３５０ｍｇ、収率５４％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝５３０．０

【０２６４】

化合物ＵＢＩ－１２１７（NH_2－１７ｂ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化７２】



【０２６５】

段階１：ＵＢＩ－１２１７ｂ

ＵＢＩ－１２１７ａ（８．０ｇ、３４ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１００ｍＬ）に溶解し、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（１４．７ｇ、７．７ｍｍｏｌ）を加え、２５℃下でトリエチルアミン（１０．２ｇ、１０１ｍｍｏｌ）を加え、一晩攪拌する。反応終了後、反応液に水（１０ｍｌ）を加え、ジクロロメタン（１０ｍｌ＊３）で抽出する。有機相をNa_2SO_4で乾燥および濃縮して、粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって（ジクロロメタン／メタノール＝３０／１）精製して、無色油状物（１８ｇ、収率９９％）を得る。ＬＣ－ＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋＝５４７．１

【０２６６】

段階２：ＵＢＩ－１２１７ｃ

ＵＢＩ－１２１７ｂ（１８ｇ、３３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１００ｍＬ）に溶解し、ＮａＮ３（６．４３ｇ、９９ｍｍｏｌ）を加え、８５℃下で一晩攪拌する。反応終了後、反応液をろ過し、真空濃縮して、粗生成物を得、ＦＦＣ（ジクロロメタン／メタノール＝３０／１）によって精製して、無色油状物（８．７ｇ、収率９２％）を得る。

【０２６７】

段階３：ＵＢＩ－１２１７ｄ

化合物ＵＢＩ－１２１７ｃ（８．７ｇ、３０ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（７．９ｇ、３０ｍｍｏｌ）を混合した後、ＥＴ２Ｏ／ＴＨＦ／１Ｍ　ＨＣｌ（１００ｍＬ）に溶解し、２５℃下で１２時間攪拌し、反応終了後、反応物に水を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ＊２）で抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮物を得、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝１／１）によって精

製して、油状物（３．９ｇ、収率４５％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ３．６９－３．６２（ｍ，１４Ｈ），３．５２－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．３７（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．８０（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，２Ｈ）。

【０２６８】

段階４：ＵＢＩ－１２１７ｅ

化合物ＵＢＩ－１２１７ｄ（２ｇ、７．６ｍｍｏｌ）、ブロモ酢酸エチル（１．２７ｇ、７．６ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（２．０６ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）を混合した後、アセトニトリル（２０ｍＬ）に溶解し、８０℃下で１８時間反応させ、反応終了後、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、クロマトグラフィーシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）によって分離して、無色油状物ＵＢＩ－１２１７ｅ（１．４ｇ、収率３０％）を得る。

【０２６９】

段階５：ＵＢＩ－１２１７ｆ

化合物ＵＢＩ－１２１７ｅ（１．３ｇ、３．７ｍｍｏｌ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２．３ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）および重炭酸ナトリウム（３１８ｍｇ、３．７９ｍｍｏｌ）をジオキサン（３０ｍＬ）に順序に加え、室温下で２時間反応させる。反応終了後、反応液を１０ｍＬの水に注ぎ、酢酸エチル（１０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で濃縮して、化合物ＵＢＩ－１２１７ｆ（１．４ｇ、収率８３％）を得る。

【０２７０】

段階６：ＵＢＩ－１２１７ｇ

化合物ＵＢＩ－１２１７ｆ（１５０ｍｇ、０．３３５ｍｍｏｌ）および水酸化ナトリウム（２６．８ｍｇ、０．６６９ｍｍｏｌ）を水（５ｍＬ）に順序に加え、室温下で１２時間反応させる。反応終了後、濃縮し、水相を塩酸（１Ｍ）でｐＨ＝５に酸性化する。次にジクロロメタン（１０ｍＬ＊３）で抽出し、有機層を合併し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濃縮して、目的の化合物ＵＢＩ－１２１７ｇ．（１３１ｍｇ、収率９３％）を得る。

【０２７１】

段階７：ＵＢＩ－１２１７ｈ

化合物ＵＢＩ－１２１７ｇ（１０１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（７５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１３７ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ）を無水ＤＭＦ（５ｍＬ）に加え、室温下で１６時間反応させ、反応終了後、濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）によって分離して、白色固体の化合物ＵＢＩ－１２１７ｈ（８１ｍｇ、収率５１％）を得る。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ－１００＋Ｈ］$^{+}$＝５６２．３

【０２７２】

段階８：ＵＢＩ－１２１７

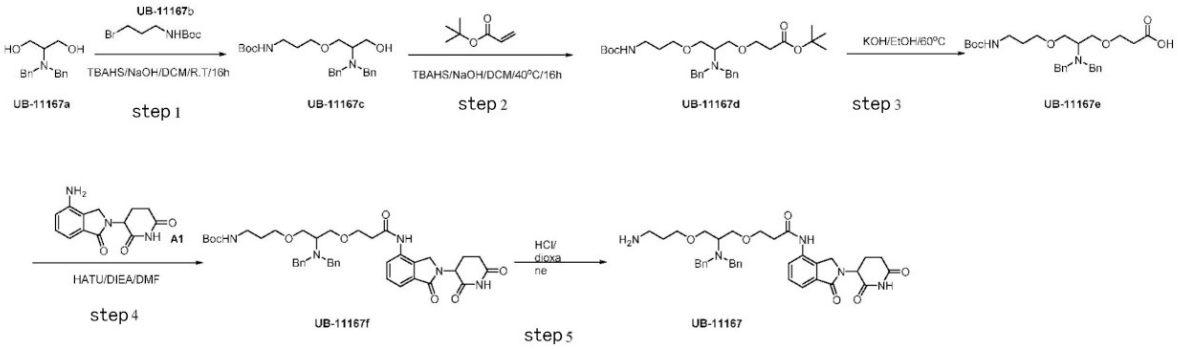
化合物ＵＢＩ－１２１７ｈ（８１ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム炭素（２０ｍｇ）をメタノール／ジクロロメタン（１ｍＬ／１０ｍＬ）の混合溶媒に加え、水素ガス雰囲気下で、室温下で１６時間反応させる。ろ過した後、ろ液を濃縮して、粗生成物を得、冷エーテル（１０ｍＬ＊３）で洗浄し、乾燥して、白色固体の標的化合物ＵＢＩ－１２１７（（６３ｍｇ、収率８２％）を得る。ＬＣＭＳ：（Ｍ－１００＋Ｈ）$^{+}$＝５３６．３

【０２７３】

化合物リンカーｃ－リガンドＢ（Ａ１）の合成法

化合物ＵＢＩ－１１６７（NH_2－１２ｃ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化７３】



【０２７４】

段階１：ＵＢＩ－１１６７ｃ

化合物ＵＢＩ－１１６７ａ（５ｇ、４．８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、ＮａＯＨ（５０％ａｑ．２０ｍＬ）を加え、続いて硫酸水素テトラブチルアンモニウム（１２．５ｇ、１６．９ｍｍｏｌ）および化合物ＵＢＩ－１１６７ｂ（４．８ｇ、２０．３ｍｍｏｌ）を加え、４０℃下で１６時間反応させる。反応液を冷却した後、上層有機相を収集し、水相をジクロロメタン（１０ｍＬ＊３）で抽出する。すべての有機相を合併した後、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０％）によって分離して、無色油状の標的化合物ＵＢＩ－１１６７ｃ（２．２５ｇ）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．３９－７．１５（ｍ，１１Ｈ），４．８０（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，２Ｈ），３．７１－３．４３（ｍ，８Ｈ），３．３１－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０２（ｍ，１Ｈ），１．７７（ｐ，Ｊ＝１２．８，９．５Ｈｚ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４２９．１

【０２７５】

段階２：ＵＢＩ－１１６７ｄ

化合物ＵＢＩ－１１６７ｃ（１．４４ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、ＮａＯＨ（５０％ａｑ．２０ｍＬ）を加え、続いて硫酸水素テトラブチルアンモニウム（１２．２８ｇ、６．７２ｍｍｏｌ）およびアクリル酸ｔｅｒｔ－ブチル（８６１ｍｇ、６．７２ｍｍｏｌ）を加え、次に４０℃下で１６時間反応させる。反応液をジクロロメタン（１０ｍＬ＊３）で抽出し、有機相を合併した後、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０％）によって分離して、無色油状の標的化合物ＵＢＩ－１１６７ｄ（４８０ｍｇ）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．４０－７．２５（ｍ，８Ｈ），７．２２－７．１４（ｍ，２Ｈ），６．７５（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｓ，４Ｈ），３．６１－３．４１（ｍ，６Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０３－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．８９（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６１（ｐ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１８Ｈ）．

【０２７６】

段階３：ＵＢＩ－１１６７ｅ

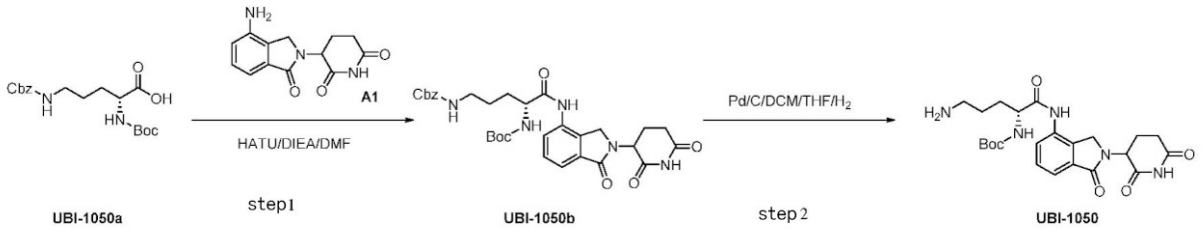
化合物ＵＢＩ－１１６７ｄ（２．４５ｇ、４．４ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（２０ｍＬ）およびH_2O（５ｍＬ）に溶解し、次にＫＯＨ（２．４６ｇ、４４ｍｍｏｌ）を加え、６０℃下で３時間反応させる。反応終了後、濃縮した後、水を加え、希塩酸（１Ｍ）でｐＨ＝６に酸性化する。次にジクロロメタン（２０ｍＬ＊３）で抽出し、有機相を合併した後、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、標的化合物ＵＢＩ－１１６７ｅ（２ｇ）を得る。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５００．７

【０２７７】

段階４：ＵＢＩ－１１６７ｆ
化合物ＵＢＩ－１１６７ｅ（１ｇ、２ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（５１８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．５２ｇ、４ｍｍｏｌ）をＤＩＰＥＡ（１ｍＬ）およびＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、室温下で１６時間反応させる。反応液を逆相カラム（ＭｅＯＨ／H_2O＝５％～９５％、４８％収集）によって直接分離して、白色固体の標的化合物ＵＢＩ－１１６７ｆ（４４０ｍｇ）を得る。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．０１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），９．８７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９４－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．１１（ｍ，１０Ｈ），６．７５（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），５．２０－５．０１（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．１９（ｍ，２Ｈ），３．７４－３．６２（ｍ，７Ｈ），３．５６－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．２７（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．８７（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．５４（ｍ，４Ｈ），２．２７－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７４２．６。

【０２７８】
段階５：ＵＢＩ－１１６７
化合物ＵＢＩ－１１６７ｆ（１００ｍｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）をＨＣｌ／ジオキサン（ｄｉｏｘａｎｅ）（１０ｍＬ）に溶解し、室温下で１６時間反応させる。反応液を濃縮して、粗生成物の標的化合物ＵＢＩ－１１６７ｇ（１００ｍｇ）を得、次の段階に直接使用する。ＬＣ－ＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋＝６４１．７

【０２７９】
化合物ＵＢＩ－１０５０（NH_2－５ｃ－Ｂ（Ａ１））の合成法
【化７４】



【０２８０】
段階１：ＵＢＩ－１０５０ｂ
化合物ＵＢＩ－１０５０ａ（２ｇ、５．４ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（１．４ｇ、５．４ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４．１ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）に溶解し、室温下で１６時間反応させる。反応液を逆相カラム（ＭｅＯＨ／H_2O＝５％～９５％で４０分間、６５％収集）によって直接分離して、白色固体の標的化合物ＵＢＩ－１０５０ｂ（２ｇ）を得る。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋＝６０８．３．

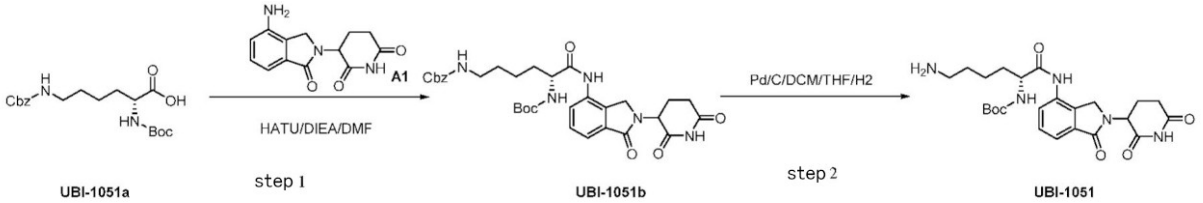
【０２８１】
段階２：ＵＢＩ－１０５０
化合物ＵＢＩ－１０５０ｂ（１ｇ、１．６４ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（２００ｍｇ）をＤＣＭ（２００ｍＬ）およびＴＨＦ（１００ｍＬ）に溶解し、水素ガス雰囲気下で４８時間反応させる。反応終了後、反応液を濃縮し、３００ｍＬのＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１０：１を加え、室温かで３時間攪拌した後、ろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物の標的化合物を得る。粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／H_2O＝５％～９５％、４５％収集）によって分離および精製して、白色固体の標的化合物ＵＢＩ－１０５０（２００ｍｇ）を得る。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．０６（ｓ，１Ｈ），７．８１－

７．７３（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．４４（ｍ，３Ｈ），７．２１－７．１０（ｍ，１Ｈ），５．２６－５．１２（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝２９．１Ｈｚ，１Ｈ），２．９７－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．６４（ｓ，４Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋＝４７４．２．

【０２８２】

化合物ＵＢＩ－１０５１（ＮＨ$_2$－６ｃ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化７５】



【０２８３】

段階１：ＵＢＩ－１０５１ｂ

化合物ＵＢＩ－１０５１ａ（２ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（１．３６ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４ｇ、１０．５２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）に溶解し、室温下で１６時間反応させる。反応液を逆相カラム（ＭｅＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ＝５％～９５％で４０分間、６５％収集）によって直接分離して、白色固体の標的化合物ＵＢＩ－１０５１ｂ（１．８ｇ）を得る。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋＝６２２．３．

【０２８４】

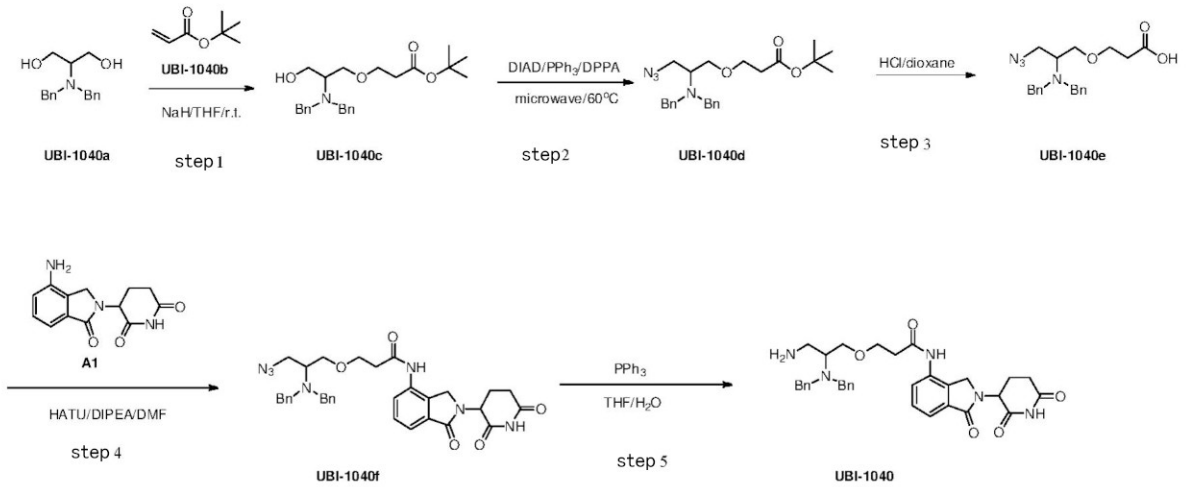
段階２：ＵＢＩ－１０５１

化合物ＵＢＩ－１０５１ｂ（１ｇ、１．６４ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（２００ｍｇ）をＤＣＭ（２００ｍＬ）およびＴＨＦ（１００ｍＬ）に溶解し、水素ガス雰囲気下で４８時間反応させる。反応終了後、反応液を濃縮し、３００ｍＬのＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１０：１溶媒を加え、室温下で３時間攪拌した後、ろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物の標的化合物を得る。粗生成物をメタノール（３ｍＬ＊３）で洗浄し、ろ過して、白色固体の標的化合物ＵＢＩ－１０５１（８００ｍｇ）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．０３（ｓ，１Ｈ），１０．０３（ｓ，１Ｈ），７．９６－７．７１（ｍ，３Ｈ），７．６０－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄｄ，Ｊ＝７．７，４．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｑ，Ｊ＝１８．４，１７．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１５－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．６７－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．５４（ｍ，４Ｈ），１．３９（ｓ，１１Ｈ）．ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋＝４８８．４．

【０２８５】

化合物ＵＢＩ－１０４０（ＮＨ$_2$－７ｃ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化７６】



【０２８６】

段階１：ＵＢＩ－１０４０ｃ

化合物ＵＢＩ－１０４０ａ（５ｇ、１８．５ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１０４０ｂ（２．４ｇ、１８．５ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）に溶解した後、氷浴で０℃に冷却し、次に触媒量のＮａＨを加える。当該反応物を室温下で１８時間反応させる。反応液に水（３０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（４０ｍＬ＊３）で抽出し、有機相を合併した後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／５）に通して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１０４０ｃ（３．６ｇ、収率４８％）を得る。

【０２８７】

段階２：ＵＢＩ－１０４０ｄ

化合物ＵＢＩ－１０４０ｃ（８００ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）、ＰｐＨ３（１．３ｇ、５．０ｍｍｏｌ）およびＤＩＡＤ（１．０ｇ、５．０ｍｍｏｌ）を乾燥テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）に溶解し、氷浴で０℃に冷却し、次にＤＰＰＡ（１．４ｇ、５．０ｍｍｏｌ）をゆっくりと加える。反応液をマイクロ波により６０℃に加熱して２時間反応させる。反応液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／石油エーテル＝１／５）に通して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１０４０ｄ（３００ｍｇ、収率３６％）を得る。

【０２８８】

段階３：ＵＢＩ－１０４０ｅ

化合物ＵＢＩ－１０４０ｅ（８６０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）をＨＣｌのジオキサン溶液（１５ｍＬ）に溶解し、室温下で２時間反応させる。反応液を濃縮して、淡いピンク色油状の生成物ＵＢＩ－１０４０ｅ（７５０ｍｇ、収率１００％）を得、当該粗生成物を次の段階の反応に直接使用する。

【０２８９】

段階４：ＵＢＩ－１０４０ｆ

化合物ＵＢＩ－１１４０ｅ（７５０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（５２８ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（９２９ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ）に溶解し、当該反応物を室温下で１８時間反応させる。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン＝１／３）に直接通して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１０４０ｆ（７５０ｍｇ、収率６０％）を得る。

【０２９０】

段階５：ＵＢＩ－１０４０

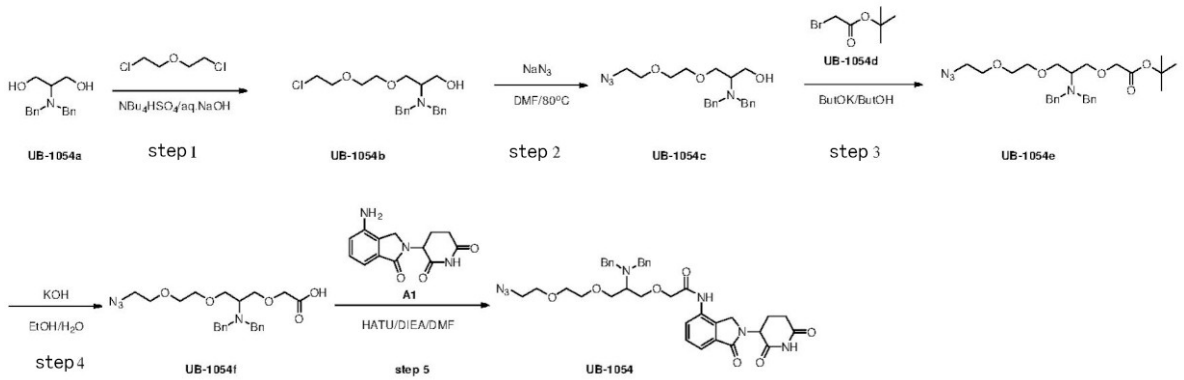
化合物ＵＢＩ－１０４０ｆ（７５０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）およびＰｐＨ３（３８７ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）に溶解し、室温下で１８時間反応

させた後、水（１０ｍＬ）を加え、引き続き１時間反応させる。反応液に水（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、濃縮し、相カラム（メタノール／水＝５％～９５％で４５分間、４０％収集）によって精製して、白色固体の生成物ＵＢＩ－１０４０（５４ｍｇ、収率８％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．９０（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄｄ，Ｊ＝７．７，４．５Ｈｚ，２Ｈ），７．６３－７．０６（ｍ，１１Ｈ），５．１３（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．８５－３．４８（ｍ，６Ｈ），３．３０（ｓ，２Ｈ），３．０５－２．７８（ｍ，３Ｈ），２．６７（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２９－１．８１（ｍ，６Ｈ）．

【０２９１】

化合物ＵＢＩ－１０５４（Ｎ$_{3}$－１２ｃ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化７７】



【０２９２】

段階１：ＵＢＩ－１０５４ｂ

化合物ＵＢＩ－１０５４ａ（１０ｇ、３７ｍｍｏｌ）をジクロロエチルエーテル（５０ｍＬ）に溶解し、次にＮ（Ｂｕ）$_{4}$ＨＳＯ$_{4}$（１２．５ｇ、３７ｍｍｏｌ）を加える。反応物を氷浴で０℃に冷却した後、反応物に５０％ＮａＯＨ（１００ｍＬ）を１５分以上ゆっくりと滴下する。最後に反応物を４０℃条件下で１８時間反応させる。反応液に水（５０ｍＬ）を加え、ジクロロメタン（８０ｍＬ＊３）で抽出し、有機相を合併した後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／５）に通して、淡黄色の生成物ＵＢＩ－１０５４ｂ（８．８ｇ、収率６３％）を得る。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４３－７．１４（ｍ，１０Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８１－３．７５（ｍ，３Ｈ），３．７２－３．５２（ｍ，１１Ｈ），３．２９－３．００（ｍ，１Ｈ），２．８９（ｓ，１Ｈ）．

【０２９３】

段階２：ＵＢＩ－１０５４ｃ

化合物ＵＢＩ－１０５４ｂ（７．５ｇ、２０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５０ｍＬ）に溶解した後、ＮａＮ３（１．６ｇ、２４ｍｍｏｌ）を加える。当該反応物を８０℃に加熱して４時間反応させる。反応液に氷水（３０ｍＬ）を加え、再びジクロロメタン（５０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次に濃縮して、黄色油状の粗生成物を得る。当該粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／４）に通して、淡黄色油状の生成物ＵＢＩ－１０５４ｃ（１０ｇ、１００％収率）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$＝３８４．０

【０２９４】

段階３：ＵＢＩ－１０５４ｅ

化合物ＵＢＩ－１０５４ｃ（４．０ｇ、１０．４２ｍｍｏｌ）をＢｕｔＯＨ（１５０ｍＬ）に溶解し、次に０℃条件下でＢｕｔＯＫ（１．４ｇ、１２．５０ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１０５４ｄ（２．０ｇ、１０．４２ｍｍｏｌ）を加える。室温下で１８時間反応させ

る。反応液を濃縮した後、水（５０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（８０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗生成物を得る。当該粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／４）に通して、白色固体の生成物ＵＢＩ－１０５４ｅ（５２０ｍｇ、収率１０％）を得る。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４３－７．１５（ｍ，１０Ｈ），３．９６－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．８１（ｓ，４Ｈ），３．７７－３．５４（ｍ，１０Ｈ），３．３５（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｐ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）．

【０２９５】

段階４：ＵＢＩ－１０５４ｆ

化合物ＵＢＩ－１０５４ｅ（５２０ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（１０ｍＬ）および水（１ｍＬ）に溶解した後、０℃条件下でＫＯＨ（２３４ｍｇ、４．１８ｍｍｏｌ）を加え、室温下で１時間反応させる。反応液を濃縮して、粗生成物を得る。当該粗生成物に水（１０ｍＬ）を加え、３ＮのＨＣｌでｐＨ＝３に酸性化し、凍結乾燥して、８００ｍｇの粗生成物を得る。当該粗生成物をメタノール／ジクロロメタン＝１／１０（２０ｍＬ）によって溶出した後、濃縮して、白色固体の生成物ＵＢＩ－１０５４ｆ（５００ｍｇ、収率１００％）を得る。

【０２９６】

段階５：ＵＢＩ－１０５４

化合物ＵＢＩ－１０５４ｆ（２５０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（１４６ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２５８ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ）に溶解し、室温下で１８時間反応させる。反応液を逆相カラム（メタノール／水＝５％～９５％、８０％収集）によって精製して黄色固体の生成物ＵＢＩ－１０５４（５０ｍｇ、収率１３％）を得る。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．００（ｓ，１Ｈ），９．６３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝７．６，３．８，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，４Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，４Ｈ），７．２３－７．１２（ｍ，２Ｈ），５．１２（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４１－４．２４（ｍ，２Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，２Ｈ），３．８９－３．４５（ｍ，１６Ｈ），３．０８－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．５８（ｓ，１Ｈ），２．３１－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９０（ｍ，１Ｈ）．

【０２９７】

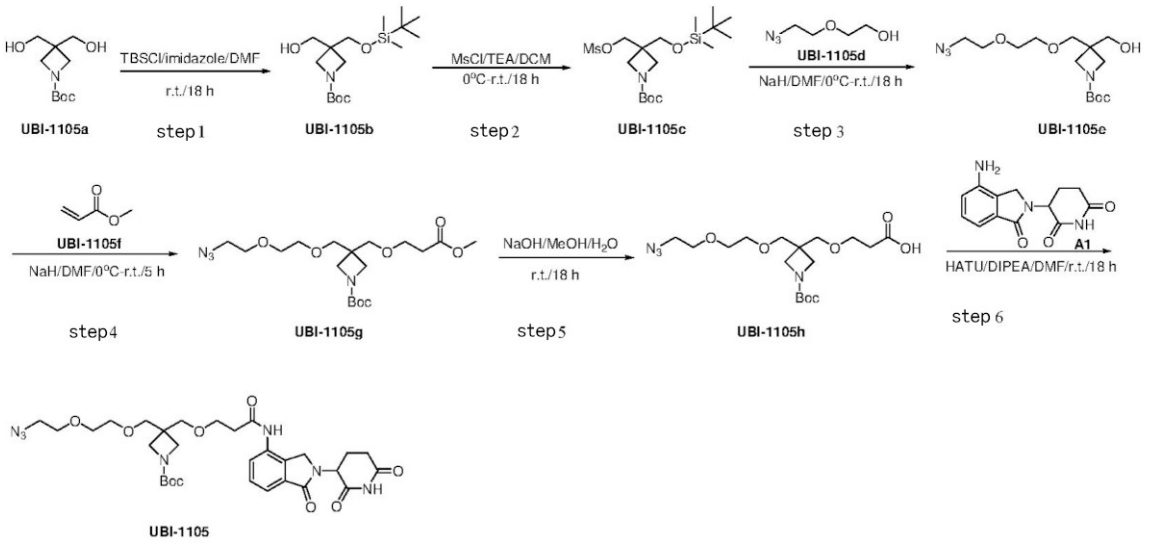
段階６：化合物ＵＢＩ－１０５４を還元し、方法は、化合物ＵＢＩ－１０４０の調製方法と同じである。

【０２９８】

化合物リンカー（Ｌｉｎｋｅｒ）ｄ－リガンド（Ｌｉｇａｎｄ）Ｂ（Ａ１）の合成法

化合物ＵＢＩ－１１０５（Ｎ３－１３ｄ－Ｂ（Ａ１））の合成法：

【化７８】



【０２９９】

段階１：ＵＢＩ－１１０５ｂ

化合物ＵＢＩ－１１０５ａ（１ｇ、４．６ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（２０ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却し、イミダゾール（１．５６ｇ、２３ｍｍｏｌ）およびＴＢＳＣｌ（８２９ｍｇ、５．５ｍｍｏｌ）を加え、０℃下で１時間反応させ、次に室温下で一晩反応させる。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝２０／１、Ｒｆ＝０．５）によって分離して、白色固体の生成物ＵＢＩ－１１０５ｂ（５００ｍｇ、収率３２％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．７３（ｄ，４Ｈ），３．５８－３．６０（ｄ，２Ｈ），３．５１－３．５３（ｄ，２Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ），０．８２（ｓ，９Ｈ），０．０（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３３２

【０３００】

段階２：ＵＢＩ－１１０５ｃ

化合物ＵＢＩ－１１０５ｂ（８００ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）を無水ジクロロメタン（３０ｍＬ）に溶解し、０℃下でトリエチルアミン（４８ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）およびＭｓＣｌ（３０４ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）を加え、０℃下で１時間反応させ、次に室温下で一晩反応させる。反応物に水（５０ｍＬ）を加えてクエンチし、次にジクロロメタン（５０ｍＬ＊３）で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）によって分離して、白色固体の生成物ＵＢＩ－１１０５ｃ（１ｇ、収率１００％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．２７（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），３．６２（ｓ，４Ｈ），２．９７（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），０．８２（ｓ，９Ｈ），０．０（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３１０

【０３０１】

段階３：ＵＢＩ－１１０５ｅ

化合物ＵＢＩ－１１０５ｄ（４４５ｍｇ　３．４ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、０℃下で６０％ＮａＨ（２７２ｍｇ、６．８ｍｍｏｌ）をバッチで加え、０℃下で１時間反応させ、次にＵＢＩ－１１０５ｃ（１ｇのｃｒｕｄｅ、１．７ｍｍｏｌ）を加えて溶解し、一晩反応させる。反応物に水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、次にジクロロメタン（５０ｍＬ＊３）で抽出し、有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９４／６、Ｒｆ＝０．７）によって分離して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１０５ｅ（４５０ｍｇ、収率３２％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ４

．６２（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．６１（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．４４（ｍ，６Ｈ），３．３９（ｍ，２Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ）．

【０３０２】

段階４：ＵＢＩ－１１０５ｇ

化合物ＵＢＩ－１１０５ｅ（４００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１１０５ｆ（１０４ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、０℃下で６０％ＮａＨ（５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）をバッチで加える。次に４時間反応させ、反応物に水（２０ｍＬ）を加えてクエンチした後、酢酸エチル（２０ｍＬ＊３）で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９４／６、Ｒｆ＝０．７）によって分離して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１０５ｇ（３００ｍｇ、収率５９％）を得る。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ４．６２（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．６４（ｍ，３Ｈ），３．６２－３．５６（ｍ，５Ｈ），３．５６－３．４３（ｍ，６Ｈ），３．３９（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２４－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，９Ｈ）．

【０３０３】

段階５：ＵＢＩ－１１０５ｈ

化合物ＵＢＩ－１１０５ｇ（２６０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）をメタノール（５ｍＬ）に溶解し、２ＭのＮａＯＨ（１．６ｍＬ、３．１ｍｍｏｌ）を加える。室温下で一晩反応させる。反応液を濃縮し、飽和食塩水（１５ｍＬ）を加え、エーテル（２０ｍＬ＊２）で抽出する。水相を１ＭのＨＣｌでｐＨ＝６に酸性化し、再び酢酸エチル（４０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過および濃縮して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１０５ｈ（１２０ｍｇ、収率４６％）を得、次の段階の反応に直接使用する。

【０３０４】

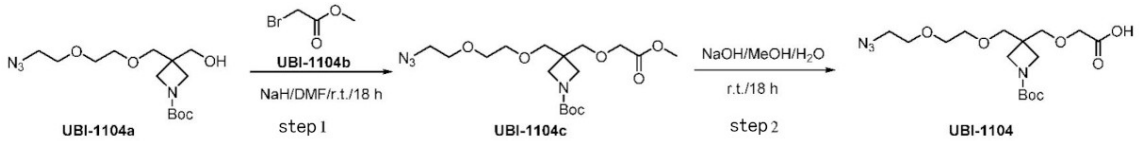
段階６：ＵＢＩ－１１０５

化合物ＵＢＩ－１１０５ｈ（１２０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（９３ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１３７ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）をＤＭＦ（３ｍＬ）に溶解し、室温下で一晩反応させる。反応物に水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ＊３）で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９０／１０）によって分離して、逆相（水／メタノール＝２０／８０）によって、白色固体の粗生成物ＵＢＩ－１１０５（１２ｍｇ、収率６％）を得る。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．０１（ｓ，１Ｈ），９．８６（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．４５（ｍ，２Ｈ），５．１５（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．２９（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５６（ｍ，８Ｈ），３．５５－３．４７（ｍ，８Ｈ），３．３７（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．０２（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝１５．４Ｈｚ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６４４

【０３０５】

化合物ＵＢＩ－１１０４（Ｎ$_{3}$－１２ｄ－ＣＯＯＨ）の合成法：

【化７９】



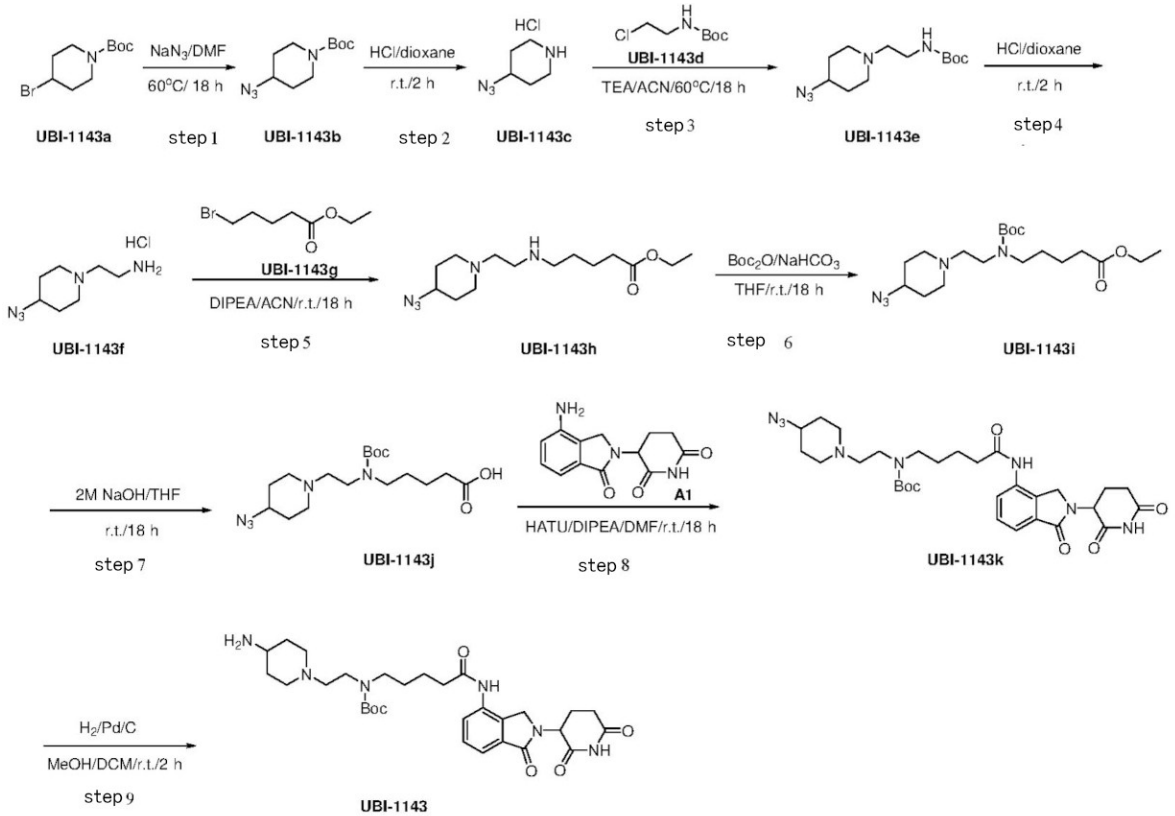
【０３０６】

段階１：ＵＢＩ－１１０４ｃ
化合物ＵＢＩ－１１０４ａ（７００ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、０℃下で６０％ＮａＨ（２５２ｍｇ、６．３ｍｍｏｌ）をバッチで加え、０℃下で１時間反応させる。０℃下で化合物ＵＢＩ－１１０４ｂ（３２４ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を加え、次に一晩反応させる。反応物に水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、次にジクロロメタン（５０ｍＬ＊３）で抽出し、有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９０／１０）によって分離して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１０４ｃ（３００ｍｇ、収率３５％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ４．６３（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．７２－３．４６（ｍ，１１Ｈ），３．３９（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｍ，３Ｈ），２．５９－２．５３（ｍ，２Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝４０３．

【０３０７】
段階２：ＵＢＩ－１１０４
化合物ＵＢＩ－１１０４ｃ（２００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）をメタノール（５ｍＬ）に溶解し、２ＭのＮａＯＨ（１．２４ｍＬ、２．４８ｍｍｏｌ）を加える。室温下で一晩反応させる。反応液を濃縮し、飽和食塩水（１５ｍＬ）を加え、エーテル（２０ｍＬ＊２）で２回抽出する。水相を１ＭのＨＣｌでｐＨ＝６に酸性化し、酢酸エチル（４０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過および濃縮して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１０４（８０ｍｇ、収率４２％）を得る。

【０３０８】
段階３：化合物ＵＢＩ－１１０４を還元し、方法は、化合物ＵＢＩ－１０４０の調製方法と同じである。

【０３０９】
化合物リンカーｅ－リガンドＢ（Ａ１）／Ｂ（Ｂ１）の合成法
化合物ＵＢＩ－１１４３（ＮＨ$_{2}$－１２ｅ－Ｂ（Ａ１））の合成法：
【化８０】



【０３１０】

段階１：ＵＢＩ－１１４３ｂ
化合物ＵＢＩ－１１４３ａ（１０ｇ、３７．８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５０ｍＬ）に溶解し、アジ化ナトリウム（２．９５ｇ、４５．４ｍｍｏｌ）を加え、６０℃下で一晩反応させる。水を加えてクエンチし、酢酸エチル（８０ｍＬ＊３）で抽出し、有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮する。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝９／１）によって分離して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１１４３ｂ（８．６ｇ、収率１００％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．８２（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．０９（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ：［Ｍ－５６］$^{+}$＝１７１

【０３１１】
段階２：ＵＢＩ－１１４３ｃ
化合物ＵＢＩ－１１４３ｂ（８．６ｇ、３８ｍｍｏｌ）に氷浴下で４Ｍの塩酸ジオキサン溶液（４７．５ｍＬ）を加える。室温下で２時間反応させる。反応液を濃縮して、黄色固体の粗生成物ＵＢＩ－１１４３ｃ（６．３ｇ、収率１００％）を得、次の段階に直接使用する。

【０３１２】
段階３：ＵＢＩ－１１４３ｅ
化合物ＵＢＩ－１１４３ｃ（５．６ｇ、３４．４ｍｍｏｌ）、ＵＢＩ－１１４３ｄ（８．８ｇ、４９ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１１ｍＬ、７８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１００ｍＬ）に溶解し、次に６０℃下で一晩反応させる。反応物に水（５０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ＊３）で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝７０／３０、Ｒｆ＝０．３）によって分離して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１４３ｅ（３．１ｇ、収率３３％）を得る。

【０３１３】
段階４：ＵＢＩ－１１４３ｆ
化合物ＵＢＩ－１１４３ｅ（３．１ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）に氷浴下で４Ｍの塩酸ジオキサン溶液（３５ｍＬ）を加え、室温下で２時間反応させる。反応液を濃縮して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１４３ｆ（２．３６ｇ、収率１００％）を得、次の段階に直接使用する。

【０３１４】
段階５：ＵＢＩ－１１４３ｈ
化合物ＵＢＩ－１１４３ｆ（１．５２ｇ、７．３ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（６０ｍＬ）に溶解し、ＤＩＰＥＡ（６ｍＬ、３６．８ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１１４３ｇ（１．５４ｇ、７．３ｍｍｏｌ）を加え、室温下で一晩反応させる。反応物に水（５０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ＊３）で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝４０／６０、Ｒｆ＝０．７）によって分離して、黄色固体ＵＢＩ－１１４３ｈ（４００ｍｇ、収率１８％）を得る。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ４．０６（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｍ，１Ｈ），３．２８（ｍ，１Ｈ），２．９８（ｍ，２Ｈ），２．８９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７３（ｍ，２Ｈ），２．５５（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．１８（ｍ，２Ｈ），１．８５（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．４９（ｍ，６Ｈ），１．３１－１．２３（ｍ，３Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２９８

【０３１５】
段階６：ＵＢＩ－１１４３ｉ
化合物ＵＢＩ－１１４３ｈ（４００ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＨＣＯ$_{3}$（３３８ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）およびＢｏｃ$_{2}$Ｏ（

３５２ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）を加え、室温下で一晩反応させる。反応物に水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ＊３）で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９０／１０）によって分離して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１４３ｉ（４００ｍｇ、収率７５％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝３９８

【０３１６】

段階７：ＵＢＩ－１１４３ｊ

化合物ＵＢＩ－１１４３ｉ（４００ｍｇ、１ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解し、２ＭのＮａＯＨ（５ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）を加え、室温下で一晩反応させる。飽和食塩水（１５ｍＬ）を加え、エーテル（２０ｍＬ＊２）で２回抽出する。水相を１ＭのＨＣｌでｐＨ＝６に酸性化し、再び酢酸エチル（４０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過および濃縮して、無色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１４３ｊ（３８０ｍｇ、収率１００％）を得る。ＬＣＭＳ：［ＭＳ＋Ｈ］＋＝３７０

【０３１７】

段階８：ＵＢＩ－１１４３ｋ

化合物ＵＢＩ－１１４３ｊ（３７０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（２６０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５７０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１ｍＬ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、室温下で一晩反応させる。反応物に水（５０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ＊３）で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９３／７）によって分離して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１１４３ｋ（３６０ｍｇ、収率５９％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝６１１　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．０３（ｓ，１Ｈ），９．７８（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝７．１，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｍ，２Ｈ），５．１６（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．６１（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｍ，４Ｈ），２．９８－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．２２（ｍ，４Ｈ），２．２１－２．００（ｍ，３Ｈ），１．８１（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｍ，１３Ｈ），１．２８－１．２２（ｍ，２Ｈ）．

【０３１８】

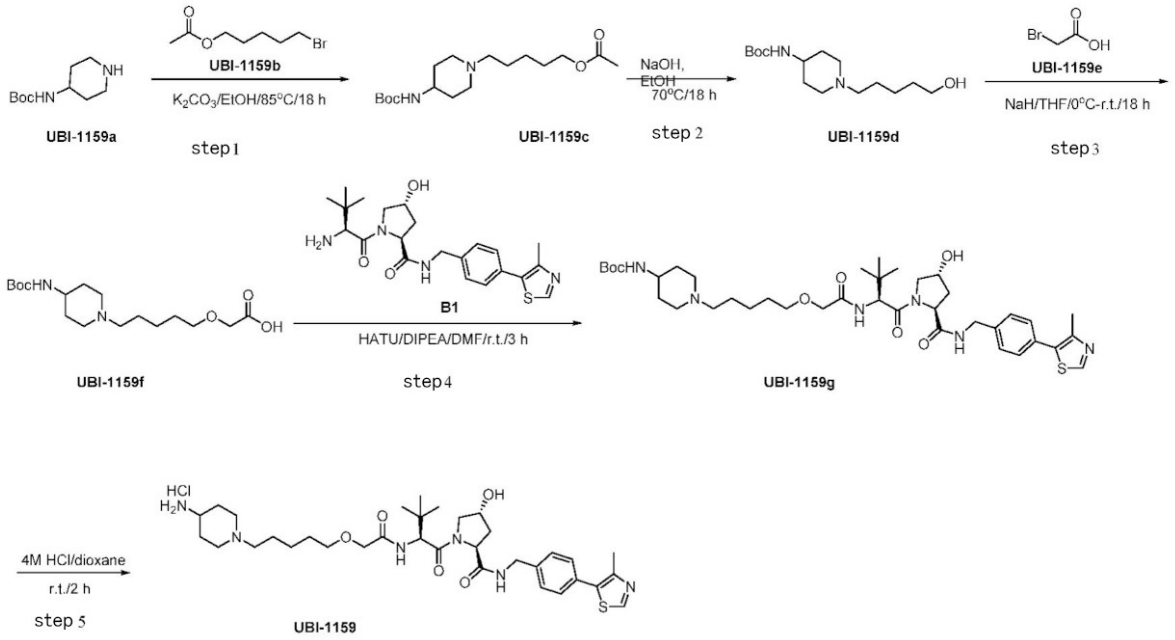
段階９：ＵＢＩ－１１４３

化合物ＵＢＩ－１１４３ｋ（３６０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２０ｍＬ）およびメタノール（２ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ／Ｃ（２５０ｍｇ）を加え、水素ガス雰囲気下で２時間反応させる。珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮して、黄色固体の生成物ＵＢＩ－１１４３（３００ｍｇ、収率８８％）を得、次の段階に直接使用する。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５８５

【０３１９】

化合物ＵＢＩ－１１５９（ＮＨ$_{2}$－１２ｅ－Ｂ（Ｂ１））の合成法：

【化８１】



【０３２０】

段階１：ＵＢＩ－１１５９ｃ

化合物ＵＢＩ－１１５９ａ（２ｇ、１０ｍｍｏｌ）、ＵＢＩ－１１５９ｂ（２ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）および無水炭酸カリウム（１１ｇ、８０ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（４０ｍＬ）に溶解し、８５℃下で一晩反応させる。反応物を室温に冷却し、水に注いだ後、酢酸エチル（４０ｍＬ＊２）で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）によって分離して、白色固体の生成物ＵＢＩ－１１５９ｃ（１．９ｇ、収率５８％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝３２９

【０３２１】

段階２：ＵＢＩ－１１５９ｄ

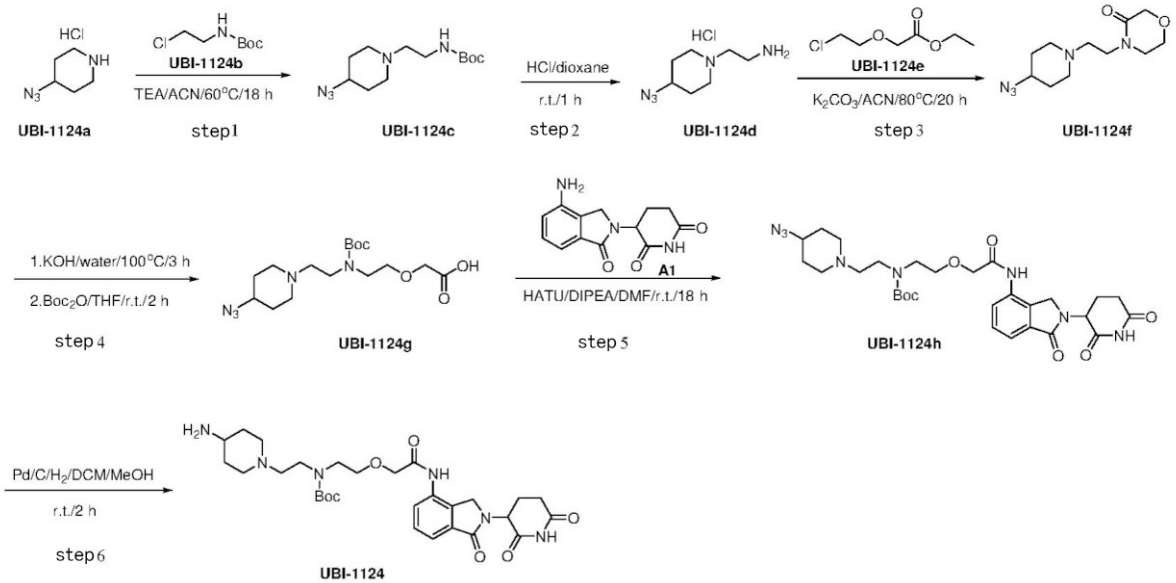
化合物ＵＢＩ－１１５９ｃ（１．９ｇ、５．８ｍｍｏｌ）および２Ｎ　ＮａＯＨ（８．７ｍＬ、１７．４ｍｍｏｌ）をエタノール（３０ｍＬ）に溶解し、７０℃下で一晩反応させる。反応物を室温に冷却し、水に注いだ後、酢酸エチル（４０ｍＬ＊２）で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）によって分離して、白色固体の生成物ＵＢＩ－１１５９ｄ（１．３ｇ、収率７８％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２８７

【０３２２】

段階３：ＵＢＩ－１１５９

化合物ＵＢＩ－１１５９ｄ（１ｇ、３．５ｍｍｏｌ）を無水テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却し、６０％ＮａＨ（２７６ｍｇ、６．９ｍｍｏｌ）をバッチで加え、０℃下で３０分間反応させる。次に化合物ＵＢＩ－１１５９ｅ（３２４ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）を無水テトラヒドロフラン（２ｍＬ）に溶解して、上記反応液に加え、室温下で一晩反応させる。反応物を水に注いだ後、酢酸エチル（４０ｍＬ＊２）で抽出する。水相を１ＭのＨＣｌでｐＨ＝６に酸性化し、濃縮粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９０／１０）によって分離して、白色固体の生成物（２９０ｍｇ、収率３６％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ６．９３（ｄ，１Ｈ），３．８９（ｓ，２Ｈ），３．４４（ｍ，３Ｈ），３．３６（ｍ，２Ｈ），３．１０（ｍ，２Ｈ），２．６４（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｍ，６Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．２９（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭ

Ｓ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝３４５
【０３２３】
段階４：ＵＢＩ－１１５９ｇ
化合物ＵＢＩ－１１５９ｆ（１９０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ｂ１）（２３７ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２５０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１ｍＬ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、室温下で３時間反応させる。反応物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、次に酢酸エチル（４０ｍＬ＊３）で抽出する。合併された有機相を１ＭのＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ３および有機層で合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１、Ｒｆ＝０．３）によって分離して、白色固体の生成物ＵＢＩ－１１５９ｇ（１８０ｍｇ、収率４３％）を得る。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，４Ｈ），５．３５（ｔ，１Ｈ），４．７３（ｓ，１Ｈ），４．６７－４．５８（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｓ，１Ｈ），４．４５（ｄ，１Ｈ），４．００（ｓ，１Ｈ），３．６５（ｍ，５Ｈ），３．０３（ｍ，３Ｈ），２．５２（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０１（ｍ，５Ｈ），１．８６（ｍ，３Ｈ），１．５９（ｍ，３Ｈ），１．４１（ｍ，５Ｈ），１．２５（ｓ，９Ｈ），１．０１（ｓ，９Ｈ），０．９７－０．８４（ｍ，５Ｈ）．ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝７５７
【０３２４】
段階５：ＵＢＩ－１１５９
化合物ＵＢＩ－１１５９ｇ（５０ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）に氷浴下で４Ｍの塩酸ジオキサン溶液（１ｍＬ）を加え、室温下で２時間反応させる。反応液を濃縮して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１５９ｈ（５０ｍｇ、収率１００％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝６５７
【０３２５】
化合物ＵＢＩ－１１２４（ＮＨ２－１２ｅ－Ｂ（Ａ１））の合成法：
【化８２】



【０３２６】
段階１：ＵＢＩ－１１２４ｃ
化合物ＵＢＩ－１１２４ａ（５．６ｇ、３４．４ｍｍｏｌ）、ＵＢＩ－１１２４ｂ（８．８ｇ、４９ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１１ｍＬ、７８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１００ｍＬ）に溶解し、６０℃下で一晩反応させる。反応物を室温に冷却し、水に注いだ後、酢酸エチル（５０ｍＬ＊３）で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル

／酢酸エチル＝７０／３０、Ｒｆ＝０．３）によって分離して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１２４ｃ（３．１ｇ、収率３３％）を得る。

【０３２７】

段階２：ＵＢＩ－１１２４ｄ

化合物ＵＢＩ－１１２４ｃ（３．１ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）に氷浴下で４Ｍの塩酸ジオキサン溶液（３５ｍＬ）を加え、室温下で２時間反応させる。反応液を濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１２４ｄ（２．３６ｇ、収率１００％）を得る。

【０３２８】

段階３：ＵＢＩ－１１２４ｆ

化合物ＵＢＩ－１１２４ｄ（１．５ｇ、８．８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１５０ｍＬ）に溶解し、無水炭酸カリウム（３．６４ｇ、２６．４ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１１２４ｅ（１．７ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）を加え、８０℃下で一晩反応させる。反応物を室温に冷却し、ろ過し、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９７／３、Ｒｆ＝０．２）によって分離して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１２４ｆ（２６０ｍｇ、収率１１％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２５４

【０３２９】

段階４：ＵＢＩ－１１２４ｇ

化合物ＵＢＩ－１１２４ｆ（８００ｍｇ、３．１５ｍｍｏｌ）を水（５ｍＬ）に溶解し、水酸化カリウム（５３０ｍｇ、９．４７ｍｍｏｌ）を加え、１００℃下で３時間反応させる。反応終了後、反応物を室温に冷却し、Boc_2O（１．３７ｇ、６．３ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン（５ｍＬ）を加え、室温下で２時間反応させる。飽和食塩水（１５ｍＬ）を加え、エーテル（２０ｍＬ＊２）で２回抽出する。水相を１ＭのＨＣｌでｐＨ＝５に酸性化し、酢酸エチルおよびアセトンの混合溶媒（４０ｍＬ＊３）で抽出し、有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過および濃縮して、無色油状の生成物ＵＢＩ－１１２４ｇ（１．１ｇ、収率１００％）を得る。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．５８（ｓ，１Ｈ），３．６１－３．５２（ｍ，６Ｈ），３．３５（ｍ，４Ｈ），３．２４（ｍ，２Ｈ），３．０６（ｍ，２Ｈ），２．１１（ｍ，２Ｈ），１．７７（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ：［ＭＳ＋Ｈ］＋＝３７２．２

【０３３０】

段階５：ＵＢＩ－１１２４ｈ

化合物ＵＢＩ－１１２４ｇ（５００ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（３４７ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７６３ｍｇ、２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１ｍＬ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、室温下で一晩反応させる。反応物に水（５０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ＊３）で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９３／７）によって分離して、黄色固体の生成物ＵＢＩ－１１２４ｈ（３７０ｍｇ、収率４５％）を得る。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．０３（ｓ，１Ｈ），９．８５（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．４５（ｍ，２Ｈ），５．１６（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．３０（ｍ，２Ｈ），４．１６（ｍ，３Ｈ），３．６９－３．５６（ｍ，４Ｈ），３．４１（ｍ，２Ｈ），３．３０（ｍ，２Ｈ），３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０４－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｍ，２Ｈ），２．１６（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．８９（ｍ，３Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝６１３

【０３３１】

段階６：ＵＢＩ－１１２４

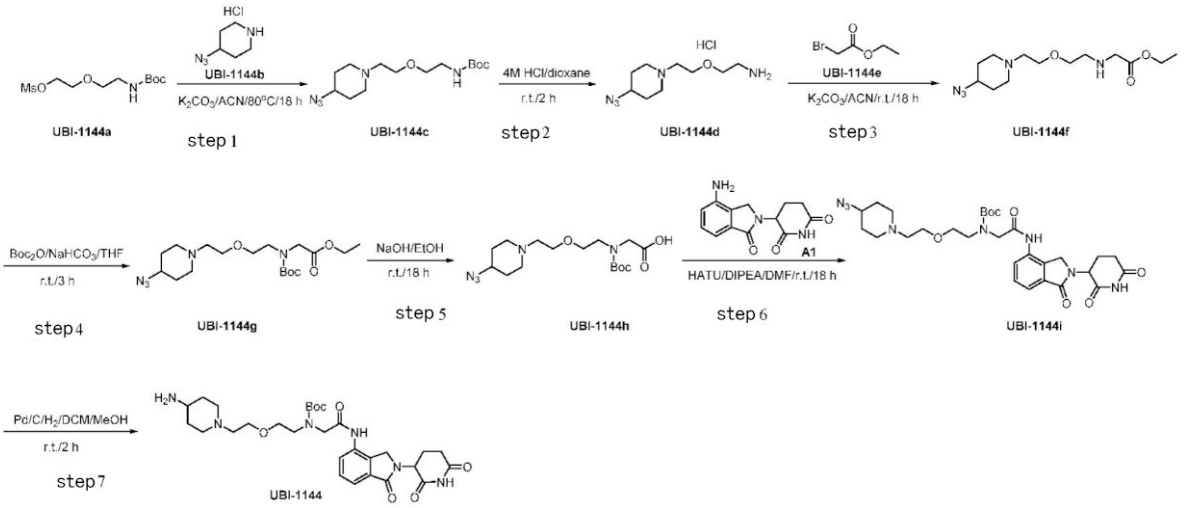
化合物ＵＢＩ－１１２４ｈ（３７０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１０ｍＬ）およびメタノール（２ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、Ｐｄ／Ｃ（３００ｍｇ）を加え、水素ガス雰囲気下で２時間反応させる。珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮して、黄色固体の生成物ＵＢＩ－１１２４（３７０ｍｇ、収率１００％）を得、次の段階に直接使用する。ＬＣ

ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５８７．１

【０３３２】

化合物ＵＢＩ－１１４４（ＮＨ２－１２ｅ－Ｂ（Ａ１））の合成法：

【化８３】



【０３３３】

段階１：ＵＢＩ－１１４４ｃ

化合物ＵＢＩ－１１４４ａ（１．５ｇ、６．８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３０ｍＬ）に溶解し、無水炭酸カリウム（２．８２ｇ、２０．４ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１１４４ｂ（１．１４ｇ、６．８ｍｍｏｌ）を加え、８０℃下で一晩反応させる。反応物を室温に冷却し、ろ過し、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９５／５）によって分離して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１４４ｃ（１．１ｇ、収率５１％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ５．２２（ｓ，１Ｈ），３．５４（ｍ，４Ｈ），３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３０（ｍ，２Ｈ），２．８１（ｍ，２Ｈ），２．５７（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｍ，２Ｈ），１．７１（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝３１４

【０３３４】

段階２：ＵＢＩ－１１４４ｄ

化合物ＵＢＩ－１１４４ｃ（１．１ｇ、３．５ｍｍｏｌ）に氷浴下で４Ｍの塩酸ジオキサン溶液（５ｍＬ）を加え、室温下で２時間反応させる。反応液を濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１４４ｄ（８７４ｍｇ、収率１００％）を得、次の段階に直接使用する。

【０３３５】

段階３：ＵＢＩ－１１４４ｆ

化合物ＵＢＩ－１１４４ｄ（１．５ｇ、６．８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３０ｍＬ）に溶解し、無水炭酸カリウム（２．８２ｇ、２０．４ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１１４４ｅ（１．１４ｇ、６．８ｍｍｏｌ）を加え、室温下で一晩反応させる。ろ過ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９５／５）によって分離して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１４４ｆ（６７０ｍｇ、収率３３％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝３００

【０３３６】

段階４：ＵＢＩ－１１４４ｇ

化合物ＵＢＩ－１１４４ｆ（６７０ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解し、重炭酸ナトリウム（５５４ｍｇ、６．６ｍｍｏｌ）およびＢｏｃ$_2$Ｏ（５９０ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）を加える。室温下で３時間反応させる。反応物に水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ＊３）で抽出する。有機層を合併し、

無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９０／１０）によって分離して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１４４ｇ（８００ｍｇ、収率９１％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝４００

【０３３７】

段階５：ＵＢＩ－１１４４ｈ

化合物ＵＢＩ－１１４４ｇ（８００ｍｇ、２ｍｍｏｌ）をエタノール（１０ｍＬ）に溶解し、２ＭのＮａＯＨ（４ｍＬ、８ｍｍｏｌ）を加え、室温下で一晩反応させる。反応液を濃縮し、飽和食塩水（１５ｍＬ）を加え、エーテル（２０ｍＬ＊２）で抽出する。水相を１ＭのＨＣｌでｐＨ＝６に酸性化し、酢酸エチル（４０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過および濃縮して、無色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１４４ｈ（６５０ｍｇ、収率８７％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．６２（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｍ，３Ｈ），３．７１－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．５０（ｍ，２Ｈ），３．３６（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｍ，２Ｈ），２．８９（ｍ，２Ｈ），２．０１（ｍ，２Ｈ），１．７４（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝１９．６Ｈｚ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ：［ＭＳ＋Ｈ］＋＝３７２．２

【０３３８】

段階６：ＵＢＩ－１１４４ｉ

化合物ＵＢＩ－１１４４ｈ（３００ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（２５１ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４５６ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（５１６ｍｇ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、室温下で一晩反応させる。反応物に水（５０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ＊３）で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９３／７）によって分離して、黄色固体の生成物ＵＢＩ－１１４４ｉ（２５０ｍｇ、収率５１％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．０４（ｓ，１Ｈ），９．８８（ｓ，１Ｈ），９．２６（ｓ，１Ｈ），７．８８－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．４６（ｍ，２Ｈ），５．２３－５．１３（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．０８－３．９８（ｍ，３Ｈ），３．８０－３．３９（ｍ，８Ｈ），３．１５－２．８８（ｍ，３Ｈ），２．７０－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｍ，１Ｈ），１．６８（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝６１３

【０３３９】

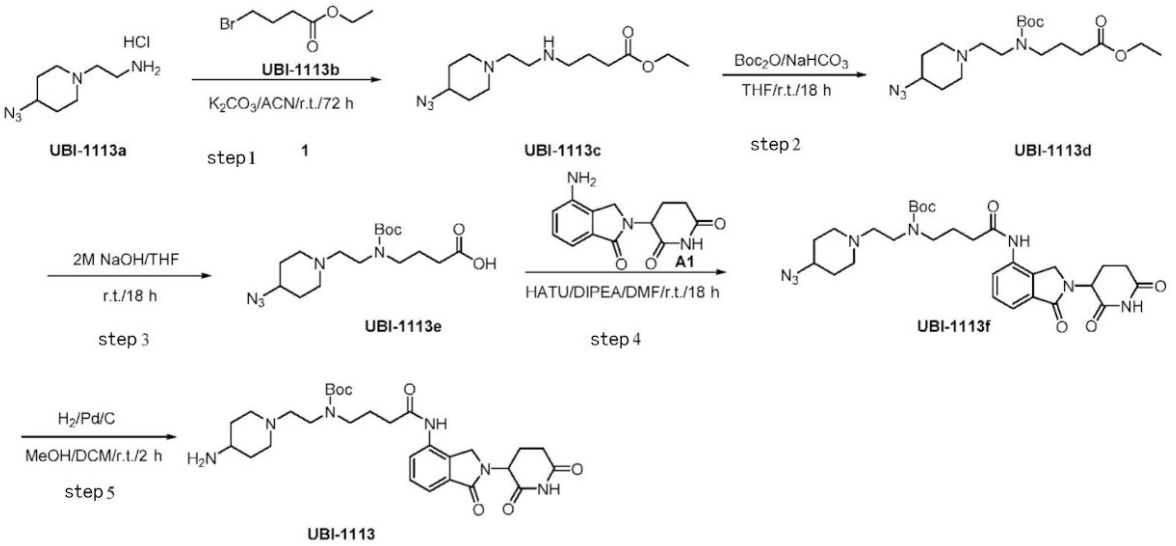
段階７：ＵＢＩ－１１４４

化合物ＵＢＩ－１１４４ｉ（２５０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１０ｍＬ）およびメタノール（２ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、Ｐｄ／Ｃ（１５０ｍｇ）を加え、水素ガス雰囲気下で２時間反応させる。珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮して、黄色固体の生成物ＵＢＩ－１１４４（２１０ｍｇ、収率８９％）を得、次の段階の反応に直接使用する。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５８７．１

【０３４０】

化合物ＵＢＩ－１１１３（ＮＨ$_{2}$－１１ｅ－Ｂ（Ａ１））の合成法：

【化８４】



【０３４１】

段階１：ＵＢＩ－１１１３ｃ

化合物ＵＢＩ－１１１３ａ（１ｇ、３．７ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３０ｍＬ）に溶解し、無水炭酸カリウム（１．５ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１１１３ｂ（７７０ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）を加える。室温下で７２時間反応させる。室温下でろ過し、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９５／５）によって分離して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１１３ｃ（６００ｍｇ、収率５７％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２８４

【０３４２】

段階２：ＵＢＩ－１１１３ｄ

化合物ＵＢＩ－１１１３ｃ（６００ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解し、重炭酸ナトリウム（５３０ｍｇ、６．３ｍｍｏｌ）およびBoc_2O（５４５ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）を加え、室温下で一晩反応させる。反応物に水（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ＊３）で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９０／１０）によって分離して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１１３ｄ（６００ｍｇ、収率７４％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝３８４

【０３４３】

段階３：ＵＢＩ－１１１３ｅ

化合物ＵＢＩ－１１１３ｄ（４００ｍｇ、１ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解し、２ＭのＮａＯＨ（５ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）を加え、室温下で一晩反応させる。反応液を濃縮し、飽和食塩水（１５ｍＬ）を加え、エーテル（２０ｍＬ＊２）で抽出する。水相を１ＭのＨＣｌでｐＨ＝６に酸性化し、再び酢酸エチル（４０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過および濃縮して、無色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１１３ｅ（５３０ｍｇ、収率１００％）を得、次の段階の反応に直接使用する。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．００（ｓ，１Ｈ），３．５４（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｍ，３Ｈ），２．４９－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．１８（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｍ，５Ｈ），１．７６－１．６３（ｍ，３Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝３５６．２

【０３４４】

段階４：ＵＢＩ－１１１３ｆ

化合物ＵＢＩ－１１１３ｅ（５３０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（４６０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（８５５ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．２ｍＬ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、室温下で一晩反応させる。反応物に水（５０ｍＬ）

を加えてクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ＊３）で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥および濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝９３／７）によって分離して、白色固体の生成物ＵＢＩ－１１１３ｆ（３５０ｍｇ、収率３９％）を得る。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５９７

【０３４５】

段階５：ＵＢＩ－１１１３

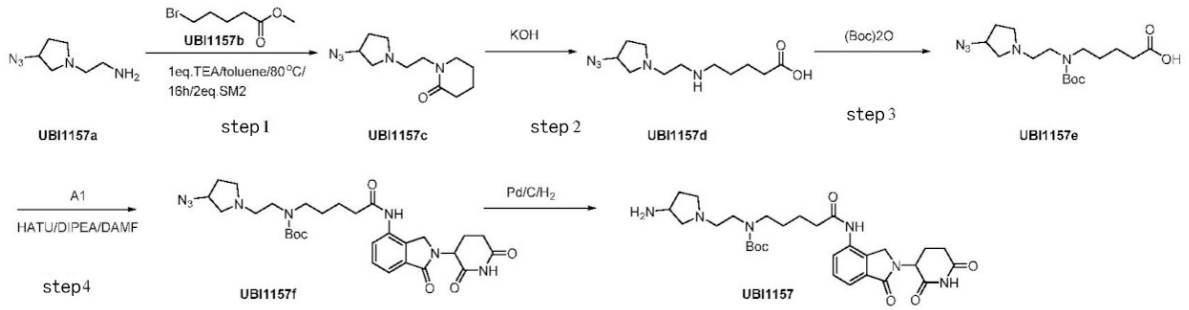
化合物ＵＢＩ－１１１３ｆ（３５０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１０ｍＬ）およびメタノール（２ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、Ｐｄ／Ｃ（２５０ｍｇ）を加え、水素ガス雰囲気下で２時間反応させる。珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮して、白色固体の生成物ＵＢＩ－１１１３（３００ｍｇ、収率９１％）を得、次の段階の反応に直接使用する。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５７１

【０３４６】

化合物リンカーｆ－リガンドＢ（Ａ１）の合成法

化合物ＵＢＩ－１１５７（ＮＨ２－１１ｆ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化８５】



【０３４７】

段階１：ＵＢＩ－１１５７ｃ

化合物ＵＢＩ－１１５７ａ（７００ｍｇ、４．４８ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１１５７ｂ（１．７４ｇ、８．９８ｍｍｏｌ）をトリエチルアミン（４５２ｍｇ、４．４８ｍｍｏｌ）およびトルエン（１０ｍＬ）に溶解し、８０℃下で１８時間反応させる。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０％～１００％、次にＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝０％～１０％）によって分離して、無色油状の標的化合物ＵＢＩ－１１５７ｃ（１ｇ）を得る。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２３８．５

【０３４８】

段階２：ＵＢＩ－１１５７ｄ

化合物ＵＢＩ－１１５７ｃ（６００ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）およびＫＯＨ（７０８ｍｇ、１２．５ｍｍｏｌ）を水（３ｍＬ）に溶解し、１００℃下で１時間回流する。反応液を冷却した後、酢酸エチル（１０ｍＬ＊３）で抽出し、水相を次の段階の反応に直接使用する。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２５７．５

【０３４９】

段階３：ＵＢＩ－１１５７ｅ

化合物ＵＢＩ－１１５７ｄ（６００ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）の水溶液に二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．０１ｇ、４．７ｍｍｏｌ）およびジオキサン（２０ｍＬ）を加え、室温下で２時間反応させる。反応液を濃縮し、水（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ＊３）で抽出する。水相を濃縮して粗生成物を得、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１０／１（３０ｍＬ）に溶解し、ろ過し、ろ液を濃縮して、標的化合物ＵＢＩ－１１５７ｅ（６００ｍｇ）を得る。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝３５７．２

【０３５０】

段階４：ＵＢＩ－１１５７ｆ

化合物ＵＢＩ－１１５７ｅ（６００ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（４３７ｍｇ

、１．６９ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．２８ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）に溶解し、室温下で１６時間反応させる。反応液を逆相カラム（ＭｅＯＨ／Ｈ２Ｏ＝５％～９５％で４５分間、４０％収集）によって直接分離して、白色固体の標的化合物ＵＢＩ－１１５７ｆ（４００ｍｇ）を得る。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５９７．５

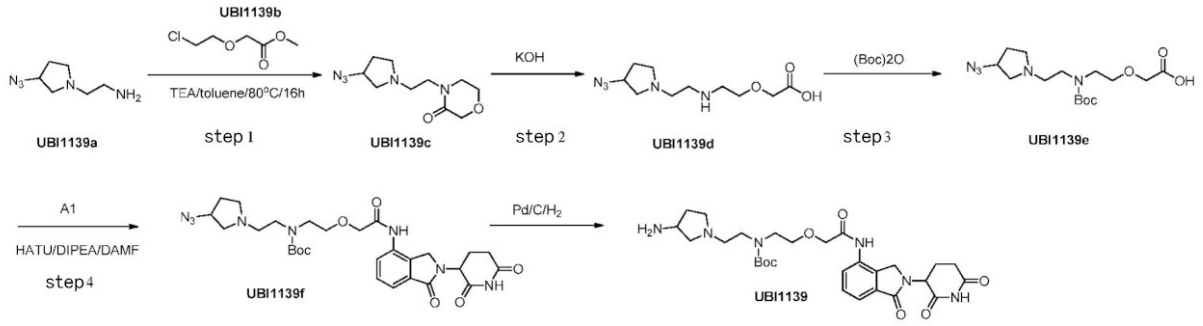
【０３５１】

段階５：ＵＢＩ－１１５７　化合物ＵＢＩ－１１５７ｆ（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（２０ｍｇ）をＭｅＯＨ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、水素ガス雰囲気下で１６時間反応させる。反応終了後、ろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を得る。粗生成物を無水エーテル（３ｍＬ＊３）で洗浄し、ろ過して、白色固体の標的化合物ＵＢＩ－１１５７（５０ｍｇ）を得る。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋＝５４３．３

【０３５２】

化合物ＵＢＩ－１１３９（ＮＨ２－１１ｆ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化８６】



【０３５３】

段階１：ＵＢＩ－１１３９ｃ

化合物ＵＢＩ－１１５７ａ（１．５ｇ、１０ｍｍｏｌ）、ＵＢＩ－１１３９ｂ（４．４ｇ、２９ｍｍｏｌ）および　ＴＥＡ（９８０ｍｇ、１０ｍｍｏｌ）をトルエン（２５ｍＬ）に溶解し、８０℃下で１８時間反応させる。反応液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０％～１００％で２０分間、メタノール／ジクロロメタン＝０％～１０％で３０分間）に通して、淡黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１３９ｃ（５００ｍｇ、収率２２％）を得る。

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．０３（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｓ，１Ｈ），３．７９（ｄｄ，Ｊ＝５．８，４．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｄｄ，Ｊ＝６．２，４．５Ｈｚ，２Ｈ），３．４３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｓ，２Ｈ），２．７６（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，２Ｈ），２．６５（ｓ，２Ｈ），２．４５（ｓ，１Ｈ），２．３２－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｓ，１Ｈ）．

【０３５４】

段階２：ＵＢＩ－１１３９ｄ

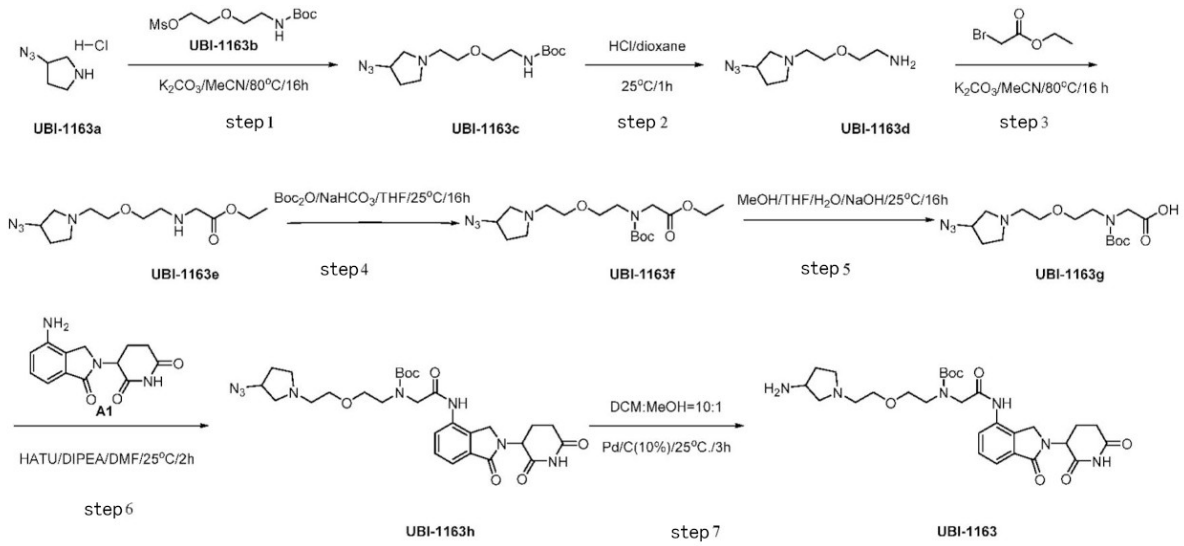
化合物ＵＢＩ－１１３９ｃ（２００ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）およびＫＯＨ（１４１ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）を水（２ｍＬ）に溶解し、当該反応物を１００℃下で３時間反応させる。反応液を次の段階の反応に直接使用する。

【０３５５】

段階３：ＵＢＩ－１１３９ｅ

化合物ＵＢＩ－１１３９ｄ（２００ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）および（Ｂｏｃ）２Ｏ（３４０ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）をジオキサン（３ｍＬ）および水（２ｍＬ）に溶解し、室温下で２時間反応させる。反応液を濃縮した後、酢酸エチル（１０ｍＬ＊３）で洗浄する。水相を（１Ｍ）ＨＣｌでｐＨ＝６酸性化し、凍結乾燥して、粗生成物を得る。当該粗生成物をメタノール／ジクロロメタン＝１／１０（３０ｍＬ）で浸した後、ろ過し、母液をスピン乾燥して、無色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１３９ｅ（３００ｍｇ、収率１００％）を得る。

【０３５６】
段階４：ＵＢＩ－１１３９ｆ
化合物ＵＢＩ－１１３９ｅ（３００ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（１９６ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（６３９ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）に溶解し、室温下で１６時間反応させる。反応液を逆相カラム（メタノール／水＝５％～９５％で４５分間、４０％収集）によって精製して淡黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１３９ｆ（１００ｍｇ、収率２０％）を得る。
【０３５７】
段階５：ＵＢＩ－１０３９
水素ガス雰囲気下で、化合物ＵＢＩ－１１３９ｆ（５０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（５ｍｇ）をメタノール（０．５ｍＬ）およびジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、室温下で１時間反応させる。反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮して、黄色油状の粗生成物ＵＢＩ－１１３９（５０ｍｇ、収率１００％）を得る。
【０３５８】
化合物ＵＢ－１１６３（ＮＨ２－１１ｆ－Ｂ（Ａ１））の合成法
【化８７】



【０３５９】
段階１：ＵＢＩ－１１６３ｃ
化合物ＵＢＩ－１１６３ａ（１．４０ｇ、８．９２ｍｍｏｌ）、化合物ＢＵＩ－１１６３ｂ（３．０３２ｇ、１０．７０ｍｍｏｌ）およびＫ２ＣＯ３（２．４５６ｇ、１７．８３ｍｍｏｌ）をＣＨ３ＣＮ（４０ｍＬ）に溶解した後、８０℃に加熱して１６時間反応させる。反応終了後、減圧下で濃縮し、水（５０ｍＬ）を加え、次に酢酸エチル（５０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、水（５０ｍＬ＊３）および飽和食塩水（５０ｍＬ＊３）で順序に洗浄し、再び無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン＝０％～１０％）によって分離して黄色油状の目的生成物ＵＢＩ－１１６３ｃ（１．３２ｇ、収率４７％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ５．２９－４．９４（ｍ，１Ｈ），４．１５－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３６－３．２５（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）．
【０３６０】
段階２：ＵＢＩ－１１６３ｄ
化合物ＵＢＩ－１１６３ｃ（１．３００ｇ、４．３４２ｍｍｏｌ）をＨＣｌのジオキサン

溶液（４０ｍＬ）に溶解し、２５℃下で１時間反応させる。反応液を濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢＩ－１１６３ｄ（１．０５ｇ、収率１００％）を得、当該粗生成物を次の段階の反応に直接使用する。

【０３６１】

段階３：ＵＢＩ－１１６３ｅ

化合物ＵＢＩ－１１６３ｄ（１．０５ｇ、４．３４ｍｍｏｌ）、２－ブロモ酢酸エチル（１．０９ｇ、６．５１ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１．８ｇ、１３．０３ｍｍｏｌ）をCH_3CN（５０ｍＬ）に溶解した後、８０℃に加熱して１６時間反応させる。反応終了後、濃縮し、水（５０ｍＬ）を加え、次に酢酸エチル（５０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併し、水（５０ｍＬ＊３）および飽和食塩水（５０ｍＬ＊３）で順序に洗浄し、再び無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン＝０％～１０％）によって分離して黄色油状の目的生成物ＵＢＩ－１１６３ｅ（８１０ｍｇ、収率６２％）を得る。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．１９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１０＝３．９６（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．５２（ｍ，４Ｈ），３．５１－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．５４（ｍ，８Ｈ），２．２９－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３６２】

段階４：ＵＢＩ－１１６３ｆ

化合物ＵＢＩ－１１６３ｅ（７９０ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．２０８ｇ、５．５３７ｍｍｏｌ）および$NaHCO_3$（４６５ｍｇ、５．５４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３０ｍＬ）に溶解し、２５℃下で１時間反応させる。反応終了後、濃縮し、水（５０ｍＬ）を加えて濃縮し、次に酢酸エチル（５０ｍＬ＊３）で抽出し、有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝０％～２０％）によって分離して無色透明油状の目的生成物ＵＢＩ－１１６３ｆ（９００ｍｇ、収率８３％）を得る。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．２５－４．１３（ｍ，２Ｈ），４．１０－３．９１（ｍ，３Ｈ），３．６４－３．４０（ｍ，６Ｈ），２．９７－２．４１（ｍ，６Ｈ），２．２７－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，４Ｈ），１．４２（ｓ，５Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３６３】

段階５：ＵＢＩ－１１６３ｇ

化合物ＵＢＩ－１１１６３ｆ（９００ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ（２８０ｍｇ、７．００ｍｍｏｌ）を水（３ｍＬ）、ＴＨＦ（９ｍＬ）およびＭｅＯＨ（３ｍＬ）に溶解し、２５℃下で１６時間反応させる。反応終了後、濃縮し、水（２０ｍＬ）を加え、次に酢酸エチル（５０ｍＬ＊３）で抽出する。水相を希塩酸（１Ｍ）でｐＨ＝５に酸性化し、次にジクロロメタン（５０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、水（５０ｍＬ＊３）および飽和食塩水（５０ｍＬ＊３）で順序に洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、無色透明油状液体の標的化合物ＵＢＩ－１１６３ｇ（４９０ｍｇ、収率５９％）を得る。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ４．０９－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．５０－３．４２（ｍ，４Ｈ），３．３６－３．３１（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．２５（ｍ，９Ｈ）．

【０３６４】

段階６：ＵＢＩ－１１６３ｈ

化合物ＵＢＩ－１０９８ｅ（４５５ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（３３０ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（９６８ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（

８２３ｍｇ、６．３６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４ｍＬ）およびに溶解し、２５℃下で２時間反応させる。反応終了後、水（３０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、水（５０ｍＬ＊３）および飽和食塩水（５０ｍＬ＊３）で順序に洗浄し、次に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン＝０％～２０％）によって分離して、黄色固体の標的化合物ＵＢＩ－１１６３ｈ（３８４ｍｇ、収率５０％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．０４（ｓ，１Ｈ），９．８７（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．４４（ｍ，２Ｈ），５．２７－５．０９（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．２６（ｍ，２Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７１－３．５２（ｍ，４Ｈ），３．４４（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３２（ｓ，７Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９９－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０９－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｓ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝２６．４Ｈｚ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５９９．１．

【０３６５】

段階７：ＵＢＩ－１１６３

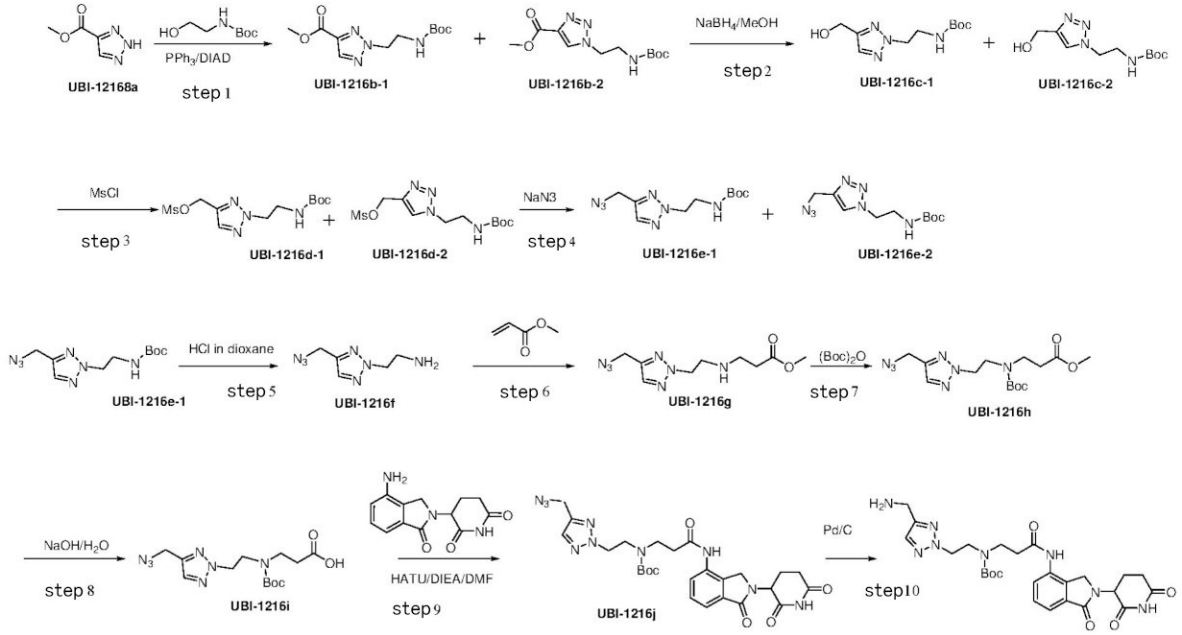
化合物ＵＢＩ－１１６３ｈ（１７３ｍｇ、０．２９０ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（１５６ｍｇ）をＭｅＯＨ（３ｍＬ）およびＤＣＭ（３０ｍＬ）に溶解し、水素ガス雰囲気下で、２５℃かで３時間反応させる。反応終了後、ろ過し、メタノール（４ｍＬ）およびジクロロメタン（４０ｍＬ）で洗浄し、ろ液を減圧下で回転蒸発により濃縮して、黄色固体の標的化合物ＵＢＩ－１１１６３（１４０ｍｇ、収率８２％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．０３（ｓ，１Ｈ），９．９４（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，２Ｈ），７．８９－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．４０（ｍ，２Ｈ），５．２６－５．０８（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．２４（ｍ，２Ｈ），４．１４－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．５０（ｍ，５Ｈ），３．５０－３．３６（ｍ，４Ｈ），３．１７（ｓ，２Ｈ），２．９９－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．５６（ｍ，３Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝２７．６Ｈｚ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５７３．１．

【０３６６】

化合物リンカーｇ－リガンドＢ（Ａ１）の合成法

化合物ＵＢＩ－１２１６（ＮＨ$_{2}$－９ｇ－Ｂ（Ａ１））の合成法

【化８８】



【０３６７】

段階１：ＵＢＩ－１２１６ｂ

メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキシレート（２００ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）およびＮ－Ｂｏｃ－エタノールアミン（３０４ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）に加え、上記溶液にトリフェニルホスフィン（４９５ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル（３８１ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）を加え、室温下で一晩攪拌する。反応液を逆相カラム（メタノール／Ｈ２Ｏ＝５％～９５％で４５分間）によって精製して、混合物を得、６０％で収集して、白色固体（２３０ｍｇ、収率５４％）を得る。ＬＣ－ＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋＝２７１．１

【０３６８】

段階２：ＵＢＩ－１２１６ｃ

０℃下で、ＵＢＩ－１２１６ｂ（１ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に水素化アルミニウムリチウム（１．９ｇ、５０ｍｍｏｌ）を３０分間加える。攪拌しながら３時間反応させ、水（１ｍＬ）および１０％ＮａＯＨ溶液（２ｍＬ）を加え、ろ過し、次にＮａ２ＳＯ４でろ液を乾燥する。減圧下で濃縮して、生成物（８．０１ｇ、収率５１％）を得る。ＬＣ－ＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋＝２４３．１

【０３６９】

段階３：ＵＢＩ－１２１６ｄ

ＵＢＩ－１２１６ｃ（１．０８ｇ、４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．６８ｇ、７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（１０ｍＬ）にメタンスルホニルクロリド（０．７６ｇ、７ｍｍｏｌ）を滴下し、室温下で一晩攪拌する。反応終了後、混合物に水（１０ｍＬ）を加えて、ジクロロメタン（１０ｍＬ＊３）で抽出する。有機層をＮａ２ＳＯ４によって乾燥および濃縮して、白色固体（１．１５ｇ、粗生成物）を得る。ＬＣ－ＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋＝３２１．１

【０３７０】

段階４：ＵＢＩ－１２１６ｅ

ＵＢＩ－１２１６ｄ（１．７ｇ、５ｍｍｏｌ）およびＮａＮ３（５２０ｍｇ、８ｍｍｏｌ）を混合した後、ＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、室温下で一晩反応させ、反応終了後、Ｈ２Ｏ（３００ｍＬ）で反応物を希釈した後、エーテル（２ｘ１５０ｍＬ）で抽出する。Ｈ２Ｏ（３ｘ１００ｍＬ）和および水（１ｘ１００ｍＬ）で有機相を洗浄し、ＭｇＳＯ４によって乾燥し、ろ過し、低圧下で溶媒を除去して、淡黄色の油（１．１ｇ、収量率７９％

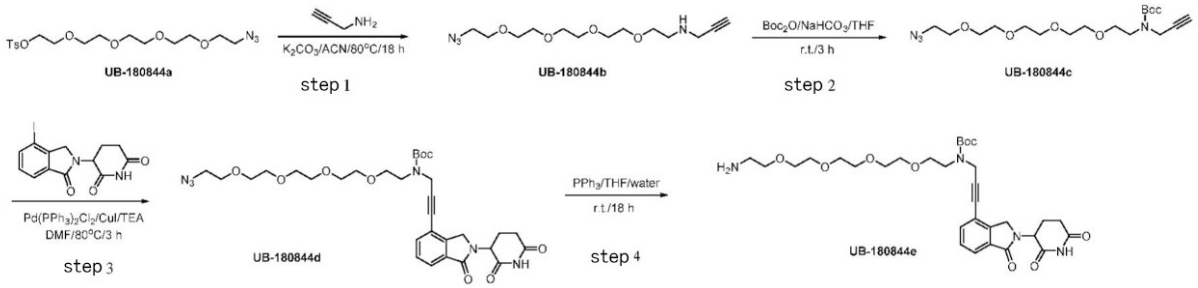
）を得る。
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ７．６１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９４（ｓ，１Ｈ），４．５１（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１２．２Ｈｚ，２Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），３．７０（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，５．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋＝２６８．３
【０３７１】
段階５：ＵＢＩ－１２１６ｆ
ＵＢＩ－１２１６ｅ（５００ｍｇ、１．４１６ｍｍｏｌ）を塩酸／ジオキサン（４Ｎ）（１０ｍＬ）の溶液に溶解し、室温下で一晩攪拌する。反応終了後、溶媒を除去し、次の段階の反応に直接使用する。（４３０ｍｇ、粗生成物）。ＬＣ－ＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋＝１６８．３
【０３７２】
段階６：ＵＢＩ－１２１６ｇ
化合物ＵＢＩ－１０７５ａ、ＵＢＩ－１２１６ｆ（５００ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ）およびアクリル酸メチル（２５７ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２０ｍＬ）に溶解し、８０℃下で１８時間反応させ、反応終了後、反応液を５ｍＬの水に注ぎ、酢酸エチル（５ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で濃縮し、得られた粗生成物をクロマトグラフィーシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）によって分離して、無色油状の化合物（１７０ｍｇ、収率：２３％）を得る。ＬＣ－ＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋＝２５４．１
【０３７３】
段階７：ＵＢＩ－１２１６ｈ
化合物ＵＢＩ－１２１６ｇ（６５０ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（８４０ｍｇ、３．８５ｍｍｏｌ）および重炭酸ナトリウム（３１８ｍｇ、３．７９ｍｍｏｌ）をジオキサン（３０ｍＬ）に順序に加え、室温下で２時間反応させる。反応終了後、反応液を１０ｍＬの水に注ぎ、酢酸エチル（１０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で濃縮して、化合物ＵＢＩ－１２１６ｈ（６２５ｍｇ、収率６９％）を得る。ＬＣ－ＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋＝３５４．１
【０３７４】
段階８：ＵＢＩ－１２１６ｉ
化合物ＵＢＩ－１２１６ｈ（５００ｍｇ、１．４１６ｍｍｏｌ）および水酸化ナトリウム水溶液（４Ｎ，１０ｍＬ）を水（５０ｍＬ）に順序に加え、３０℃下で１２時間反応させる。反応終了後、濃縮し、水相を塩酸（１Ｍ）でｐＨ＝５に酸性化する。次にジクロロメタン（１０ｍＬ＊３）で抽出し、有機層を合併し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濃縮して、化合物ＵＢＩ－１２１６ｉ（１．２ｇ、収率８３％）を得る。ＬＣ－ＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋＝３４０．１
【０３７５】
段階９：ＵＢＩ－１２１６ｊ
化合物ＵＢＩ－１２１６ｉ（２０ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）、Ｂ（Ａ１）（１５ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３３ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ）を無水ＤＭＦ（５ｍＬ）に加え、室温下で１６時間反応させ、反応終了後、濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）によって分離して、白色固体の化合物ＵＢＩ－１２１６ｊ（１６ｍｇ、収率４９％）を得る。ＬＣ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋＝５８１．１
【０３７６】
段階１０：ＵＢＩ－１２１６
化合物ＵＢＩ－１２１６ｊ（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム炭素（２０ｍｇ）をメタノール／ジクロロメタン（１ｍＬ／１０ｍＬ）の混合溶媒に加え、

水素ガス雰囲気下で、室温下で１６時間反応させる。ろ過した後、ろ液を濃縮して、粗生成物を得、冷エーテル（１０ｍＬ＊３）で洗浄し、乾燥して、白色固体の標的化合物ＵＢＩ－１０９５（８３ｍｇ、収率８８％）を得る。ＬＣＭＳ：（Ｍ－１００＋Ｈ）＋＝４５５．３

【０３７７】

化合物ＵＢ－１８０８４４ｅの合成法

【化８９】



【０３７８】

段階１：ＵＢ－１８０８４４ｂ

化合物ＵＢ－１８０８４４ａ（６００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２０ｍＬ）に溶解し、プロパルギルアミン（４００ｍｇ、７．２ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（３８６ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）を加える。８０℃下で１８時間反応させる。反応液を冷却、ろ過、濃縮して直接次の段階へ供した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝３０１

【０３７９】

段階２：ＵＢ－１８０８４４ｃ

化合物ＵＢ－１８０８４４ｂ（４５９ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解し、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．５ｇ、６．８８ｍｍｏｌ）および重炭酸ナトリウム（２５７ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ）を加える。室温下で３時間反応させる。反応終了後、ろ液を濃縮して、粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝０％～３０％）によって分離して黄色透明油状の目的生成物ＵＢ－１８０８４４ｃ（３４０ｍｇ、収率６０％）を得る．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝４０１

【０３８０】

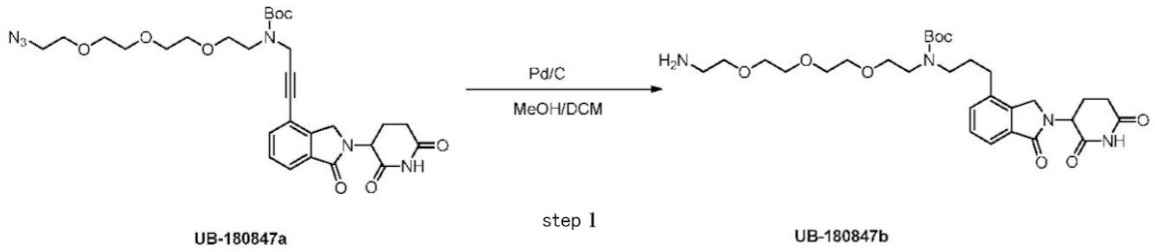
段階３：ＵＢ－１８０８４４ｄ

化合物ＵＢ－１８０８４４ｃ（３４６ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）、ヨウ素置換レナリドマイド（１５０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰＨ３）２Ｃｌ２（３５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ヨウ化ケトン（２１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（５５ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（６ｍＬ）に溶解し、窒素ガス保護下で、８０℃下で３時間反応させる。反応終了後、ろ液を濃縮して、粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ジクロロメタン／メタノール＝１００％－０％～１０％）によって分離して、褐色油状の目的生成物ＵＢ－１８０８４４ｄ（２００ｍｇ、収率４２％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ－１００］＋＝５４３

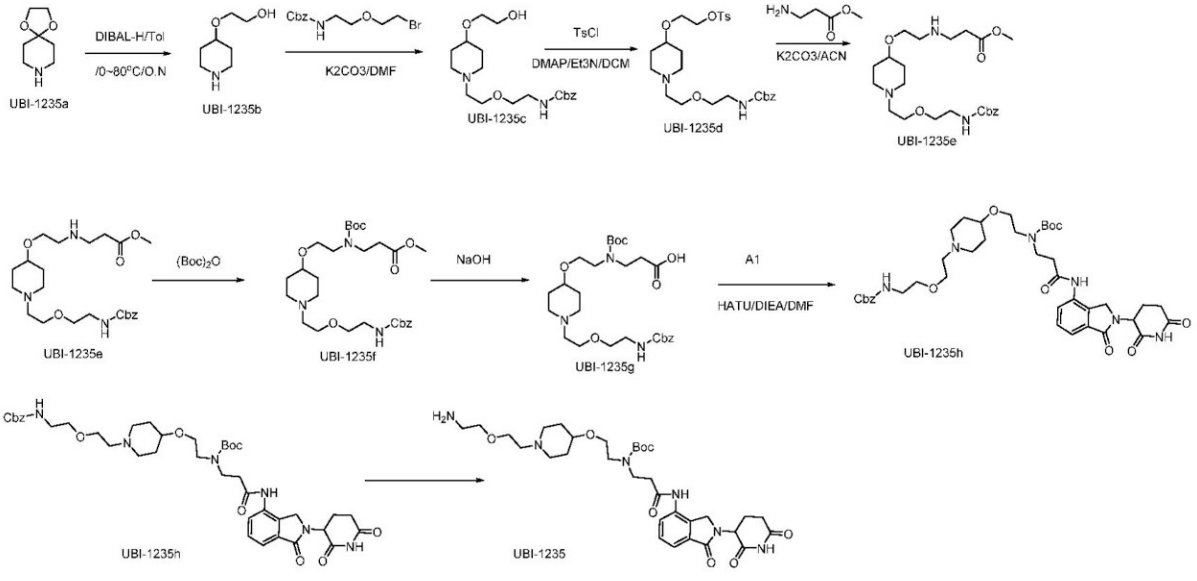
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．８４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．６０（ｍ，１４Ｈ），３．５５（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．３１（ｍ，２Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３８１】

段階４：ＵＢ－１８０８４４ｅ
化合物ＵＢ－１８０８４４ｄ（２４０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解し、トリフェニルホスフィン（２６２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加える。室温下で３時間反応させる。水（０．３ｍＬ）を加え、室温下で１８時間反応させる。反応終了後、濃縮して、粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝０％～１０％）によって分離して、黄色油状の粗生成物ＵＢ－１８０８４４ｅ（６０ｍｇ）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝６１７
【０３８２】
化合物ＵＢ－１８０８４７ｂ（Ｎ３－１３ｂ－Ａ１）の合成法
【化９０】



【０３８３】
段階１：ＵＢ－１８０８４７ｂ
化合物ＵＢ－１８０８４７ａ（１００ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（１０ｍｇ）をメタノール（１ｍＬ）およびジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、次に水素ガス条件下で、室温下で１時間反応させる。反応液をろ過した後、ろ液を濃縮して、粗生成物を得、当該粗生成物を逆相カラム（メタノール／水＝５％～９５％、２０％収集）によって精製して、黄色油状の目的生成物ＵＢ１８０８４７ｂ（８０ｍｇ、収率８４％）を得る。
【０３８４】
化合物ＵＢＩ－１２３５（ＮＨ２－１６ｅ－Ａ１）の合成法
【化９１】



【０３８５】
段階１：ＵＢＩ－１２３５ｂ
ＵＢＩ－１２３５ａ（１．０ｇ、７．０ｍｍｏｌ、１．０ｅｑｕｉｖ）をトルエン（２０ｍＬ）に溶解し、０℃下で、１．０Ｍ水素化ジイソブチルアルミニウムのヘキサン溶液（２０ｍＬ、２０ｍｍｏｌ、２．９ｅｑｕｉｖ）を加える。溶液を８０℃に加熱し、１２時間反応させる。メタノール（２０ｍＬ）、酒石酸ナトリウム（２０ｍＬ）およびクロロホ

ルム（１００ｍＬ）を加える。３０分間撹拌する。クロロホルムを分離し、水溶液を５回抽出する。混合物（Na_2SO_4）を乾燥し、ろ過および濃縮して、９８０ｍｇの白色固体の粗生成物ＵＢＩ－１２３５ｂを得る。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝１４６．３

【０３８６】

段階２：ＵＢＩ－１２３５ｃ

ＵＢＩ－１２３５ｂ（０．２８ｇ、１．９３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）に加え、ＵＢＩ－１２３５ｂ（５８１ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（７４８ｍｇ、５．４２ｍｍｏｌ）を加える。上記溶液を８０℃下で一晩撹拌する。ＴＬＣによって反応の終了が示され、反応混合物をＤＣＭ／ＭｅＯＨの混合溶媒（Ｖ／Ｖ＝２０ｍＬ）に加え、１０分間撹拌し、ろ過し、真空濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって分離および精製して、黄色油状物の生成物ＵＢＩ－１２３５Ｃ（６２５ｍｇ、収率：８９％）を得る。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝３６７．５

【０３８７】

段階３：ＵＢＩ－１２３５ｄ

化合物ＵＢＩ－１２３５Ｃ（５００ｍｇ、１．３６６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、ＴｓＣｌ（３１３ｍｇ、１．６３９ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２７５ｍｇ、２．７３２ｍｍｏｌ）を加え、室温下で一晩撹拌する。反応終了後、反応液をろ過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって分離および精製して、無色油状物の生成物ＵＢＩ－１２３５ｄ（５１０ｍｇ、収率：７２％）を得る。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５２１．６

【０３８８】

段階４：ＵＢＩ－１２３５ｅ

ＵＢＩ－１２３５ｄ（４５０ｍｇ、０．８６５ｍｍｏｌ）および３－アミノプロピオン酸メチル（２００ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（３０ｍＬ）に加え、炭酸カリウム（２３９ｍｇ、１．７３１ｍｍｏｌ）を加える。室温下で一晩撹拌する。反応終了後、ろ過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって分離および精製して、無色油状物の生成物ＵＢＩ－１２３５ｅ（１９０ｍｇ、収率：４９％）を得る。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝４５２．５

【０３８９】

段階５：ＵＢＩ－１２３５ｆ

ＵＢＩ－１２３５ｅ（１００ｍｇ、０．３２３ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン／水（３０ｍｌ）に加え、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１０５ｍｇ、０．４８４ｍｍｏｌ）および重炭酸ナトリウム（５４ｍｇ、０．６４３ｍｍｏｌ）を加える。室温下で一晩撹拌する。反応終了後、ろ液をろ過および濃縮して粗生成物を得、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって分離および精製して、黄色油状物の生成物ＵＢＩ－１２３５ｆ（９９ｍｇ、収率：８１％）を得る。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５５２．３

【０３９０】

段階６：ＵＢＩ－１２３５ｇ

ＵＢＩ－１２３５ｆ（１００ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）を４ＮのＮａＯＨ（１０ｍＬ）に溶解し、室温下で一晩撹拌し、反応終了後、混合物をｐＨ＝５に調節し、食塩水および酢酸エチルを加え、層を分離する。水層を３回に分けて酢酸エチルで抽出する。合併された抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過および濃縮して、生成物ＵＢＩ－１２３５ｇ（５６ｍｇ）を得る。

【０３９１】

段階７：ＵＢＩ－１２３５ｈ

ＵＢＩ－１２３５ｇ（５０ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）およびレナリドマイド（２４ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）に加え、ＨＡＴＵ（５３ｍｇ、０．１３９ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３６ｍｇ、０．２７９ｍｍｏｌ）を加える。室温下で一晩撹拌する。反応終了後、濃縮して粗生成物を得、粗生成物をＰｒｅ－ＴＬＣ（ＤＣＭ／Ｍｅ

ＯＨ＝１０／１）によって精製して、白色固体の生成物ＵＢＩ－１２３５ｈ（６５ｍｇ、収率：９０％）を得る。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝７７９．１

【０３９２】

段階８：ＵＢＩ－１２３５ｉ

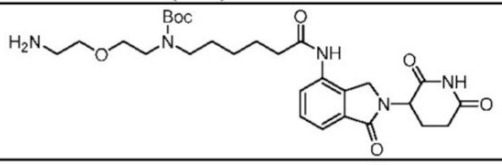
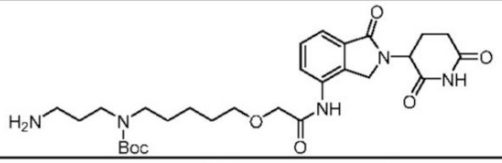
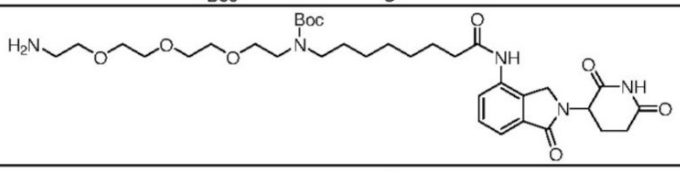
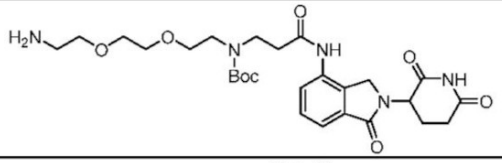
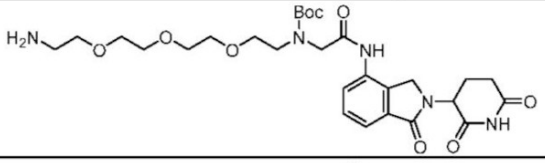
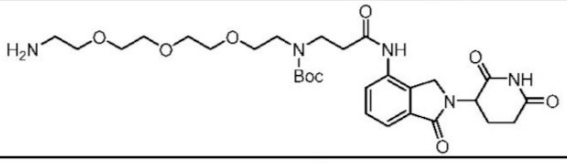
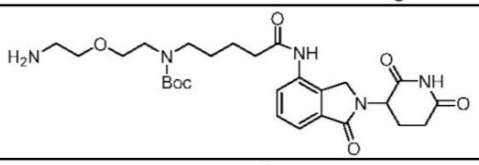
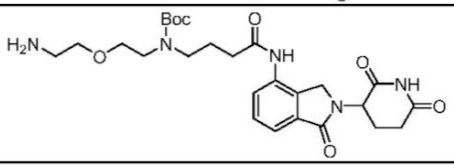
ＵＢＩ－１２３５ｈ（８５ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍｌ）に加え、パラジウム炭素（１０％，１０ｍｇ）を加え、H_2環境下で、室温下で一晩攪拌する。反応終了後、反応液をＤＣＭ／ＭｅＯＨの混合物（ｖ／ｖ＝２０ｍＬ）に加え、１０分間攪拌し、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得、Ｐｒｅ－ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、白色固体ＵＢＩ－１２３５ｉ（５６ｍｇ、収率８０％）を得る。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝６４５．３

【０３９３】

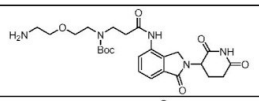
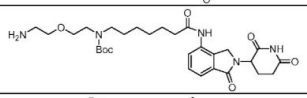
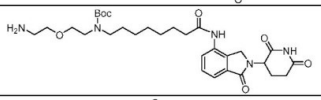
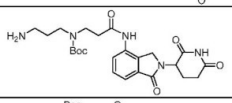
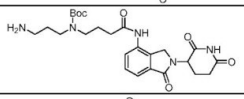
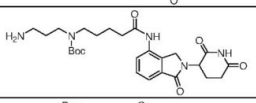
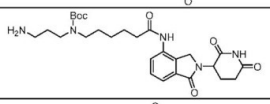
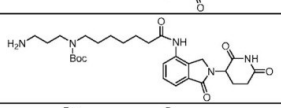
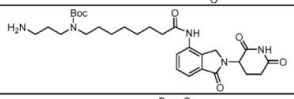
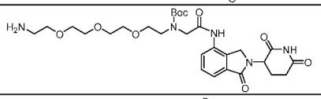
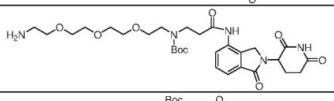
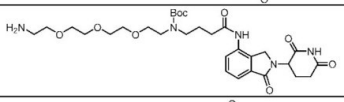
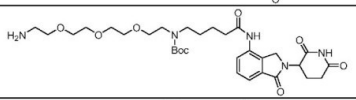
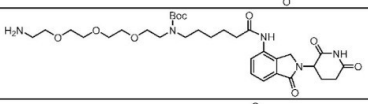
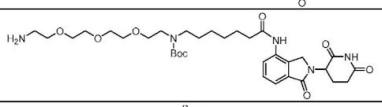
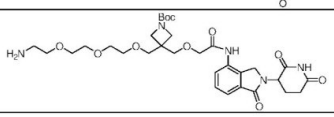
表Ａに示されるＬ１－Ｂコンジュゲートを調製し、ここで、コンジュゲートの構造式においてＨで構造Ｅ３リガーゼリガンド Ｂを置き換え、即ち、対応する結合体Ｌ１分子である。

【表２－１】

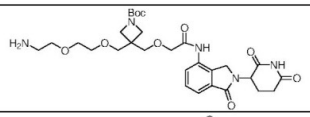
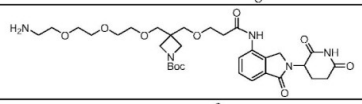
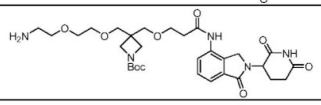
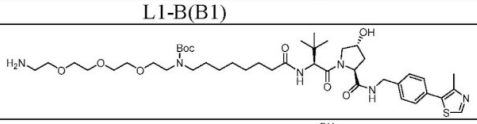
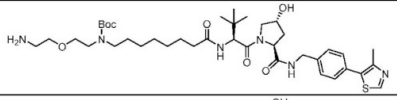
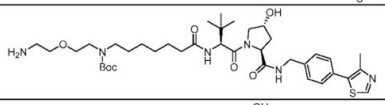
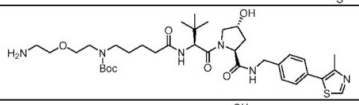
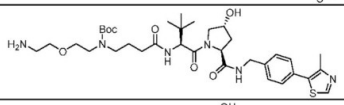
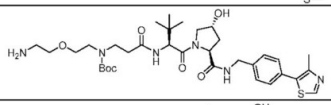
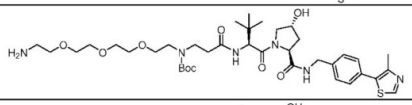
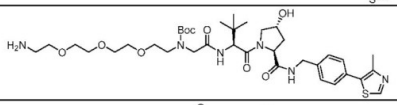
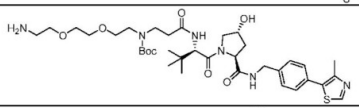
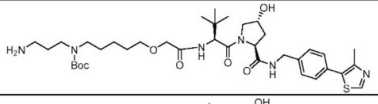
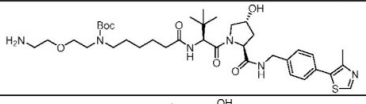
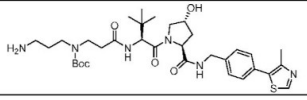
表A

化合物番号	L1—Bの構造式
L1-B(A1)	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

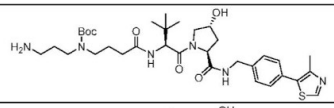
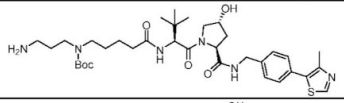
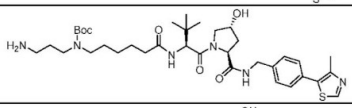
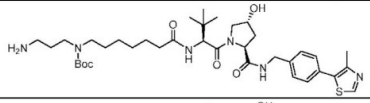
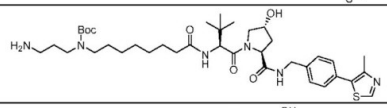
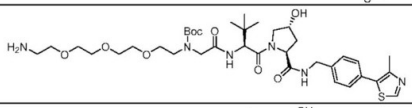
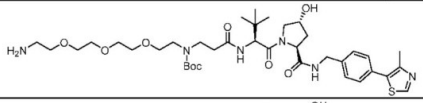
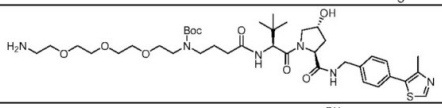
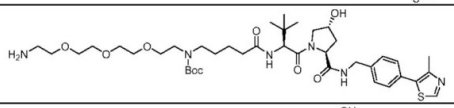
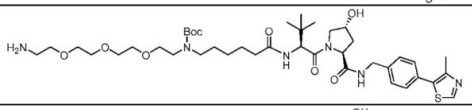
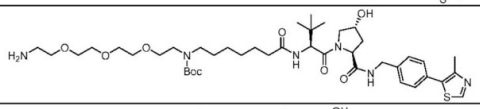
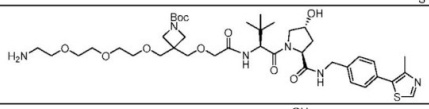
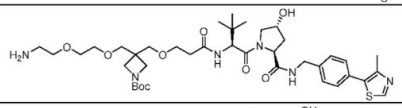
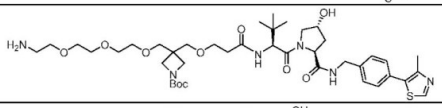
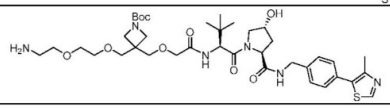
【表２－２】

9	
10	
11	
12	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
22	
23	
24	
25	
50	

【表２－３】

51	
52	
53	
L1-B(B1)	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

【表２－４】

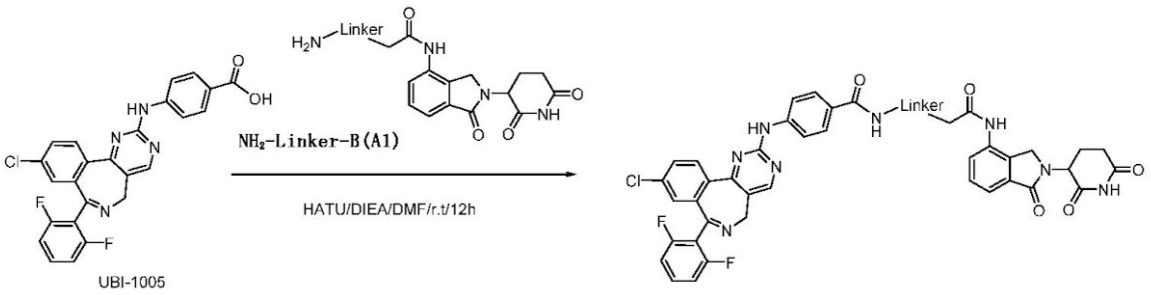
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
54	
55	
56	

【０３９４】

実施例２．ＴＥＤの調製

（２．１）ＴＥＤ分子の調製操作１：

【化９２】



式において、

【化９３】



は、Ｌ２を表す。

【０３９５】

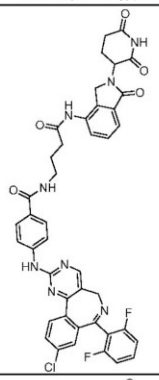
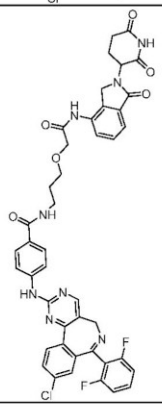
化合物ＵＢＩ－１００５（２０ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を秤量し、ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解し、氷水浴下で、ＮＨ２－リンカー－Ｂ（Ａ１）（１ｅｑ．）、ＨＡＴＵ（２ｅｑ．３２ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３ｅｑ．１６．２ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）を順序に加える。添加終了後、窒素ガス保護下で、材料系を室温下で撹拌しながら１８時間反応させ、反応終了後、反応液を５ｍＬの水に注ぎ、酢酸エチル（５ｍＬ＊３）で３回抽出する。有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、粗生成物を得た後、展開剤の極性（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）を用いて、薄層クロマトグラフィーシリカゲルプレートによって分離および調製して、対応するＴＥＤ化合物を得る。

【０３９６】

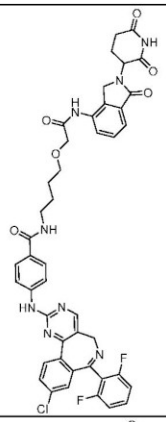
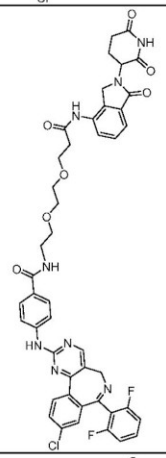
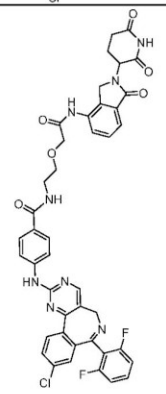
類似な方法によって、表Ｂ１に示されるＡ－Ｌ１－Ｂコンジュゲートを調製する。

【表３－１】

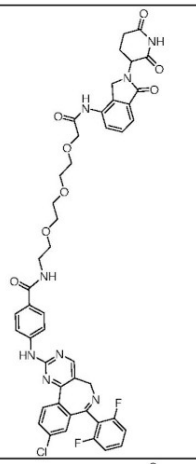
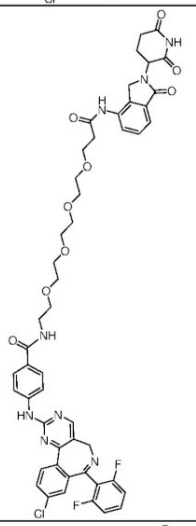
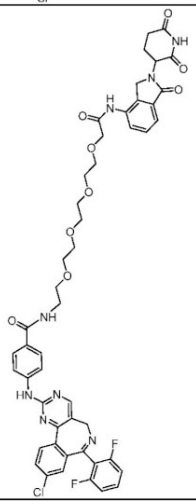
表B1

実例	化合物の構造	分析データ
UB-180501		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.49 – 8.26 (m, 2H), 7.98 – 7.76 (m, 6H), 7.76 – 7.39 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.31-7.18 (m, 2H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.26 (m, 2H), 3.53 – 3.39 (m, 2H), 3.13 – 2.74 (m, 1H), 2.95 – 2.74 (m, 1H), 2.95 – 2.56 (m, 3H), 2.45 – 2.30 (m, 2H), 2.00-581.98 (m, 1H), 1.88 (dd, *J* = 13.9, 6.9 Hz, 2H), 1.39 – 1.15 (m, 2H). LCMS [M+ H]$^+$ =803.2
UB-180502		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 11.01 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.73 (s, 1H),8.33-8.26 (m, 2H), 7.93 – 7.71 (m, 6H), 7.61 –7.43 (m, 3H), 7.29 (s, 1H) 7.21-7.16 (m, 2H), 4.40 (q, J = 17.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.26 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.61 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.43 – 2.08 (m, 3H), 2.03 – 1.81 (m, 2H).LCMS [M+ H]$^+$ =832.8

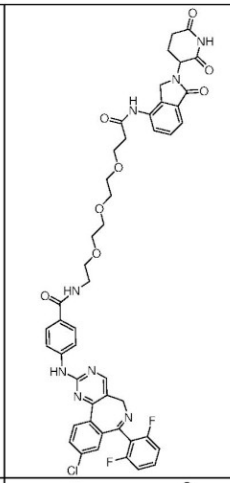
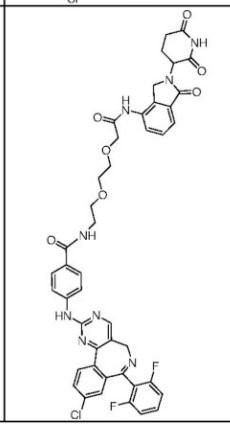
【表３－２】

UB-180503		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (dd, *J* = 9.9, 4.7 Hz, 2H), 7.95 – 7.77 (m, 5H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 7.63 – 7.45 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.13 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 17.4 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.75 – 3.41 (m, 2H), 2.89 (dd, *J* = 21.4, 9.8 Hz, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 2.13 – 1.97 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 2.9 Hz, 4H). LCMS [M+H]$^+$ =846.8
UB-180504		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.02 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.40 – 8.24 (m, 1H), 7.95 – 7.78 (m, 6H), 7.60 – 7.43 (m, 2H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.14 (m, 1H), 4.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 10.5 Hz, 6H), 3.40 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.68 – 2.55 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 1H), 1.31 – 1.21 (m, 2H). LCMS [M+H]$^+$ =877.2
UB-180509		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.99 – 7.79 (m, 5H), 7.73 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.43 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.13 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.49 – 4.29 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.70 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.53 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.45 – 3.34 (m, 2H), 2.90 (M, 1H), 2.74 – 2.59 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.00 (m, 1H). LCMS [M+H]$^+$ =819.2

【表３－３】

UB-180520		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.40 – 8.24 (m, 2H), 7.97 – 7.80 (m, 5H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.14 (m, 1H), 4.46 – 4.28 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.76 – 3.36 (m, 14H), 2.98 – 2.80 (m, 1H), 2.59 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 13.3, 4.3 Hz, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$=1362.1
UB-180530		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.42 – 8.18 (m, 2H), 7.97 – 7.74 (m, 6H), 7.60 – 7.45 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 3H), 5.14 (m, 1H), 4.47 – 4.24 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.58 – 3.45 (m, 15H), 3.39 (m, 2H), 3.01 – 2.84 (m, 1H), 2.71 – 2.51 (m, 5H), 2.33 (m, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ =1449.3
UB-180534		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.40 – 8.24 (m, 2H), 7.86 (m, 6H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.49 – 4.30 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.57 – 3.45 (m, 10H), 3.40 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.08 – 1.92 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$=1428.2

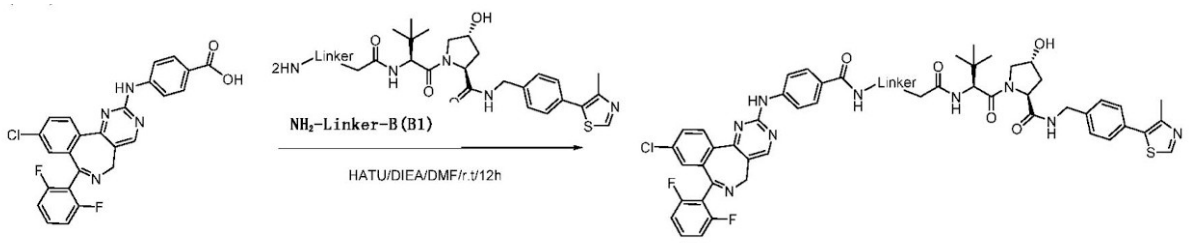
【表３－４】

UB-180535		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.81 (d, J = 24.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.43 – 8.24 (m, 2H), 7.98 – 7.78 (m, 6H), 7.62 – 7.41 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 – 4.27 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.51 (m, 12H), 3.39 (m, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.67 – 2.58 (m, 3H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ =1382.9
UB-180559		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47 – 8.21 (m, 2H), 7.95 – 7.79 (m, 4H), 7.73 (m, 1H), 7.62 – 7.44 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.13 (m, 1H), 4.48 – 4.30 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.79 – 3.54 (m, 6H), 3.43 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ = 863.5

【０３９７】

（２．２）ＴＥＤ分子の調製操作２：

【化９４】



【０３９８】

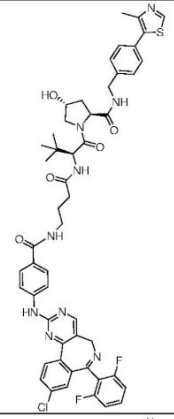
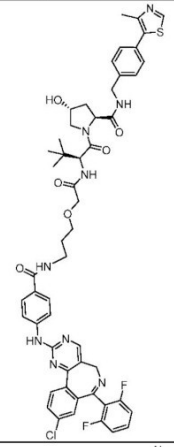
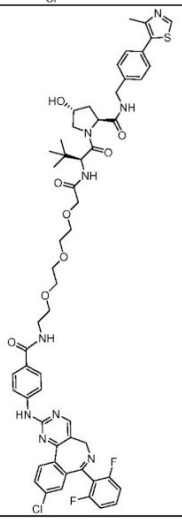
化合物ＵＢＩ－１００５（２０ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）秤量し、ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解し、氷水浴下で、ＮＨ２－リンカー－Ｂ（Ｂ１）（１ｅｑ．）、ＨＡＴＵ（２ｅｑ．３２ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３ｅｑ．１６．２ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）を順序に加える。添加終了後、窒素ガス保護下で、材料系を室温下で攪拌しながら１８時間反応させ、反応終了後、反応液を５ｍＬの水に注ぎ、酢酸エチル（５ｍＬ＊３）で３回抽出する。有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、粗生成物を得た後、展開剤の極性（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）を用いて、薄層クロマトグラフィーシリカゲルプレートによって分離および調製して、対応するＴＥＤ化合物を得る。

【０３９９】

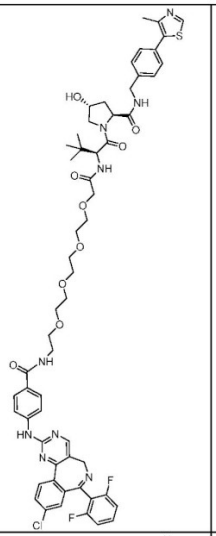
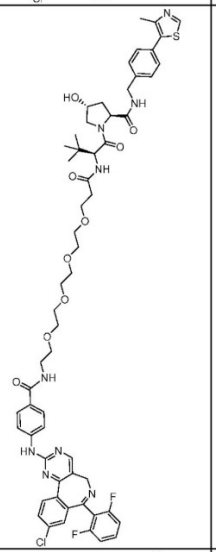
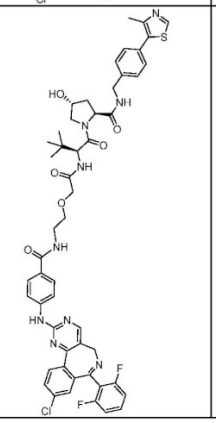
類似な方法によって、表Ｂ２に示されるＡ－Ｌ１－Ｂコンジュゲートを調製する。

【表４－１】

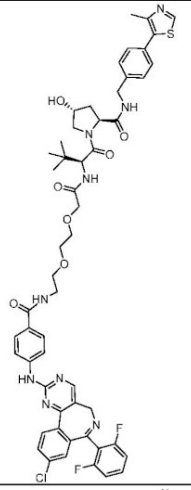
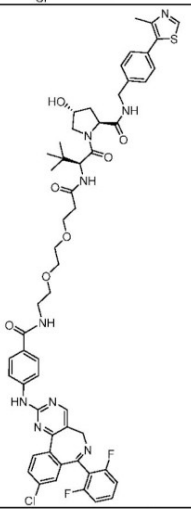
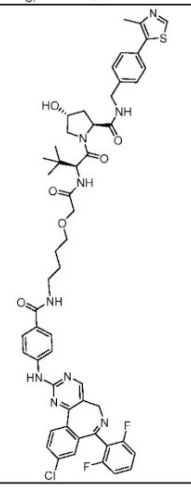
表 B2

実例	化合物の構造	分析データ
UB-180505		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.00 – 7.78 (m, 6H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.40 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 7.17 (t, J = 8.5 Hz, 3H), 5.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.50 – 4.32 (m, 3H), 4.22 (m, 1H), 3.75 – 3.62 (m, 2H), 3.26 (p, J = 6.6, 6.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.09 – 1.87 (m, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.24 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 0.95 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$ =974.3
UB-180506		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 8.96 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.50 – 8.25 (m, 2H), 7.86 (dt, J = 19.7, 8.9 Hz, 6H), 7.65 – 7.34 (m, 7H), 7.34 – 7.00 (m, 3H), 4.58 (d, J = 9.6 Hz, 4H), 5.23-5.18 (m, 1H), 4.55 – 4.32 (m, 6H), 3.91 (s, 2H), 4.32 – 3.51 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.07 – 1.85 (m, 1H), 1.85 – 1.59 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 9H). LCMS $[M+H]^+$ =1003.8
UB-180514		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 – 8.22 (m, 2H), 7.96 – 7.73 (m, 5H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 7.32 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.49 – 4.18 (m, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.74 – 3.45 (m, 12H), 3.40 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 0.94 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$ =1078.4

【表４－２】

UB-180527		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.44 – 8.24 (m, 2H), 7.94 – 7.80 (m, 5H), 7.54 (m, , 1H), 7.47 – 7.30 (m, 6H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.49 – 4.31 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.73 – 3.45 (m, 18H), 3.40 (q, J = 7.4, 6.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.06 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 0.94 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$ =1122.5
UB-180531		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.41 – 8.23 (m, 2H), 7.99 – 7.81 (m, 5H), 7.54 (m, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 5H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 3H), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.50 – 4.29 (m, 3H), 4.21 (m, 1H), 3.73 – 3.35 (m, 23H), 2.44 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.14 – 1.78 (m, 2H), 0.93 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$ =1136.5
UB-180532		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.87 (q, J = 8.5 Hz, 4H), 7.53 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 19.2 Hz, 5H), 7.16 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.16 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.50 – 4.21 (m, 4H), 3.99 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 3.55 (m , 9H), 2.42 (s, 3H), 2.06 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$ =1486.3

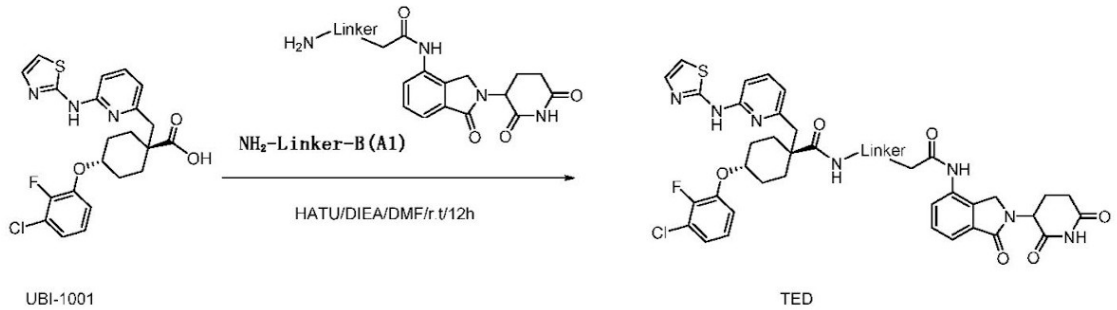
【表４－３】

UB-180533		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.43 – 8.26 (m, 2H), 7.94 – 7.78 (m, 4H), 7.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.18 (m, 3H), 5.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.53 – 4.18 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.66 – 3.41 (m, 11H), 2.45 – 2.39 (m, 3H), 2.07 – 1.87 (m, 2H), 0.94 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$=1034.5
UB-180536		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.39 – 8.20 (m, 2H), 7.99 – 7.77 (m, 6H), 7.61 – 7.48 (m, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 5H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.51 – 4.32 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.51 (m, 6H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 – 2.32 (m, 1H), 2.08 – 1.81 (m, 2H), 0.93 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$=1048.5
UB-180558		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.38 – 8.21 (m, 2H), 7.99 – 7.77 (m, 5H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.39 (s, 4H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.51 – 4.21 (m, 4H), 4.01 – 3.88 (m, 2H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 3.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.33 – 3.17 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.68 – 1.51 (m, 4H), 0.94 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$=1018.7

【０４００】

（２．３）ＴＥＤ分子の調製操作３：

【化９５】



【０４０１】

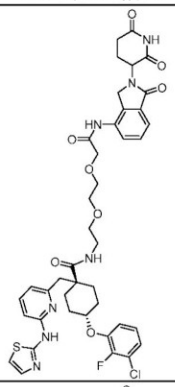
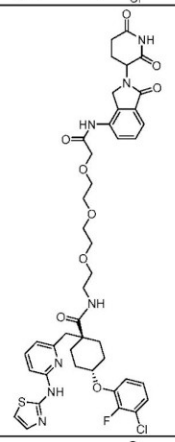
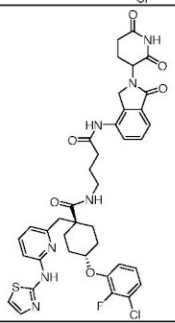
化合物ＵＢＩ－１００１（２０ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）秤量し、ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解し、氷水浴下で、ＮＨ２－リンカー－Ｂ（Ａ１）（１ｅｑ．）、ＨＯＢＴ（２ｅｑ．２３ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（２ｅｑ．１６．４ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３ｅｑ．１３ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）を順序に加える。添加終了後、窒素ガス保護下で、材料系を室温下で攪拌しながら１８時間反応させ、反応終了後、反応液を５ｍＬの水に注ぎ、酢酸エチル（５ｍＬ＊３）で３回抽出する。有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、粗生成物を得た後、展開剤の極性（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）を用いて、薄層クロマトグラフィーシリカゲルプレートによって分離および調製して、標的化合物ＴＥＤを得る。

【０４０２】

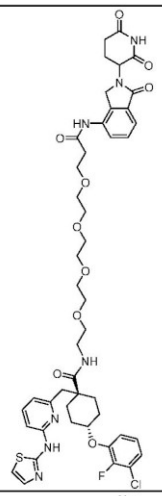
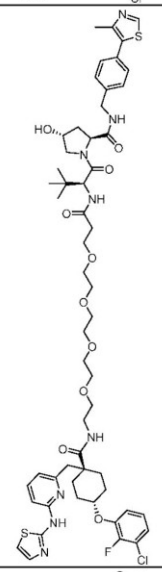
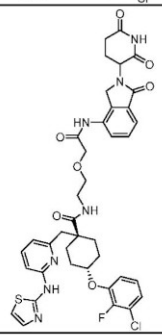
類似な方法によって、表Ｂ３に示されるＡ－Ｌ１－Ｂコンジュゲートを調製する。

【表５－１】

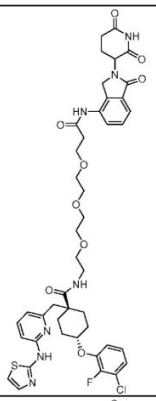
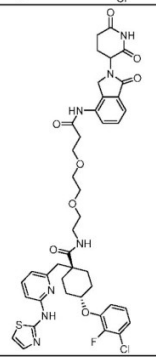
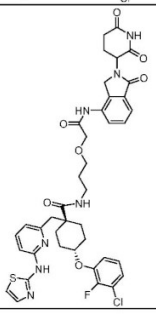
表 B3

実例	化合物の構造	分析データ
UB-180572		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 19.2, 7.5 Hz, 3H), 7.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.16 – 7.03 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.45 – 4.26 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.68 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.41 (m, 3H), 3.21 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.12 – 1.55 (m, 9H). LCMS $[M+1]^+$ =849.3
UB-180573		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 3H), 7.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.23 – 7.01 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.32 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.44 – 4.29 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.70 – 3.46 (m, 8H), 3.19 – 3.12 (m, 3H), 2.90 (m, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.39 – 2.26 (m, 1H), 1.63 (m, 10H). LCMS $[M+1]^+$ =892.5
UB-180574		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 3H), 7.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.17 – 7.04 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.47 – 4.18 (m, 2H), 3.10 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.99 – 2.79 (m, 3H), 2.58 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.33 (p, J = 6.7, 5.9 Hz, 3H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.74 (m, 10H). LCMS $[M+1]^+$ =789.2

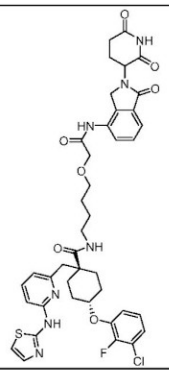
【表５－２】

UB-180575		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (d, J = 38.3 Hz, 2H), 9.85 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.64 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.43 (m, 3H), 7.36 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.21 – 7.07 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.47 – 4.26 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.56 – 3.42 (m, 12H), 3.37 (m, 2H), 3.18 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.90 (m, 3H), 2.68 – 2.57 (m, 4H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.84 (m, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.23 (d, J = 4.1 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ =950.6
UB-180576		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 5H), 7.18 – 7.05 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.43 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.71 – 3.55 (m, 5H), 3.47 (d, J = 7.6 Hz, 12H), 3.39 – 3.33 (m, 2H), 3.19 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 0.93 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$ =1121.7
UB-180577		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.76 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 3H), 7.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.43 – 4.28 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.91 (m, 3H), 2.33 (dd, J = 13.0, 4.8 Hz, 1H), 2.01 – 1.53 (m, 10H). LCMS $[M+1]^+$ =804.4

【表５－３】

UB-180581		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.43 (m, 3H), 7.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.21 – 7.05 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.45 – 4.26 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.55 – 3.41 (m, 10H), 3.17 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 4H), 2.33 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.74 (m, 5H), 1.70 - 1.59 (m, 2H). LCMS [M+ H]$^+$= 906.3.
UB-180582		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.43 (m, 3H), 7.36 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.04 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.46 - 4.30 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.56 - 3.41 (m, 8H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 3.24 - 3.06 (m, 3H), 2.98 - 2.82 (m, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.74 (m, 5H), 1.70 - 1.58 (m, 2H). LCMS [M+ H]$^+$= 936.6.
UB-180590		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-$d6$) δ 11.11 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.39 (m, 3H), 7.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.04 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 2H), 3.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.51 (q, J = 5.2 Hz, 3H), 3.17 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.99 - 2.81 (m, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 3H), 1.93 - 1.71 (m, 5H), 1.65 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H). LCMS [M+ H]: 862.5.
UB-180588		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 3H), 7.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 6.94 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.48 – 4.25 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.48 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.59 (s, 1H), 2.36 (dd, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.92 – 1.51 (m, 10H). LCMS [M+H]+ =818.5

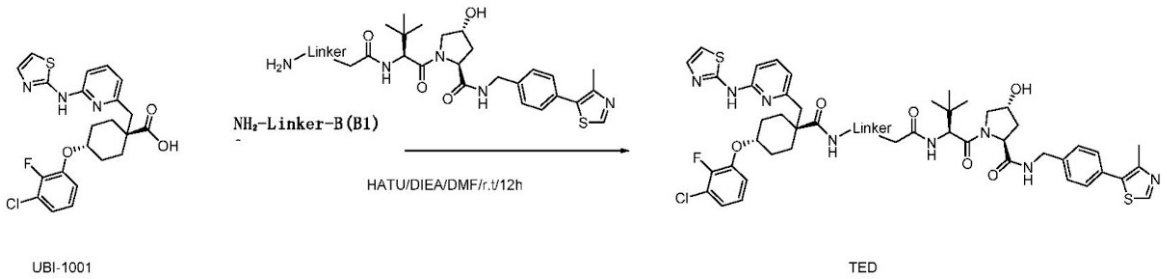
【表５－４】

UB-180586		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.59 – 7.46 (m, 3H), 7.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.23 – 7.02 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.47 – 4.21 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.52 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.59 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 1H), 1.93 – 1.40 (m, 12H). LCMS [M+H]+ =832.3

【０４０３】

（２．４）ＴＥＤ分子の調製操作４：

【化９６】



UBI-1001　　TED

【０４０４】

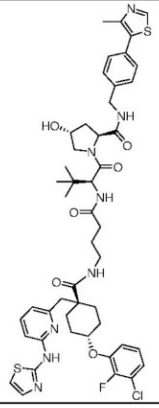
化合物ＵＢＩ－１００１（２０ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）を秤量し、ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解し、氷水浴下で、ＮＨ$_2$－リンカー－Ｂ（Ｂ１）（１ｅｑ．）、ＨＯＢＴ（２ｅｑ．２３ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（２ｅｑ．１６．４ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３ｅｑ．１３ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）を順序に加える。添加終了後、窒素ガス保護下で、材料系を室温下で攪拌しながら１８時間反応させ、反応終了後、反応液を５ｍＬの水に注ぎ、酢酸エチル（５ｍＬ＊３）で３回抽出する。有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、粗生成物を得た後、展開剤の極性（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）を用いて、薄層クロマトグラフィーシリカゲルプレートによって分離および調製して、標的化合物ＴＥＤを得る。

【０４０５】

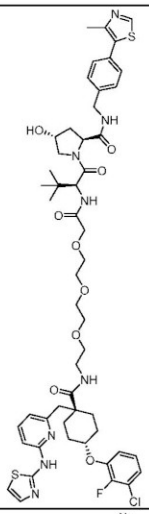
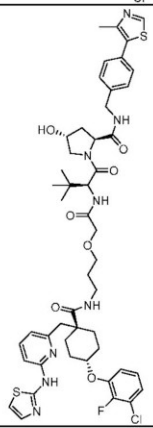
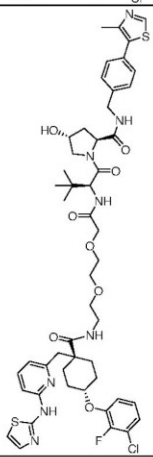
類似な方法によって、表Ｂ４に示されるＡ－Ｌ１－Ｂコンジュゲートを調製する。

【表６－１】

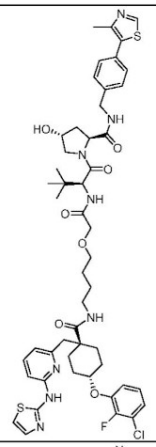
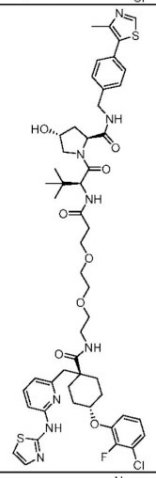
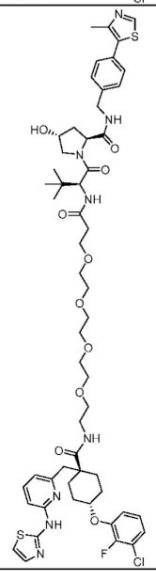
表 B4

実例	化合物の構造	分析データ
UB-180583		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 5H), 7.21 – 7.03 (m, 3H), 6.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.50 – 4.40 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 3.73 – 3.58 (m, 2H), 3.02 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26 – 2.18 (m, 1H), 2.20 – 1.92 (m, 2H), 1.98 – 1.46 (m, 10H), 0.94 (s, 9H). LCMS $[M/2+H]^+$ =480.3

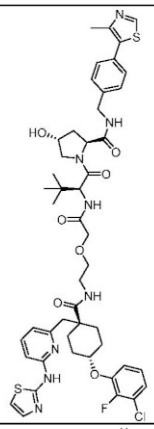
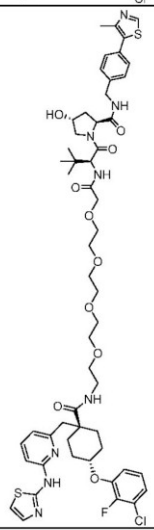
【表６－２】

UB-180584		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 6H), 7.16 – 7.08 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.58 – 4.52 (m, 2H), 4.46 – 4.35 (m, 3H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.76 – 3.41 (m, 11H), 3.18 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.95 – 1.58 (m, 9H), 0.94 (s, 9H). LCMS [M/2+H]+ =532.3
UB-180585		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.27 (m, 6H), 7.21 – 7.04 (m, 3H), 6.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.45 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 26.7, 5.6 Hz, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.71 – 3.53 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.06 (s, 1H), 1.96 – 1.53 (m, 10H), 0.94 (s, 9H). LCMS $[M/2+1]^+$ =495.3
UB-180587		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.58 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 6H), 7.18 – 7.05 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.45 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.39 – 4.22 (m, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.67 – 3.50 (m, 5H), 3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.07 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 1.98 – 1.57 (m, 10H), 0.94 (s, 9H). LCMS [M+H]+ =1019.6

【表６－３】

UB-180589		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 2H), 7.37 (m, 6H), 7.21 – 7.05 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.51 – 4.19 (m, 4H), 3.92 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 3.75 – 3.54 (m, 2H), 3.45 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.18 – 2.00 (m, 1H), 1.95 – 1.34 (m, 13H), 0.94 (s, 9H). LCMS [M/2+H]+ =502.9
UB-180599 (199)		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 4H), 7.22 - 7.05 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.39 - 5.27 (m, 1H), 5.14 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.64 - 4.51 (m, 2H), 4.50 - 4.38 (m, 2H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 3H), 3.52 - 3.43 (m, 4H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39 - 2.34 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 3H), 1.94 - 1.71 (m, 6H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 2H), 1.24 (s, 9H). [M+H]+ =1033.6.
UB-180576		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 5H), 7.18 – 7.05 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.43 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.71 – 3.55 (m, 5H), 3.47 (d, J = 7.6 Hz, 12H), 3.39 – 3.33 (m, 2H), 3.19 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 0.93 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$ =1121.7

【表６－４】

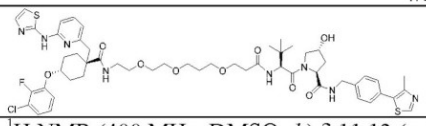
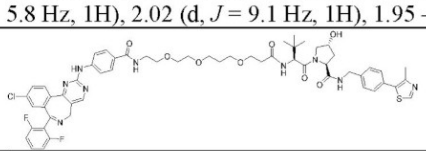
UB-180578		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.11 (m, 3H), 6.95 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 9.7 Hz, 2H), 4.48 – 4.23 (m, 4H), 3.94 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 3.71 – 3.58 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.43 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 2.13 – 1.57 (m, 10H), 0.93 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$ =975.6
UB-180580		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 6H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.49 (m, 2H), 4.47 - 4.33 (m, 3H), 4.25 (dd, J = 15.6, 5.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.63 - 3.57 (m, 3H), 3.57 - 3.50 (m, 6H), 3.49 - 3.44 (m, 4H), 3.22 - 3.13 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 3H), 1.84 - 1.73 (m, 4H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 0.94 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$=1107.7.

【０４０６】

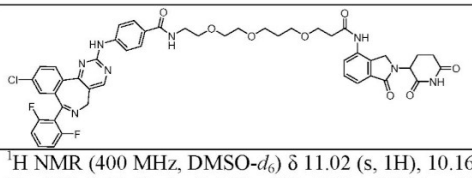
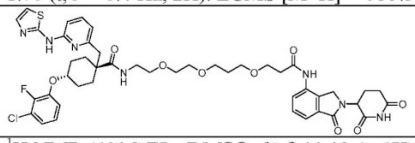
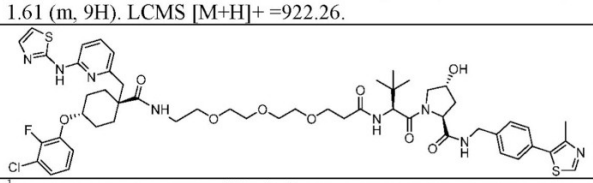
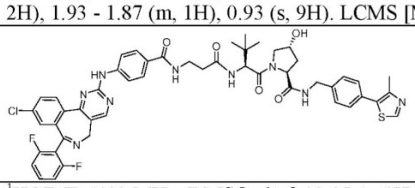
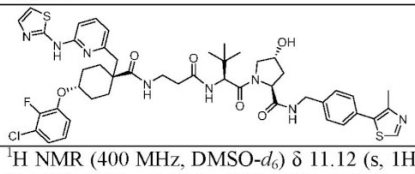
（２．１）、（２．２）、（２．３）または（２．４）に類似した調製操作によって、表Ｂ９の化合物を調製する。

【表７－１】

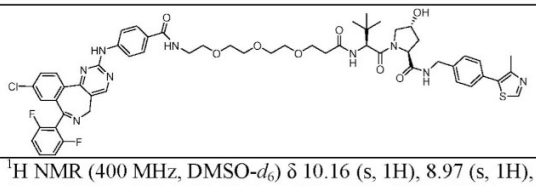
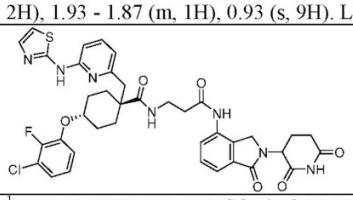
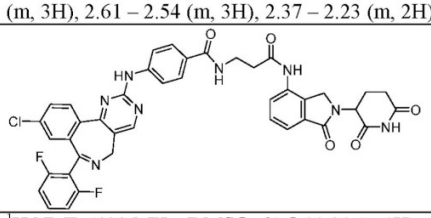
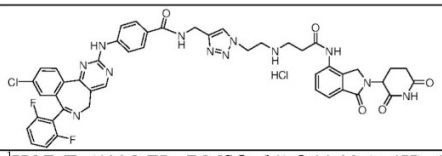
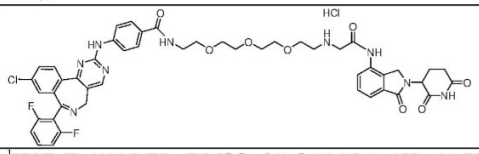
表 B9

実例	構造データ分析
UB-180600 (100)	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 5H), 7.22 – 7.05 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.49 – 4.38 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.5 Hz, 1H), 3.74 – 3.42 (m, 9H), 3.42 – 3.36 (m, 6H), 3.19 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (dt, J = 14.5, 5.8 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.95 – 1.55 (m, 11H), 0.93 (s, 9H). LCMS $[M/2+1]^+$ =546.9
UB-180609 (109)	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 6H), 7.55 (ddd, J = 15.0, 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 5H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.42 (td, J = 7.3, 6.5, 3.9 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 3.74 – 3.44 (m, 11H), 3.44 – 3.36 (m, 7H), 3.14 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (dt, J = 14.9, 5.9 Hz, 1H), 2.03 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 1.90 (ddd, J = 12.9, 8.6, 4.6 Hz, 1H), 1.69 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H). LCMS $[M+1]^+$ =1106.3

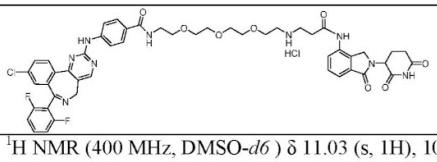
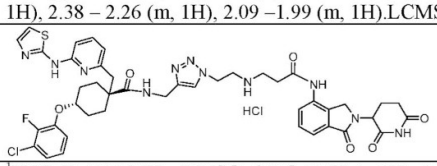
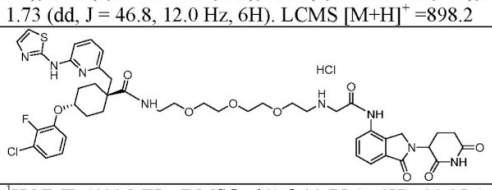
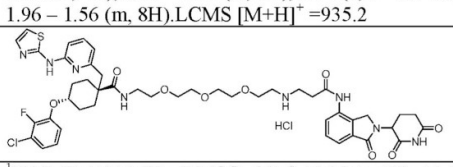
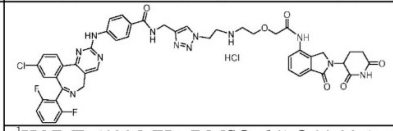
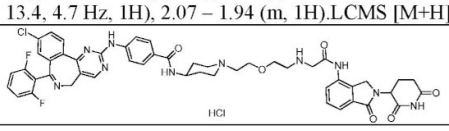
【表７－２】

UB-180610 (110)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.34 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 – 7.80 (m, 6H), 7.63 – 7.43 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 – 4.22 (m, 2H), 3.66 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.51 (dd, J = 6.8, 4.1 Hz, 4H), 3.43 (dt, J = 13.7, 6.4 Hz, 8H), 3.14 (tt, J = 7.4, 3.7 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 18.2, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 4H), 2.32 (dd, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 2.02 (dd, J = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 1.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ =935.3
UB-180611 (111)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 7.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.05 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.43 – 4.30 (m, 2H), 3.65 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.50 – 3.33 (m, 9H), 3.22 – 3.15 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.65 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 3H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.92 – 1.61 (m, 9H). LCMS [M+H]+ =922.26.
UB-180612 (112)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 - 7.79 (m, 6H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 4H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 5.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 2H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 15.6, 5.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 4H), 3.55 - 3.45 (m, 10H), 3.43 - 3.38 (m, 3H), 2.48 - 2.46 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 - 2.34 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 0.93 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$: 1092.3.
UB-180613 (113)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.35 – 8.21 (m, 2H), 8.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 5H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 5H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.51 – 4.31 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.47 (dt, J = 13.4, 6.9 Hz, 1H), 3.39 (m, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.91 (ddd, J = 13.0, 8.6, 4.6 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$ =960.36
UB-180614 (114)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.67 – 7.49 (m, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 5H), 7.20 – 7.04 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.46 – 4.38 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.5 Hz, 1H), 3.75 – 3.56 (m, 2H), 3.24 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.93 – 1.61 (m, 9H), 0.94 (s, 9H). LCMS $[M+1]^+$ =945.3

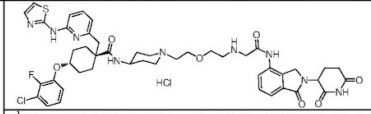
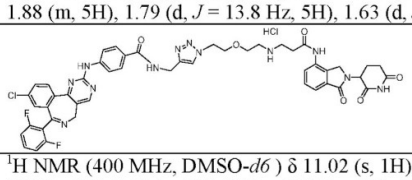
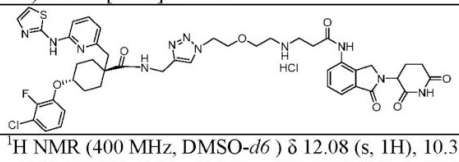
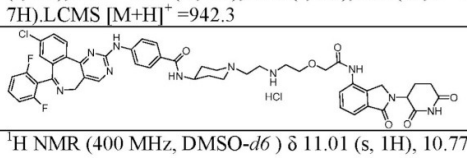
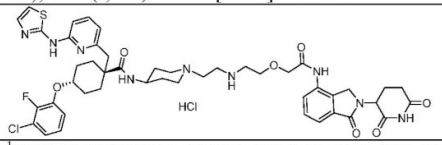
【表７－３】

UB-180615 (115)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 - 7.79 (m, 6H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 4H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 5.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 2H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 15.6, 5.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 4H), 3.55 - 3.45 (m, 10H), 3.43 - 3.38 (m, 3H), 2.48 - 2.46 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 - 2.34 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 0.93 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$: 1092.3.
UB-180616 (116)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 2H), 7.57 – 7.44 (m, 3H), 7.36 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.91 (m, 3H), 2.61 – 2.54 (m, 3H), 2.37 – 2.23 (m, 2H), 2.08 – 1.57 (m, 10H). LCMS $[M+H]^+$ =774.2
UB-180617 (117)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.48 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 6H), 7.62 – 7.43 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.06 – 3.94 (m, 1H), 3.67 – 3.52 (m, 2H), 2.98 – 2.82 (m, 1H), 2.73 – 2.63 (m, 2H), 2.36 – 2.19 (m, 2H), 1.98 (d, J = 5.4 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ =789.2
UB-180726 (226)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.03 (s, 1H), 10.21 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 9.17 (s, 2H), 8.92 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.33 – 8.25 (m, 1H),8.09 (s, 1H), 7.94 – 7.80 (m, 7H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 6.4Hz, 2H), 4.53 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.49 – 4.33 (m, 2H), 3.52 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.32 – 3.21 (m, 2H), 2.98 – 2.86 (m, 3H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.32 (dt,J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 1H).LCMS $[M+H]^+$ = 913.3
UB-180727 (227)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.05 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.40 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 –7.78 (m, 7H), 7.64 – 7.49 (m, 3H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.52 – 4.31 (m, 2H), 4.05 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.55 (t,J = 8.9 Hz, 11H), 3.41 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.26 – 3.17 (m, 2H), 2.93 (ddd, J = 18.8, 11.2, 4.5 Hz, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 1H).LCMS $[M+H]^+$ =950.2

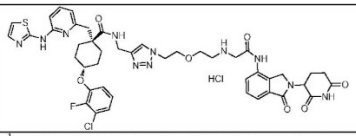
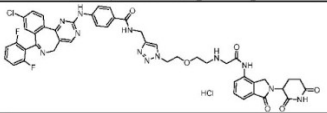
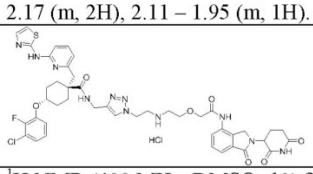
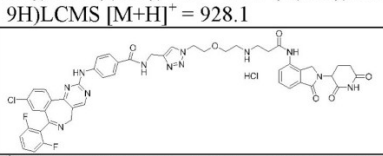
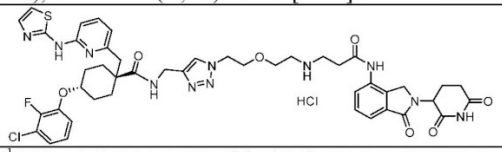
【表７－４】

UB-180728 (228)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.03 (s, 1H), 10.20 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.39 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz,1H), 7.96 – 7.79 (m, 6H), 7.62 – 7.46 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.51 – 4.32 (m, 2H), 3.70 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.63 –3.49 (m, 11H), 3.41 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.90 (dt, J = 9.4, 6.4 Hz, 3H), 2.63 (s, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.09 –1.99 (m, 1H).LCMS $[M+H]^+$ =964.2
UB-180729 (229)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.77 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.29 (s, 2H), 8.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.59– 7.42 (m, 4H), 7.18 – 7.04 (m, 4H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.50 –4.33 (m, 2H), 4.29 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.00 – 2.88 (m, 5H), 2.62 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H),1.92 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.73 (dd, J = 46.8, 12.0 Hz, 6H). LCMS $[M+H]^+$ =898.2
UB-180730 (230)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.75 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 7.87 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.41(m, 4H), 7.20 – 7.05 (m, 4H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.50 – 4.33 (m, 2H), 4.05 (s, 2H),3.71 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.51 (dq, J = 13.1, 5.2, 4.4 Hz, 5H), 3.35 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.19 (d, J = 12.4 Hz, 4H), 3.00 – 2.89 (m, 3H), 2.64 (d, J = 3.7 Hz, 1H),2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.96 – 1.56 (m, 8H).LCMS $[M+H]^+$ =935.2
UB-180731 (231)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.95 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 7.85 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.65 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 3H), 7.20 – 7.06 (m, 4H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.51 –4.36 (m, 2H), 3.70 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.54 – 3.43 (m, 5H), 3.35 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.28 – 3.10 (m, 6H), 2.93 (dt, J = 19.0, 6.8 Hz, 5H), 2.63 (d, J = 4.0 Hz, 1H),2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.90 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.85 – 1.57 (m, 6H).LCMS $[M+H]^+$ =949.3
UB-180732 (232)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.00 (s, 1H), 10.18 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 9.52 (s, 2H), 8.91 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J =8.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 5H), 7.75 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 3H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.14(dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.55 – 4.33 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.82 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.91(ddd, J = 17.9, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.37 (dd, J = 13.4, 4.7 Hz, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 1H).LCMS $[M+H]^+$ =943.4
UB-180735 (235)	

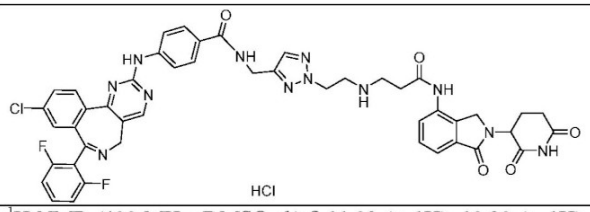
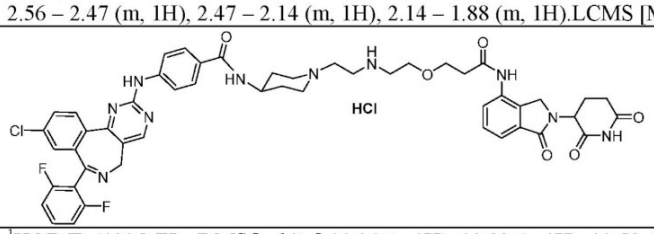
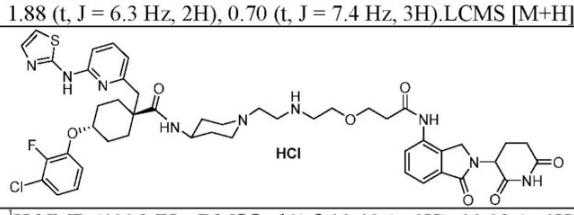
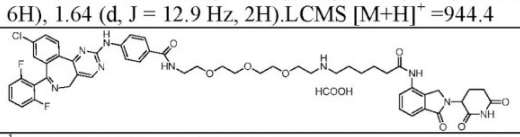
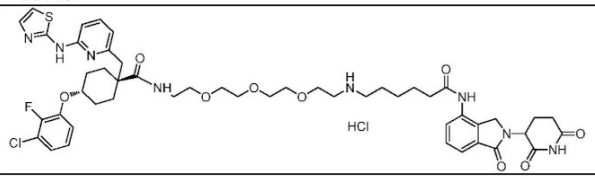
【表７－５】

	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.04 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.18 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 9.40 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 5H), 7.62 – 7.48 (m, 3H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.17 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 – 4.33 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.62 – 3.49 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.29 (d, J = 14.6 Hz, 4H), 3.21 – 3.06 (m, 2H), 3.01 – 2.85 (m, 1H), 2.71 – 2.61 (m, 1H), 2.36 – 2.22 (m, 1H), 2.05 (d, J = 23.7 Hz, 5H). LCMS [M+H]+ =945.1
UB-180736 (236)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.39 (s, 2H), 7.89 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.62 – 4.33 (m, 5H), 4.09 (s, 2H), 3.78 (dd, *J* = 23.7, 5.9 Hz, 4H), 3.54 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.26 (s, 4H), 3.15 – 2.87 (m, 4H), 2.72 – 2.58 (m, 1H), 2.38 – 2.23 (m, 1H), 2.12 – 1.88 (m, 5H), 1.79 (d, *J* = 13.8 Hz, 5H), 1.63 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ =930.3
UB-180738 (238)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.02 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.93 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 – 8.25 (m, 1H), 8.07(s, 1H), 7.93 – 7.81 (m, 7H), 7.62 – 7.44 (m, 3H), 7.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.51(d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.46 – 4.33 (m, 2H), 3.86 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.16 (dt, J = 31.0, 5.8 Hz, 4H), 2.93 – 2.89 (m, 2H), 2.60 (d, J =17.1 Hz, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H).LCMS $[M+H]^+$ =957.2
UB-180739 (239)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.08 (s, 1H), 10.32 – 10.10 (m, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.98 – 7.83 (m, 2H), 7.64 – 7.47 (m, 4H), 7.13 (dtd, J =23.0, 7.9, 7.1, 4.7 Hz, 4H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 10.3, 4.8 Hz, 1H), 4.57 (t, J =6.6 Hz, 3H), 4.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.02 – 2.88 (m, 5H), 2.63 (s, 1H), 2.28(dd, J = 8.0, 5.5 Hz, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.85 – 1.59 (m, 7H).LCMS $[M+H]^+$ =942.3
UB-180740 (240)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.01 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.16 (dd, J = 17.7, 7.1 Hz, 2H), 9.75 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.30(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 – 7.84 (m, 4H), 7.75 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.46 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (dd, J =13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.59 – 4.35 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.87 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.16 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.92 (ddd, J = 17.9, 13.5,5.4 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.02 (s, 4H).LCMS $[M+H]^+$ =945.2
UB-180741 (241)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.47 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.76 (s, 2H), 7.73 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (dt, J = 24.3, 7.6 Hz, 3H),7.40 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 3H), 7.02 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.58 –4.36 (m, 3H), 4.21 (s, 2H), 3.98 – 3.79 (m, 7H), 3.58 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.08 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 24.1 Hz, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.38 (d,J = 4.5 Hz, 1H), 2.06 – 1.72 (m, 10H), 1.65 (d, J = 13.2 Hz, 2H).LCMS $[M+H]^+$ = 930.1

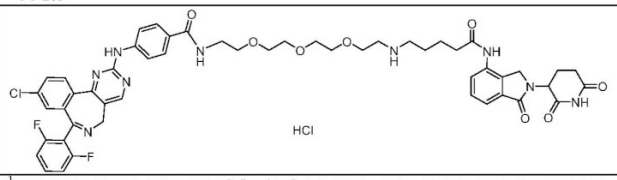
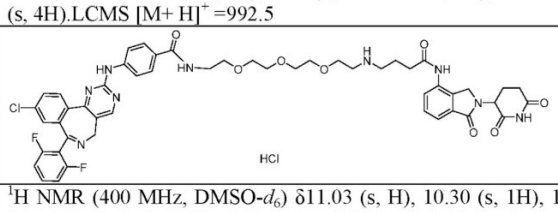
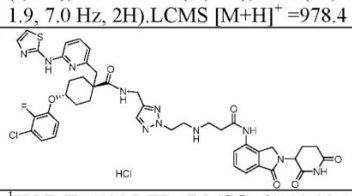
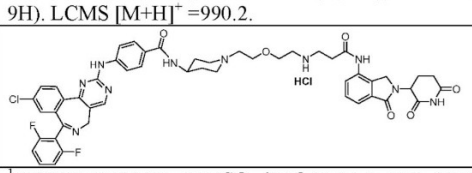
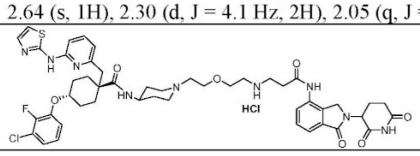
【表７－６】

UB-180742 (242)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.82 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.73 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 – 7.35 (m, 4H), 7.11 (dtd, *J* = 13.4, 6.5, 3.0 Hz, 4H), 6.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.52 – 4.33 (m, 2H), 4.27 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.85 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.01 – 2.83 (m, 3H), 2.64 (dd, *J* = 16.8, 12.8 Hz, 1H), 2.36 – 2.16 (m, 2H), 2.05 (dd, *J* = 9.7, 4.4 Hz, 1H), 1.95 –1.90 (m, 2H), 1.76 (t, *J* = 11.8 Hz, 4H), 1.65 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ =928.1
UB-180743 (243)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.92 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 6H), 7.67 – 7.45 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.17 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.49 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.46 – 4.32 (m, 2H), 4.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.04 – 2.83 (m, 1H), 2.75 – 2.55 (m, 2H), 2.36 – 2.17 (m, 2H), 2.11 – 1.95 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ =943.1
UB-180744 (244)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.84 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.27 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz,1H), 7.62 – 7.43 (m, 4H), 7.18 – 7.05 (m, 4H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.54(s, 1H), 4.52 – 4.35 (m, 2H), 4.28 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.82 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.03 – 2.83 (m, 3H), 2.61 (d, J = 3.8 Hz,1H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.06 – 1.58 (m, 9H)LCMS $[M+H]^+$ = 928.1
UB-180748 (248)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.02 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.92 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.29 (d,J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 7H), 7.62 – 7.47 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz,1H), 4.70 (td, J = 6.6, 2.6 Hz, 2H), 4.52 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H), 4.40 (q, J = 17.5 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.67 – 3.63 (m, 2H),3.50 – 3.46 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.92 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.3 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.36 – 2.29 (m, 1H), 2.11 – 1.98 (m,1H).LCMS $[M+H]^+$ = 957.1
UB-180749 (249)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.30 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.27 (d, J = 36.0 Hz, 3H), 8.30 (dd, J = 8.3, 3.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H),7.85 (dd, J = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 3H), 7.16 (td, J = 4.1, 2.4 Hz, 2H), 7.13 – 7.04 (m, 4H), 6.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.15(dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.76 – 4.73 (m, 2H), 4.56 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 21.4 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.73 (t, J =5.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.61 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 19.6, 6.2 Hz, 1H), 2.07 – 1.64 (m, 12H).LCMS $[M+H]^+$ = 942.1

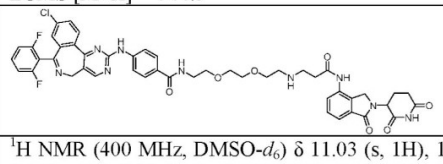
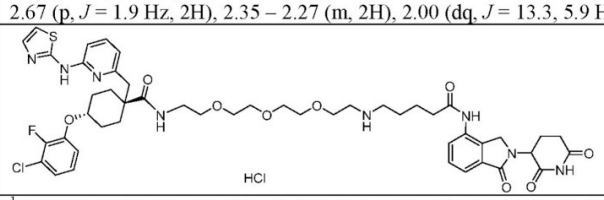
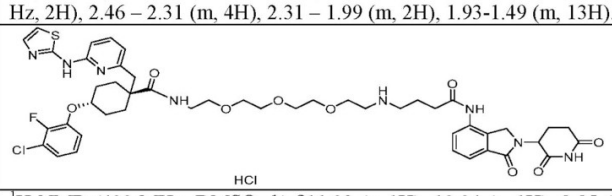
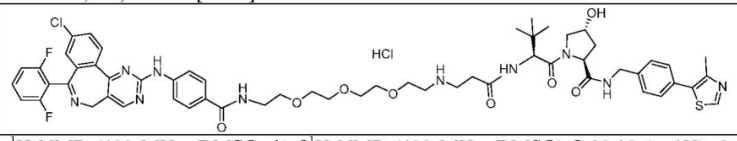
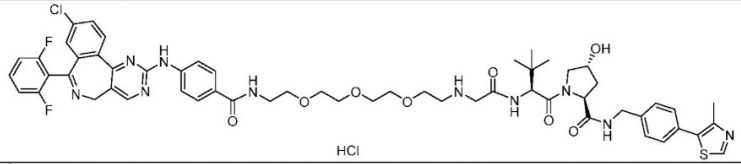
【表７－７】

UB-180761 (261)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.41 (s, 2H), 8.94 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 – 7.77 (m, 6H), 7.74 (s, 1H), 7.67 – 7.37 (m, 3H), 7.36 – 7.02 (m, 3H), 5.17 – 5.08 (m, 1H), 4.79 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.55 – 4.29 (m, 4H), 3.53 (dd, J = 6.1, 1.6 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.87 (dt, J = 8.8, 4.5 Hz, 3H), 2.61 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.56 – 2.47 (m, 1H), 2.47 – 2.14 (m, 1H), 2.14 – 1.88 (m, 1H).LCMS [M+ H]$^+$ =913.2
UB-180768 (268)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.04 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.42 (s, 2H), 8.49 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 – 7.82 (m, 2H),7.62 – 7.46 (m, 5H), 7.22 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 5.27 – 5.12 (m, 2H), 4.79 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.56 – 4.33 (m, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.95 (d, J = 5.5 Hz, 3H),3.83 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.14 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.98 – 2.88 (m, 1H),2.64 (s, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 1H), 2.05 (q, J = 20.1, 13.6 Hz, 5H), 1.88 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 0.70 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS [M+H]$^+$ =959.4
UB-180769 (269)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.49 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 10.25 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 9.30 (s, 2H), 7.89 – 7.75 (m, 2H), 7.62 – 7.49 (m, 3H),7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 4H), 7.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s,1H), 4.50 – 4.35 (m, 2H), 3.81 (s, 5H), 3.55 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 30.1 Hz, 7H), 3.00 (d, J = 6.1 Hz, 5H), 2.63 (s, 1H), 2.31 (s, 1H), 1.98 (d, J = 21.8Hz, 5H), 1.80 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 6H), 1.64 (d, J = 12.9 Hz, 2H).LCMS [M+H]$^+$ =944.4
UB-180770 (270)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 – 8.19 (m, 4H), 7.96 – 7.76 (m, 8H), 7.58 – 7.45 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.49 – 4.23 (m, 2H), 3.05 – 2.95 (m, 2H), 2.96 – 2.83 (m, 2H), 2.82 – 2.70 (m, 4H), 2.60 (tt, J = 6.8, 3.6 Hz, 5H), 2.40 – 2.31 (m, 2H), 2.27 – 2.18 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.67 – 1.54 (m, 2H), 1.52 – 1.38 (m, 5H), 1.37 – 1.20 (m, 5H), 1.04 – 0.90 (m, 2H).LCMS [M+H]$^+$ =1006.5
UB-180771 (271)	

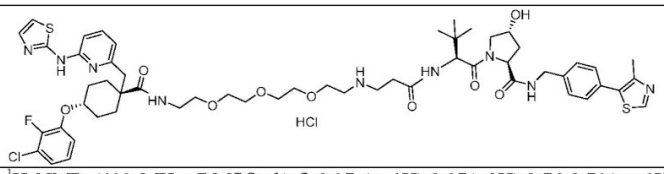
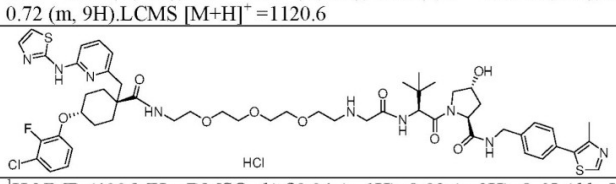
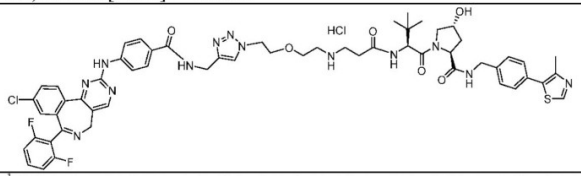
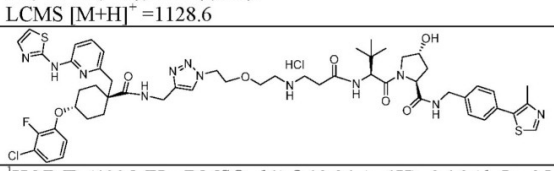
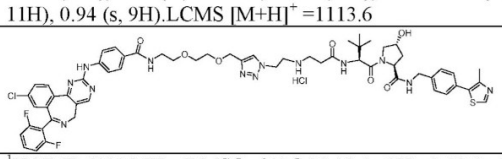
【表７－８】

	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 7.83 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.79 – 7.67 (m, 2H), 7.61 – 7.41 (m, 3H), 7.28 – 7.03 (m, 6H), 6.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.39 (q, J = 17.6 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 3.55 (s, 4H), 3.49 (dt, J = 8.8, 3.7 Hz, 4H), 3.36 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.90 (dd, J = 11.5, 4.6 Hz, 3H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 2.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.99 – 1.87 (m, 2H), 1.77 (q, J = 13.6, 12.5 Hz, 4H), 1.70 – 1.56 (m, 6H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =991.5
UB-180772 (272)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, H), 10.30 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.41 (s,2H), 8.94 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 – 7.77 (m, 6H), 7.67 – 7.37 (m, 3H), 7.36 – 7.02 (m,3H), 5.17 – 5.08 (m, 1H), 4.45 – 4.29 (m, 2H), 3.75 – 3.44 (m, 15H), 3.43-3.27 (m, 3H), 2.87 (dt, J = 8.8, 4.5 Hz, 4H), 2.61 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.47 – 2.14 (m, 2H), 2.14 – 1.88 (m, 2H), 1.67 (s, 4H).LCMS $[M+H]^+$ =992.5
UB-180773 (273)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.03 (s, H), 10.30 (s, 1H), 10.20 (s, 1H),8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.33 (dd, J = 2.6, 7.0 Hz, 2H), 7.98 – 7.77 (m, 6H), 7.63 – 7.43 (m, 3H), 7.17 (s,1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz,2H), 3.94 (s, 3H), 3.94 – 3.29 (m, 20H), 3.29 – 2.87 (m, 5H), 2.89 (s, 2H), 2.77 – 2.61 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.24 (ddd, J = 3.3, 1.9, 7.0 Hz, 2H).LCMS $[M+H]^+$ =978.4
UB-180774 (274)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 11.03 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.29 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.96 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.92 – 7.79 (m,1H), 7.67 – 7.24 (m, 5H), 7.28 – 6.96 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.67 – 4.40 (m, 5H), 3.43 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.10 – 2.77 (m, 5H), 2.68 – 2.57 (m,1H), 2.20 – 2.00 (m, 2H), 2.00 – 1.51 (m, 9H). LCMS $[M+H]^+$ =990.2.
UB-180775 (275)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.04 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.18 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 9.40 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H),8.30 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.96 – 7.81 (m, 6H), 7.62 – 7.51 (m, 3H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.17 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 4H), 4.55– 4.34 (m, 3H), 4.06 (d, J = 30.6 Hz, 4H), 3.89 – 3.73 (m, 5H), 3.66 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 14.2, 8.7 Hz, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.29 (d, J = 14.3 Hz,4H), 3.19 – 3.07 (m, 2H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.30 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 2.05 (q, J = 13.7 Hz, 5H).LCMS $[M+H]^+$ =959.4
UB-180776 (276)	

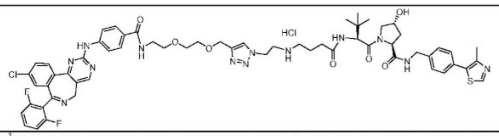
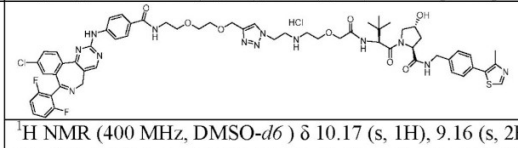
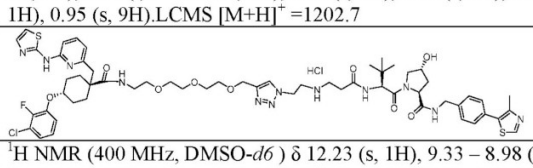
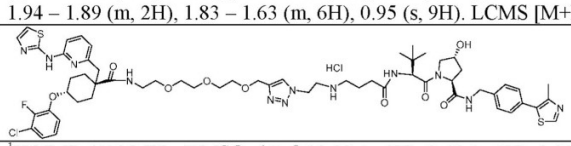
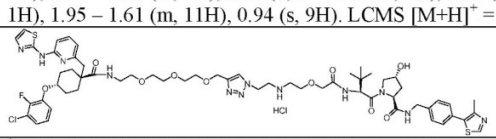
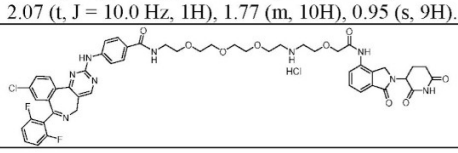
【表７－９】

	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.01 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.16 (dd, J = 17.7, 7.1 Hz, 2H), 9.75 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.98 – 7.83 (m, 5H), 7.75 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz,1H), 4.61 – 4.32 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.87 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.16 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.92 (ddd, J = 17.9, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.62 (d,J = 3.8 Hz, 1H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.05 (d, J = 25.8 Hz, 5H), 1.45 – 1.18 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ =944.5
UB-180777 (277)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.40 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.96 – 7.81 (m, 5H), 7.63 – 7.44 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.32 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.47 – 4.30 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.54 (t, *J* = 6.2 Hz, 5H), 3.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.67 (p, *J* = 1.9 Hz, 2H), 2.35 – 2.27 (m, 2H), 2.00 (dq, *J* = 13.3, 5.9 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =920
UB-180778 (278)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ12.67 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 10.03 (s, 7H), 8.93 (s, 2H), 7.90 – 7.63 (m, 3H), 7.58 – 7.28 (m, 3H), 7.09 (dddd, *J* = 11.5, 10.4, 1.8, 9.0 Hz, 6H), 5.35 (s, 1H), 4.63 – 4.34 (m, 5H), 3.68 (dd, *J* = 13.5, 8.3 Hz, 2H), 3.59 – 3.09 (m, 10H), 3.05 – 2.85 (m, 5H), 2.64 (dd, *J* = 2.5, 9.3 Hz, 2H), 2.46 – 2.31 (m, 4H), 2.31 – 1.99 (m, 2H), 1.93-1.49 (m, 13H).LCMS $[M+H]^+$ =977.6
UB-180779 (279)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.03 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.80 – 7.59 (m, 2H), 7.49 (ddd, *J* = 22.8, 11.4, 2.7 Hz, 3H), 7.29 – 7.05 (m, 4H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.66 – 4.29 (m, 5H), 3.76 – 3.42 (m, 12H), 2.89 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.72 – 2.57 (m, 3H), 2.40 – 2.25 (m, 2H), 2.16 – 1.71 (m, 12H) 1.60 (t, *J* = 3.6 Hz, 2H).LCMS $[M+H]^+$ =963.6
UB-180780 (280)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.16 – 8.66 (m, 5H), 8.43 – 8.27 (m, 3H), 7.91 – 7.79 (m, 5H), 7.47 – 7.33 (m, 6H), 7.12 (dt, *J* = 42.1, 8.5 Hz, 2H), 4.99 – 3.95 (m, 6H), 3.85 – 3.36 (m, 15H), 3.23 – 2.91 (m, 4H), 2.70 (dd, *J* = 11.4, 7.3 Hz, 3H), 2.55 – 2.42 (m, 3H), 2.13 – 2.01 (m, 2H), 0.93 (d, *J* = 10.1 Hz, 9H).LCMS $[M+H]^+$ =1135.7
UB-180781 (281)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.19 (s, 1H), 9.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 8.67 (dd, *J* = 2.2, 1.7 Hz, 3H), 8.36 (dd, *J* = 4.7, 7.0 Hz, 2H), 7.98 – 7.75 (m,5H), 7.75 – 7.31 (m, 6H), 7.17 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.53 (dd, *J* = 4.0, 8.1 Hz, 1H), 4.40 (dt, *J* = 6.8, 2.7 Hz, 3H), 4.25 (s, 3H), 4.28 – 3.76 (m, 5H), 3.75 – 3.19 (m, 13H), 2.45 (s, 3H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 9.1 Hz, 9H). LCMS $[M+H]^+$ =1121.5

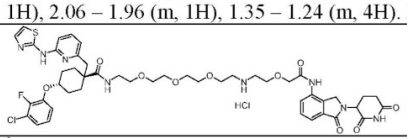
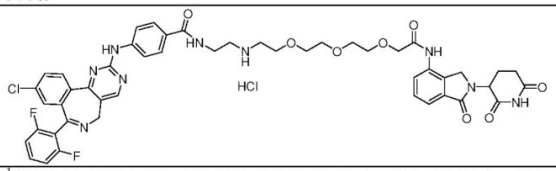
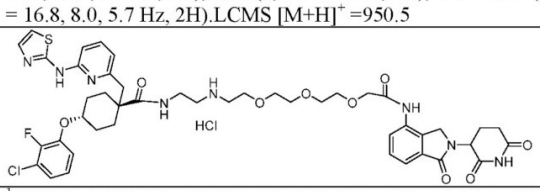
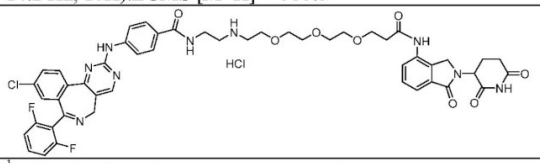
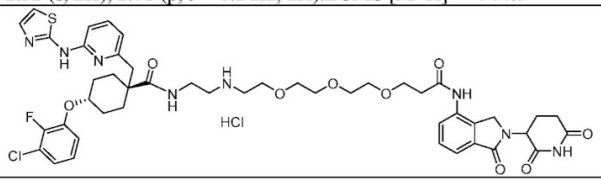
【表７－１０】

UB-180782 (282)	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H),8.97(s,2H),8.76-8.71(m, 1H) , 8.46-8.31(m, 1H),7.75 (dd, *J* = 24.2, 16.5 Hz, 2H), 7.49 (dt, *J* = 16.3, 6.1 Hz, 5H), 7.38 – 7.09 (m, 5H), 6.85-6.77 (m, 1H), 4.55 – 4.22 (m, 2H), 4.16 – 3.90 (m,10H), 4.16 – 3.38 (m, 10H), 3.09 – 3.04 (m, 2H), 3.09 – 2.72 (m, 3H), 3.59 – 2.14 (m, 3H), 2.31 – 1.86 (m, 4H), 1.72 (d, *J* = 12.7 Hz, 6H), 1.72 (d, *J* = 12.7 Hz, 6H), 1.06 – 0.72 (m, 9H).LCMS $[M+H]^+$ =1120.6
UB-180783 (283)	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.04 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.65 (dd, *J* = 10.5, 5.0 Hz, 2H), 7.90 – 7.64 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.42 (dq, *J* = 16.5, 8.3 Hz,4H), 7.33 – 7.03 (m, 5H), 6.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.76 – 4.44 (m, 4H), 4.44 – 4.10 (m, 2H), 4.02 – 3.56 (m, 15H), 3.56 – 3.12 (m, 6H), 3.02 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.07 (dd, *J* = 13.2, 6.1 Hz, 3H), 1.97 – 1.25 (m, 9H), 0.95 (d, *J* = 9.6 Hz, 9H).LCMS $[M+H]^+$ =1106.6
UB-180784 (284)	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.19 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.94 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 8.05 (s,1H), 7.94 – 7.85 (m, 5H), 7.55 (tt, J = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 5H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.59 – 4.49 (m, 5H), 4.43 (q, J = 7.4 Hz, 3H),4.35 (s, 1H), 4.21 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.68 (dt, J = 10.5, 4.7 Hz, 4H), 3.07 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 2.72 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.05 (t,J = 10.4 Hz, 1H), 1.90 (ddd, J = 13.0, 8.6, 4.7 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$ =1128.6
UB-180785 (285)	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.24 (s, 1H), 9.16 (d, J = 25.5 Hz, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.63 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.40 – 8.25 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.21 – 7.08 (m, 4H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.61 – 4.53 (m, 4H), 4.45 (t, J = 7.8Hz, 3H), 4.28 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 4.23 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.68 (dt, J = 19.9, 6.8 Hz, 4H), 3.14 – 3.01 (m, 4H),2.73 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.15 – 1.58 (m, 11H), 0.94 (s, 9H).LCMS $[M+H]^+$ =1113.6
UB-180786 (286)	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.18 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.9, 3.8Hz, 2H), 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.93 – 7.80 (m, 6H), 7.55 (tt, J = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 5H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.73 (t, J = 6.1Hz, 2H), 4.55 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 4.40 – 4.34 (m, 4H), 4.21 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.5, 4.1 Hz, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 5H), 3.53 (t, J = 6.1 Hz,2H), 3.47 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.09 – 1.87 (m, 2H), 0.94 (s, 9H).LCMS $[M+H]^+$ =1172.7

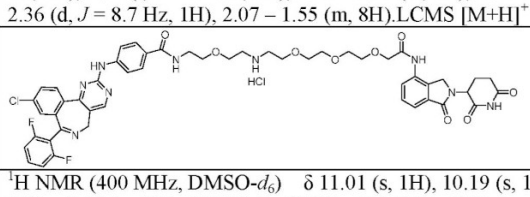
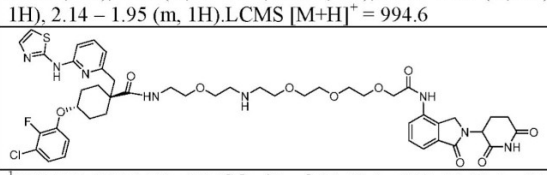
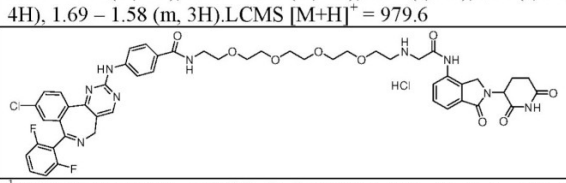
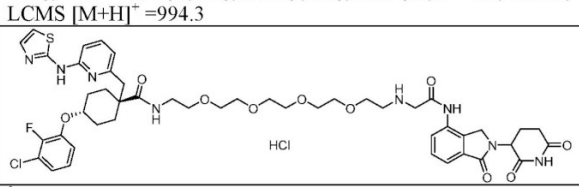
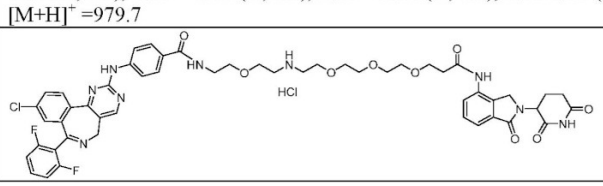
【表７－１１】

UB-180787 (287)	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.17 (s, 1H), 9.00 (d, J = 13.9 Hz, 3H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz,1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.94 – 7.80 (m, 5H), 7.55 (ddd, J = 14.9, 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 5H), 7.17 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 5.16 (s,1H), 4.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 4.47 – 4.38 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 3.72 – 3.50 (m, 9H), 2.92 (s, 2H),2.44 (s, 2H), 2.39 – 2.24 (m, 2H), 2.05 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 1.94 – 1.79 (m, 3H), 0.94 (s, 9H).LCMS $[M+H]^+$ =1186.7
UB-180788 (288)	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.17 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 – 7.79 (m, 6H), 7.55 (tt, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.74(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 17.5 Hz, 3H), 4.43 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 15.8, 5.5 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.76 (d, J =6.3 Hz, 2H), 3.59 (qd, J = 4.8, 2.4 Hz, 5H), 3.53 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 3.42 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.07 (dd, J = 14.9, 5.7 Hz, 1H),1.91 (m, 1H), 0.95 (s, 9H).LCMS $[M+H]^+$ =1202.7
UB-180789 (289)	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.23 (s, 1H), 9.33 – 8.98 (m, 3H), 8.61 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 17.6, 9.8Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (q, J = 8.3 Hz, 5H), 7.21 – 7.02 (m, 6H), 6.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.58 – 4.50 (m, 5H), 4.48 – 4.40 (m,3H), 4.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 2H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.57 – 3.46 (m, 10H), 3.36 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 2.96 (s, 2H),2.75 – 2.62 (m, 2H), 2.05 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.94 – 1.89 (m, 2H), 1.83 – 1.63 (m, 6H), 0.95 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$ =1201.7
UB-180790 (290)	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.33 (s, 1H), 9.41 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 – 7.61 (m, 2H),7.56 – 7.32 (m, 5H), 7.22 – 7.00 (m, 5H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 4.43 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.27 –4.20 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 11.6, 7.8 Hz, 2H), 3.59 – 3.39 (m, 11H), 3.36 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.21 – 3.14 (m, 2H), 2.93 (d, J = 22.6 Hz, 4H), 2.33 (dt, J = 26.5, 7.4Hz, 2H), 2.05 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 1.95 – 1.61 (m, 11H), 0.94 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$ = 1215.7
UB-180791 (291)	 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.45 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 5H), 7.19 – 7.06 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 27.7Hz, 4H), 4.41 (dt, J = 22.4, 7.5 Hz, 3H), 4.24 (dd, J = 16.2, 5.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.35 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 3.18 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 2.92 (s, 1H),2.44 (s, 4H), 2.21 (s, 1H), 2.07 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.77 (m, 10H), 0.95 (s, 9H)..LCMS $[M+H]^+$ =1231.7
UB-180792 (292)	

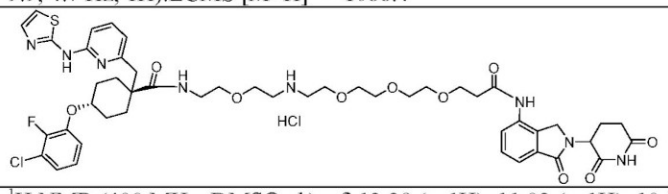
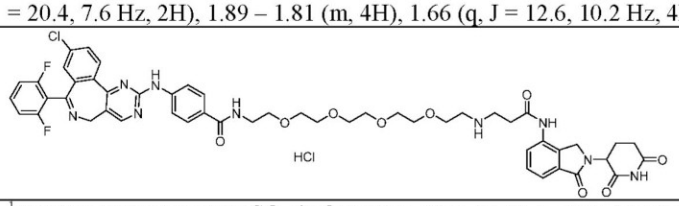
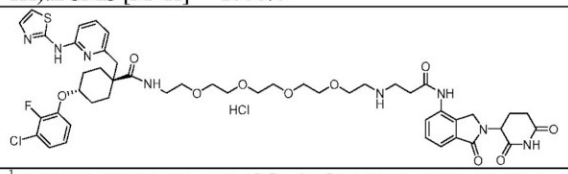
【表７－１２】

	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.01 (s, 1H), 10.17 (s, 2H), 9.15 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.40 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 – 7.81 (m,5H), 7.74 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.36 (m,2H), 4.19 (s, 3H), 3.82 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.55 (s, 4H), 3.45 – 3.34 (m, 3H), 3.27 – 3.09 (m, 5H), 2.92 (td, J = 13.0, 12.4, 6.7 Hz,1H), 2.60 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.35 – 1.24 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ =994.45
UB-180793 (293)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.72 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 7.74 (dd, J = 7.1, 4.3 Hz, 2H), 7.65 – 7.47 (m, 3H), 7.42 (d, J =3.8 Hz, 1H), 7.19 – 7.03 (m, 4H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 64.8, 17.4 Hz, 3H), 4.19(s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.76 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.48 (q, J = 2.2 Hz, 4H), 3.35 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.26 – 3.09 (m, 7H), 2.98 – 2.85 (m, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.38– 2.30 (m, 1H), 2.10 – 1.58 (m, 10H).LCMS $[M+H]^+$ = 979.5
UB-180794 (294)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.01 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.76 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 – 7.84(m, 5H), 7.75 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 (q, J =17.5 Hz, 3H), 4.17 (s, 2H), 3.77 – 3.67 (m, 8H), 3.64 (s, 3H), 3.14 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.91 (ddd, J = 18.1, 13.3, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 17.1 Hz, 1H),2.39 – 2.31 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.29 (ddd, J = 16.8, 8.0, 5.7 Hz, 2H).LCMS $[M+H]^+$ =950.5
UB-180795 (295)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.57 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (ddt, J = 22.0, 14.9,7.5 Hz, 3H), 7.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 9.4, 7.4, 4.2 Hz, 3H), 7.03 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.14(dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.39 (q, J = 17.5 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.62 (d, J = 5.6 Hz, 10H), 3.38 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.02 –2.87 (m, 5H), 2.62 (s, 1H), 2.38 (s, 1H), 1.81 (td, J = 61.1, 59.4, 14.2 Hz, 10H).LCMS $[M+H]^+$ =935.5
UB-180796 (296)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.03 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.71 (d, J = 16.9 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 – 7.77(m, 6H), 7.52 (dq, J = 15.4, 7.8 Hz, 3H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (q, J = 8.8 Hz, 3H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 17.5 Hz, 2H),3.71 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.13 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 2H), 2.01 (p, J = 8.2 Hz, 2H).LCMS $[M+H]^+$ = 964.5
UB-180797 (297)	

【表７－１３】

	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.72 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 7.74 (dd, *J* = 7.3, 4.3 Hz, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 64.8, 17.4 Hz, 3H), 4.19 (s, 2H), 3.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 5H), 3.76 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 3.48 (dp, *J* = 5.1, 2.5 Hz, 3H), 3.35 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.26 – 3.07 (m, 5H), 3.00 – 2.90 (m, 2H), 2.61 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.07 – 1.55 (m, 8H).LCMS $[M+H]^+$ = 949.5
UB-180798 (298)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.54 – 8.47 (m, 1H), 8.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H),7.92 – 7.83 (m, 6H), 7.74 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 3H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz,1H), 4.48 (s, 2H), 4.35 – 4.28 (m, 2H), 4.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.74 – 3.66 (m, 7H), 3.62 – 3.57 (m, 5H), 3.47 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 3.12 (dt, J = 11.4,5.8 Hz, 5H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.27 (dd, J = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 2.14 – 1.95 (m, 1H).LCMS $[M+H]^+$ = 994.6
UB-180799 (299)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.79 (dd, J = 29.1, 6.7 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz,2H), 7.59 – 7.48 (m, 3H), 7.43 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.12 (ddt, J = 13.4, 9.5, 5.0 Hz, 4H), 7.06 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.3Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.42 – 4.31 (m, 2H), 4.17 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 3.68 – 3.66 (m, 4H), 3.13 – 3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 2H),2.63 (s, 1H), 2.05 – 1.87 (m, 4H), 1.83 – 1.74 (m, 4H), 1.69 – 1.58 (m, 3H).LCMS $[M+H]^+$ = 979.6
UB-180801 (301)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.74 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.45 – 8.26 (m, 2H), 8.05 – 7.76 (m, 6H), 7.65 – 7.34 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.18 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 5.15 – 3.94 (m, 5 H), 3.84 – 3.68 (m, 2H), 3.68 – 3.44 (m, 14H), 3.44 – 3.34 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.93 (dd, *J* = 2.2, 9.1 Hz, 1H),2.61- 2.22 (m, 3H), 2.02 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ =994.3
UB-180802 (302)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.86 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 7.87 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.38 (m, 5H), 7.45 (s, 1H), 7.45 – 7.05 (m, 4H), 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.46 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.92 – 3.40 (m, 14H), 3.40 – 2.96 (m, 6H), 2.96 – 2.67 (m, 2H), 2.63 (d, *J* = 18.8 Hz, 2H), 2.29 (dd, *J* = 15.7, 11.0 Hz, 1H), 2.25 – 2.02 (m, 2H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ =979.7
UB-180803 (303)	

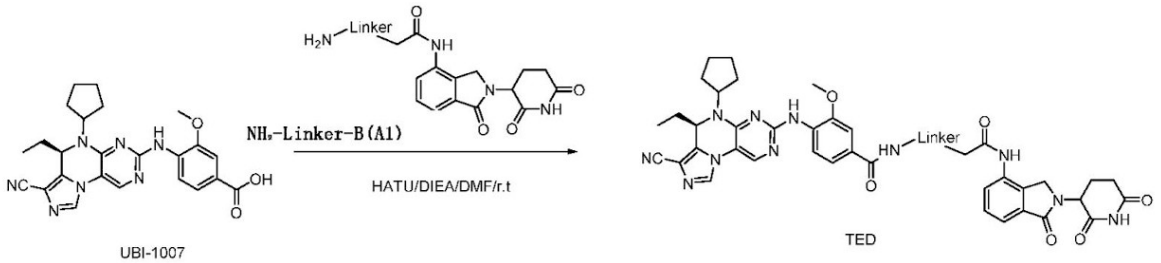
【表７－１４】

	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.18 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.52 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 6H), 7.57 – 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 – 4.29 (m, 2H), 3.72 (d, J =4.8 Hz, 4H), 3.57 (d, J = 2.9 Hz, 4H), 3.47 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 3.12 (qd, J = 7.4, 4.2 Hz, 10H), 2.96 – 2.87 (m, 2H), 2.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 6.2Hz, 3H), 2.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 9.9, 4.7 Hz, 1H).LCMS $[M+H]^+$ = 1088.4
UB-180804 (304)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.29 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 7.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.71 (td, J =7.8, 3.7 Hz, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 3H), 7.20 – 7.14 (m, 4H), 6.85 (dd, J = 15.7, 7.4 Hz, 2H), 5.15 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.38 (d, J = 19.7 Hz,3H), 3.73 – 3.67 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.52 (d, J = 1.8 Hz, 5H), 3.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.13 – 3.06 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.67 – 2.61(m, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 2H), 1.99 (dd, J = 20.4, 7.6 Hz, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 4H), 1.66 (q, J = 12.6, 10.2 Hz, 4H).LCMS $[M+H]^+$ = 993.4
UB-180807 (307)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.03 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.49 – 8.56 (m, 2H), 8.79 – 8.56 (m, 1H), 8.40 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.37 – 7.77 (m, 6H), 7.62 – 7.33 (m, 3H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 – 6.99 (m, 2H), 5.17-5.21(m,1H),4.51-4.22(m,2H), 3.95 – 2.89 (m, 23H), 2.99 – 2.78 (m, 3H), 2.63 (t, J = 16.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.14 (m, 1H), 2.04 (dd, J = 14.3, 9.0 Hz, 1H).LCMS $[M+H]^+$ =1008.4
UB-180808 (308)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.03 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.79 – 8.56 (m, 2H), 7.92 – 7.33 (m, 6H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 – 6.67(m, 4H), 5.51– 4.98 (m, 1H), 4.74 – 4.26 (m,4H), , 3.95 – 3.12 (m, 28H), 2.99 – 2.78 (m, 2H), 2.63 (t, J = 16.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.14 (m, 2H), 2.04 (dd, J = 14.3, 9.0 Hz, 1H), 1.93 –1.51 (m, 11H).LCMS $[M+H]^+$ =993.4

【０４０７】

（２．５）ＴＥＤ分子の調製操作５：

【化９７】



化合物ＵＢＩ－１００７（２０ｍｇ、０．０４３６ｍｍｏｌ）を秤量し、無水ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解し、氷水浴下で、ＮＨ２－リンカー（Ｌｉｎｋｅｒ）－Ｂ（Ａ１）（０．０４３６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３３ｍｇ、０．０８７２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０７２ｍＬ，０．４３６ｍｍｏｌ）を順序に加え、添加終了後、窒素ガス保護下で、材料系を室温下で攪拌しながら１８時間反応させ、反応終了後、反応液を５ｍＬの水に注ぎ、酢酸エチル（５ｍＬ＊３）で３回抽出する。有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、粗生成物を得た後、展開

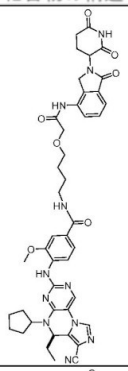
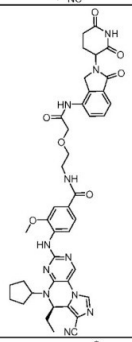
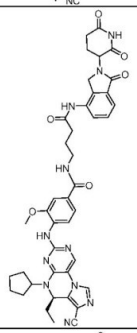
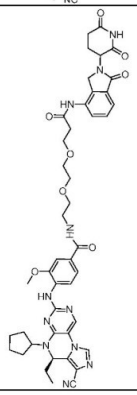
剤の極性（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）を用いて、薄層クロマトグラフィーシリカゲルプレートによって分離および調製して、標的化合物を得る。

【０４０８】

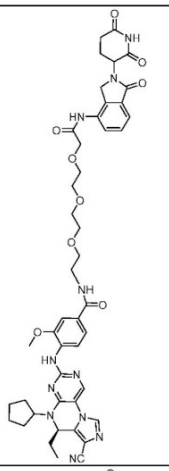
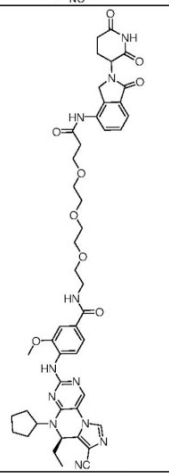
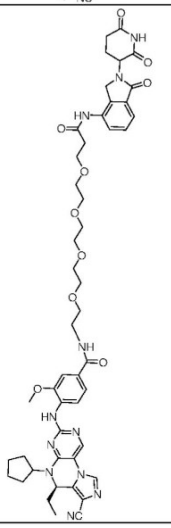
類似な方法によって、表Ｂ５に示されるＡ－Ｌ１－Ｂコンジュゲートを調製する。

【表８－１】

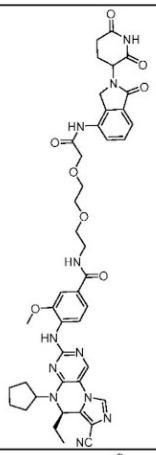
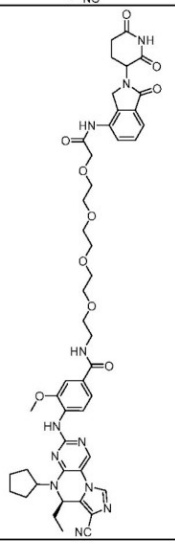
表B5

実例	化合物の構造	分析データ
UB-180512		^{1}H NMR (400 MHz, *d6*- DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.40 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60 – 7.41 (m, 4H), 5.24 – 5.05 (m, 2H), 4.60 – 4.22 (m, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.71 – 3.37 (m, 4H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.45 – 2.13 (m, 2H), 2.06 – 1.87 (m, 11H), 0.78 (dt, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =830.3
UB-180518		^{1}H NMR (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 12.7, 8.6, 4.3 Hz, 3H), 5.24 – 5.05 (m, 2H), 4.58 – 4.28 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.63 – 3.34 (m, 2H), 2.94-2.85 (m,1H), 2.58-2.52 (m,1H), 2.43 – 2.07 (m, 1H), 2.07 – 1.57 (m, 11H), 0.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =802.8
UB-180537		^{1}H NMR (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 15.4, 8.2 Hz, 4H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 4.55 – 4.28 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.12 – 2.86 (m, 1H), 2..41-2.49 (m, 4H), 2.07 – 1.76 (m, 13H), 0.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =786.3
UB-180538		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 11.01 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 15.4, 8.2 Hz, 4H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 4.55 – 4.28 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.53 – 3.32 (m, 8H), 3.12 – 2.86 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.37 – 1.76 (m, 16H), 0.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =860.9

【表８－２】

UB-180545		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 11.01 (s, 11H), 9.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (t, *J* = 5.6 Hz,1H), 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 11.4, 10.5, 4.6 Hz, 4H), 5.24 – 5.07 (m, 2H), 4.38 (dt, *J* = 27.7, 14.0 Hz, 3H), 4.13 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75 – 3.52 (m, 9H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 3.02 – 2.79 (m, 1H) 2.10 – 1.85 (m, 11H), 1.35 – 1.14 (m, 2H), 0.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =890.5
UB-180548		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 11.02 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.03 – 7.82 (m, 2H), 7.53 – 7.29 (m, 4H), 5.25 – 5.07 (m, 2H), 4.43-4.39 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.78 – 3.61 (m, 5H), 3.46 (dt, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 10H), 3.41 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.75 – 2.10 (m, 5H), 2.49 – 2.10 (m, 15H), 2.10 – 1.26 (m, 11H), 0.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 904.4
UB-180551		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 11.01 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 15.4, 8.2 Hz, 4H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 4.55 – 4.28 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.53 – 3.32 (m, 7H), 3.12 – 2.86 (m, 3H), 2.41-2.32 (m, 3H), 2.07 – 1.76 (m, 18H), 0.86 -0.79(m,3H), 0.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =948.7

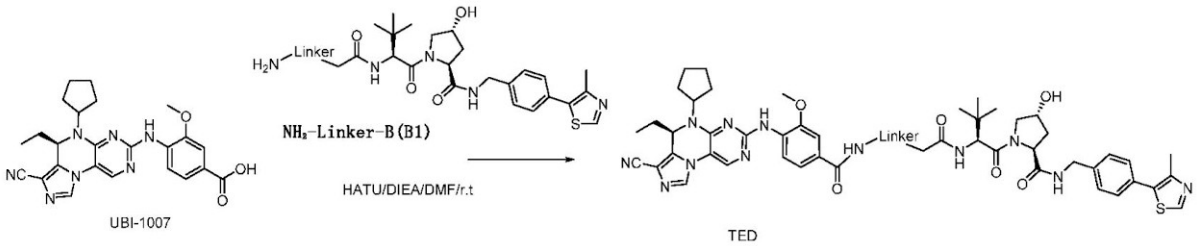
【表８－３】

UB-180557		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 11.00 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.40 (m, 4H), 5.27 – 5.04 (m, 2H), 4.65 – 4.23 (m, 3H), 4.14 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 – 3.60 (m, 5H), 3.58 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.04 – 2.76 (m, 1H), 2.71 – 2.57 (m, 1H), 2.07 – 1.59 (m, 11H), 0.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =846.4
UB-180560		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 11.00 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (dt, *J* = 8.5, 5.3 Hz, 4H), 5.23 – 5.04 (m, 2H), 4.49 – 4.22 (m, 3H), 4.13 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (dd, *J* = 5.8, 3.2 Hz, 2H), 3.65 – 3.42 (m, 13H), 3.03 – 2.72 (m, 1H), 2.64 (d, *J* = 22.0 Hz, 1H), 2.41 – 2.08 (m, 2H), 2.08 – 1.88 (m, 5H), 1.79 – 1.71 (m, 3H), 1.61 – 1.26 (m, 3H), 1.46 – 1.26 (m, 1H), 1.46 – 1.05 (m, 2H), 0.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =934.4

【０４０９】

（２．６）ＴＥＤ分子の調製操作６：

【化９８】



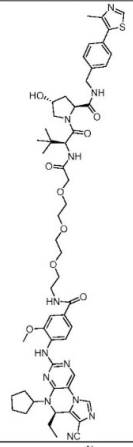
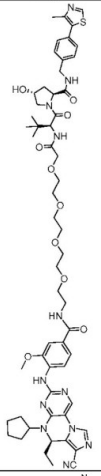
化合物ＵＢＩ－１００７（２０ｍｇ、０．０４３６ｍｍｏｌ）を秤量し、無水ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解し、氷水浴下で、ＮＨ２－リンカー（Ｌｉｎｋｅｒ）－Ｂ（Ｂ１）（０．０４３６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３３ｍｇ、０．０８７２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０７２ｍＬ，０．４３６ｍｍｏｌ）を順序に加え、添加終了後、窒素ガス保護下で、材料系を室温下で撹拌しながら１８時間反応させ、反応終了後、反応液を５ｍＬの水に注ぎ、酢酸エチル（５ｍＬ＊３）で３回抽出する。有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、粗生成物を得た後、展開剤の極性（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）を用いて、薄層クロマトグラフィーシリカゲルプレートによって分離および調製して、標的化合物を得る。

【０４１０】

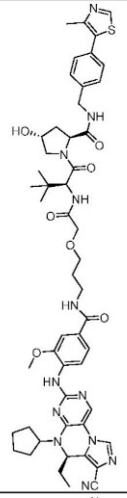
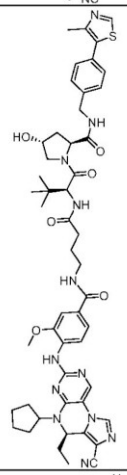
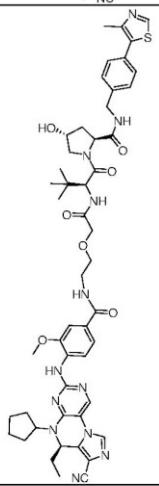
類似な方法によって、表Ｂ６に示されるＡ－Ｌ１－Ｂコンジュゲートを調製する。

【表９－１】

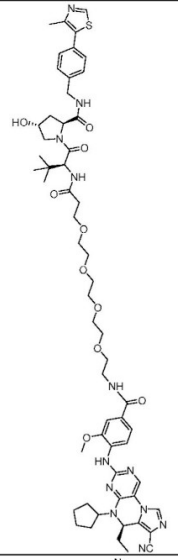
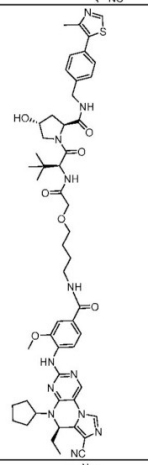
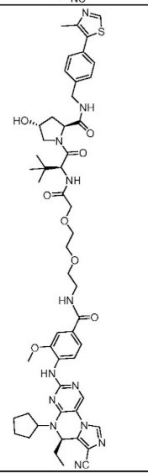
表 B6

実例	化合物の構造	分析データ
UB-180519		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 8.97 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.66 – 8.53 (m, 2H), 8.46 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 5H), 5.25 – 5.10 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.39-4.31 (m, 5H), 4.25 (dd, *J* = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 3.70 – 3.48 (m, 13H), 3.24 (dd, *J* = 7.9, 8.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.01 – 1.59 (m, 12H), 1.00 – 0.73 (m, 9H), 0.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =1061.3
UB-180525		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 8.97 (s, 1H), 8.74 – 8.57 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.32 (m, 5H), 5.27 – 4.84 (m, 2H), 4.62 – 4.38 (m, 3H), 4.38 – 4.17 (m, 3H), 4.06 – 4.00 (m, 3H), 3.94 (d, *J* = 15.3 Hz,3H), 3.70 – 3.39 (m, 11H), 3.41 – 3.13 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.04-1.55 (m, 10H), 0.94 (s, 9H), 0.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =1105.6
UB-180529		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 8.98 (s, 1H), 8.57 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.46 – 8.34 (m, 2H), 8.02 – 7.83 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55 – 7.34 (m, 6H), 5.14 (s, 1H), 4.55 – 4.18 (m, 9H), 3.87(s, 3H), 3.71 – 3.38 (m, 18H), 2.43 (s, 3H), 2.02– 1.55 (m, 10H), 0.93 (d, *J* = 5.7 Hz,9H), 0.87 – 0.48 (m, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =1075.6

【表９－２】

UB-180542		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 8.70 (s, 1H), 8.66 – 8.49 (m, 2H), 8.40 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.58 – 6.95 (m, 7H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.54 – 4.05 (m, 2H), 4.07 – 3.85 (m,11H), 2.38 (s, 3H), 2.06 – 1.60 (m, 13H), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 9H), 0.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =987.6
UB-180543		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 8.96 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.41 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.03 – 7.87 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 10.8, 2.3 Hz, 2H), 7.40 (q, *J* = 8.4 Hz, 4H), 5.23 – 5.10 (m, 2H), 4.59 – 4.27 (m, 5H), 4.21 (dd, *J* = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 3.78 – 3.41 (m, 2H), 3.29 – 3.10 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.37 – 1.63 (m, 15H), 0.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 9H), 0.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =957.5
UB-180544		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 8.96 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 – 8.39 (m, 4H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 3H), 7.51 – 7.36 (m, 4H), 5.17 (dd, *J* = 7.9, 3.3 Hz, 2H), 4.56 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.50 – 4.21 (m, 5H), 4.09 – 3.89 (m, 5H), 3.74 – 3.39 (m, 4H), 3.13 – 3.06 (m, 1H), 2.43 (s,3H), 1.97 – 1.47 (m, 12H), 0.91 (s, 9H), 0.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =973.6

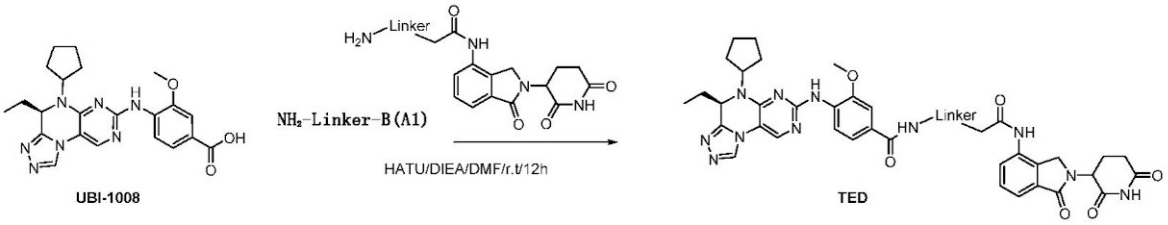
【表９－３】

UB-180552		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 11.01 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s,1H), 8.45 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 11.4, 10.5, 4.6 Hz, 4H), 5.24 – 5.07 (m, 2H), 4.28-4.59 (m, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.75 – 3.52 (m, 20H), 2.41 – 2.10 (m, 4H), 2.10 – 1.55 (m, 12H), 0.84 (s, 9H), 0.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =1119.8
UB-180554		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ8.70 (s, 1H), 8.66 – 8.49 (m, 2H), 8.40 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.58 – 6.95 (m, 6H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 4.28-4.59 (m, 6H), 3.96 – 3.45 (m,14H), 3.36 (s, 6H), 2.46 – 2.26 (m, 3H), 2.26 – 1.60 (m, 16H), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 9H), 0.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =1119.8
UB-180563		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 8.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 – 8.53 (m, 3H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.59 – 7.33 (m, 7H), 5.27 – 5.10 (m,2H), 4.57 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.51 – 4.30 (m, 4H), 4.25 (dd, *J* = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 3.98 (s,2H), 3.88 (s, 3H), 3.43 – 2.65 (m, 9H), 2.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.06–1.55 (m, 12H), , 0.93 (d, *J* = 5.7 Hz,9H), 0.87 – 0.48 (m, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =1017.2

【０４１１】

（２．７）ＴＥＤ分子の調製操作７：

【化９９】



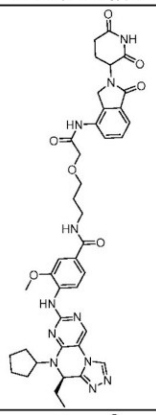
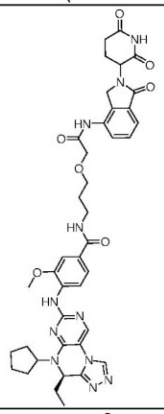
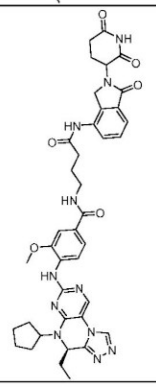
化合物ＵＢＩ－１００８（２０ｍｇ、０．０４３６ｍｍｏｌ）を秤量し、無水ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解し、氷水浴下で、ＮＨ２－リンカー（Ｌｉｎｋｅｒ）－Ｂ（Ａ１）（０．０４３６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３３ｍｇ、０．０８７２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０７２ｍＬ，０．４３６ｍｍｏｌ）を順序に加え、添加終了後、窒素ガス保護下で、材料系を室温下で撹拌しながら１８時間反応させ、反応終了後、反応液を５ｍＬの水に注ぎ、酢酸エチル（５ｍＬ＊３）で３回抽出する。有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、粗生成物を得た後、展開剤の極性（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）を用いて、薄層クロマトグラフィーシリカゲルプレートによって分離および調製して、標的化合物を得る。

【０４１２】

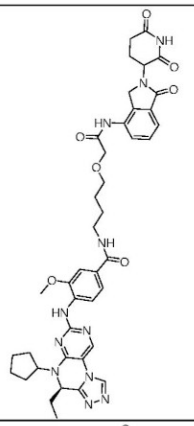
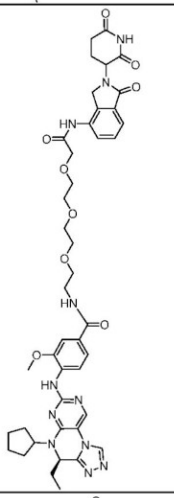
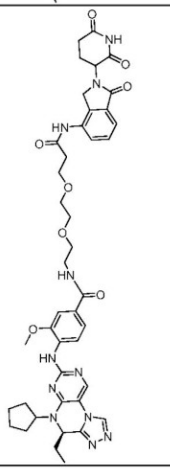
類似な方法によって、表Ｂ７に示されるＡ－Ｌ１－Ｂコンジュゲートを調製する。

【表１０－１】

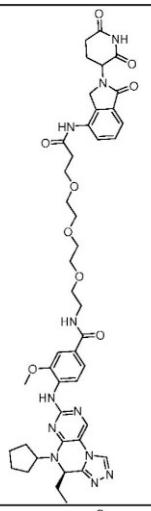
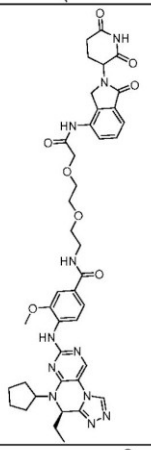
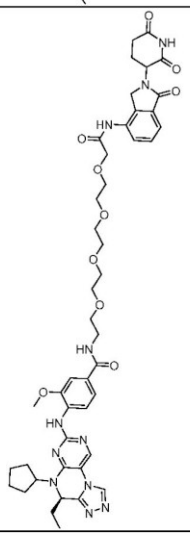
表 B7

実例	化合物の構造	分析データ
UB-180510		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 10.99 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.40 (m, 4H), 5.26 – 5.04 (m, 2H), 4.57 – 4.32 (m, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.78 – 3.31 (m, 3H), 3.44 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 2.92 – 2.83 (m, 3H), 2.70 – 2.43 (m, 2H), 2.14 –1.53 (m, 10H), 0.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =792.0
UB-180511		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ10.96 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (d,,*J*=7.60Hz,1H), 7.52((dt,,*J*=15.9,6.0Hz,4H),5.26 – 5.04 (m, 2H), 412 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.67(t,,*J*=6.1Hz,2H), 2.97 (m, 1H), 2.70 – 2.33 (m, 2H), 2.01 –1.91(m, 10H), 0.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+ H]^+$ =816.3
UB-180521		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 11.01 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 15.3, 8.1 Hz, 4H), 5.29 – 4.98 (m, 2H), 4.72 – 3.90 (m, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 3H), 2.98 – 2.86 (m, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.60 (d, *J* = 17.4 Hz, 2H), 2.57 – 2.31 (m, 3H), 2.05-1.54 (m, 16H), 0.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =762.3

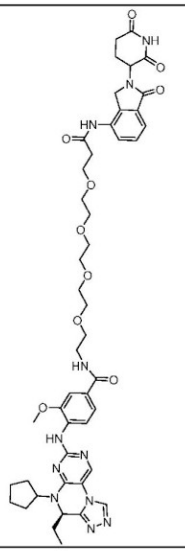
【表１０－２】

UB-180524		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 11.00 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.40 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.52 (qd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 4H), 5.17-5.08 (m, 2H), 4.69–4.29 (m, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.19 –2.85 (m, 1H), 2.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.06– 1.59 (m, 16H), 0.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =807.2.
UB-180546		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ11.01 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 – 7.43 (m, 4H), 5.17-5.11 (m, 2H),4.50 – 4.29 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 3.97 – 3.48 (m, 13H), 2.41 – 2.27 (m, 2H), 2.07 –1.56 (m, 12H), 0.70 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =866.4
UB-180547		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 8.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 – 8.53 (m, 3H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.59 – 7.33 (m, 4H), 5.27 – 5.10 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 9.6 Hz,1H), 4.51 – 4.30 (m, 3H), 4.25 (dd, *J* = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 – 3.28 (m, 8H), 2.83 – 2.65 (m, 5H), 2.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.06-1.65 (m, 10H), 0.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =836.5

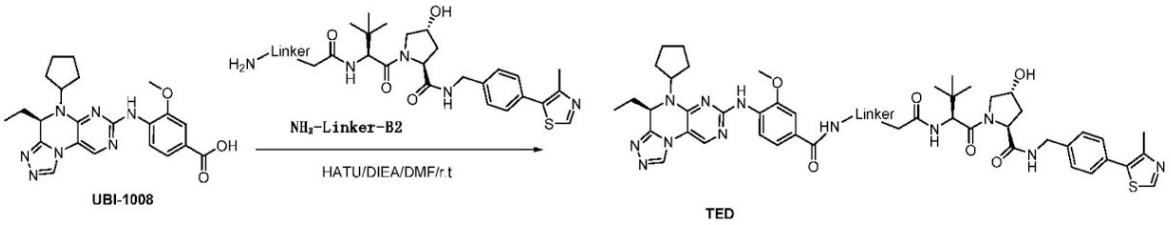
【表１０－３】

UB-180549		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ11.01 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 – 7.33 (m, 4H), 5.17-5.11 (m, 2H), 4.52 – 4.25 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H), 3.61 – 3.35 (m, 14H), 2.53 – 2.44 (m, 1H), 2.06-1.60 (m, 11H), 0.92 (s, 9H), 0.70 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =880.4
UB-180556		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ11.01 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.41 (m, 4H), 5.17-5.11 (m, 2H), 4.59 – 4.33 (m, 3H), 4.33 – 4.09 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.74 – 3.55 (m, 5H), 2.35 – 1.94 (m, 1H), 2.35 –1.58 (m, 14H), 0.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =822.6
UB-180561		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ11.01 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 – 7.33 (m, 4H), 5.17-5.11 (m, 2H),4.52 – 4.25 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), ,3.77 – 3.45 (m, 15H), 3.45 – 3.21 (m, 3H), 3.01 – 2.78 (m, 1H), 2.07–1.46 (m, 9H) , 0.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =910.6

【表１０－４】

UB-180562		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.31 (m, 4H), 5.18-5.11 (m, 2H), 4.55 – 4.25 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.64 – 2.89 (m, 16H), 3.13 (dd, *J* = 7.3, 4.2 Hz, 1H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.60 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H), 2.45 – 2.39 (m, 1H), 2.19 – 1.55 (m, 11H), 0.70 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =924.7.

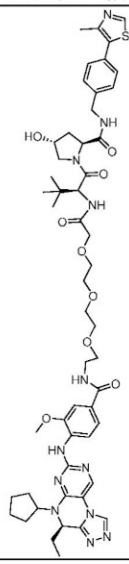
【０４１３】
（２．８）ＴＥＤ分子の調製操作８：
【化１００】



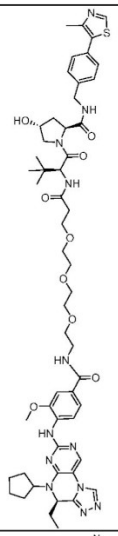
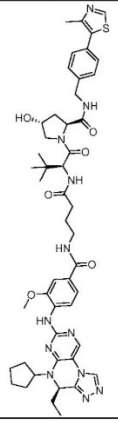
化合物ＵＢＩ－１００８（２０ｍｇ、０．０４３６ｍｍｏｌ）を秤量し、無水ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解し、氷水浴下で、ＮＨ２－リンカー（Ｌｉｎｋｅｒ）－Ｂ（Ｂ１）（０．０４３６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３３ｍｇ、０．０８７２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．０７２ｍＬ，０．４３６ｍｍｏｌ）を順序に加え、添加終了後、窒素ガス保護下で、材料系を室温下で攪拌しながら１８時間反応させ、反応終了後、反応液を５ｍＬの水に注ぎ、酢酸エチル（５ｍＬ＊３）で３回抽出する。有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下で回転蒸発により濃縮して、粗生成物を得た後、展開剤の極性（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）を用いて、薄層クロマトグラフィーシリカゲルプレートによって分離および調製して、標的化合物を得る。
【０４１４】
類似な方法によって、表Ｂ８に示されるＡ－Ｌ１－Ｂコンジュゲートを調製する。

【表１１－１】

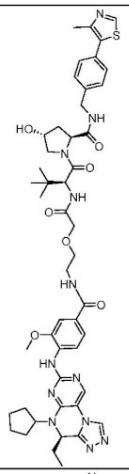
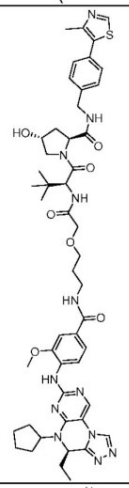
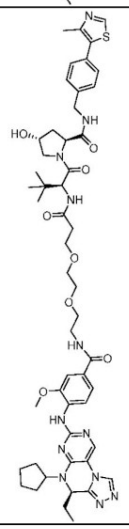
表 B8

実例	化合物の構造	分析データ
UB-180516		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ9.25 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.74 – 8.57 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 – 7.35 (m, 5H), 7.35 – 7.32 (m, 2H), 5.27 – 5.14 (m, 2H), 4.62 –4.17 (m, 6H), 3.94-3.89 (m, 5H), 3.81 – 3.43 (m, 11H), 2.52 (s, 3H), 2.04 – 1.55 (m, 12H), 0.94 (s, 9H), 0.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =1037.5

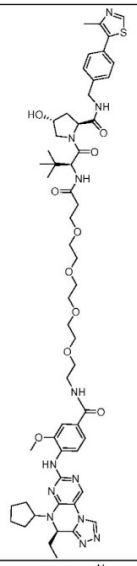
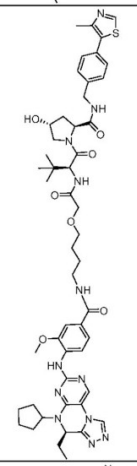
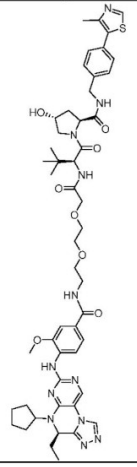
【表１１－２】

UB-180522		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 9.25 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.61–8.46 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.98 – 7.82 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 7.40 (q, *J* = 8.3 Hz, 4H), 5.28 – 5.16 (m, 1H), 5.13 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 19.4 Hz, 2H), 4.42 (dd, *J* = 9.4, 6.2 Hz, 3H), 4.29 (d, *J* = 42.2 Hz, 2H), 4.24 – 4.01 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.67 – 2.65 (m, 9H), 2.48 (s, 3H), 2.02-1.57 (m, 11H), 0.92 (s, 9H), 0.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =1051.6.
UB-180523		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 9.25 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.67 – 8.56 (m, 2H), 8.45 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.20 (m, 5H), 5.27 – 5.11 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.00-3.88 (m, 5H), 3.69 – 3.46 (m, 9H), 2.41 (s, 3H), 2.18 – 1.56 (m, 11H), 1.48 (s, 9H), 0.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ =1081.5
UB-180539		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 9.25 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 8.61 – 8.49 (m, 2H), 8.40 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.03 – 7.89 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 10.2, 1.7 Hz, 2H), 7.40 (q, *J* = 8.4 Hz, 4H), 5.21 (dd, *J* = 7.8, 3.3 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.61 – 4.25 (m, 5H), 4.22 (dd, *J* = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 3.77 – 3.54 (m, 2H),2.47(s,3H), 2.33 – 2.09 (m, 2H), 2.05– 1.39 (m, 12H), 0.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 9H), 0.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =933.6

【表１１－３】

UB-180540		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 9.25 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.61 – 8.42 (m, 3H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 11.7, 5.8 Hz, 3H), 7.45 (s, 4H), 5.27 – 5.12 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.37-4.26 (m, 5H), 4.23 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.16 – 3.90 (m, 5H), 3.87 – 3.44 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.07-1.59 (m, *11* H), 0.70 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =949.5
UB-180541		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 9.25 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 – 7.37 (m, 7H), 5.26 – 5.12 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.51 – 4.27 (m, 5H), 4.24 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.94-3.92 (m, 5H), 3.67 – 3.52 (m, 4H), 2.09 –1.60 (m,13H), 1.34 – 1.11 (m, 2H), 0.93 (d, *J* = 5.9 Hz, 9H), 0.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =963.4
UB-180550		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 9.25 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 8.61 – 8.51 (m, 2H), 8.46 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.11 – 7.86 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 7.43 (dt, *J* = 15.7, 5.1 Hz, 4H), 5.20-5.15 (m,1H), 5.14 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.50 – 4.31 (m, 4H), 4.31 – 4.13 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 – 3.41 (m, 13H), 3.14 (td, *J* = 7.4, 4.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.09 (s, 4H), 2.09 – 1.51 (m, 11H), 0.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 9H), 0.70 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =1007.4

【表１１－４】

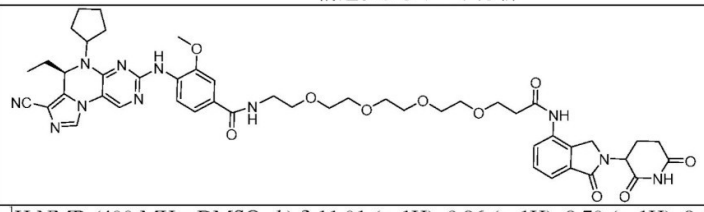
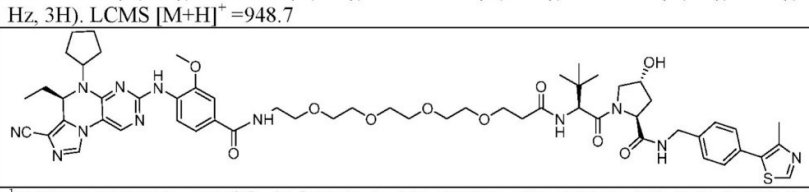
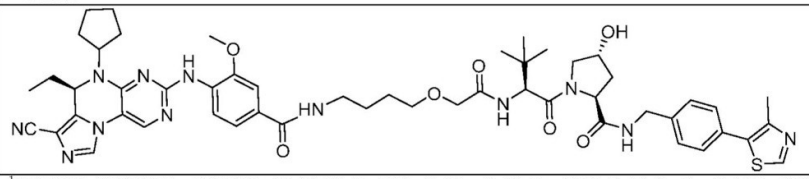
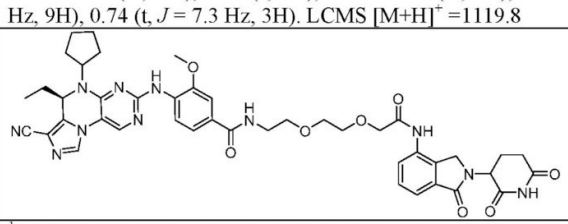
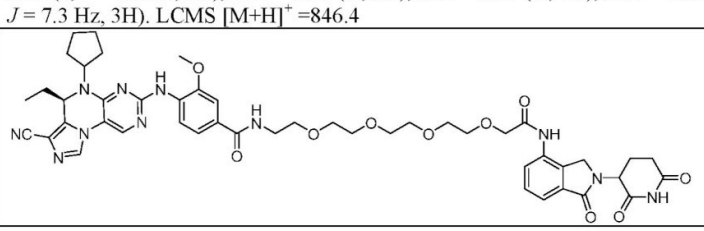
UB-180553		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 9.25 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.61 – 8.51 (m, 2H), 8.46 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.98 – 7.84 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 10.2, 1.8 Hz, 2H), 7.46 – 7.32 (m, 4H), 5.21 (dd, *J* = 7.8, 3.3 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.60 – 4.32 (m, 5H), 4.21 (dd, *J* = 15.8, 5.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.80 – 3.46 (m, 20H), 2.42 – 2.19 (m, 4H), 2.02-1.60 (m, 12H), 0.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 9H), 0.70 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =1095.8
UB-180555		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ9.25 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.61 – 8.51 (m, 2H),8.43 – 8.30 (m, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.57 – 7.38 (m, 7H), 5.29 – 5.12 (m, 4H), 4.58 (t, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.53 – 4.25 (m, 5H), 3.98 – 3.85 (m, 5H), 3.71 – 3.57 (m, 8H), 3.17 (s, 1H), 2.12-1.76 (m, 12H), 0.93 (d, *J* = 7.1 Hz, 9H), 0.70 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =977.8
UB-180564		^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 9.25 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.46 – 7.13 (m, 7H), 5.28 – 4.59 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 4H), 4.25 (dd, *J* = 15.7, 5.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 – 3.69 (m, 10H), 2.93 (s, 3H), 2.01-1.59 (m, 11H), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 9H), 0.70 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =994.5

【０４１５】

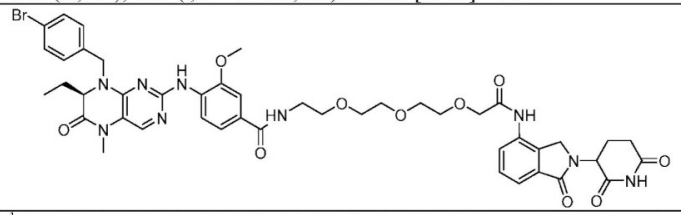
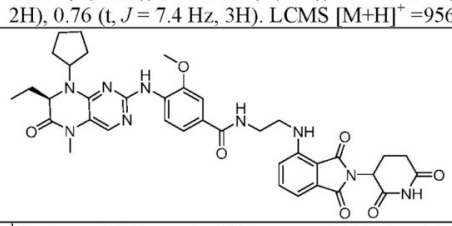
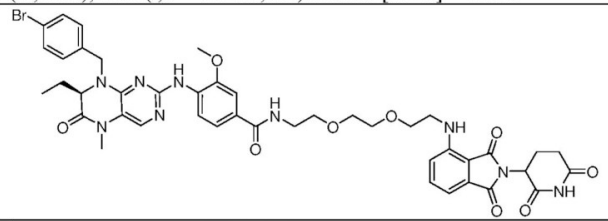
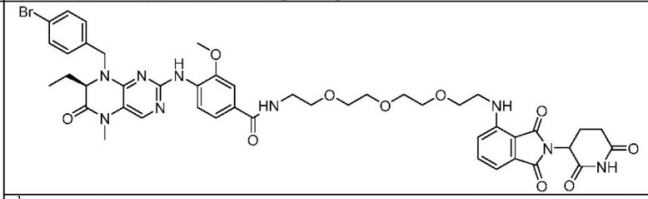
（２．５）、（２．６）、（２．７）または（２．８）に類似した調製操作によって表Ｂ１０の化合物を調製する。

【表１２－１】

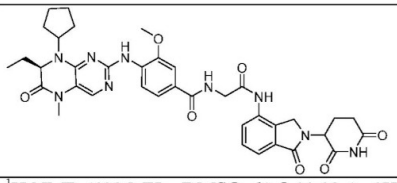
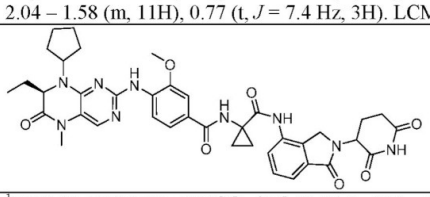
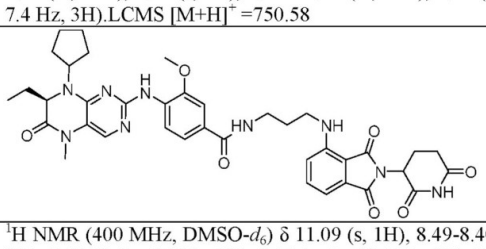
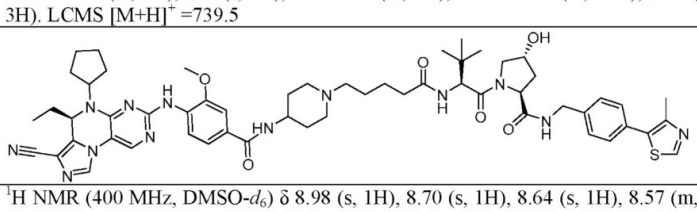
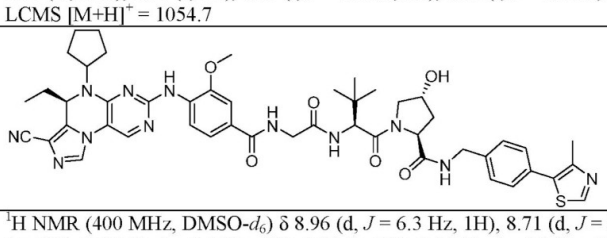
表 B10

実例	構造およびデータ分析
UB-180551 (51)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 15.4, 8.2 Hz, 4H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 4.55 – 4.28 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.53 – 3.32 (m, 7H), 3.12 – 2.86 (m, 3H), 2.41-2.32 (m, 3H), 2.07 – 1.76 (m, 18H), 0.86 -0.79(m,3H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =948.7
UB-180552 (52)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s,1H), 8.45 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.52 (ddd, J = 11.4, 10.5, 4.6 Hz, 4H), 5.24 – 5.07 (m, 2H), 4.28-4.59 (m, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.75 – 3.52 (m, 20H), 2.41 – 2.10 (m, 4H), 2.10 – 1.55 (m, 12H), 0.84 (s, 9H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =1119.8
UB-180554 (54)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.70 (s, 1H), 8.66 – 8.49 (m, 2H), 8.40 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.58 – 6.95 (m, 6H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 4.28-4.59 (m, 6H), 3.96 – 3.45 (m,14H), 3.36 (s, 6H), 2.46 – 2.26 (m, 3H), 2.26 – 1.60 (m, 16H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 9H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =1119.8
UB-180557 (57)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.40 (m, 4H), 5.27 – 5.04 (m, 2H), 4.65 – 4.23 (m, 3H), 4.14 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 – 3.60 (m, 5H), 3.58 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.04 – 2.76 (m, 1H), 2.71 – 2.57 (m, 1H), 2.07 – 1.59 (m, 11H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =846.4
UB-180560 (60)	

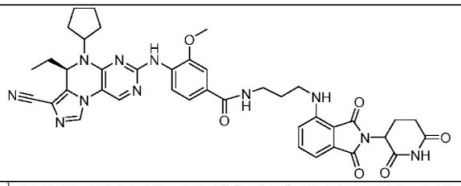
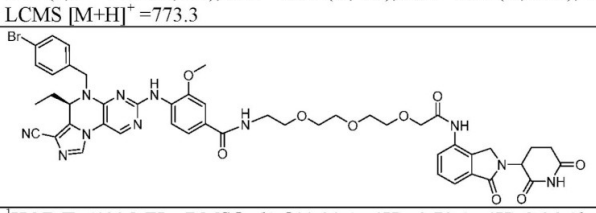
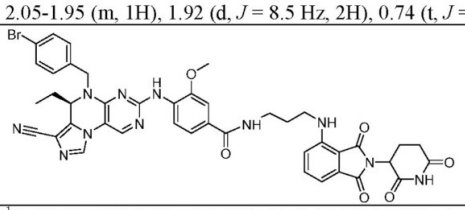
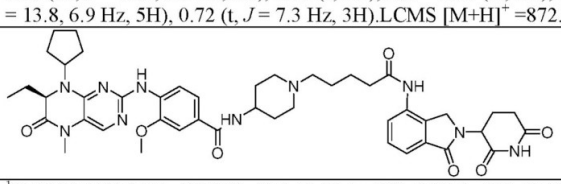
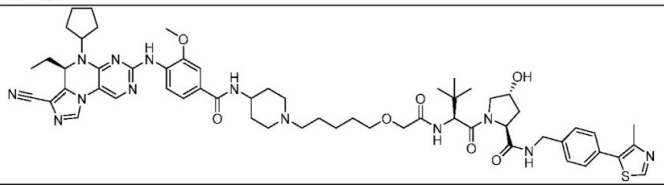
【表１２－２】

	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 8.5, 5.3 Hz, 4H), 5.23 – 5.04 (m, 2H), 4.49 – 4.22 (m, 3H), 4.13 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 2H), 3.65 – 3.42 (m, 13H), 3.03 – 2.72 (m, 1H), 2.64 (d, J = 22.0 Hz, 1H), 2.41 – 2.08 (m, 2H), 2.08 – 1.88 (m, 5H), 1.79 – 1.71 (m, 3H), 1.61 – 1.26 (m, 3H), 1.46 – 1.26 (m, 1H), 1.46 – 1.05 (m, 2H), 0.74 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =934.4
UB-180566 (66)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.01 (s, 1H), 9.71(s, 1H), 8.37-8.32(m,1H),8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 – 7.41(m, 5H), 7.38 (dt, J = 28.2, 20.4 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H) ,4.41 – 4.26 (m, 3H), 4.23 – 4.00 (m, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.77 –3.59 (m, 11H), 2.89-2.67 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 2H), 0.82 – 0.78 (m, 2H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =956.3
UB-180567 (67)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.59 – 4.19 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.70 – 3.34 (m, 4H), 3.31 – 3.21 (m, 5H), 2.89-2.75 (m, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 1H), 2.05 – 1.51 (m, 11H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =725.3
UB-180568 (68)	
	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.52 (m, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.70 (m, 8H), 3.33 (m, 4H), 2.70 (m, 3H), 2.03 (d, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.25 (m, 7H), 0.80 (m, 3H).LCMS $[M+H]^+$ =912.6
UB-180569 (69)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 21.3 Hz, 2H), 7.40-7.53 (m, 3H), 7.19 (s, 2H), 7.08 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.10-4.22 (m, 2H), 3.93 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.59-3.78 (m, 12H), 3.26-3.46 (m, 5H), 2.61-2.98 (m, 3H), 2.03-2.19 (m, 1H), 1.88-1.97 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 1H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =956.5.

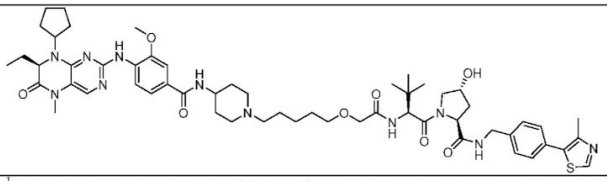
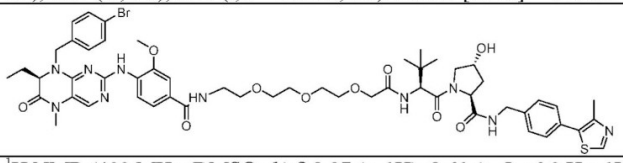
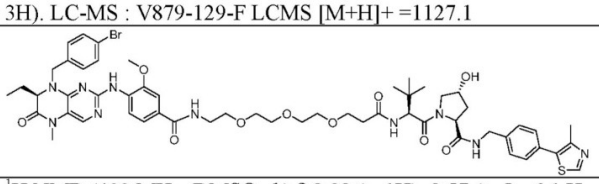
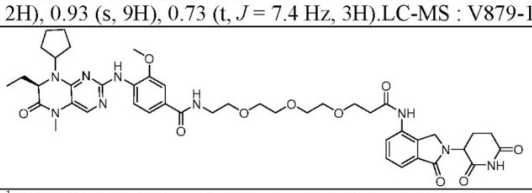
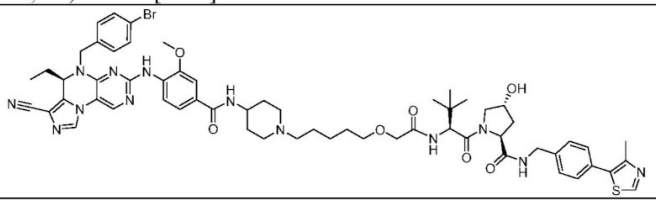
【表１２－３】

UB-180570 (70)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.76 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.62 – 7.20 (m, 6H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 – 4.29 (m, 4H), 4.29 – 4.14 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.04 – 1.58 (m, 11H), 0.77 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =725.3
UB-180571 (71)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), , 9.81 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 6H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.59 – 4.19 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.89-2.75 (m, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 1H), 2.54 – 2.46 (m, 52H), 2.33 (s, 2H), 2.05 – 1.51 (m, 13H), 1.26 (dd, J = 14.4, 10.8 Hz, 3H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ =750.58
UB-180579 (79)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.49-8.40 (m,2H), 7.85 (s, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.59 – 4.19 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.47 – 3.44 (m, 3H), 3.27 – 3.24 (m, 3H),3.21 (s, 3H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.05 – 1.51 (m, 13H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =739.5
UB-180591 (91)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 5.32 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.47 (m, 2H),4.36 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.08-1.87 (m, 8H), 1.77 (m, 4H), 1.46 (m, 10H), 0.94 (s, 9H), 0.85 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 0.74 (t, J = 8.0 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 1054.7
UB-180592 (92)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.67 – 8.44 (m, 2H), 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.37 (m, 6H), 5.29 – 5.10 (m, 2H), 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.56-4.09 (m, 6H), 4.09 – 3.97 (m, 2H),3.93(s,3H), 3.73 – 3.60 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.18 –1.67 (m, 12H), 0.94 (s, 9H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =950.3

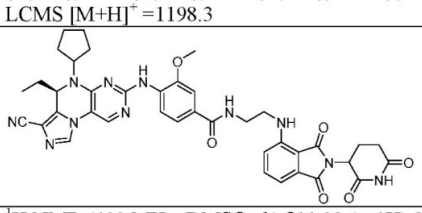
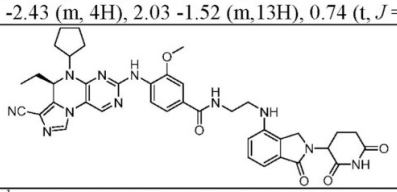
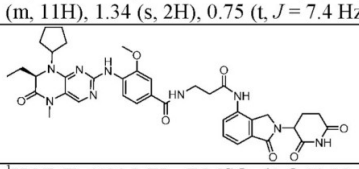
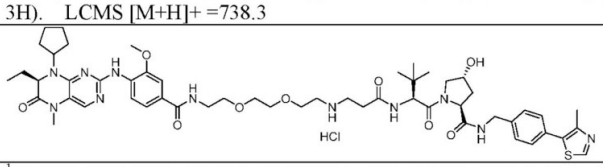
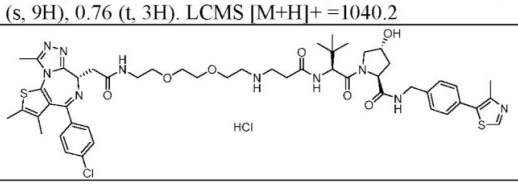
【表１２－４】

UB-180593 (93)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 – 7.44 (m, 3H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.05 (dd, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 4.45 – 4.36 (m, 1H), 3.93(s,3H), 2.87 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 2.03– 1.55 (m, 15H), 0.74 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =773.3
UB-180594 (94)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.01 (s, 1H), 9.70 (s, 1H),8.96 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.67 – 8.44 (m, 2H), 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.37 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 5.29 – 5.10 (m, 3H), 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.41 – 4.29 (m, 2H), 4.21(s,3H),3.93(S, 3H), 3.73 – 3.40 (m, 13H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.43-2.33 (s, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =992.5
UB-180595 (95)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.46 (t, J = 5.6 Hz,1H), 8.17 – 7.99 (m, 2H), 7.68 – 7.50 (m,4H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 7.36 (t, J = 14.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.32 – 5.11 (m, 3H), 5.05 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H),2.89 – 2.76 (m, 1H), 2.29 – 1.96 (m, 1H), 1.83 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 5H), 0.72 (t, J = 7.3 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ =872.2
UB-180596 (96)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.43-7.40 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 5.17-5.13 (m, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3..02-2.96 (m, 5H), 2.45-2.32 (m, 6H), 2.01-1.73 (m, 11H), 1.67-1.62 (m, 8H), 0.78 (t, J = 14.7, 8.0 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =850.4
UB-180597 (97)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (m, 2H), 8.25 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 5.32 (m, 3H), 5.18 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.64 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.99 (m, 10H), 1.76 (m, 4H), 1.64-1.50 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 0.90-0.83 (m, 4H), 0.74 (t, J = 8.0 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =1098.8

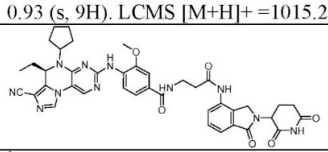
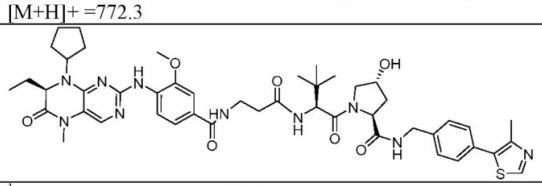
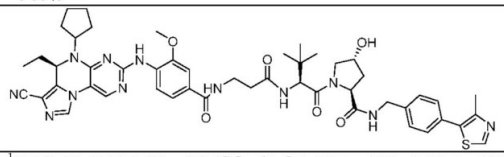
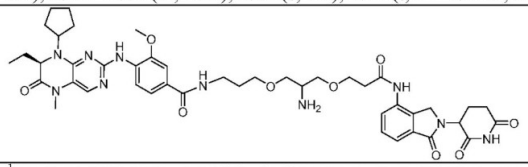
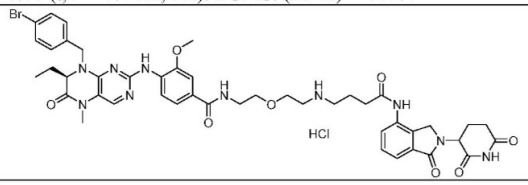
【表１２－５】

UB-180598 (98)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.39 (m, 4H), 5.32 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.47-4.22 (m, 7H), 3.94 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 4H), 1.93-1.86 (m, 6H), 1.78 (m, 5H), 1.61 (m, 8H), 0.95 (s, 9H), 0.84 (m, 3H), 0.76 (t, J = 8.0 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =1064.8
UB-180601 (101)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 6H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.25 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48 – 4.33 (m, 4H), 4.30 – 4.15 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.69 – 3.48 (m, 12H), 3.40 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.06 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.76 (dq, J = 14.2, 6.8 Hz, 2H), 0.94 (s, 10H), 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS : V879-129-F LCMS [M+H]+ =1127.1
UB-180602 (102)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 7H), 5.25 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 3H), 4.35 (s, 1H), 4.28 – 4.13 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.66-3.50 (m, 18H), 3.27 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.90 (M, 1H), 1.77 (dt, J = 14.4, 7.0 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LC-MS : V879-130-F LCMS [M+H]+ =1143.4
UB-180605 (105)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.50 - 8.32 (m, 2H), 7.92 - 7.73 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.28 (m, 3H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.63 - 3.44 (m, 9H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 2H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 1.70 (m, 6H), 1.69 - 1.52 (m, 3H), 0.94 (s, 1H), 0.76 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$: 870.5.
UB-180606 (106)	

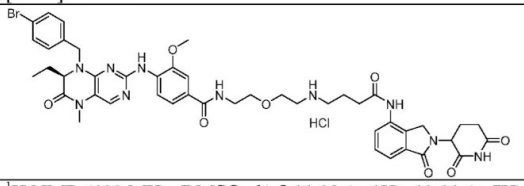
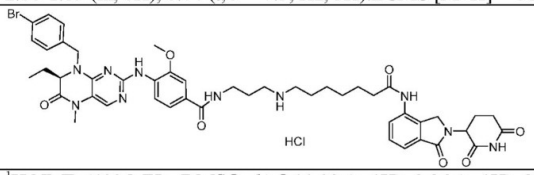
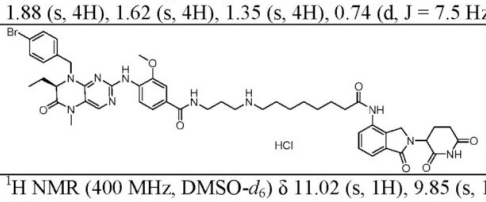
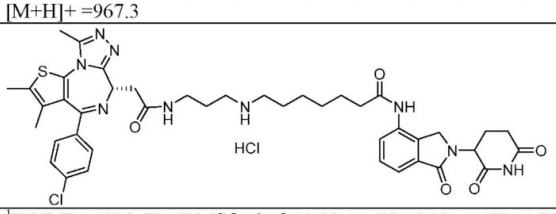
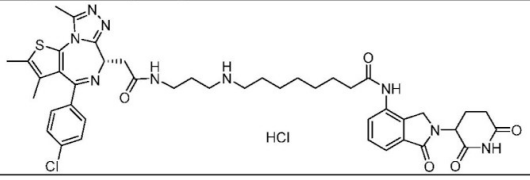
【表１２－６】

	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.63-7.48 (m, 4H), 7.36-7.31 (m, 4H), 7.35 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.32 (t, 1H), 5.27-5.06 (m, 4H), 4.69-4.53 (m, 2H), 4.45 (t, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 5H), 3.66 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.09-1.93 (m, 6H), 1.91-1.82 (m, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.88-0.83 (m, 3H), 0.72 (t, J = 8.0 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =1198.3
UB-180607 (107)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.09 (s, 1H),8.70 (s, 1H), 8.71 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.27 – 8.24 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 7.60 – 7.37 (m, 17H), 7.36 (s, 2H), 5.29 – 5.10 (m,2H), 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.09 – 3.73 (m, 16H), 3.91 (s, 3H),3.73 – 3.40 (m, 4H), 2.67 -2.43 (m, 4H), 2.03 -1.52 (m,13H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ =758.3
UB-180608 (108)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.01 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.69 – 8.46 (m, 2H), 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.83 (dd, J = 24.0, 18.3 Hz, 1H), 5.15 (ddd, J = 18.3, 10.6, 4.3 Hz, 2H), 4.48 – 4.23 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.46 – 3.26 (m, 2H), 3.05 – 2.83 (m, 1H), 2.38 – 2.21 (m, 1H), 2.02– 1.50 (m, 11H), 1.34 (s, 2H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ =744.2
UB-180618 (118)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.53 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 4H), 5.09 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.42 – 4.18 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.97 – 2.81 (m, 1H), 2.67 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.05 – 1.51 (m, 12H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]+ =738.3
UB-180619 (119)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (s, 1H),7.53 (t, J = 2.7 Hz, 2H), 7.40 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.21 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.32 (dd, J = 5.6, 4.1 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz,1H), 4.43 (s, 2H), 4.35 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.70 – 3.60 (m, 4H), 3.58 – 3.56 (m, 3H), 3.53 – 3.49 (m, 2H), 3.45 – 3.40(m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.07 – 2.91 (m, 4H), 2.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.99 (dd, J = 8.6, 6.5 Hz, 4H), 1.89 (q, J = 4.3 Hz, 2H), 1.80 – 1.76 (m,2H), 1.65 – 1.59 (m, 2H), 1.46 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.76 (t, 3H). LCMS [M+H]+ =1040.2
UB-180620 (120)	

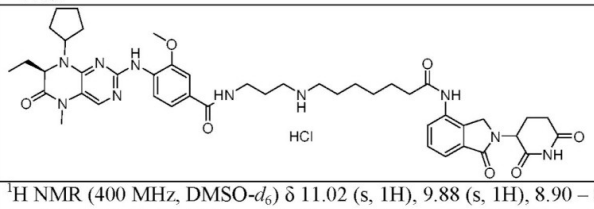
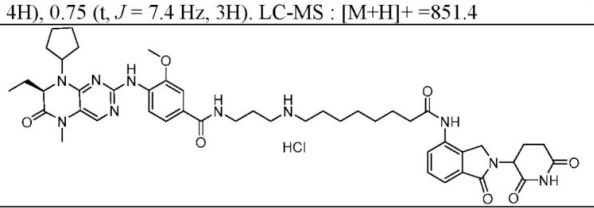
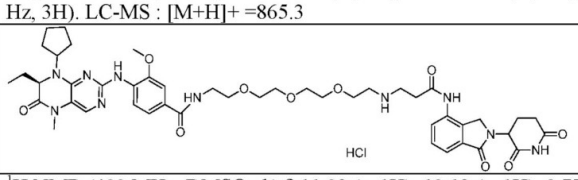
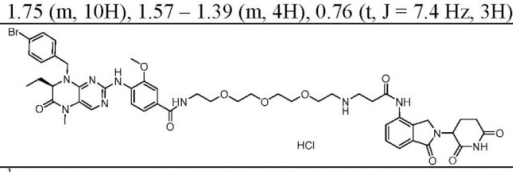
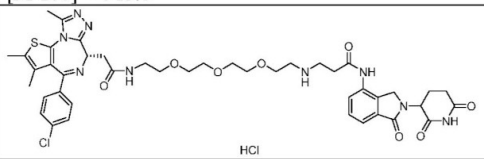
【表１２－７】

	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.34 – 8.25 (m, 2H), 7.48 – 7.36 (m, 8H), 7.29 (s, 1H), 6.70 – 6.63 (m, 1H), 5.32– 5.30 (m, 1H), 5.26 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.54 – 4.47 (m, 2H), 4.45 – 4.39 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.26 (q, J = 5.3 Hz, 8H), 4.19 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.26(d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 – 2.62 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.00 – 1.93 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.45 (t, J =7.1 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H). LCMS [M+H]+ =1015.2
UB-180621 (121)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 4H), 5.17 (dd, *J* = 8.1, 3.7 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 10.7, 6.7 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.59 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.71 – 2.62 (m, 2H), 2.23 (tt, *J* = 15.7, 7.0 Hz, 2H), 2.01 – 1.51 (m, 12H), 0.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H]+ =772.3
UB-180622 (122)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.56 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.42 – 8.29 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.40 (q, *J* = 8.4 Hz, 4H), 5.15 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.50 – 4.38 (m, 2H), 4.34 (d, *J* = 17.3 Hz, 2H), 4.29 – 4.15 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.72 – 3.55 (m, 3H), 3.51 – 3.36 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.14 (qd, *J* = 7.3, 4.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.10 – 1.52 (m, 12H), 0.93 (s, 9H), 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]+ =909.5
UB-180623 (123)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.37 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 2H), 7.60 – 7.45 (m, 2H), 7.40 (q, *J* = 8.3 Hz, 4H), 5.26 – 5.08 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.49 – 4.32 (m, 4H), 4.22 (dd, *J* = 15.8, 5.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.52 – 3.36 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.08 – 1.53 (m, 13H), 0.93 (s, 9H), 0.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]+ =943.4
UB-180624 (124)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.58 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 2H), 7.67 – 7.42 (m, 5H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.30 (m, 3H), 4.24 (dd, *J* = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.61(m, 4H), 3.47 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.98 – 2.85 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.66 – 2.56 (m, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.80 – 1.75 (m, 7H), 1.64 (dt, *J* = 14.4, 7.4 Hz, 2H), 1.28 – 1.20 (m, 2H), 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS: $(M+H)^+$= 869.4
UB-180625 (125)	

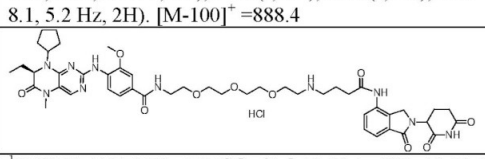
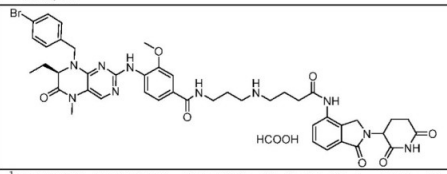
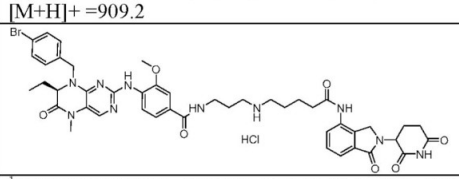
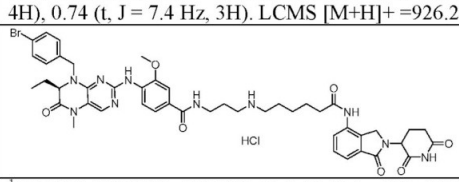
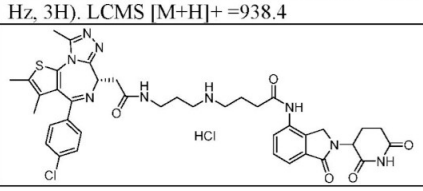
【表１２－８】

	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.46 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.17 – 7.99 (m, 2H), 7.68 – 7.50 (m, 3H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.36 (t, J = 14.5 Hz, 3H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.32 – 5.11 (m, 2H), 5.05 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 15.7 Hz, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.87 – 3.39 (m, 12H), 3.19 – 2.94 (m, 4H), 3.19 – 2.85 (m, 4H), 2.09 – 1.96 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.3 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ =927.3
UB-180626 (126)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.01 (s, 7H), 9.03-8.69(m, 3H),7.93 (s, 1H), 7.81 (t, J = 16.4 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.58 – 7.40 (m, 6H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.15 (dd, J = 13.0, 5.2 Hz, 2H), 4.77 – 4.46 (m, 1H), 4.37 (t, J = 17.5 Hz, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.93 (s, 46H), 3.98 – 3.62 (m, 8H), 3.24 (s, 3H), 3.22 – 2.86 (m, 2H), 2.70 – 2.06 (m, 4H), 2.28 – 2.16 (m, 1H), 2.06-1.89 (m, 6H), 0.74 (t, J = 7.3, Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ =939.3
UB-180627 (127)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.77 (s, 4H), 7.93 (s, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 2H), 7.60 – 7.44 (m, 5H), 7.42 – 7.31 (m, 3H), 5.15 (dd, J = 14.3, 4.1 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.46 – 4.30 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.56 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.90 (d, J = 18.4 Hz, 6H), 2.61 (d, J = 18.1 Hz, 2H), 2.41 – 2.28 (m, 3H), 2.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 1.88 (s, 4H), 1.62 (s, 4H), 1.35 (s, 4H), 0.74 (d, J = 7.5 Hz, 3H).LC-MS : [M+H]+ =953.3
UB-180628 (128)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.76 (s, 3H), 8.08 – 7.74 (m, 3H), 7.61 – 7.45 (m, 5H), 7.46 – 7.31 (m, 3H), 5.22 – 5.10 (m, 2H), 4.59 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.46 – 4.27 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.99 – 2.79 (m, 6H), 2.70 – 2.57 (m, 2H), 2.43 – 2.24 (m, 3H), 2.08 – 1.80 (m, 6H), 1.61 (s, 4H), 1.32 (s, 6H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LC-MS : [M+H]+ =967.3
UB-180629 (129)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.38 (m, 5H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 – 4.50 (m, 1H), 4.43 – 4.30 (m, 2H), 3.30 – 3.14 (m, 4H), 2.95 – 2.77 (m, 5H), 2.61 (s, 4H), 2.44 – 2.32 (m, 6H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.84 – 1.78 (m, 2H), 1.64 – 1.56 (m, 7H), 1.37 – 1.30 (m, 4H). LC-MS : [M+H]+ =826.3
UB-180630 (130)	

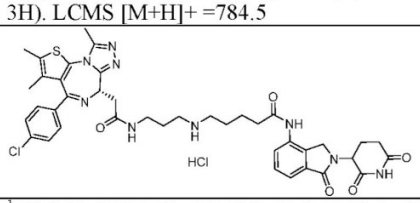
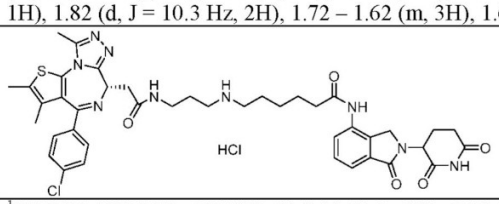
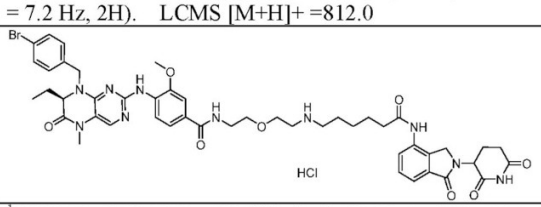
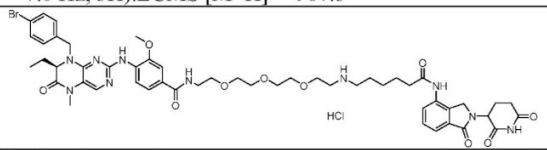
【表１２－９】

	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.39 (m, 6H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.38 (q, J = 17.5 Hz, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.97 – 2.76 (m, 6H), 2.63 (s, 5H), 2.39 (m, 6H), 2.12 – 1.99 (m, 1H), 1.83 (d, J = 8.6 Hz,2H), 1.61 (mz, 6H), 1.30 (s, 6H).LC-MS : [M+H]+ =840.3
UB-180631 (131)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.90 – 8.79 (m, 3H), 7.97 – 7.77 (m, 3H), 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.41 (m, 3H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.28 (m, 3H), 4.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.03 – 2.82 (m, 6H), 2.68 – 2.58 (m, 2H), 2.45 – 2.27 (m, 3H), 2.09 – 1.76 (m, 9H), 1.69 – 1.40 (m, 8H), 1.35 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS : [M+H]+ =851.4
UB-180632 (132)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.84 (d, J = 18.1 Hz, 3H), 7.93 – 7.80 (m, 3H), 7.73 – 7.42 (m, 4H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.60 – 4.26 (m, 3H), 4.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H),3.33-3.36(m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.92 (m, 5H), 2.63 (m, 2H), 2.43 – 2.25 (m, 3H), 2.09 – 1.75 (m, 8H), 1.69 – 1.44 (m, 8H), 1.32 (s, 6H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS : [M+H]+ =865.3
UB-180633 (133)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 7.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H),7.51 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.53 – 4.33 (m, 3H), 4.15 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 12H), 3.44 (t, J = 5.8Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.10 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.02 – 2.88 (m, 4H), 2.09 – 1.75 (m, 10H), 1.57 – 1.39 (m, 4H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =913.58
UB-180634 (134)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.78(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.0, 5.1 Hz, 4H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 5.21 – 5.07 (m, 2H), 4.63 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.51– 4.32 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.72 – 3.69 (m, 2H), 3.56 (s, 10H), 3.24 (s, 3H), 3.13 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 2.93 (hept, J = 5.3, 4.6 Hz, 3H), 2.65 (d, J = 15.0Hz, 2H), 2.32 (qd, J = 13.4, 5.0 Hz, 2H), 2.16 – 1.97 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 0.75 (t, 3H). LCMS $[M-100]^+$ =913.6
UB-180635 (135)	

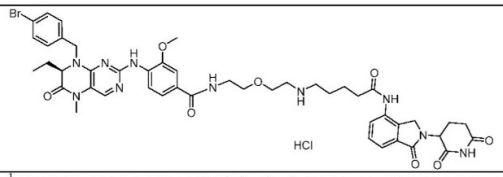
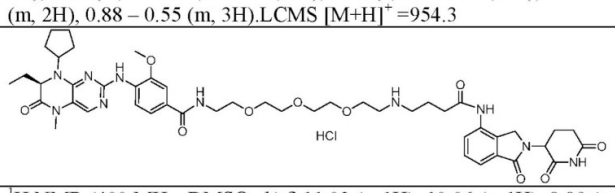
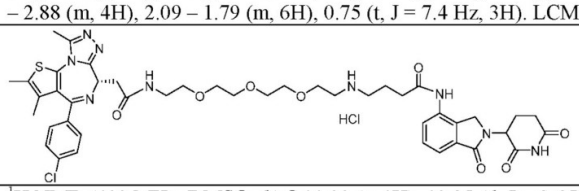
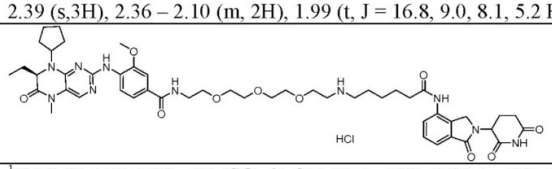
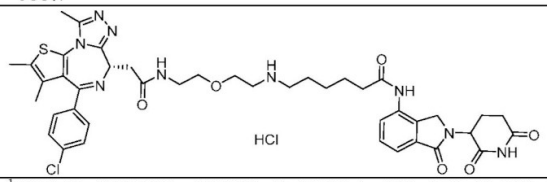
【表１２－１０】

	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.28 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.55 –7.47 (m, 4H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.52 – 4.32 (m, 2H), 3.57 (d, J = 14.9 Hz, 11H), 3.46 (t,J = 5.9 Hz, 3H), 3.34 – 3.19 (m, 7H), 3.14 (p, J = 5.9, 5.4 Hz, 3H), 2.93 (qd, J = 11.6, 10.9, 5.1 Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.38 – 2.13 (m, 2H),2.02 (dtd, J = 16.8, 9.0, 8.1, 5.2 Hz, 2H). $[M-100]^+$ =888.4
UB-180636 (136)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 3H),5.16 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.53 – 4.45 (m, 2H), 4.40 (d, J = 20.7 Hz, 2H), 4.25 – 4.12 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (td, J = 6.4, 5.5, 2.9 Hz, 4H), 3.57 (s, 8H),3.22 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.91 (q, J = 6.9 Hz, 3H), 2.38 – 2.25 (m, 2H), 2.10 – 1.75 (m, 8H), 1.54 (s, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =888.43
UB-180637 (137)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 9.01 (s, 2H), 8.81 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 4H), 7.42 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.26 – 5.05 (m, 2H), 4.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.46 – 4.36 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.12 (qd, J = 7.3, 4.2 Hz, 4H), 3.00 – 2.91 (m, 4H), 1.99 (m, 4H), 1.95 – 1.81 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]+ =909.2
UB-180638 (138)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.73 (m, 4H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.39 (m, 6H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 5.28 – 5.04 (m, 2H), 4.65 – 4.22 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.64 – 3.55 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.13 (qt, J = 7.3, 3.8 Hz, 2H), 3.01 – 2.90 (m, 5H), 2.43 (m, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.88 (m, 4H), 1.68 (s, 4H), 0.74 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]+ =926.2
UB-180639 (139)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.70 (d, J = 28.6 Hz, 4H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.25 – 5.07 (m, 2H), 4.61 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.48 – 4.25 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.40 – 3.30 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.90 (m, 5H), 2.42 – 2.24 (m, 4H), 2.03 (m, 1H), 1.88 (m, 4H), 1.73 – 1.55 (m, 4H), 1.45 – 1.26 (m, 2H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]+ =938.4
UB-180640 (140)	

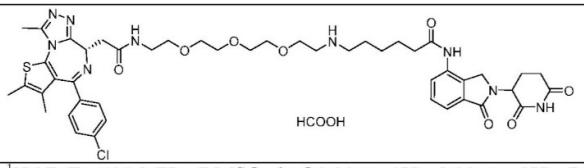
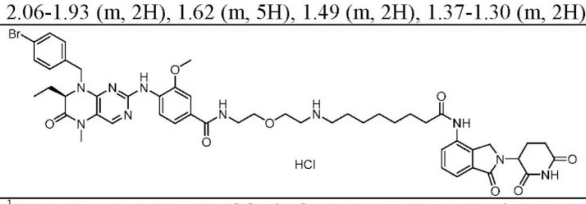
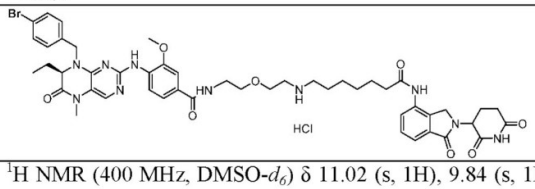
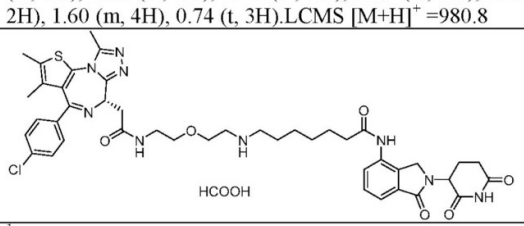
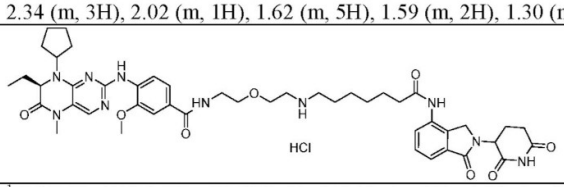
【表１２－１１】

	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.32 (m, 6H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.50 – 4.28 (m, 2H), 3.67 – 3.57 (m, 2H), 3.27 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.20 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.11 (td, J = 7.4, 4.3 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 18.0, 6.2 Hz, 5H), 2.62 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (t, J = 13.9 Hz, 1H), 1.99 (dt, J = 32.7, 7.1 Hz, 3H), 1.83 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 1.62 (s, 3H). LCMS [M+H]+ =784.5
UB-180641 (141)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.31 (m, 6H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 17.5 Hz, 2H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 3.35 – 3.05 (m, 5H), 2.98 – 2.78 (m, 5H), 2.61 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (dd, J = 13.3, 4.2 Hz, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.82 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 3H), 1.62 (s, 3H). LCMS [M+H]+ =798.5
UB-180642 (142)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.36 (m, 6H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.43 – 4.30 (m, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 2H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.12 (dd, J = 7.4, 4.2 Hz, 1H), 2.90 (qd, J = 15.3, 14.0, 8.9 Hz, 4H), 2.61 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.09 – 1.94 (m, 1H), 1.89 – 1.73 (m, 2H), 1.62 (m, 6H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H). LCMS [M+H]+ =812.0
UB-180643 (143)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.76 (m, 3H), 7.92 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 5.15 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.44-4.34 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.61-3.58 (m, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.24 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.31 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.24 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 0.75 (q, J = 7.0 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ =967.3
UB-180644 (144)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.40 -7.32 (m, 3H), 5.20-5.10 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.47-4.32 (m, 3H), 3.91 (m, 3H), 3.55 (m, 5H), 3.43 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.06 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 3.01-2.86 (m, 5H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.08-1.87 (m, 4H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.49 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 0.97 (m, 1H), 0.75 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =1057.1

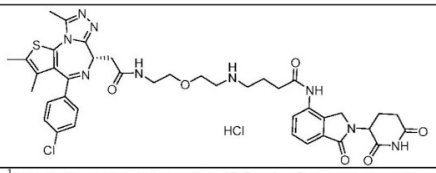
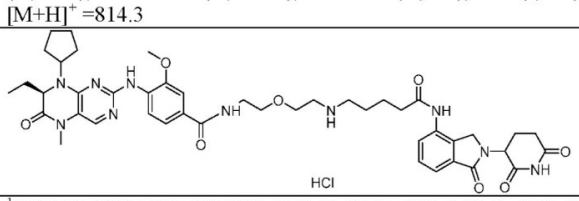
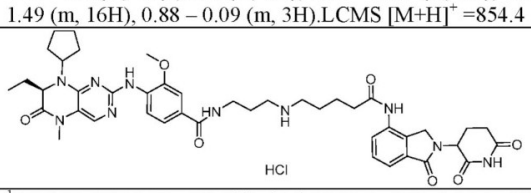
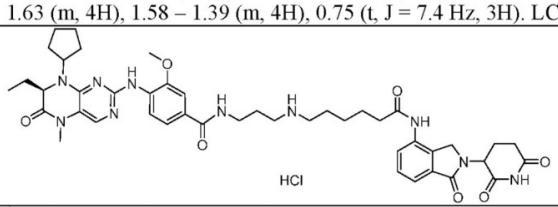
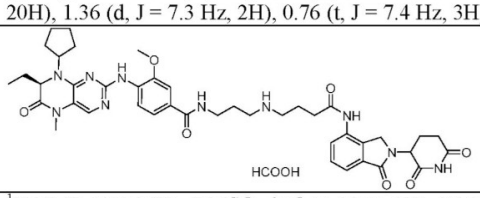
【表１２－１２】

UB-180645 (145)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.90-8.71 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.91 – 7.67 (m, 2H), 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 25.5, 18.0, 8.5 Hz, 5H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.27 – 5.06 (m, 2H), 4.63 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.41 (dt, J = 35.1, 12.2 Hz, 3H), 3.97 (s, 1H), 4.12 – 3.48 (m, 9H), 3.24 (s, 3H), 2.90 (dd, J = 17.1, 5.4 Hz, 2H), 2.77 – 2.57 (m, 1H), 2.36 (dt, J = 22.0, 10.0 Hz, 3H), 2.03 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 1.87 -1.62 (m, 6H), 1.35 – 1.17 (m, 2H), 0.88 – 0.55 (m, 3H).LCMS $[M+H]^+$ =954.3
UB-180647 (147)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 2H), 7.59 –7.45 (m, 5H), 7.39 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.20 – 5.10 (m, 2H), 4.61 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.49 – 4.32 (m, 3H), 3.91 (s, 3H),3.69 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 3.57 (s, 11H), 3.24 (s, 3H), 3.15 – 3.05 (m, 3H), 3.01 – 2.88 (m, 4H), 2.09 – 1.79 (m, 6H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =927.5
UB-180648 (148)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.13 (d, J = 8.1 Hz,1H), 4.53 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.30 (m, 2H), 3.54 (d, J = 14.8 Hz, 12H), 3.43 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 3.31 – 3.16 (m, 7H), 3.12 (q, J = 5.4 Hz, 3H), 2.90 (q, J = 7.4, 6.8 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.39 (s,3H), 2.36 – 2.10 (m, 2H), 1.99 (t, J = 16.8, 9.0, 8.1, 5.2 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ =902.3
UB-180649 (149)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.02 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.76-8.57 (m, 3H), 7.90 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.44-4.30 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.91 (m, 3H), 3.68 (m, 4H), 3.55 (m, 10H), 3.43 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.91 (m, 3H), 2.39 (m, 2H), 1.93 (m, 4H), 1.87-1.78 (m, 3H), 1.62 (m, 4H), 1.56-1.44 (m, 4H), 1.36 (m, 2H), 0.97 (m, 1H), 0.75 (t, J = 8.0 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =955.7
UB-180650 (150)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.32 (d, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 5.14 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.46-4.27 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 2.97 (m, 3H), 2.82 (m, 3H), 2.67 (m, 3H), 2.59 (m, 3H), 2.41 (m, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.07- 1.96 (m, 1H), 1.62 (m, 4H), 1.54-1.41 (m, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.96 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ =842.3

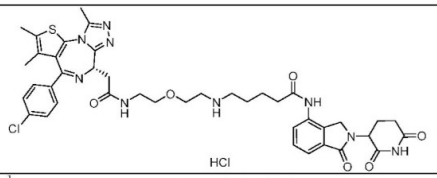
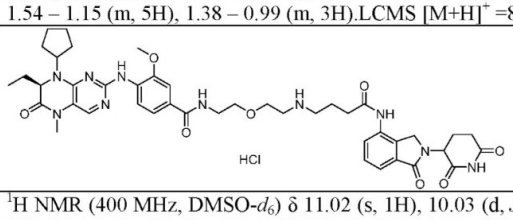
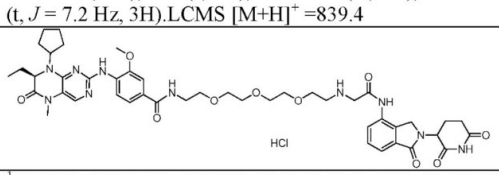
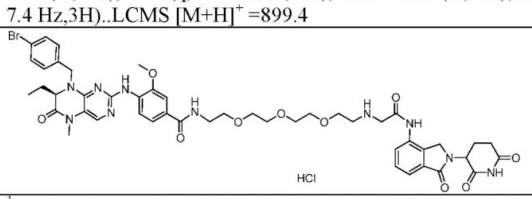
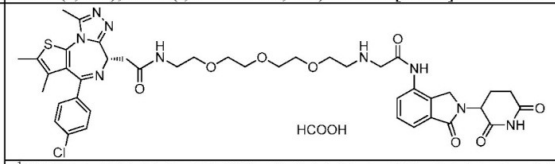
【表１２－１３】

UB-180651 (151)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.80 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.45 (m, 6H), 5.14 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.43-4.27 (m, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.78 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.66 – 2.61 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.38-2.31 (m, 3H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.62 (m, 5H), 1.49 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 2H).LCMS $[M+H]^+$ =930.4
UB-180652 (152)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.89 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 9.21 – 8.73 (m, 5H), 8.15 – 7.84 (m, 3H), 7.82 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 – 7.41 (m, 5H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.28 – 5.05 (m, 2H), 4.54- 4.10 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.93 – 3.37 (m, 10H), 3.24 (s, 3H), 3.18 – 2.79 (m, 3H), 2.78 – 2.56 (m, 4H), 2.38 – 2.29 (m, 38H), 2.11 (s, 1H), 2.29 – 1.50 (m, 3H), 1.54 – 1.50 (m, 1H), 1.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 0.88 – 0.19 (m, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =996.3
UB-180653 (153)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.73 (m, 3H), 7.91 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 5.18-5.11 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.44-4.31 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 3H), 3.48 (m, 4H), 3.23 (m, 3H), 3.11 (m, 3H), 2.88 (m, 3H), 2.63 (m, 2H), 2.35 (t, 3H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 0.74 (t, 3H).LCMS $[M+H]^+$ =980.8
UB-180654 (154)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.80 (m, 2H), 8.44 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.54-7.41 (m, 6H), 5.15 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.45-4.31 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.36- 3.28 (m, 4H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.97-2.86 (m, 3H), 2.62 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.62 (m, 5H), 1.59 (m, 2H), 1.30 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ =856.4
UB-180655 (155)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.02 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.69 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 5.19-5.12 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.41-4.29 (m, 2H), 4.20 (m 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.12 (m, 3H), 2.90 (m, 3H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.36 (m, 3H), 2.00 (m, 4H), 1.82 (m, 3H), 1.65-1.57 (m, 5H), 1.49 (m, 2H), 1.29 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =881.6.

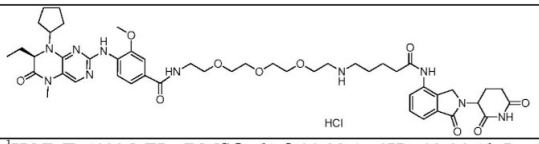
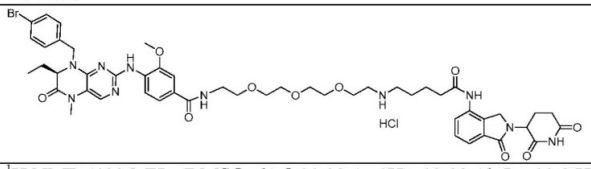
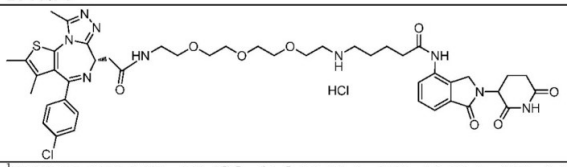
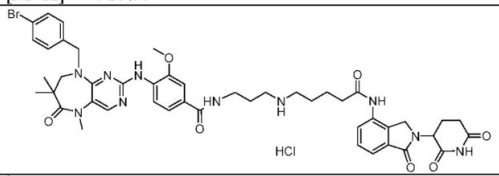
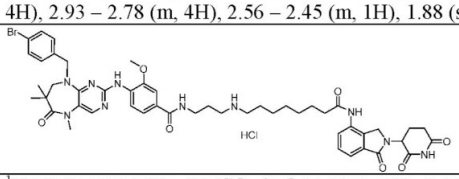
【表１２－１４】

UB-180656 (156)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.49 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 29.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.36 (m, 6H), 5.25-5.10(m,1H), 4.41 (d, J = 21.5 Hz, 3H), 3.83 – 3.57 (m, 4H), 3.57 – 3.29 (m, 4H), 3.29 – 3.22 (m, 2H), 3.07– 2.98 (m, 3H), 3.01 – 2.69 (m, 11H), 3.01 – 2.26 (m, 137H), 2.04 -1.96(m, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.37 – 1.17 (m, 4H).LCMS $[M+H]^+$ =814.3
UB-180657 (157)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.97 – 7.82 (m, 3H), 7.69 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.69 – 7.39 (m, 4H), 5.15 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.39 -4.16(m, 4H) ,3.92 (m, 3H), 3.72 – 3.57 (m, 4H), 3.24 (s 3H), 3.13– 2.76 (m, 5H), 2.09 – 1.49 (m, 16H), 0.88 – 0.09 (m, 3H).LCMS $[M+H]^+$ =854.4
UB-180658 (158)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.80 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 – 7.76 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.44 (m, 3H), 5.15 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.56 – 4.29 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.06 – 2.78 (m, 5H), 2.70 – 2.56 (m, 2H), 2.44 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.39 – 2.26 (m, 2H), 1.91 (m, 10H), 1.75 – 1.63 (m, 4H), 1.58 – 1.39 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]+ =823.4
UB-180659 (159)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 – 4.27 (m, 3H), 4.24 (dd, J = 7.6, 3.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.05 – 2.83 (m, 2H), 2.72 (td, J = 15.4, 7.6 Hz, 5H), 2.44 – 2.29 (m, 3H), 2.08 – 1.48 (m, 20H), 1.36 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS [M+H]+ =837.4
UB-180660 (160)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.53 – 8.35 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (td, J = 7.7, 7.3, 1.8 Hz, 4H), 5.32 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 – 4.28 (m, 3H), 4.24 (dd, J = 7.6, 3.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.79 – 2.64 (m, 5H), 2.33 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 2.00 (q, J = 6.9, 6.4 Hz, 4H), 1.91 – 1.55 (m, 15H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]+ =809.5

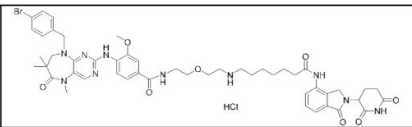
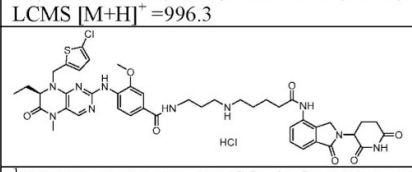
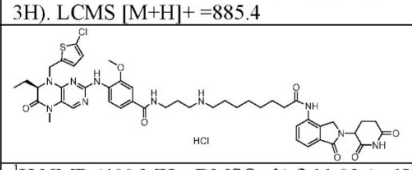
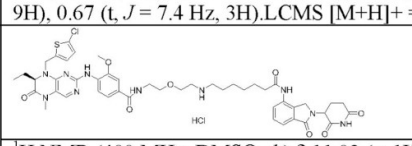
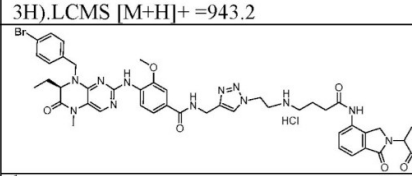
【表１２－１５】

UB-180661 (161)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.83 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.59 – 7.28 (m, 4H), 5.63 – 4.52 (m, 1H), 4.07-4.21 (m, 4H),3.93(s,3H), 3.87 – 3.57 (m, 4H), , 3.63 – 3.24 (m, 4H), 3.21 – 2.88 (m, 9H), 2.86 – 2.74 (m, 4H), 2.03 -1.78(m,9H), 1.54 – 1.15 (m, 5H), 1.38 – 0.99 (m, 3H).LCMS $[M+H]^+$ =828.3
UB-180662 (162)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.03 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.84 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 3H), 7.72 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.28 (m, 2H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.64 – 4.30 (m, 3H), 4.37 (t, J = 16.4 Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 3.89-3.41 (m, 7H), 3.16 – 2.92 (m, 4H), 2.27 – 1.48(m, 16H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ =839.4
UB-180663 (163)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.04 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.91 (s, 3H), 8.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 8.0, 4.6Hz, 3H), 7.64 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 3H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 6.4, 3.3 Hz, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 2H), 3.90 (s,3H), 3.70 (h, J = 4.7 Hz, 4H), 3.43 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.97 – 2.89 (m, 3H), 2.61 (d, J = 18.2 Hz, 3H), 2.46 –2.40 (m, 2H), 2.05 – 2.00 (m, 1H), 1.97 – 1.90 (m, 2H), 1.82 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 1.71 – 1.63 (m, 4H), 1.49 (d, J = 16.1 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz,3H)..LCMS $[M+H]^+$ =899.4
UB-180664 (164)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.61 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.89 –7.74 (m, 2H), 7.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 4H), 7.40 – 7.31 (m, 3H), 5.22 – 5.10 (m, 2H), 4.63 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.51 – 4.31 (m, 3H), 3.90 (s,3H), 3.70 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.24 (s, 4H), 3.13 – 3.00 (m, 3H), 2.99 – 2.83 (m, 4H), 2.63 (s, 1H), 2.38 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.14 – 1.97 (m, 2H), 1.95 – 1.85(m, 2H), 1.67 (s, 5H), 0.74 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ = 999.31
UB-180665 (165)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.26 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.40 (m, 7H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H),4.50 (dd, J = 7.9, 6.2 Hz, 1H), 4.45 – 4.31 (m, 2H), 3.53 (d, J = 9.7 Hz, 10H), 3.44 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.27 – 3.17 (m, 4H), 3.03 – 2.81 (m, 4H), 2.59 (s,4H), 2.46 (dd, J = 4.6, 2.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.03 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H).LCMS $[M+H]^+$ = 874.20

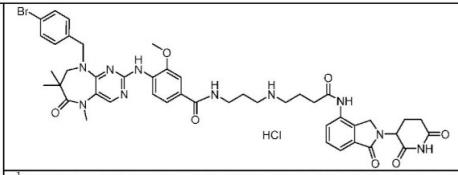
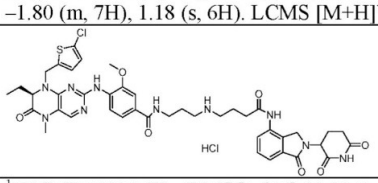
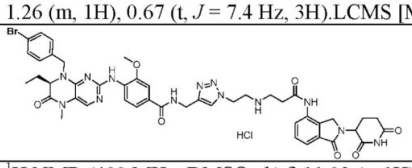
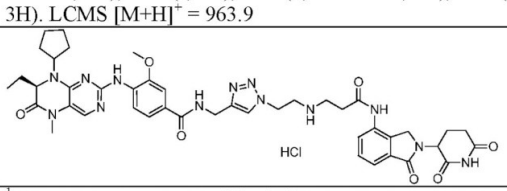
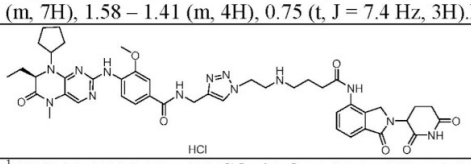
【表１２－１６】

UB-180666 (166)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.04 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.91 (s, 3H), 8.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 8.0, 4.6 Hz, 3H), 7.64(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.43 (m, 3H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.47 (m, 1H), 4.44 – 4.32 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (dt, J = 10.6, 5.0 Hz, 3H),3.48 – 3.38 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.07 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 3.00 – 2.89 (m, 3H), 2.70 – 2.55 (m, 4H), 2.45 – 2.36 (m, 2H), 2.14 – 1.98 (m, 2H), 1.98 – 1.75 (m,6H), 1.72 – 1.60 (m, 4H), 1.48 (d, J = 22.8 Hz, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 941.30
UB-180667 (167)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.61 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.87 –7.74 (m, 2H), 7.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 4H), 7.40 – 7.32 (m, 3H), 5.23 – 5.06 (m, 2H), 4.64 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.51 – 4.31 (m, 3H), 3.91 (s,3H), 3.68 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 6.8 Hz, 10H), 3.24 (s, 3H), 3.12 – 3.01 (m, 3H), 3.00 – 2.85 (m, 4H), 2.61 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 2.44 – 2.35 (m, 2H),2.16 – 1.97 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 1.67 (s, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 1040.96
UB-180668 (168)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.88 (d, J = 33.7 Hz, 2H), 8.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.37(m, 7H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 7.8, 6.3 Hz, 1H), 4.51 – 4.31 (m, 2H), 3.70 (q, J = 5.3 Hz, 3H), 3.60 – 3.52 (m, 10H), 3.46 (t, J = 5.9Hz, 2H), 3.31 – 3.20 (m, 4H), 3.10 – 3.05 (m, 2H), 2.98 – 2.88 (m, 3H), 2.65 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.42 (d, J = 1.9 Hz, 5H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.62 (s, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 915.99
UB-180670 (170)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.66 – 8.40 (m, 4H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 5H),7.46-7.35(m, 3H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.39 (dd, *J* = 15.8, 8.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.67 – 3.56 (m, 4H), 3.25-3.19 (m, 4H), 2.93 – 2.78 (m, 4H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.05 (s, 6H). LCMS $[M+H]^+$ =937.3
UB-180671 (171)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.84 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 8.15(s,1H),7.85 (dd, *J* = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.28 (m, 2H), 5.14 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.98(s,2H),4.45 – 4.30 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.63 – 3.47 (m,2H), 3.39 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.16 – 2.92 (m, 2H), 2.92 – 2.66 (m, 6H), 2.57 – 2.46 (m, 4H), 2.05-1.58 (m, 7H), 0.78 (s, 6H).LCMS $[M+H]^+$ =982.3

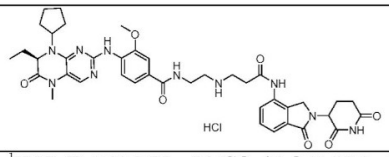
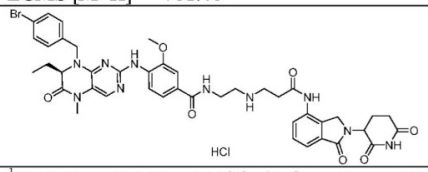
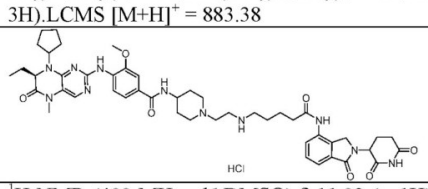
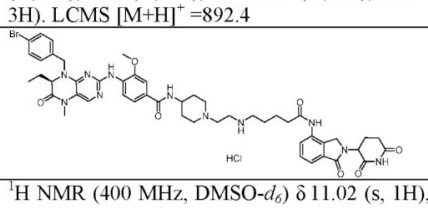
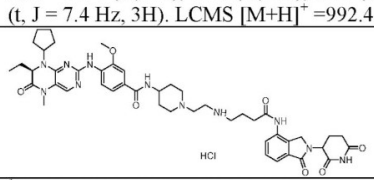
【表１２－１７】

UB-180672 (172)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.03 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 9.65 (s, 9H), 9.05 (s, 2H), 8.84 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15((s, 2H),7.85 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 3H), 7.72 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.28 (m, 2H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.94 – 4.30 (m, 3H), 3.98 (m, 3H), 3.79-3.39 (m, 10H), 3.21 (s, 3H), 3.16 – 2.92 (m, 5H), 2.62 – 2.56 (m, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 4H), 2.05– 1.98 (m, 1H), 1.65 – 1.56 (m, 4H), 1.23 (s, 4H), 1.08 (s, 6H). LCMS $[M+H]^+$ =996.3
UB-180673 (173)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.78 (m, 3H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 3H), 7.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.21 – 5.07 (m, 2H), 4.80 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.54 – 4.48 (m, 1H), 4.39 (q, J = 17.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.01 – 2.77 (m, 6H), 2.70 – 2.53 (m, 2H), 2.49 – 2.26 (m, 4H), 2.13 – 1.80 (m, 6H), 1.68 (s, 4H), 0.67 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]+ =885.4
UB-180674 (174)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.82 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.38 (m, 3H), 7.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.23 – 4.99 (m, 2H), 4.82 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 5.6, 3.6 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 17.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.34 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.99 – 2.83 (m, 5H), 2.70 – 2.57 (m, 2H), 2.35 (dt, J = 12.4, 5.2 Hz, 3H), 2.10 – 1.97 (m, 1H), 1.92 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 1.61 (m, 4H), 1.39 – 1.22 (m, 9H), 0.67 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS [M+H]+ =927.3
UB-180675 (175)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.71 (d, J = 29.1 Hz, 3H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.41 (m, 3H), 7.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.20 – 5.04 (m, 2H), 4.79 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.48 – 4.20 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.70 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.99 – 2.79 (m, 3H), 2.63 (s, 2H), 2.35 (q, J = 7.5 Hz, 3H), 2.05 – 1.81 (m, 4H), 1.59 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 1.28 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 0.66 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS [M+H]+ =943.2
UB-180676 (176)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.10 (d, J = 23.7 Hz, 3H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 1.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 4H), 7.43 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.19 – 5.10 (m, 2H), 4.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 15.9Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.47 – 4.31 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.06 – 2.87 (m, 3H), 2.61 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.07 – 1.80 (m, 6H), 0.75 (t,J = 7.4 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ = 978.39

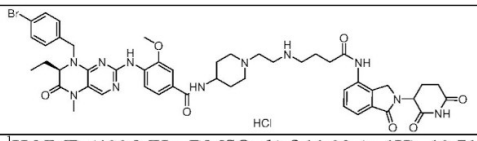
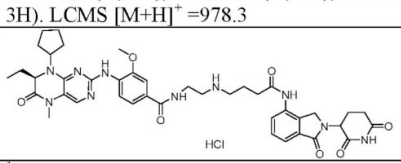
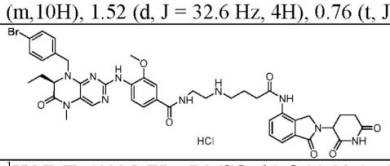
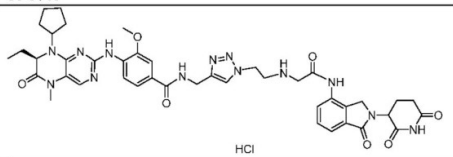
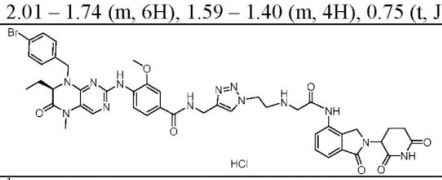
【表１２－１８】

UB-180677 (177)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.03 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.65 (s, 3H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 7.62 -7.49(m, 6H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.94(s, 2H), 4.43 – 4.10 (m, 2H), 3.98 (s, 3H),.3.63-3.51 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.92 – 2.86 (m, 4H), 2.66 (s, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 2H), 2.06 –1.80 (m, 7H), 1.18 (s, 6H). LCMS $[M+H]^+$ =925.3
UB-180678 (178)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (td, J = 7.4, 6.3, 3.2 Hz, 3H), 7.11 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 14.0, 7.7 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 17.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.04 – 2.93 (m, 5H), 2.69 – 2.52 (m, 2H), 2.33 (h, J = 10.6, 10.1 Hz, 2H), 2.10 – 1.80 (m, 8H), 1.34 – 1.26 (m, 1H), 0.67 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS [M+H]+ =871.2
UB-180679 (179)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.10 (d, J = 33.5 Hz, 4H), 8.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.00 – 7.82 (m, 3H), 7.60 (d, J = 1.9 Hz,1H), 7.53 (h, J = 7.3, 6.9 Hz, 4H), 7.43 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.21 – 5.11 (m, 2H), 4.71 (dt, J = 14.4, 6.3 Hz, 2H), 4.63 – 4.37 (m,6H), 3.91 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.90 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 20.1 Hz, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.05 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 0.75 (t, J =7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 963.9
UB-180680 (180)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.41 (s, 2H), 9.17 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 – 7.81 (m, 3H),7.67 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 5.5Hz, 2H), 4.52 – 4.39 (m, 4H), 4.22 – 4.14 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.51 (q, J = 6.7, 6.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 5H), 3.00 – 2.86 (m, 3H), 2.62 (d, J = 17.5 Hz,1H), 2.40 – 2.26 (m, 1H), 2.08 – 1.75 (m, 7H), 1.58 – 1.41 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ = 862.48
UB-180681 (181)	
	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 11.02 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 – 7.80 (m, 3H), 7.67 (d, J =1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.62 – 4.42 (m, 6H), 4.24 – 4.15 (m,2H), 3.90 (s, 3H), 3.53 – 3.41 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.07 – 2.83 (m, 3H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 2.08 – 1.76 (m, 9H), 1.63 – 1.40 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 876.54

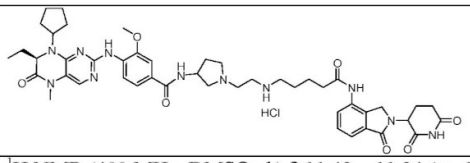
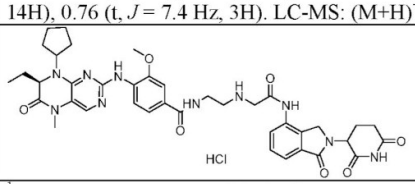
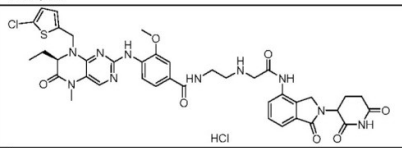
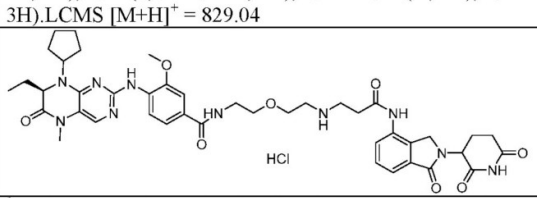
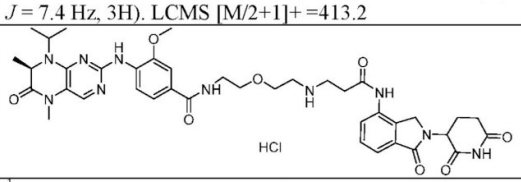
【表１２－１９】

UB-180682 (182)	
	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 11.02 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 9.00 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.92 – 7.80 (m, 3H), 7.75 (d, J = 1.8 Hz,1H), 7.63 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.45 (m, 2H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.57 – 4.47 (m, 2H), 4.47 – 4.32 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.65 (q, J =5.7 Hz, 2H), 3.22 (s, 7H), 3.00 – 2.89 (m, 3H), 2.61 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.40 – 2.25 (m, 1H), 2.10 – 1.72 (m, 7H), 1.61 – 1.38 (m, 4H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz,3H). LCMS $[M+H]^+$ = 781.48
UB-180683 (183)	
	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 11.02 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 2H), 7.70 (d,J = 1.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.41 (m, 5H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.22 – 5.08 (m, 2H), 4.65 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.51 – 4.32 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.63 (q, J =6.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 5H), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 2.94 (q, J = 6.8, 6.0 Hz, 3H), 2.61 (d, J = 18.1 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 2.07 – 1.85 (m, 3H), 0.76 (t,J = 7.4 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ = 883.38
UB-180684 (184)	
	^{1}H NMR (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.28 (s, 2H), 8.56 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.55-7.47 (m, 2H), 5.16 (m, 1H), 4.50-4.34 (m, 3H), 4.21 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.97 (m, 3H), 2.65 (m, 3H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.12-1.64 (m, 17H), 1.51 (m, 4H), 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =892.4
UB-180685 (185)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.21 (m, 2H), 8.49 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 4H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 5.16 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.47 – 4.33 (m, 3H), 4.08 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.05 – 2.89 (m, 4H), 2.69 – 2.58 (m, 2H), 2.47 – 2.41 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 6H), 1.88 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.46 (m, 1H), 1.27 (m, 2H), 0.86 (m, 1H), 0.74 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =992.4
UB-180687 (187)	
	^{1}H NMR (400 MHz, *d6*-DMSO) δ11.03 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.23 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.88-7.76 (m, 2H), 7.65-7.44 (m, 4H), 5.16 (m, 1H), 4.40 (m, 3H), 4.23 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.57 (s, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 2H), 2.00 (m, 7H), 1.83 (m, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =879.4

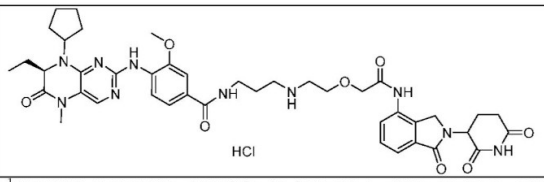
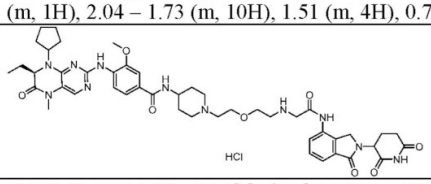
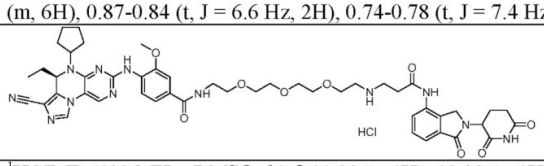
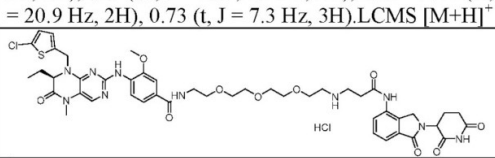
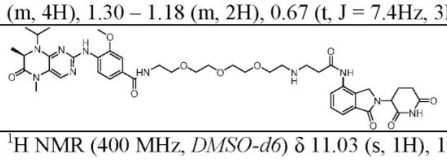
【表１２－２０】

UB-180688 (188)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.24 (m, 2H), 8.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 4H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 5.24-5.12 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.40 (m, 3H), 4.07 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.11-1.81 (m, 9H), 1.30-1.24 (m, 1H), 0.74 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =978.3
189 (189)	
	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 11.02 (s, 1H), 10.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 2H),7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 – 4.32 (m, 3H), 4.20 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 3.65 (dd, J = 10.5, 4.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.98 – 2.89 (m, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.40 – 2.29 (m, 1H), 2.06 – 1.71 (m,10H), 1.52 (d, J = 32.6 Hz, 4H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ = 795.20
UB-180690 (190)	
	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 11.02 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (s,1H), 7.57 – 7.44 (m, 5H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 5.15 (dd, J = 13.8, 5.8 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.48 – 4.31 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.66 (s, 4H), 3.25(s, 3H), 3.13 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.94 (dd, J = 8.8, 3.9 Hz, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.32 (d, J = 30.5 Hz, 1H), 2.10 – 1.81 (m, 6H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ = 896.49
UB-180691 (191)	
	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 11.04 (s, 1H), 10.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.56 (s, 2H), 9.20 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91– 7.80 (m, 3H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 3H), 5.17 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.57 – 4.48 (m, 4H), 4.46(s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.94 (ddd, J = 17.9, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 13.1,4.5 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 9.3, 4.0 Hz, 1H), 2.01 – 1.74 (m, 6H), 1.59 – 1.40 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ = 848.35
UB-180692 (192)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.04 (s, 1H), 10.70 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 9.46 (s, 2H), 9.14 – 9.05 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.86 (dd,J = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.16 (dd, J = 13.9, 7.6 Hz, 2H),4.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.49 – 4.32 (m, 3H), 4.05 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.94(ddd, J = 17.3, 13.3, 5.3 Hz, 1H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 2.26 (dt, J = 14.2, 7.2 Hz, 2H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.89 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ = 950.32

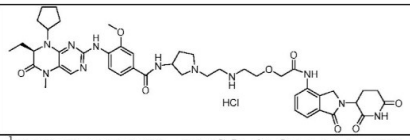
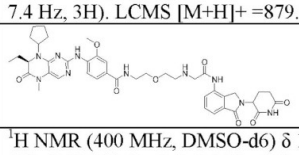
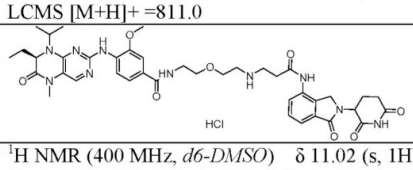
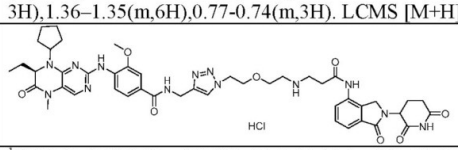
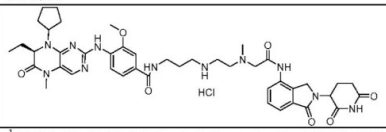
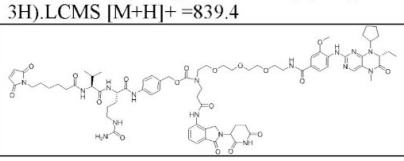
【表１２－２１】

UB-180693 (193)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.43 – 11.24 (m, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.04 – 7.93 (m, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.72 – 7.56 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 5.16 (m, 1H), 4.80 – 4.69 (m, 1H), 4.52 – 4.30 (m, 3H), 4.29 – 4.16 (m, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 3H), 3.72 – 3.43 (m, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.07 – 2.81 (m, 4H), 2.70 – 2.54 (m, 4H), 2.11 – 1.39 (m, 14H), 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 878.43
UB-180694 (194)	
	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 11.04 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.61 – 7.53 (m,3H), 5.18 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.56 – 4.32 (m, 3H), 4.28 – 4.03 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.65 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.95 (td, J = 16.6, 15.1, 5.4 Hz, 1H),2.62 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 2.02 – 1.70 (m, 7H), 1.53 (d, J = 38.8 Hz, 4H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ = 767.41
UB-180695 (195)	
	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 11.04 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.28 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J= 1.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 3H), 7.12 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.25 – 5.09 (m, 2H), 4.80 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.54 – 4.32 (m, 3H),4.08 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.22 (s, 5H), 3.00 – 2.88 (m, 1H), 2.62 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 2H), 0.68(t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ = 829.04
UB-180696 (196)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.15 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 – 7.76 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.61 – 7.43 (m, 3H), 5.16 (dd, *J* = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.56 – 4.27 (m, 3H), 4.19 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.00 – 2.82 (m, 3H), 2.71 – 2.59 (m, 1H), 2.37 – 2.22 (m, 2H), 2.07 – 1.72 (m, 8H), 1.53 (d, *J* = 34.6 Hz, 4H), 0.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M/2+1]+ =413.2
UB-180697 (197)	
	^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 11.02(s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.13(s,2H), 8.79 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 7.99 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 1H), 7.71(s 1H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.52-7.17 (m, 2H), 5.15 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.58 – 4.36 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.77 – 3.49 (m, 6H), 3.39 – 3.30 (m, 7H), 2.96 -2.87(m, 3H), 2.67-2.53(m, 2H), 2.37 – 2.32 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.46 – 1.21 (m, 9H).LCMS $[M+H]^+$ =785.4

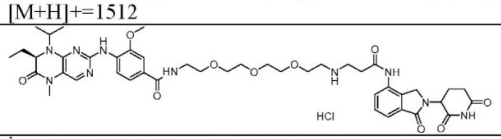
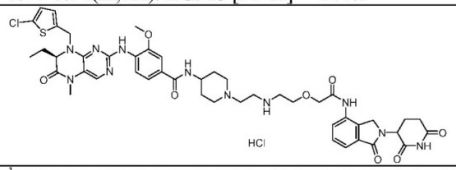
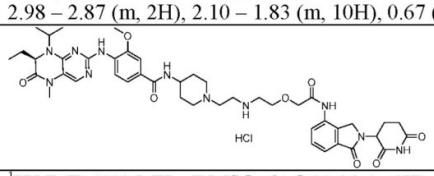
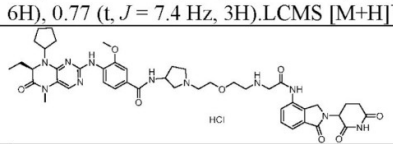
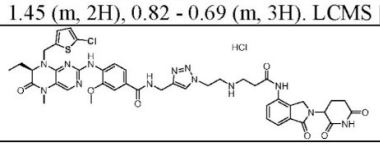
【表１２－２２】

UB-180698 (198)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 – 7.44 (m, 3H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.58 – 4.32 (m, 3H), 4.26 – 4.10 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.41 – 3.37 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 1H), 2.39 – 2.33 (m, 1H), 2.04 – 1.73 (m, 10H), 1.51 (m, 4H), 0.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LC-MS: $(M+H)^+$ = 824.31
UB-180699 (199)	
	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.04 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 8.53 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 4H), 5.32 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.20 – 5.15 (m, 1H), 4.51 – 4.34 (m, 4H), 4.22 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.92 (m,2H), 2.65 (m, 2H), 2.33-1.83 (m, 11H), 1.59-1.48 (m, 6H), 0.87-0.84 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 0.74-0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 956
UB-180700 (200)	
	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 11.03 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.59 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 19.3, 6.6Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.43 (m, 4H), 5.31 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.53 – 4.39 (m, 1H), 4.39 – 4.28 (m, 2H), 3.91(d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.70 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.43 (q, J = 5.9 Hz, 6H), 3.24 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.90 (q, J = 7.3, 6.2 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 17.1 Hz, 1H),2.28 (dd, J = 11.7, 5.3 Hz, 1H), 2.05 – 1.78 (m, 8H), 1.56 (d, J = 45.4 Hz, 4H), 1.27 (d, J = 20.9 Hz, 2H), 0.73 (t, J = 7.3 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ = 947.62
UB-180701 (201)	
	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 11.03 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85(dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (dddd, J = 11.5, 9.7, 6.7, 2.1 Hz, 3H), 7.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.23 – 5.08(m, 2H), 4.80 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.48 – 4.33 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.56 (s, 5H), 3.22 (s, 5H), 3.17 – 3.12(m, 3H), 2.91 (dt, J = 14.4, 6.2 Hz, 3H), 2.62 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 2.28 (dd, J = 11.9, 5.3 Hz, 2H), 2.10 – 1.83 (m, 4H), 1.30 – 1.18 (m, 2H), 0.67 (t, J = 7.4Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 975.47
UB-180702 (202)	
	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 11.03 (s, 1H), 10.32 – 10.18 (m, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 3.6 Hz,1H), 7.85 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.58 – 4.31 (m,5H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 8.6 Hz, 7H), 3.20 (s, 5H), 3.13 (s, 3H), 2.93 (dp, J = 13.6, 5.5 Hz, 4H), 2.62 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.31(dd, J = 14.8, 10.5 Hz, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 6H).LCMS $[M+H]^+$ = 873.54

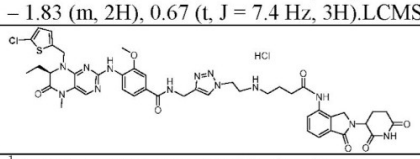
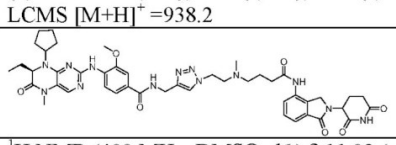
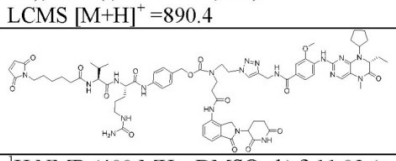
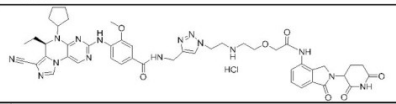
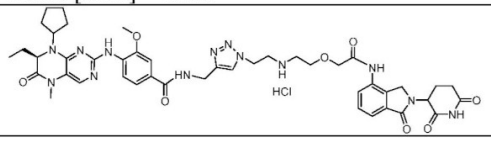
【表１２－２３】

UB-180703 (203)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 10.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 9.68 (s, 2H), 8.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.95 – 7.83 (m, 2H), 7.79 – 7.67 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.59 – 4.31 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 3.86 (t, *J* = 4.8 Hz, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.48 (s, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.91 (ddd, *J* = 18.0, 13.5, 5.3 Hz, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.43 – 2.29 (m, 1H), 2.07 – 1.70 (m, 7H), 1.59 – 1.40 (m, 4H), 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]+ =879.99
UB-180705 (205)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.44 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 4H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.48 – 4.28 (m, 3H), 4.24 (dd, J = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.57 (dt, J = 12.5, 5.5 Hz, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.44 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.97 – 2.81 (m, 3H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.01 (dd, J = 7.2, 4.7 Hz, 2H), 1.93 – 1.52 (m, 10H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]+ =811.0
UB-180706 (206)	
	^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 11.02 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.73(s,1H),7.99 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 5.15 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.39 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.75 – 3.73 (m, 6H), 3.39 – 3.30 (m, 7H), 2.96 – 2.81 (m, 3H), 2.67 – 2.58 (m, 2H), 2.39–2.20 (m, 1H), 2.04-1.78 (m, 3H),1.36–1.35(m,6H),0.77-0.74(m,3H). LCMS $[M+H]^+$ =800.4
UB-180707 (207)	
	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 11.02 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 3H),7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.67 – 4.47 (m, 6H), 4.47 – 4.33 (m, 2H), 4.17 (p,J = 8.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.21 (s, 5H), 3.12 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.92 (ddt, J = 13.2, 9.5, 5.1 Hz, 3H), 2.63 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.35 – 2.25 (m,1H), 2.13 – 1.68 (m, 8H), 1.59 – 1.40 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ = 906.27
UB-180708 (208)	
	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7.83 (dd, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 3H), 7.58 – 7.45 (m, 2H), 5.16 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.58 – 4.43 (m, 3H), 4.39 – 4.20 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.61 (d, *J* = 33.8 Hz, 6H), 3.23 (q, *J* = 7.5, 7.1 Hz, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.89 (ddd, *J* = 18.5, 13.5, 5.5 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 13.1, 4.7 Hz, 1H), 2.20 – 1.81 (m, 10H), 1.74 – 1.50 (m, 4H), 1.37 (dd, *J* = 6.7, 3.8 Hz, 1H), 0.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).LCMS [M+H]+ =839.4
UB-180709 (209)	

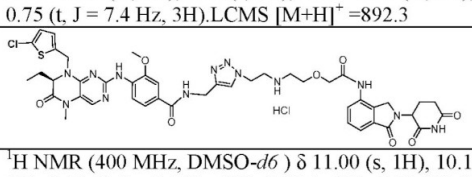
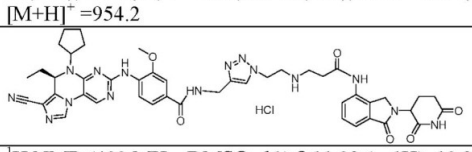
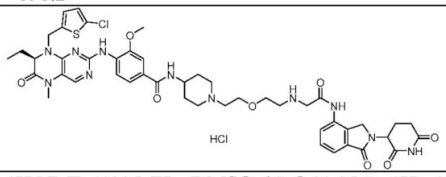
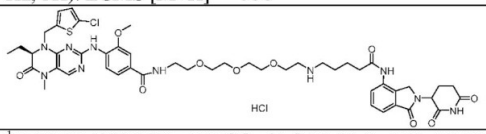
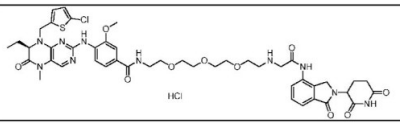
【表１２－２４】

	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 3H), 7.64 – 7.44 (m, 6H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.05 – 5.92 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.51 – 4.41 (m, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 4H), 4.23 – 4.11 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.51 – 3.41 (m, 9H), 3.41 – 3.30 (m, 6H), 3.08 – 2.85 (m, 3H), 2.72 – 2.58 (m, 4H), 2.38 – 2.28 (m, 4H), 2.21 – 2.07 (m, 3H), 1.95 (dt, J = 13.2, 6.8 Hz, 4H), 1.79 (dd, J = 14.8, 7.4 Hz, 4H), 1.57 – 1.39 (m, 10H), 1.19 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.87 – 0.79 (m, 6H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]+=1512
UB-180710 (210)	
	^{1}H NMR (400 MHz, *d6-DMSO*) δ 11.02 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.85(s,1H),9.19(s,2H),8.72 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 1H), 7.66 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.61 – 7.47 (m, 4H), 5.15 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.68 – 4.36 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.92-3.73(m,2H), 3.66 – 3.51 (m, 9H), 3.49 – 3.40 (m, 2H), 3.30 – 3.11 (m, 7H), 2.96 – 2.81 (m, 43H), 2.53-2.51(m,1H)2.47 – 2.36 (m, 1H), 2.19 – 1.71(m, 3H), 1.46 – 1.21 (m, 6H), 0.77-0.74(m,3H). LCMS $[M+H]^+$ =887.3
UB-180711 (211)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.49 (m, 2H), 8.51 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 4H), 7.12 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.19 – 5.10 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.53 – 4.33 (m, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (m, 2H), 3.66 (m, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.15 (m, 3H), 2.98 – 2.87 (m, 2H), 2.10 – 1.83 (m, 10H), 0.67 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ =956.3
UB-180712 (212)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.56 (m, 2H), 8.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.63 – 7.49 (m, 4H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.48 (m, 2H), 4.46 – 4.34 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.51 (m, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.68 – 2.61 (m, 1H), 2.39 – 2.32 (m, 1H), 2.01 (m, 7H), 1.81 (m, 1H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.77 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ =868.3
UB-180713 (213)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.83 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 10.77 - 10.58 (m, 1H), 9.54 - 9.27 (m, 2H), 9.21 - 8.86 (m, 1H), 8.22 - 8.00 (m, 1H), 7.96 - 7.78 (m, 2H), 7.76 - 7.47 (m, 4H), 5.24 - 5.09 (m, 1H), 4.83 - 4.63 (m, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 3H), 3.84 - 3.76 (m, 4H), 3.62 - 3.54 (m, 6H), 3.53 - 3.44 (m, 6H), 3.23 (s, 3H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 3H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 2H), 0.82 - 0.69 (m, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =880.35.
UB-180714 (214)	

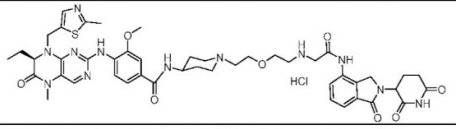
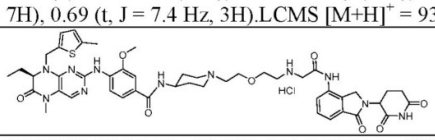
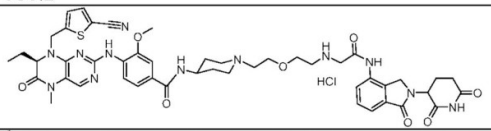
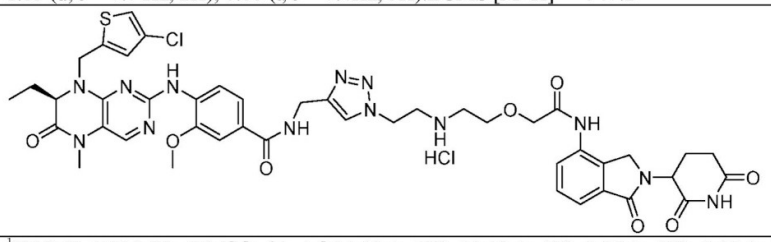
【表１２－２５】

	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.03 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 9.09 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (dd, J =7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.22 – 5.08 (m, 2H), 4.88 – 4.67 (m,3H), 4.55 – 4.32 (m, 5H), 3.94 (s, 3H), 3.52 – 3.48 (m, 2H), 3.22 (s, 5H), 2.93 – 2.86 (m, 2H), 2.62 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.39 – 2.27 (m, 1H), 2.04 (dd, J= 9.1, 4.1 Hz, 1H), 1.98 – 1.83 (m, 2H), 0.67 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ =924.2
UB-180715 (215)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.02 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.07 (d, J = 53.3 Hz, 3H), 8.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (d, J = 6.7 Hz,1H), 7.63 – 7.44 (m, 4H), 7.10 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.22 – 5.06 (m, 2H), 4.80 – 4.66 (m, 3H), 4.61 – 4.32 (m, 5H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (d,J = 7.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.96 (d, J = 26.1 Hz, 4H), 2.66 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.83 (s, 2H), 0.66 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =938.2
UB-180716 (216)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.03 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.07 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.08 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 7.88 – 7.76 (m,2H), 7.64 – 7.44 (m, 4H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.46 – 4.29 (m, 4H), 4.22 (p, J = 8.9 Hz, 2H),3.91 (s, 4H), 3.72 (s, 4H), 3.23 (s, 5H), 2.93 (ddd, J = 17.8, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.61 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.11 – 1.68 (m,9H), 1.68 – 1.42 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =890.4
UB-180717 (217)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 3H), 7.64 – 7.44 (m, 6H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.05 – 5.92 (m, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.51 – 4.41 (m, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 4H), 4.23 – 4.11 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.51 – 3.41 (m, 9H), 3.41 – 3.30 (m, 6H), 3.08 – 2.85 (m, 3H), 2.72 – 2.58 (m, 4H), 2.38 – 2.28 (m, 4H), 2.21 – 2.07 (m, 3H), 1.95 (dt, *J* = 13.2, 6.8 Hz, 4H), 1.79 (dd, *J* = 14.8, 7.4 Hz, 4H), 1.57 – 1.39 (m, 10H), 1.19 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.87 – 0.79 (m, 6H), 0.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =1512
UB-180718 (218)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.00 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.43 (s, 2H), 9.09 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (ddt, J = 26.2, 15.2, 4.7 Hz, 4H), 5.33 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 6.6 Hz,2H), 4.57 – 4.30 (m, 6H), 4.20 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.53 (q, J = 6.4 Hz, 3H), 3.23 (s, 2H), 2.94 – 2.84 (m, 1H), 2.62 (d, J = 3.8Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 2.12 – 1.77 (m, 8H), 1.55 (d, J = 43.4 Hz, 5H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =926.5
UB-180719 (219)	

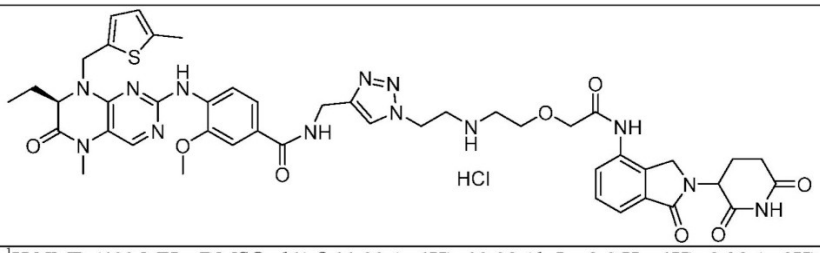
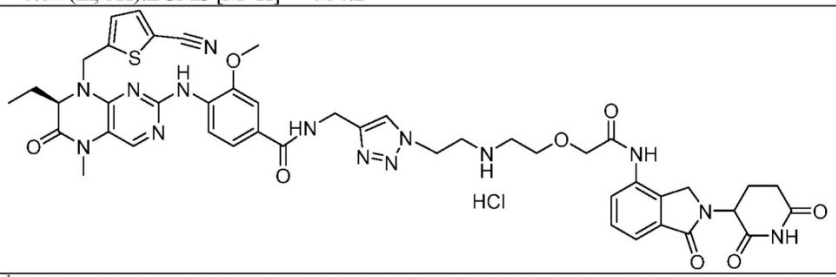
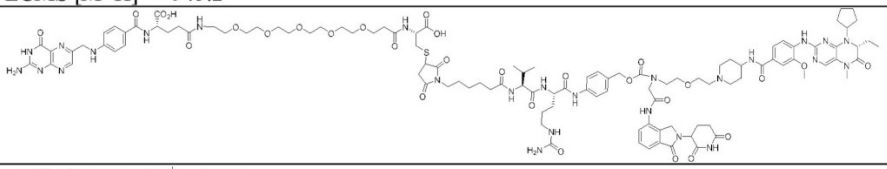
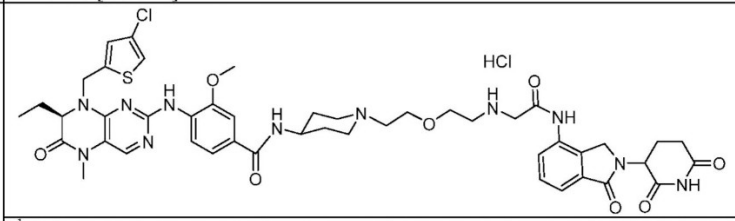
【表１２－２６】

	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.00 (s, 1H), 10.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.42 (s, 2H), 9.12 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.79 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.52 (dd, J = 11.2, 5.0 Hz, 3H), 4.47 – 4.33 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 6.1 Hz,2H), 3.22 (s, 5H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.39 – 2.33 (m, 1H), 2.01 – 1.77 (m, 6H), 1.63 – 1.41 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ =892.3
UB-180720 (220)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.00 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.42 (s, 2H), 9.08 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.9,1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 3H), 7.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.23 – 5.07 (m, 2H), 4.80 (q, J = 7.9, 6.7 Hz, 3H),4.53 – 4.34 (m, 5H), 4.20 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 5H), 2.91 (ddd, J = 18.2, 13.7, 5.5 Hz, 1H), 2.62 (d, J= 3.7 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 13.1, 4.4 Hz, 1H), 2.08 – 1.85 (m, 3H), 0.67 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ =954.2
UB-180723 (223)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.02 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.40 (s, 2H), 9.07 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.13 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 7.84(dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.66 – 7.45 (m, 5H), 5.25 (dd, J = 7.7, 4.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 5.5 Hz, 2H),4.50 – 4.31 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.91 (q, J = 8.6, 7.7 Hz, 3H), 2.64 (s, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.08 – 1.50 (m, 14H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ =896.2
UB-180725 (225)	
	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.05 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.29 (s, 2H), 8.45 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 4H), 7.11 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.23 – 5.09 (m, 3H), 4.75 (m, 1H), 4.51 – 4.34 (m, 4H), 4.07 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.10 – 1.95 (m, 8H), 1.86 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 0.67 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 956
UB-180733 (233)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.89 (m, 2H), 8.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.20 – 5.10 (m, 2H), 4.83 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.48 – 4.33 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.69 (m, 3H), 3.54 (m, 10H), 3.42 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.07 (m, 2H), 2.93 (m, 3H), 2.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 4H), 0.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]+ = 1003
UB-180734 (234)	

【表１２－２７】

	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.05 – 7.93 (m, 2H), 7.87 (dd, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.44 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.24 – 5.10 (m, 3H), 4.83 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.61 – 4.24 (m, 4H), 4.06 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.53 (m, *J* = 4.4 Hz, 5H), 3.41 (q, *J* = 6.4, 6.0 Hz, 2H), 3.21 (m, 5H), 2.99 – 2.85 (m, 1H), 2.70 – 2.57 (m, 1H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.14 – 1.98 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 0.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =961.1
UB-180745 (245)	
	H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 10.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.60 (dd, J = 18.3, 7.0 Hz,1H), 8.05 (dd, J = 8.5, 4.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 3H), 5.28 –5.12 (m, 3H), 4.85 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 4.58 – 4.36 (m, 4H), 4.11 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.61 (d,J = 11.5 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.01 – 2.85 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.18 – 1.92 (m, 7H), 0.69 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ = 937.2
UB-180746 (246)	
	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.04 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.45 (s, 2H), 8.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88(dt, J = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 4H), 7.00 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 3.2, 1.3 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H),4.70 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.57 – 4.27 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 3.96 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 3.84 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 11.7 Hz, 2H),3.23 (s, 7H), 3.14 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.62 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30 – 2.24 (m, 1H), 2.15 – 1.86 (m, 7H), 0.70 (t, J = 7.4 Hz,3H).LCMS [M+H]+ = 936.2
UB-180747 (247)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.04 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.44 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H),7.89 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.54 (ddt, J = 14.2, 9.3, 6.4 Hz, 4H), 7.38 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.29 – 5.12 (m, 2H), 4.87 (d, J = 15.7 Hz,1H), 4.56 – 4.38 (m, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.95 (s, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.64 – 3.59 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.12 (dd, J = 7.4,4.2 Hz, 3H), 3.00 – 2.87 (m, 2H), 2.62 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.34 – 2.26 (m, 1H), 2.08 (dd, J = 26.0, 18.0 Hz, 5H), 1.83 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 0.66 (t, J = 7.4Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ = 947.2
UB-180763 (263)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.00 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.37 (s, 2H), 9.05 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H),7.66 – 7.45 (m, 5H), 7.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.29 – 5.10 (m, 2H), 4.85 – 4.74 (m, 3H), 4.56 – 4.33 (m, 5H), 4.20 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (t, J = 4.9Hz, 2H), 3.53 (s, 4H), 3.23 (s, 5H), 2.91 (ddd, J = 17.7, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.90 (d, J = 7.9 Hz,2H), 0.70 (t, J = 7.4 Hz, 3H).LCMS $[M+H]^+$ = 954.2

【表１２－２８】

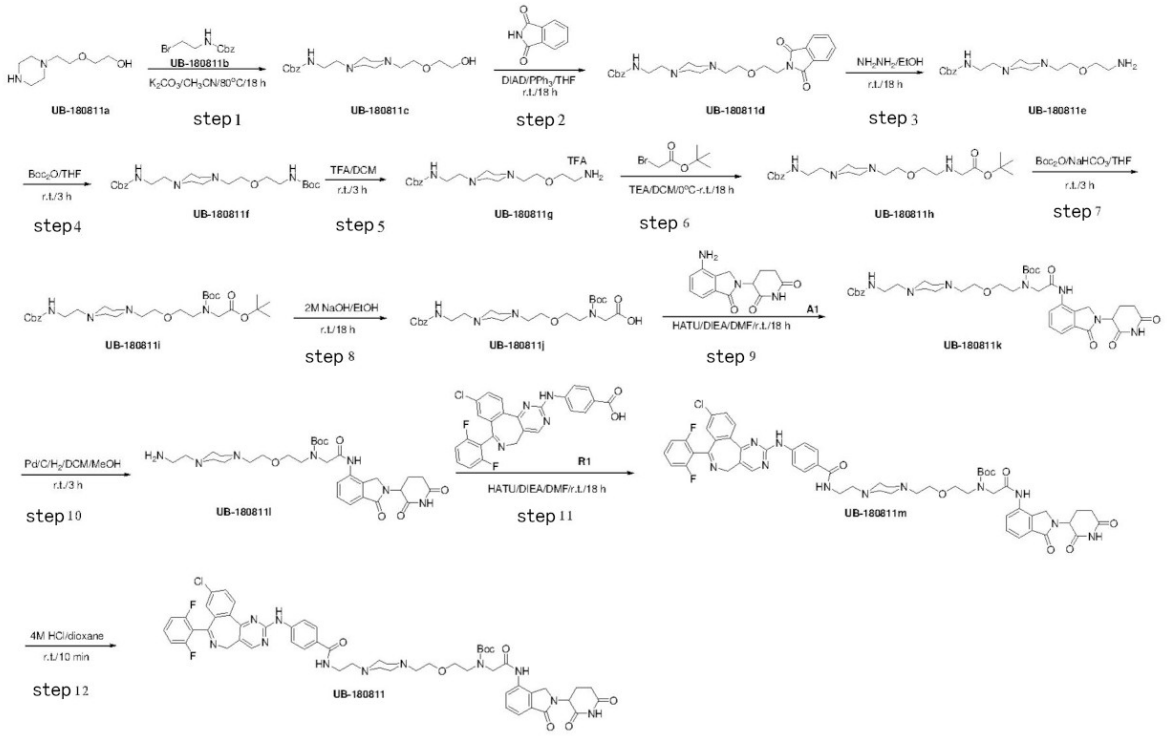
UB-180764 (264)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.00 (s, 1H), 10.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 9.39 (s, 2H), 9.07 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (dd, J =7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.48 (m, 4H), 7.00 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.66 (dt, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H),4.82 – 4.69 (m, 3H), 4.55 – 4.33 (m, 5H), 4.20 (s, 2H), 3.95 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.81 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.53 (s, 4H), 3.22 (s, 5H), 2.91 (ddd, J = 17.6,13.4, 5.3 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.35 (dd, J = 4.1, 1.0 Hz, 4H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.90 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 0.74 – 0.67 (m, 3H).LCMS $[M+H]^+$ = 934.2
UB-180765 (265)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.00 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.43 (s, 2H), 9.07 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, J = 3.8 Hz, 1H),7.75 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.37 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H),4.95 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.54 – 4.49 (m, 2H), 4.49 – 4.34 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.93 (d, J = 2.9 Hz, 3H),3.82 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.23 (s, 5H), 2.91 (ddd, J = 18.3, 13.7, 5.5 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.39 – 2.32 (m, 1H), 2.02 (dd, J = 11.0, 5.5 Hz, 1H),1.91 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 0.67 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 945.2
UB-180766 (266)	
	LCMS $[M/2+H]^+$ = 1165
UB-180767 (267)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.03 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 10.39 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.30 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.30(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 – 7.84 (m, 8H), 7.55 – 7.44 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (dt, J = 13.3, 4.8 Hz, 1H), 4.49 – 4.32 (m,2H), 4.09 (d, J = 51.8 Hz, 2H), 3.61 (q, J = 10.7, 9.2 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.28 (s, 5H), 3.15 (d, J = 39.6 Hz, 5H), 3.05 – 2.85 (m, 4H), 2.60 (d, J = 17.1 Hz,1H), 2.37 – 2.15 (m, 3H), 2.01 (d, J = 11.9 Hz, 4H).LCMS $[M+H]^+$ =956.4

【０４１６】

（２．９）ＴＥＤ分子の調製操作９：

化合物ＵＢ－１８０８１１の合成法

【化１０１】



【０４１７】

段階１：ＵＢ－１８０８１１ｃ

化合物ＵＢ－１８０８１１ａ（３．２ｇ、１８．２ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１００ｍＬ）に溶解し、化合物ＵＢ－１８０８１１ｂ（４．７ｇ、１８．２ｍｍｏｌ）をゆっくりと滴下し、炭酸カリウム（５ｇ、３６．４ｍｍｏｌ）を加える。次に８０℃下で１８時間反応させる。反応終了後、ろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝０％～３０％）によって分離して、無色透明油状の目的生成物ＵＢ－１８０８１１ｃ（５．８ｇ、収率９０％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝３５２

【０４１８】

段階２：ＵＢ－１８０８１１ｄ

化合物ＵＢ－１８０８１１ｃ（１．９ｇ、５．４ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（４０ｍＬ）に溶解し、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（１．６ｇ、８．１ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（２．１ｇ、８．１ｍｍｏｌ）を滴下する。室温下で２時間反応させる。化合物フタルイミド（１．２ｇ、８．１ｍｍｏｌ）を加え、室温下で週末期間反応させる。反応終了後、反応液を濃縮して、粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝０％～１０％）によって分離して、黄色透明油状の目的生成物ＵＢ－１８０８１１ｄ（３．２ｇ）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝４８１

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．５７－７．５１（ｍ，４Ｈ），７．４３－７．２３（ｍ，５Ｈ），７．１１（ｍ，１Ｈ），５．０１（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，２Ｈ），３．７５（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５８（ｑ，Ｊ＝７．０，６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，４Ｈ），３．１４－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．４７－１．９２（ｍ，１２Ｈ）．

【０４１９】

段階３：ＵＢ－１８０８１１ｅ

化合物ＵＢ－１８０８１１ｄ（１．５ｇ、３．１ｍｍｏｌ）をエタノール（２０ｍＬ）に溶解し、ヒドラジン（５８０ｍｇ、１１．６ｍｍｏｌ）を加える。室温下で１８時間反応

させる。反応物を室温に冷却すると、個体が沈殿し、ろ液をろ過し、スピン乾燥する。粗生成物をエタノールで繰り返し洗浄し、ろ液をスピン乾燥して、１．２ｇの粗生成物ＵＢ－１８０７５８ｅを得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝３５１

【０４２０】

段階４：ＵＢ－１８０８１１ｆ

化合物ＵＢ－１８０８１１ｅ（１ｇ、２．８ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解し、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２ｍＬ、８．７ｍｍｏｌ）を加える。室温下で３時間反応させる。反応終了後、ろ液を濃縮して、粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝０％～５％）によって分離して、黄色透明油状の目的生成物ＵＢ－１８０８１１ｆ（５８０ｍｇ、収率４２％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝４５１

【０４２１】

段階５：ＵＢ－１８０８１１ｇ

化合物ＵＢ－１８０８１１ｆ（５８０ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加える。室温下で３時間反応させる。反応終了後、濃縮して、粗生成物を得、次の段階に直接使用する。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝３５１

【０４２２】

段階６：ＵＢ－１８０８１１ｈ

氷浴下で、トリエチルアミン（８４ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）をブロモ酢酸エチル（８２ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に滴下し、次に１０分間反応させる。化合物ＵＢ－１８０８１１ｇ（１５０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２ｍＬ）に溶解して上記反応に加える。室温下で１８時間反応させる。反応物に飽和食塩水（１０ｍＬ）を加え、ジクロロメタン（２０ｍＬ＊２）で抽出し、有機相を濃縮し、シリカゲルプレート（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）によって精製して、黄色透明油状の目的生成物ＵＢ－１８０８１１ｈ（４０ｍｇ、収率２０％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝４６５

【０４２３】

段階７：ＵＢ－１８０８１１ｉ

化合物ＵＢ－１８０８１１ｈ（４５０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解し、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（６３２ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）および重炭酸ナトリウム（２４３ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）を加える。室温下で３時間反応させる。反応液を濃縮して、粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝０％～５％）によって分離して、黄色透明油状の目的生成物ＵＢ－１８０８１１ｉ（５００ｍｇ、収率９１％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝５６５

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．４３－７．２８（ｍ，５Ｈ），７．１６－７．０７（ｍ，１Ｈ），５．０１（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｄｔ，Ｊ＝８．５，５．８Ｈｚ，４Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），３．０９（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４８－２．１９（ｍ，１２Ｈ），１．４５－１．３２（ｍ，１８Ｈ）．

【０４２４】

段階８：ＵＢ－１８０８１１ｊ

化合物ＵＢ－１８０８１１ｉ（５００ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）をエタノール（５ｍＬ）に溶解し、２ＭのＮａＯＨ（３ｍＬ、２ｍｍｏｌ）を加える。室温下で１８時間反応させる。反応液を濃縮して水（３ｍＬ）を加え、次にエーテル（１０ｍＬ＊３）で抽出し、有機不純物を除去する。水相を１ＭのＨＣｌでｐＨ～６に中和し、凍結乾燥して、白色固体の生成物ＵＢ－１８０８１１ｊ（４０８ｍｇ）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝５０９

【０４２５】

段階９：ＵＢ－１８０８１１ｋ

化合物ＵＢ－１８０８１１ｊ（４０５ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）、Ａ１（２０８ｍｇ、０．

８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３６５ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．４ｍＬ）をＤＭＦ（３ｍＬ）に溶解し、室温下で１８時間反応させる。反応終了後、反応液を濃縮して、粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝０％～２０％）によって分離して、黄色透明油状の目的生成物ＵＢ－１８０８１１ｋ（３８０ｍｇ、収率５４％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝７５０

【０４２６】

段階１０：ＵＢ－１８０８１１ｌ

化合物ＵＢ－１８０８１１ｋ（３８０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（６ｍＬ）およびメタノール（３ｍＬ）に溶解し、１０％パラジウム炭素（５０ｍｇ）を加え、水素ガス雰囲気下で、室温下で２時間反応させる。反応終了後、パラジウム炭素をろ過し、ろ液を濃縮して、淡黄色の粗生成物ＵＢ－１８０８１１ｌ（３００ｍｇ）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝６１６

【０４２７】

段階１１：ＵＢ－１８０８１１ｍ

化合物ＵＢ－１８０８１１ｌ（１２３ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、R_1（９５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１５２ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．２ｍＬ）をＤＭＦ（３ｍＬ）に溶解し、室温下で１８時間反応させる。反応物に飽和食塩水（１０ｍＬ）を加え、ジクロロメタン（２０ｍＬ＊２）で抽出し、有機相を濃縮し、Ｐｒｅｐ－ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）によって黄色固体の目的生成物ＵＢ－１８０８１１ｍ（１００ｍｇ、収率４６％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１０７４

【０４２８】

段階１２：ＵＢ－１８０８１１

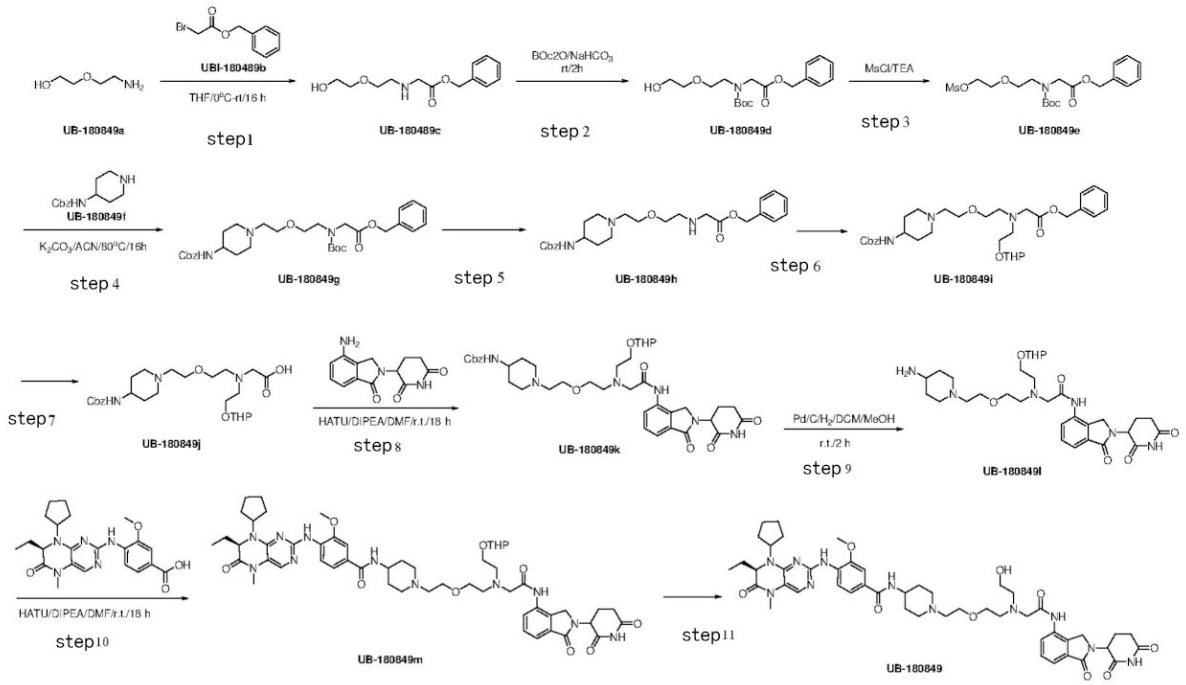
化合物ＵＢ－１８０８１１ｍ（１００ｍｇ）をジクロロメタン（１．５ｍＬ）に溶解し、４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（０．４ｍＬ）を加え、室温下で５分間反応させる。上澄みを捨て、固体をエーテル（１０ｍＬ＊３）で洗浄し、凍結乾燥して、淡黄色固体の生成物ＵＢ－１８０８１１（９７ｍｇ、収率１００％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝９７４．４

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．０５（ｓ，１Ｈ），１０．９５（ｓ，１Ｈ），１０．２３（ｓ，１Ｈ），９．４５（ｓ，２Ｈ），８．７７（ｍ，２Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０４－７．８３（ｍ，６Ｈ），７．５５（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．１７（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｍ，４Ｈ），３．８０（ｍ，４Ｈ），３．７２（ｍ，８Ｈ），３．５０（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．１７（ｍ，４Ｈ），２．９４（ｍ，１Ｈ），２．６４（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｍ，１Ｈ）．

【０４２９】

化合物ＵＢ－１８０８４９の合成法

【化１０２】



【０４３０】

段階１：ＵＢ－１８０８４９ｃ

化合物ＵＢ－１８０８４９ｂ（１９．０５ｇ、６６．０５ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２５０ｍＬ）に溶解し、氷浴下で、化合物ＵＢ－１８０８４９ａ（２２．９５ｇ、２１８．７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５５０ｍＬ）溶液に滴下し、反応物を室温下で１６時間反応させる。反応液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン＝０％～１０％）によって分離して、無色透明油状の生成物ＵＢ－１８０８４９ｃ（１７．４ｇ、収率６３％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４４－７．２９（ｍ，５Ｈ），５．１８（ｓ，２Ｈ），３．７９－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５５（ｍ，４Ｈ），３．５１（ｓ，２Ｈ），２．９０－２．７９（ｍ，２Ｈ），１．９５（ｓ，２Ｈ）．

【０４３１】

段階２：ＵＢ－１８０８４９ｄ

化合物ＵＢ－１８０８４９ｃ（４．１００ｇ、１８．７６ｍｍｏｌ）、（１６．５０ｇ、６５．１４ｍｍｏｌ）、（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（２８．４３ｇ、１３０．３ｍｍｏｌ）およびＮａＨＣＯ$_3$（１０．９４ｇ、１３０．３ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（６００ｍＬ）に溶解し、室温下で２時間反応させる。ろ過し、ろ液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝０％～３％）によって分離して、無色透明油状の生成物ＵＢ－１８０８４９ｄ（２０．７ｇ、収率９０％）を得る。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４３－７．２９（ｍ，５Ｈ），５．１７（ｓ，２Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝３３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７０－３．５６（ｍ，４Ｈ），３．５５－３．４１（ｍ，４Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝４３．２Ｈｚ，９Ｈ）．

【０４３２】

段階３：ＵＢ－１８０８４９ｅ

化合物ＵＢ－１８０８４９ｄ（１１９．７８ｇ、５５．９７ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（５００ｍＬ）に溶解し、氷浴下で、ＴＥＡ（１１．３３ｇ、１１１．９ｍｍｏｌ）およびＭｓＣｌ（７．６９２ｇ、６７．１６ｍｍｏｌ）を加え、氷浴下で１時間反応させ、次に室温下で２時間反応させる。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で回転蒸発によって濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢ－１８０８４９ｆ（２２

．９４ｇ、収率９５％）を得る。
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４３－７．２９（ｍ，５Ｈ），５．２１－５．１３（ｍ，２Ｈ），４．３２－４．２１（ｍ，２Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝３３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６６－３．５６（ｍ，４Ｈ），３．５３－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝４２．８Ｈｚ，９Ｈ）．
【０４３３】
段階４：ＵＢ－１８０８４９ｉ
化合物ＵＢ－１８０８４９ｈ（１２．００ｇ、４４．３２ｍｍｏｌ）、ＵＢ－１８０８４９ｅ（２２．９５ｇ、５３．１８ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１５．３１ｇ、１１０．８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３００ｍＬ）に加え、８０℃下で攪拌しながら１６時間反応させる。ろ過し、ろ液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン＝０％～１０％）によって分離して、黄色油状の生成物ＵＢ－１８０８４９ｃ（２３．４ｇ、収率９３％）を得る。
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．３８－７．３０（ｍ，１０Ｈ），５．１７－５．１４（ｍ，２Ｈ），５．０９（ｓ，２Ｈ），４．６２（ｓ，１Ｈ），４．１３－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．４２（ｍ，８Ｈ），２．９７－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｓ，２Ｈ），２．１４（ｓ，２Ｈ），２．０１－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝４２．４Ｈｚ，９Ｈ）．
【０４３４】
段階５：ＵＢ－１８０８４９ｈ
４ｍｏｌ／Ｌの塩化水素のジオキサン溶液（２ｍｌ）をＵＢ－１８０８４９ｇ（５００ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２０ｍｌ）の溶液に滴下し、室温下で１時間攪拌し、反応終了後、反応夜を濃縮して、黄色固体の化合物ＵＢ－１８０８４９ｈ（３５０ｍｇ、８５％）を得、生成物をさらに精製することなく次の段階に直接使用する。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝４７０．３
【０４３５】
段階６：ＵＢ－１８０８４９ｉ
２－（２－ブロモエトキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（１８７ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、ＵＢ－１８０８４９ｈ（３５０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（２０６ｍｇ、１．４９　ｍｍｌｃ）をCH_3CN（１０ｍＬ）に溶解する。反応液を一晩還流する。反応終了後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を合併し、乾燥し、ろ過および濃縮する。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン＝５％）によって分離して、黄色油状物の目的生成物ＵＢ－１８０８４９Ｉ（２５０ｍｇ、収率５６％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝５９８．４
【０４３６】
段階７：ＵＢ－１８０８４９ｊ
化合物ＵＢ－１８０８４９ｉ（２５０ｍｇ、１９．６６ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解し、ＮａＯＨ（２０ｍｍｏｌ、５ｍＬ）を加え、室温下で、攪拌しながら一晩反応させる。反応液に水を加えて濃縮した後、酢酸エチルで抽出し、水相のｐＨを１ＮのＨＣｌで６に調節する。水相を凍結乾燥した後、得られた固体をジクロロメタン（２００ｍＬ）およびメタノール（２０ｍＬ）に溶解する。ろ過し、ろ液を濃縮して、黄色油状の生成物ＵＢ－１８０８４９ｊ（１３０ｇ、収率６１％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝３４２．９；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．４３－７．２６（ｍ，５Ｈ），５．０２（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７４－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．５１（ｑ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，３Ｈ），３．３７（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１０Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），２．９９（ｓ，２Ｈ），１．９９（ｓ，２Ｈ），１．９１（ｓ，２Ｈ），１．７１（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），１．３４（ｍ，６Ｈ）．
【０４３７】
段階８：ＵＢ－１８０８４９ｋ

化合物ＵＢ－１８０８４９ｊ（１３０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、Ａ１（６６ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１４４ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）に溶解し、室温下で１６時間反応させる。水（１０ｍＬ）を加えてクエンチした後、酢酸エチル（８ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して、粗生成物を得る。当該粗生成物を逆相カラム（メタノール／水＝５％～９５％、７０％収集）によって精製して、白色固体ＵＢ－１８０８４９ｋ（８０ｍｇ、収率６２％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝７４９．５

【０４３８】

段階９：ＵＢ－１８０８４９ｌ

水素ガス雰囲気下で、化合物ＵＢ－１８０８４９ｋ（８０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（２０ｍｇ）をメタノール（１ｍＬ）およびジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、反応液を室温下で１時間反応させる。当該反応液を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮した後、逆相カラム（メタノール／水＝５％～９５％、１５％収集）によって精製して、黄色油状の生成物ＵＢ－１８０８４９ｌ（３５ｍｇ、収率５３％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝６１５．４

【０４３９】

段階１０：ＵＢ－１８０８４９ｍ

化合物ＵＢ－１８０８４９ｌ（３５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、Ｐ１（２４．２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（３２ｍｇ、８５．４μｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）に溶解し、室温下で１８時間反応させる。水（２０ｍＬ）を加えてクエンチした後、酢酸エチル（２０ｍＬ＊３）で抽出する。有機相を合併した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して、粗生成物を得る。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン＝１０％）によって分離して、黄色固体ＵＢ－１８０８４９ｍ（２０ｍｇ、収率３４％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１０２２．６

【０４４０】

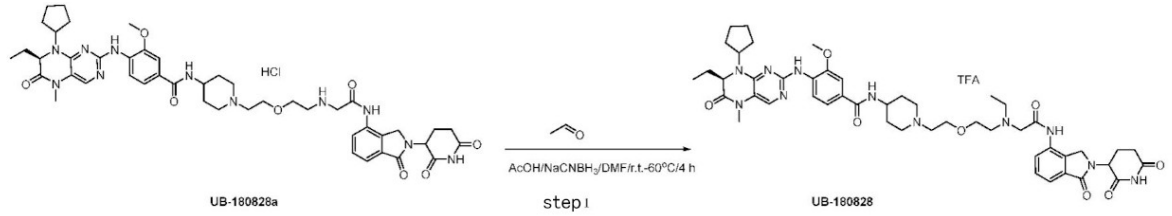
段階１１：ＵＢ－１８０８４９

ＵＢ－１８０８４９ｍ（２０ｍｇ、２０μｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸一水合物（５ｍｇ）をメタノール（２ｍＬ）の溶液で室温下で６時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１ｍＬ）を加え、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、粗生成物を逆相カラム（メタノール／水＝５％～９５％、６５％収集）によって精製して、黄色固体ＵＢ－１８０８４９（３ｍｇ、収率１６％）を得る。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ４）δ８．４８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄｄ，Ｊ＝１６．４，７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），４．２８（ｄｄ，Ｊ＝７．７，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１１．７，５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｄｔ，Ｊ＝１１．０，５．２Ｈｚ，５Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｄｄｔ，Ｊ＝１６．５，１１．２，５．２Ｈｚ，５Ｈ），２．６６（ｄｔ，Ｊ＝１１．７，５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４９（ｄｔ，Ｊ＝１９．８，６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２６－２．１０（ｍ，４Ｈ），２．００－１．８０（ｍ，８Ｈ），１．７８－１．６７（ｍ，４Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）

【０４４１】

化合物ＵＢ－１８０８２８の合成法

【化１０３】



【０４４２】

段階１：ＵＢ－１８０８２８

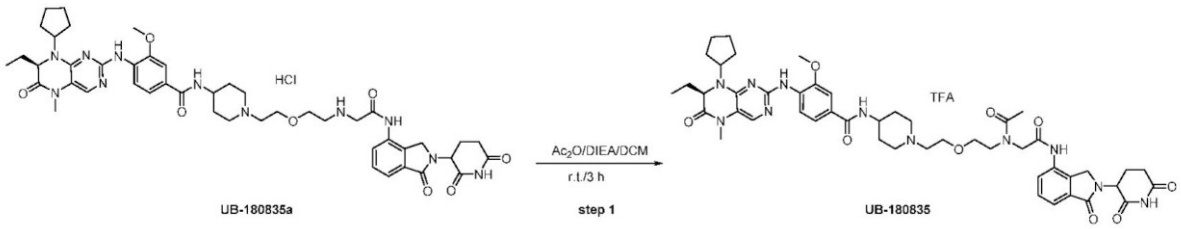
化合物ＵＢ－１８０８２８ａ（３４ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）、アセトアルデヒド（０．０２ｍＬ、０．１ｍｍｏｌ）および氷酢酸（９ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）に溶解し、室温下で１時間反応させる。次にＮａＢＨ３ＣＮ（６．３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を加え、６０℃下で３時間反応させる。反応液を調製し、精製して、白色固体の生成物ＵＢ－１８０８２８（１５ｍｇ、収率４０％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝９９２

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．０５（ｓ，１Ｈ），１０．５５（ｓ，１Ｈ），９．６９（ｓ，３Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），５．３２（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１９（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．３２（ｍ，４Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，３Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．７９（ｓ，５Ｈ），３．２４（ｓ，３Ｈ），２．６６（ｄｔ，Ｊ＝７．５，２．５Ｈｚ，２Ｈ），２．６１（ｓ，１Ｈ），２．００（ｄｑ，Ｊ＝１３．１，７．８，６．２Ｈｚ，７Ｈ），１．９０－１．７８（ｍ，６Ｈ），１．６９（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．５３（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），０．８１（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４４３】

化合物ＵＢ－１８０８３５の合成法

【化１０４】



【０４４４】

段階１：ＵＢ－１８０８３５

化合物ＵＢ－１８０８３５ａ（２６ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）、無水酢酸（１滴）およびＤＩＥＡ（１滴）をジクロロメタン（３ｍＬ）に溶解し、室温下で３時間反応させる。反応液を調製し、精製して、白色固体の生成物ＵＢ－１８０８３５（１０ｍｇ、収率３０％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝９３６

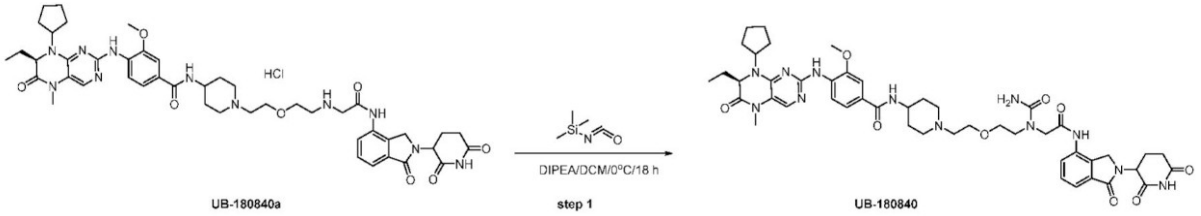
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．０３（ｓ，１Ｈ），１０．０６（ｓ，１Ｈ），９．８６（ｓ，１Ｈ），９．３０（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．８７－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｍ，４Ｈ），５．１６（ｍ，１Ｈ），４．３８（ｍ，３Ｈ），４．２８（ｍ，２Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ），４．０１（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．７９（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｍ，２Ｈ），３．５５（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｓ，３Ｈ），３．１３（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５９（ｍ

，２Ｈ），２．３３（ｍ，１Ｈ），２．１２（ｓ，２Ｈ），２．０２（ｍ，４Ｈ），１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８３（ｍ，５Ｈ），１．６４（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｍ，２Ｈ），０．７６（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４４５】

化合物ＵＢ－１８０８４０の合成法

【化１０５】



【０４４６】

段階１：ＵＢ－１８０８４０

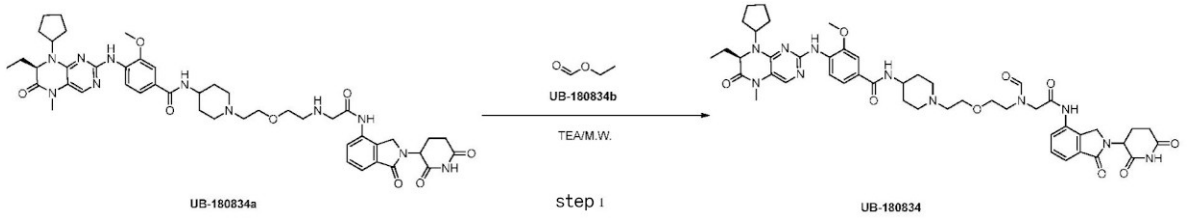
化合物ＵＢ－１８０８４０ａ（３０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、トリメチルシリルイソシアナート（７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（７ｍｇ）をジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、室温下で１８時間反応させる。反応液を調製し、精製して、白色固体の生成物ＵＢ－１８０８４０（２ｍｇ、収率７％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝９３７

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．０３（ｓ，１Ｈ），９．８８（ｓ，１Ｈ），９．６０（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．５８－７．４６（ｍ，４Ｈ），６．０３（ｓ，２Ｈ），５．１６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．３４（ｍ，３Ｈ），４．３２－４．１９（ｍ，２Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），４．０７－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．７８（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６０－３．５７（ｍ，４Ｈ），３．２３（ｓ，３Ｈ），３．１３（ｓ，３Ｈ），２．９７－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．６３（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０２（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．７，１１．１，４．６Ｈｚ，７Ｈ），１．８４（ｄｑ，Ｊ＝１０．８，３．８Ｈｚ，５Ｈ），１．６２（ｓ，２Ｈ），１．５０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），０．７６（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４４７】

化合物ＵＢ－１８０８３４（６９９－ＣＨＯ）の合成法

【化１０６】



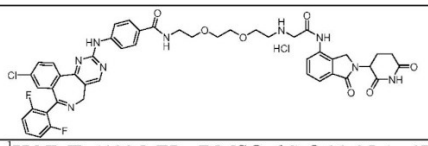
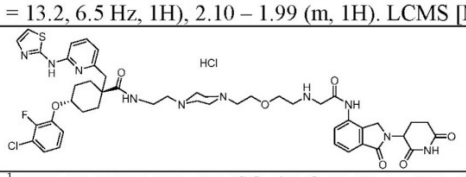
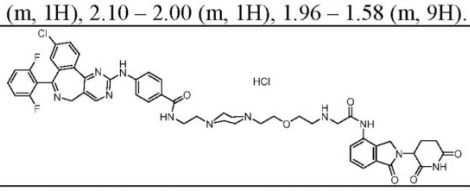
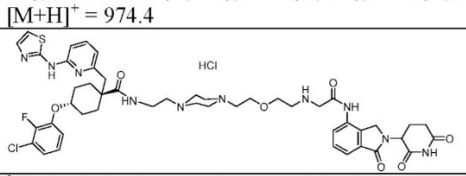
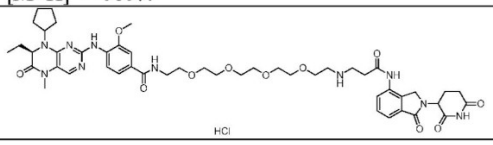
【０４４８】

段階１：ＵＢ－１８０８３４

化合物ＵＢ－１８０８３４ａ（３０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）をＵＢ－１８０８３４ｂ（５ｍＬ）に溶解し、然后加入トリエチルアミン（５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）。当該反応物をマイクロ波で６０℃に加熱し、１時間反応させる。反応液を濃縮した後、調製して、白色固体の目的生成物ＵＢ－１８０８３４（１４．２ｍｇ、収率４６％）を得る。

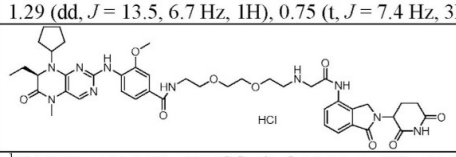
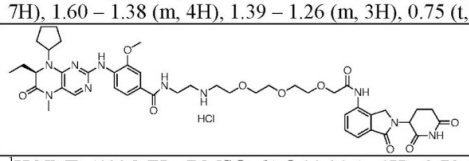
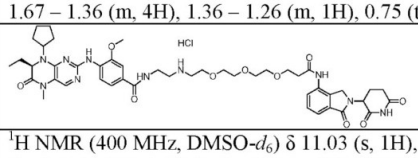
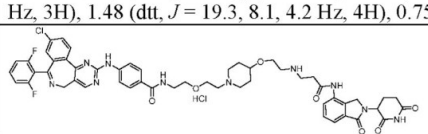
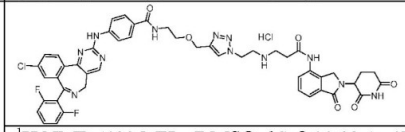
【表１３－１】

表 B11

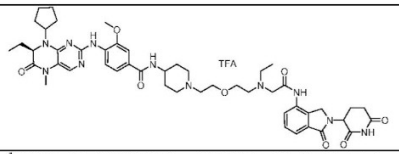
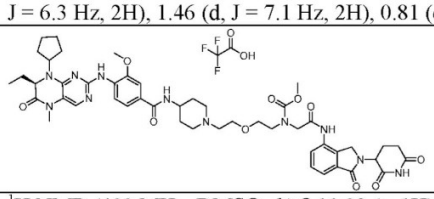
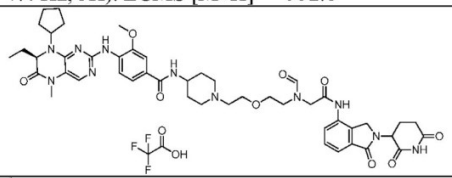
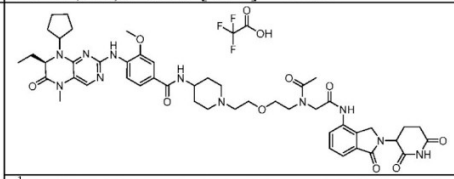
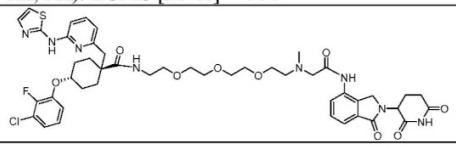
化合物番号	構造およびデータ分析
UB-180809 (809)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.05 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz,1H), 7.94 – 7.81 (m, 7H), 7.61 – 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.17 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.33 (m, 2H), 4.06(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.44 (q, J = 6.5, 6.1 Hz, 2H), 3.23 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.01 – 2.86 (m, 2H), 2.67 –2.58 (m, 1H), 2.26 (tt, J = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ = 906.5
UB-180810 (810)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.92 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 7.87 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.46 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.21 – 7.07 (m, 4H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz,1H), 4.54 (s, 1H), 4.50 – 4.33 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.59 – 3.52 (m, 5H), 3.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.20 (dd, J = 12.0, 6.2 Hz, 4H), 2.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H),2.35 – 2.20 (m, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.96 – 1.58 (m, 9H). LCMS $[M+H]^+$ = 891.4
UB-180811 (811)	
	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.05 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.45 (s, 2H), 8.77 (m, 2H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 – 7.83 (m, 6H), 7.55 (q, J = 7.3 Hz, 3H), 7.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.17 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.96 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.72 (m, 8H), 3.50 (m, 2H), 3.40 – 3.17 (m, 4H), 2.94 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.06 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ = 974.4
UB-180812 (812)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.5H), 7.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.72 (m, 1.5H), 7.60 – 7.39 (m, 4H), 7.20 – 7.05 (m, 5H), 6.82 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.60 – 4.49 (m, 2H), 4.40 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.82 (m, 12H), 3.24 (m, 8H), 3.00 (s, 2H), 2.96 – 2.89 (m, 1H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 3H), 1.86 – 1.59 (m, 6H). LCMS $[M+H]^+$ = 959.4
UB-180813 (813)	

10 20 30 40 50

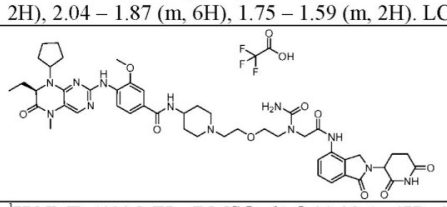
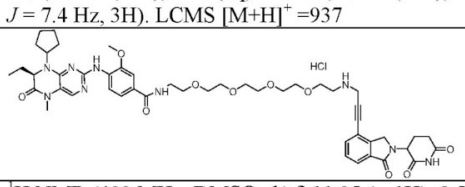
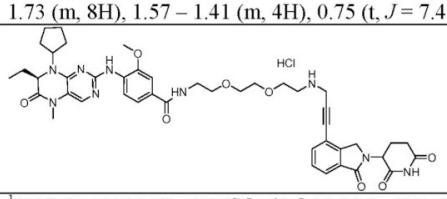
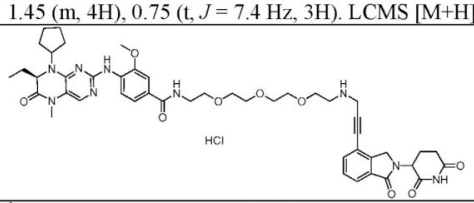
【表１３－２】

	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.67 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 4.1 Hz, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.61 – 7.39 (m, 3H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.59 – 4.26 (m, 3H), 4.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 13H), 3.29 – 3.19 (m, 5H), 3.14 (q, J = 5.7 Hz,3H), 2.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.62 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.33 (td, J = 13.3, 8.7 Hz, 1H), 2.10 – 1.76 (m, 7H), 1.60 – 1.37 (m, 4H), 1.29 (dd, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+1]^+$ =957.7
UB-180814 (814)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.01 – 7.76 (m, 3H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.41 (m, 3H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 – 4.32 (m, 3H), 4.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 11.7 Hz, 5H), 3.22 (m, 4H), 2.94 (ddd, J = 17.8, 13.4, 5.3 Hz, 1H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.28 (qd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.16 – 1.67 (m, 7H), 1.60 – 1.38 (m, 4H), 1.39 – 1.26 (m, 3H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+1]^+$ =855.6
UB-180815 (815)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.94 (d, J = 28.3 Hz, 3H), 7.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.47 (m, 3H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.52 – 4.28 (m, 3H), 4.21 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (dd, J = 5.9, 3.5 Hz, 3H), 3.61 (d, J = 11.1 Hz, 8H), 3.22 (s, 3H), 3.16 (q, J = 7.1, 6.1 Hz, 4H), 2.62 (dd, J = 20.8, 16.9 Hz, 1H), 2.38 – 2.30 (m, 1H), 2.07 – 1.71 (m, 8H), 1.67 – 1.36 (m, 4H), 1.36 – 1.26 (m, 1H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+1]^+$ =899.7
UB-180820 (820)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 9.05 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 6.8, 2.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 4.47 – 4.27 (m, 2H), 4.17 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71 (t, J = 6.4 Hz, 6H), 3.54 (d, J = 8.2 Hz, 10H), 3.22 (s, 3H), 3.15 (q, J = 5.4 Hz, 4H), 2.93 (ddd, J = 18.1, 13.5, 5.2 Hz, 1H), 2.74 – 2.56 (m, 3H), 2.33 (qd, J = 13.3, 4.7 Hz, 1H), 2.15 – 1.88 (m, 4H), 1.83 (tt, J = 14.2, 6.6 Hz, 3H), 1.48 (dtt, J = 19.3, 8.1, 4.2 Hz, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M/2+1]^+$ =457.3
UB-180821 (821)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 11.03 (s, 1H), 10.33 – 10.12 (m, 2H), 9.14 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94 – 7.67 (m, 6H), 7.58-7.45(m, 3H),7.33 (s, 1H), 7.35 – 7.12 (m, 2H), 5.16 (dd, J = 13.1, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.76 – 3.54 (m, 4H), 3.52 – 3.46 (m, 3H), 3.16 (s, 4H), 3.01 (s, 2H), 3.08 – 2.71 (m, 4H), 2.61-2.53 (m,, 2H), 2.32 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.03 -1.96 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ =1003.5
UB-180822 (822)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.03 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.42 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 7.93 – 7.81 (m, 6H), 7.61 – 7.45 (m, 3H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H),4.59 (s, 2H), 4.50 – 4.33 (m, 2H), 3.60 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.56 – 3.50 (m, 2H), 3.44 (q, J = 6.0 Hz, 3H), 3.29 – 3.20 (m, 2H), 2.93 (tt, J = 12.6, 5.6 Hz, 4H),2.62 (dd, J = 16.7, 3.7 Hz, 1H), 2.38 – 2.27 (m, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ = 957.5

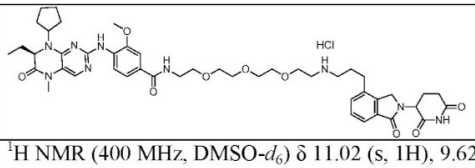
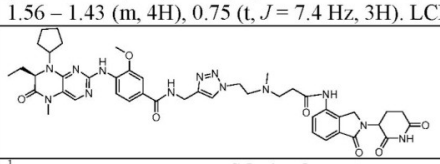
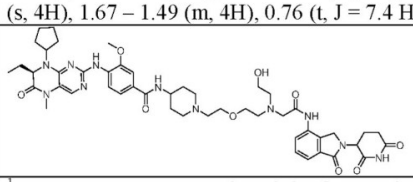
【表１３－３】

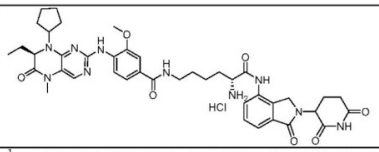
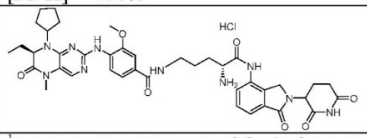
UB-180828 (828)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.69 (s, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.32 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.47 – 4.32 (m, 4H), 4.27 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 5H), 3.24 (s, 3H), 2.66 (dt, J = 7.5, 2.5 Hz, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.00 (dq, J = 13.1, 7.8, 6.2 Hz, 7H), 1.90 – 1.78 (m, 6H), 1.69 (dd, J = 14.4, 7.1 Hz, 3H), 1.53 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 0.81 (dt, J = 36.9, 7.0 Hz, 6H). LCMS $[M+H]^+$ = 992
UB-180833 (833)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 9.47 (d, J = 27.8 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 6.7 Hz, 4H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.40 – 4.31 (m, 2H), 4.17 (m, 4H), 4.05 – 3.98 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.97 – 2.88 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 2.08 – 1.91 (m, 5H), 1.88 – 1.75 (m, 5H), 1.61 – 1.42 (m, 4H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 952.8
UB-180834 (834)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.18 – 8.03 (m, 2H), 7.90 – 7.73 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 5.16 (dd, *J* = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 4.40 – 4.35 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (dt, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 3H), 3.64 – 3.52 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.14 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.93 (ddd, *J* = 18.1, 13.5, 5.2 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 15.5 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.01 (ddd, *J* = 21.6, 13.0, 6.1 Hz, 5H), 1.92 – 1.76 (m, 4H), 1.64 (s, 2H), 1.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+1]^+$ =922.8
UB-180835 (835)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 – 7.78 (m, 2H), 7.53 (m, 4H), 5.16 (m, 1H), 4.38 (m, 3H), 4.28 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.67 – 2.59 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.12 (s, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.83 (m, 5H), 1.64 (m , 2H), 1.52 (m, 2H), 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =936
UB-180836 (836)	

【表１３－４】

	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 3.7, 2.1 Hz, 1H), 7.03 (tt, J = 5.2, 2.2 Hz,3H), 6.88 (dd, J = 3.7, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 6.70 – 6.63 (m, 1H), 4.73 – 4.65 (m, 2H), 4.63 – 4.47 (m, 4H), 3.72 (d, J = 0.8 Hz, 1H),3.63 – 3.55 (m, 8H), 3.52 – 3.46 (m, 4H), 3.41 – 3.37 (m, 2H), 3.28 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.70 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 3.4 Hz, 5H), 2.31 –2.12 (m, 2H), 2.04 – 1.87 (m, 6H), 1.75 – 1.59 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 949.6
UB-180840 (840)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.90 – 7.78 (m, 2H), 7.58 – 7.46 (m, 4H), 6.03 (s, 2H), 5.16 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.46 – 4.34 (m, 3H), 4.32 – 4.19 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.07 – 3.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.60 – 3.57 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.97 – 2.88 (m, 2H), 2.63 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.33 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.02 (ddd, *J* = 18.7, 11.1, 4.6 Hz, 7H), 1.84 (dq, *J* = 10.8, 3.8 Hz, 5H), 1.62 (s, 2H), 1.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =937
UB-180844 (844)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.59 (m, 3H), 8.63 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 3H), 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.54 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 4.19 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.53 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.42 – 2.35 (m, 1H), 2.09 – 1.73 (m, 8H), 1.57 – 1.41 (m, 4H), 0.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 924
UB-180845 (845)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.37 (m, 3H), 8.59 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.85 – 7.71 (m, 3H), 7.64 – 7.49 (m, 3H), 5.18 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 4.39 (t, *J* = 15.8 Hz, 2H), 4.22 (m, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.47 – 3.43 (m, 5H), 3.23 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.07 – 1.79 (m, 8H), 1.62 – 1.45 (m, 4H), 0.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 836
UB-180846 (846)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.79 (s, 2H), 9.51 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.65 – 7.42 (m, 3H), 5.17 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 10H), 3.24 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.94 (ddd, *J* = 18.0, 13.6, 5.5 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 18.4, 14.6 Hz, 2H), 2.42 (dd, *J* = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.07 – 1.77 (m, 8H), 1.55 – 1.45 (m, 4H), 1.35 – 1.25 (m, 1H), 0.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+1]^+$ =880.7

【表１３－５】

UB-180847 (847)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.23 (s, 0H), 8.98 (s, 2H), 8.67 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.58 – 4.41 (m, 2H), 4.32 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82 – 3.64 (m, 3H), 3.65 – 3.58 (m, 3H), 3.46 – 3.37 (m, 5H), 3.22 (s, 3H), 3.11 (ddt, J = 12.3, 9.1, 4.9 Hz, 3H), 2.94 (td, J = 16.1, 14.4, 5.3 Hz, 4H), 2.73 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.63 (dd, J = 17.4, 13.8 Hz, 2H), 2.45 – 2.26 (m, 1H), 2.11 – 1.70 (m, 9H), 1.56 – 1.43 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+1]^+$ =884.7
UB-180848 (848)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 9.83 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J =13.2 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.53 – 7.38 (m, 4H), 5.21 – 4.73 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.33 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.24 (dd, J = 7.5, 3.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 4.8Hz, 3H), 2.93 – 2.67 (m, 4H), 2.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.09 – 1.84 (m, 5H), 1.78 (s, 4H), 1.67 – 1.49 (m, 4H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 876.9
UB-180849 (849)	
	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 16.4, 7.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 11.9, 7.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m,1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.28 (dd, J = 7.7, 3.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (ddd, J = 17.3, 11.7, 5.4 Hz, 2H), 3.65 (dt, J = 11.0,5.2 Hz, 5H), 3.59 (s, 3H), 3.52 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.88 (ddt, J = 16.5, 11.2, 5.2 Hz, 5H), 2.66 (dt, J = 11.7, 5.6 Hz, 2H), 2.49 (dt, J = 19.8, 6.8 Hz, 2H), 2.26 – 2.10 (m, 4H), 2.00 – 1.80 (m, 8H), 1.78 – 1.67 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 938.7

UB-180855 (855)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.45 (m, 2H), 7.90 – 7.71 (m, 3H), 7.63 – 7.46 (m, 4H), 5.16 (dd, J = 13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.64 – 4.33 (m, 3H), 4.17 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.99 – 2.83 (m, 1H), 2.62 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.32 (dt, J = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 2.08 – 1.71 (m, 11H), 1.63 – 1.38 (m, 8H), 0.76 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =795.6
UB-180856 (856)	
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.94 – 8.68 (m, 1H), 8.42 (s, 3H), 8.07 – 7.73 (m, 3H), 7.71 – 7.31 (m, 4H), 5.15 (dt, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 4.55 – 4.37 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 21.9, 12.6 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.00 – 2.84 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.28 (p, J = 10.1, 9.4 Hz, 1H), 2.16 – 1.65 (m, 12H), 1.48 (d, J = 35.1 Hz, 5H), 1.24 (s, 2H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ =781.6

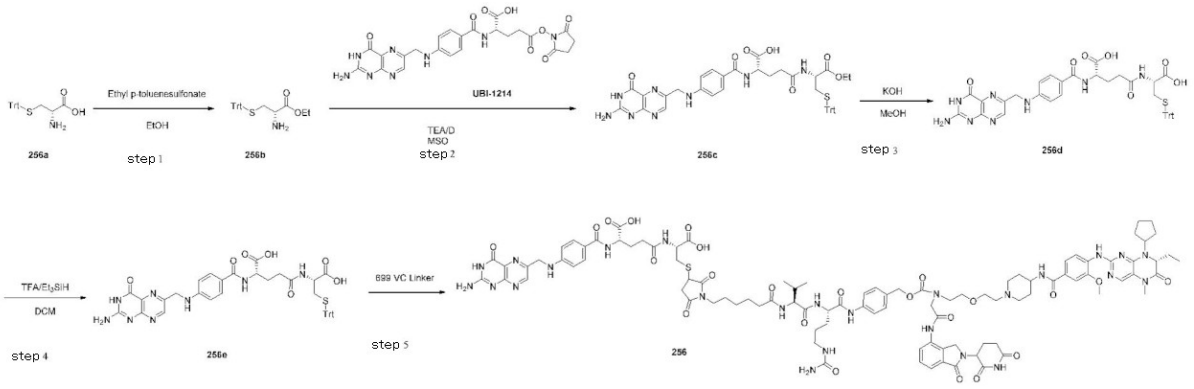
【０４４９】

実施例３．ＡＣＴＥＤ化合物の合成

実施例３．１．コネクソン含有ＴＥＤの合成

化合物２５６の合成法

【化１０７】



【０４５０】
段階１：２５６ｂ（Ｖ１３１８－０５１）
化合物１５６ａ（１９ｇ、５２ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸エチル（２１ｇ、１０５ｍｍｏｌ）をエタノール（１５０ｍＬ）に溶解した後、還流しながら１６時間反応させる。反応液を濃縮して、粗生成物を得、当該粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／３）によって分離して、黄色油状の目的生成物２５６ｂ（２３ｇ、収率１００％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝３９２．０

【０４５１】
段階２：２５６ｃ（Ｖ１３１８－０５３）
化合物２５６ｂ（２．０ｇ、３．７ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（３０ｍＬ）に溶解した後、ＵＢＩ－１２１４（１．４５ｇ、３．７ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．９ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）を加え、当該反応物を２５Ｃ条件下で１６時間反応させる。反応液をエーテル（５０ｍＬ＊３）でスラリー化した後、ろ過して、褐色固体の目的生成物１５６ｃ（２．３ｇ、収率７７％）をえる。当該固体を次の段階の反応に直接使用する。

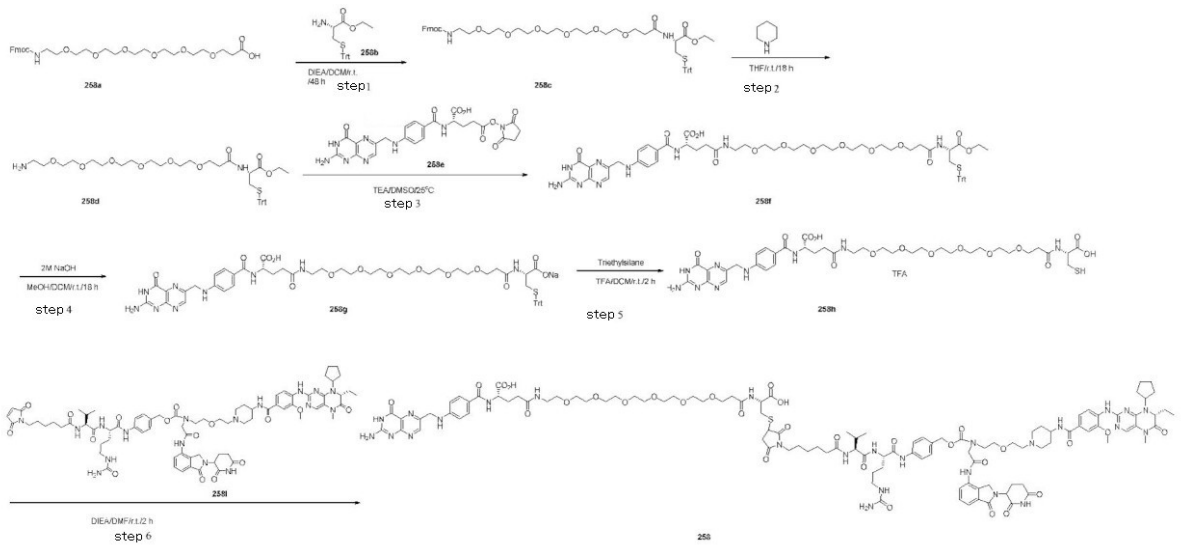
【０４５２】
段階３：２５６ｄ（Ｖ１３１８－０６２）
化合物１５６ｃ（３ｇ、３．７ｍｍｏｌ）をメタノール（３０ｍＬ）および水（５ｍＬ）に溶解した後、ＫＯＨ（８２５ｍｇ、１４．７ｍｍｏｌ）を加える。当該反応物を２５ｏＣ条件下で１８時間反応させる。当該粗生成物を逆相カラム（メタノール／水＝０％～９５％で４５分間、３％収集）によって精製して、黄色固体の目的生成物２５６ｄ（７５０ｍｇ、収率２６％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝７８７．２

【０４５３】
段階４：２５６ｅ（Ｖ１３１８－０６４）
化合物２５６ｄ（１００ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（３ｍＬ）およびジクロロメタン（３ｍＬ）に溶解した後、触媒量のＥｔ３ＳｉＨを加え、次に室温下で１時間反応させる。反応液を濃縮して、黄色固体の目的の粗生成物２５６ｅ（１００ｍｇ、収率１００％）を得る。当該固体を次の段階の反応に直接使用する。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝５４５．０

【０４５４】
段階５：２５６（Ｖ１３１８－０６５）
化合物１５６ｅ（５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）およびＤＩＥＡ（６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）に溶解した後、１６９９－Ｖｃ－ｌｉｎｋｅｒ（１０ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加え、次に室温下で１６時間反応させる。反応液をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製して、黄色固体の目的生成物２５６（７．６ｍｇ、収率４０％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ／２＋Ｈ］＋＝１０１８．８

【０４５５】
化合物２５８の合成法：

【化１０８】



【０４５６】

段階１：２５８ｃ（Ｖ１４８０－０１５）

化合物２５８ａ（２ｇ、３．４７ｍｍｏｌ）、化合物１５８ｂ（２ｇ、５．２１ｍｍｏｌ）、ＤＣＣ（１．４３ｇ、６．９４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２ｍＬ）を乾燥ジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解した後、２５℃下で４８時間反応させる。反応終了後、水（２０ｍＬ）を加え、ジクロロメタン（２０ｍＬ＊３）抽出し、有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で濃縮し、逆相カラム（ＭｅＯＨ／H_2O＝２％～９７％）によって分離して、黄色透明油状の目的生成物２５８ｃ（１．５ｇ、収率４５％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝９４９

【０４５７】

段階２：２５８ｄ（Ｖ１４８０－０１８）

化合物２５８ｃを乾燥テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）に溶解し、ピペリジン（９ｍＬ、９０ｍｍｏｌ）を加え、室温下で１８時間反応させる。反応終了後、水（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ＊３）で抽出し、有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／ＭｅＯＨ＝０％～５０％）によって分離して、黄色油状の標的化合物２５８ｄ（９００ｍｇ、収率７８％）を得る。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．３６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．２０（ｍ，１５Ｈ），４．１０（ｔｄ，Ｊ＝８．１，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．５３－３．４５（ｍ，１９Ｈ），３．４０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３５（ｔｔ，Ｊ＝７．１，２．９Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝７２７

【０４５８】

段階３：２５８ｆ（Ｖ１４８０－０２０）

化合物２５８ｅ（１．６５ｇ、３．０ｍｍｏｌ）、化合物２５８ｄ（９００ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（５００ｍｇ）を乾燥ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）に溶解した後、２５℃下で２４時間反応させる。エーテル（５０ｍＬ＊３）を加えて３分間攪拌する。エーテル層を除去し、アセトニトリル（１００ｍＬ）遠心分離する。固体を収集して、赤色透明油状の目的生成物２５８ｆ（２ｇ）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１１５０。

【０４５９】

段階４：２５８ｇ（Ｖ１４８０－０２２）

化合物１５８ｆ（５００ｍｇ、０．４３ｕｍｏｌ）をジクロロメタン（２０ｍＬ）および

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に溶解し、２ＭのＮａＯＨ（１ｍＬ）を加える。室温下で１８時間反応させる。反応液を減圧下で濃縮し、逆相カラム（ＭｅＯＨ／Ｈ２Ｏ＝２％～３０％）によって分離して、黄色個体の目的生成物２５８ｇ（３０ｍｇ、純度７０％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１１２２

【０４６０】

段階５：２５８ｈ（Ｖ１４８０－０２７）

化合物２５８ｇ（４０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）を乾燥ジクロロメタン（４ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）およびトリエチルシラン（３ｄｒｏｐｓ）を加える。室温下で２時間反応させる。減圧下で濃縮し、エーテル（１０ｍＬ）を加えて攪拌し、固体を生成し、固体をろ過して、黄色目的の生成物２５８ｈ（４５ｍｇ、純度７０％）を得る。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．６５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２３－８．１５（ｍ，２Ｈ），７．８８（ｑ，Ｊ＝７．６，６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．６１（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４９（ｓ，２Ｈ），４．４４－４．２３（ｍ，４Ｈ），３．６０（ｔｄ，Ｊ＝６．５，１．６Ｈｚ，３Ｈ），３．５２－３．４３（ｍ，１９Ｈ），３．４１－３．２８（ｍ，３Ｈ），３．１８（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８９－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．３５（ｍ，３Ｈ），２．２６－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．８０（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝８８０。

【０４６１】

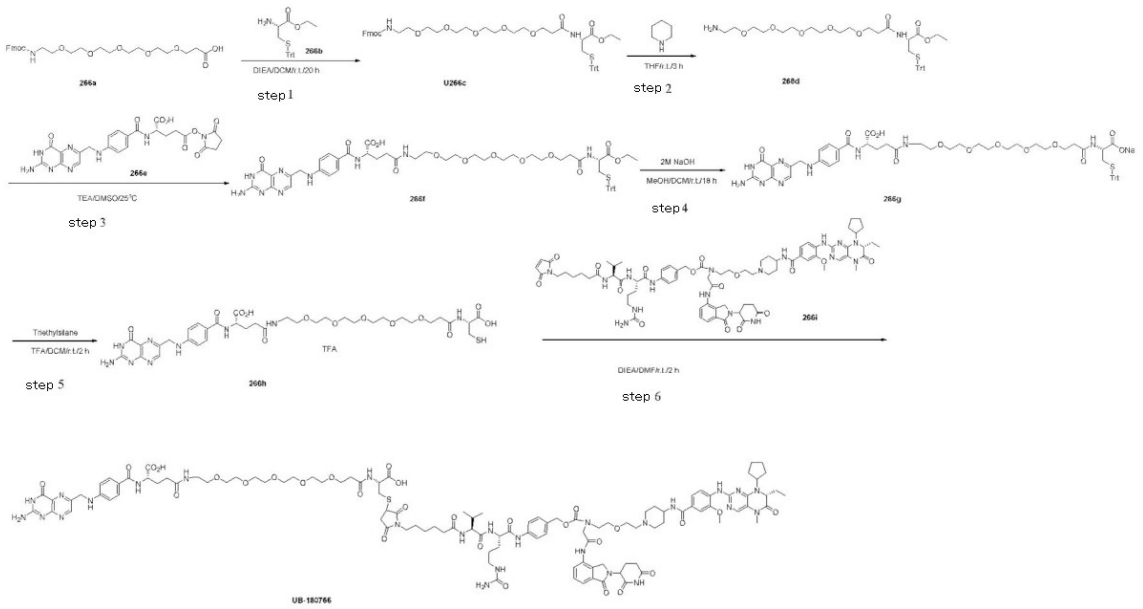
段階６：２５８（Ｖ１４８０－０２９）

化合物２５８ｈ（７ｍｇ、８＊１０－３ｍｍｏｌ）、化合物２５８ｉ（１２ｍｇ、８＊１０－３ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（５ｍｇ）を乾燥ＤＭＦ（０。７ｍＬ）に溶解し、室温下で２時間反応させる。反応液ろ過し、分取Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによって、黄色個体の目的生成物２５８（１０．４ｍｇ、収率５５％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ／２＋Ｈ］＋＝１１８６

【０４６２】

化合物２６６の合成法：

【化１０９】



【０４６３】

段階１：２６６ｃ（Ｖ１４８０－０２３）

化合物２６６ａ（１．５ｇ、２．８２ｍｍｏｌ）、化合物２６６ｂ（１．６５ｇ、４．２３ｍｍｏｌ）、（１．１６ｇ、５．６４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１．５ｍＬ）を乾燥ジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解した後、２５℃下で４８時間反応させる。反応終了後

、水（２０ｍＬ）を加え、ジクロロメタン（２０ｍＬ＊３）で抽出し、有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で濃縮し、逆相カラム（ＭｅＯＨ／H_2O＝２％～９７％）によって分離して、黄色透明油状の目的生成物２６６ｃ（９００ｍｇ、収率３５％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝９０５

【０４６４】

段階２：２６６ｄ（Ｖ１４８０－０２６）

化合物２６６ｃ（９００ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を乾燥テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）に溶解し、ピペリジン（５ｍＬ、６８．８ｍｍｏｌ）を加え、室温下で３時間反応させる。反応終了後、水（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ＊３）で抽出し、有機相を合併した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で濃縮し、逆相カラム（ＭｅＯＨ／H_2O＝２％～８０％）によって分離して、黄色油状の標的化合物２６６ｄ（４６０ｍｇ、収率６７％）を得る。

ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝６８３。

【０４６５】

段階３：２６６ｆ（Ｖ１４８０－０２８）

化合物２６６ｅ（７２５ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）、化合物２６６ｄ（４６０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２７０ｍｇ）を乾燥ＤＭＳＯ（４ｍＬ）に溶解した後、２５℃下で１８時間反応させる。エーテル（５０ｍＬ＊３）を加えて３分間攪拌し、エーテル層を除去し、アセトニトリル（１００ｍＬ）で遠心分離し、固体を収集して、赤色透明油状の目的生成物２６６ｆ（１ｇ）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１１０７

【０４６６】

段階４：２６６ｇ（Ｖ１４８０－０３０）

化合物２６６ｆ（１ｇ、０．９ｕｍｏｌ）をジクロロメタン（１０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（２０ｍＬ）に溶解し、２ＭのＮａＯＨ（２ｍＬ）を加える。室温下で３時間反応させる。反応液を減圧下で濃縮し、逆相カラム（ＭｅＯＨ／H_2O＝２％～３０％）によって分離して、黄色個体の目的生成物２６６ｇ（１７０ｍｇ、収率１７％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１０７８

【０４６７】

段階５：２６６ｈ（Ｖ１４８０－０３１）

化合物２６６ｇ（４０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）を乾燥ジクロロメタン（４ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）およびトリエチルシラン（ｔｒｉｅｔｈｙｌｓｉｌａｎｅ）（３ｄｒｏｐｓ）を加える。室温下で２時間反応させる。減圧下で濃縮し、エーテル（１０ｍＬ）を加えて攪拌し、固体を生成し、固体をろ過して、黄色の目的生成物２６６ｈ（２５ｍｇ、収率８０％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝８３６

【０４６８】

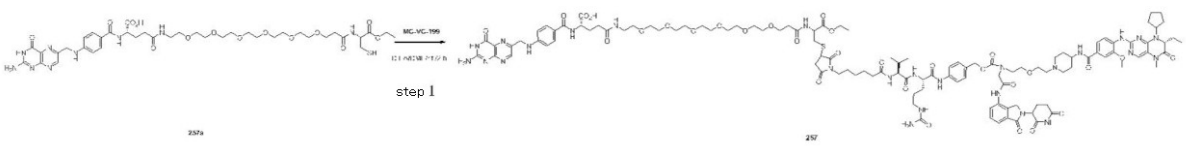
段階６：２６６（Ｖ１４８０－０３２）

化合物２６６ｈ（１０ｍｇ、１２＊１０－３ｍｍｏｌ）、化合物２６６ｉ（１２ｍｇ、８＊１０－３ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（５ｍｇ）を乾燥ＤＭＦ（０．７ｍＬ）に溶解し、室温下で２時間反応させる。反応液をろ過した後、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製して、黄色個体の目的生成物２６６（６．２ｍｇ、収率３３％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ／２＋Ｈ］＋＝１１６５

【０４６９】

化合物１５７の合成法

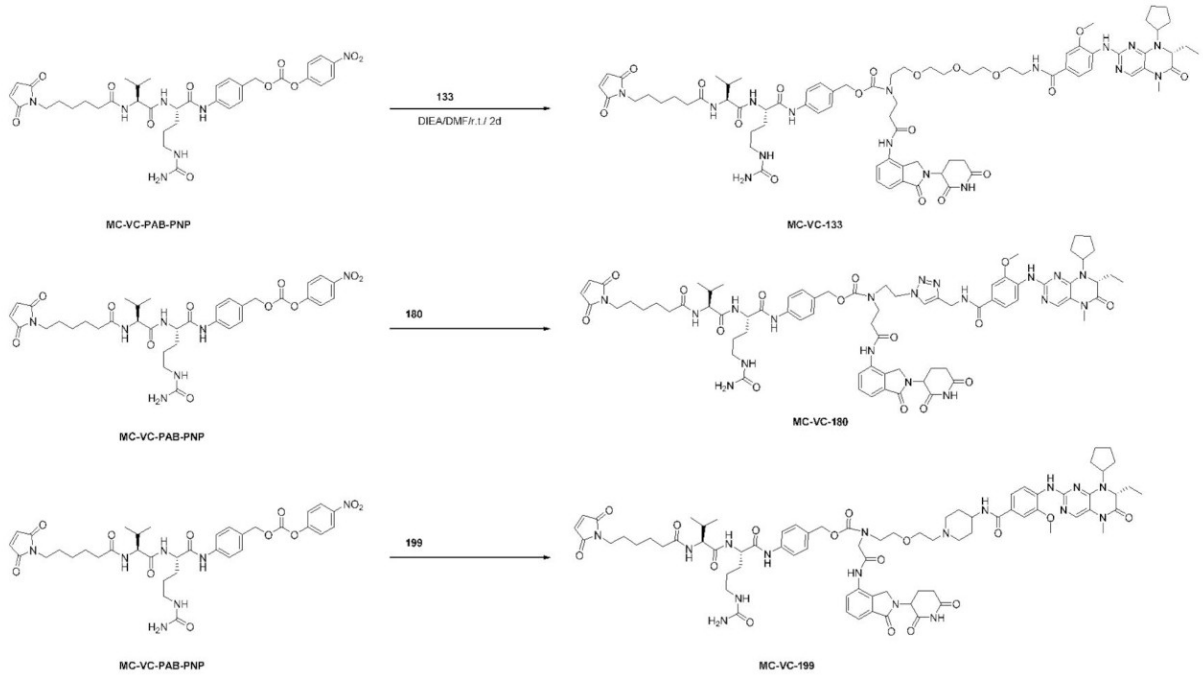
【化１１０】



【０４７０】

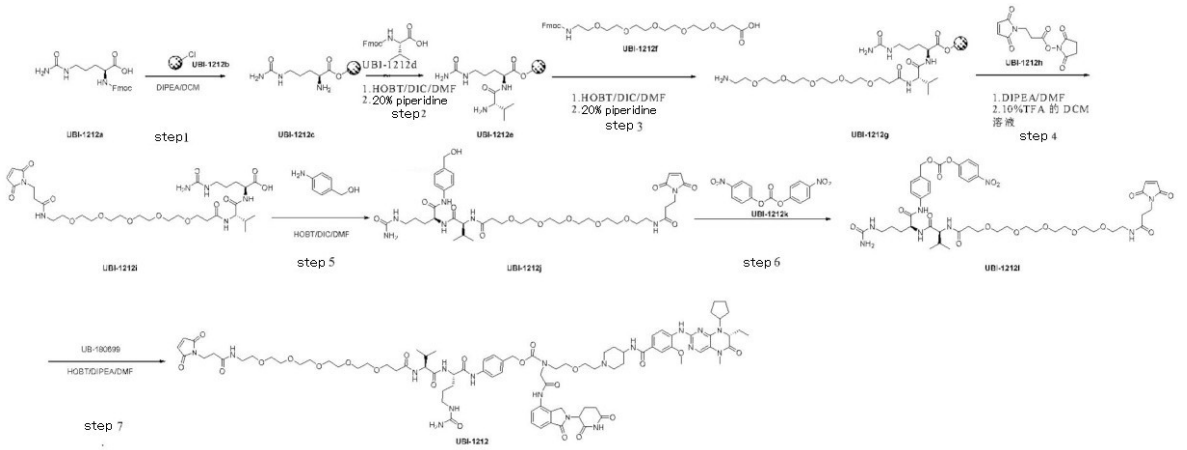
段階１：２５７（Ｖ１１６２－１１１）
化合物２５７ａ（５ｍｇ、８＊１０－３ｍｍｏｌ）、（１２ｍｇ、８＊１０－３ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（５ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．７ｍＬ）溶液を室温下で２時間反応させる。反応液をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣによって分離および精製して、黄色固体の標的化合物（４．０ｍｇ、収率３０．７％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ／２＋Ｈ］＋＝１２００．５

【０４７１】
化合物ＭＣ－ＶＣ－１３３／１８０／１９９の合成法：
【化１１１】



化合物１３３／１８０／１９９（４０ｍｇ、１ｅｑ．）、ＭＣ－ＶＣ－ＰＡＢ－ＰＮＰ（１ｅｑ．）およびＨＯＢＴ（２ｅｑ．）をＤＭＦ（０．８ｍＬ）およびＤＩＥＡ（２ｅｑ．）に溶解し、窒素ガス保護下で、室温下で４８時間反応させる。反応液を逆相分取クロマトグラフィーによって直接分離して、標的化合物ＭＣ－Ｖｃ－１３３／１８０／１９９を得る。

【０４７２】
化合物ＵＢＩ－１２１２の合成法
【化１１２】



【０４７３】

段階１：ＵＢＩ－１２１２ｃ（Ｖ１１６２－１２０）
ＭＣ－Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ＯＨＣＩ－ＴｒｔＣＩ－ｒｅｓｉｎ（ＵＢＩ－１２１２ｂ）をフィルターに入れ、１０ｍＬのジクロロメタンを加え、１時間攪拌した後、ろ過する。次にＦｍｏｃ－Ｃｉｔ－ＯＨ（ＵＢＩ－１２１２ａ）（６００ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．６６ｍｌ）のジクロロメタン溶液を加える。室温かで１時間反応させる。反応液にメタノールを加え、１５分間攪拌した後、ろ過して、得られた固体を、ジクロロメタン（５ｘ５０ｍＬｘ０．５分間）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｘ５０ｍＬｘ０．５分間）、ピペリジン：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１：４、１ｘ１分間、２ｘ１０分間）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｘ５０ｍＬｘ０．５分間）およびジクロロメタン（５ｘ５０ｍＬｘ０．５分間）の溶媒で洗浄して、標的化合物樹脂（ＵＢＩ－１２１２ｃ）を得る。

【０４７４】

段階２：ＵＢＩ－１２１２ｅ（Ｖ１１６２－１２１）
化合物ＵＢＩ－１２１２ｃをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｘ５０ｍＬｘ０．５分間）で洗浄した後、Ｆｍｏｃ－Ｖａｌ－ＯＨ（ＵＢＩ－１２１２ｄ）（９５０ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（５６７ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）溶液を加える。１０分間攪拌し、ＤＩＣ（５３８ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）を加えた後、室温下で１．５時間反応させる。反応液をろ過して、得られた固体を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｘ５０ｍＬｘ０．５分間）、ピペリジン：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１：４，１ｘ１分間、２ｘ１０分間）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｘ５０ｍＬｘ０．５分間）の溶媒で洗浄して、標的化合物樹脂（ＵＢＩ－１２１２ｅ）を得る。

【０４７５】

段階３：ＵＢＩ－１２１２ｇ（Ｖ１１６２－１２２）
化合物ＵＢＩ－１２１２ｅをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｘ５０ｍＬｘ０．５分間）で洗浄した後、ＵＢＩ－１２１２ｆ（７４０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（５６７ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）溶液を加え、１０分間攪拌した後、ＤＩＣ（５３８ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）を加え、室温下で１．５時間反応させる。反応液をろ過して、得られた固体を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｘ５０ｍＬｘ０．５分間）、ピペリジン：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１：４，１ｘ１分間、２ｘ１０分間）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｘ５０ｍＬｘ０．５分間）の溶媒で洗浄して、標的化合物樹脂（ＵＢＩ－１２１２ｇ）を得る。

【０４７６】

段階４：ＵＢＩ－１２１２ｉ（Ｖ１１６２－１２３）
化合物ＵＢＩ－１２１２ｇをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｘ５０ｍＬｘ０．５分間）で洗浄した後、ＵＢＩ－１２１２ｈ（７４０ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．６６ｍＬ）溶液を加え、室温下で１時間反応させる。反応液をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｘ５０ｍＬｘ０．５分間）で洗浄した後、ジクロロメタン（１０ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）を加え、室温下で２時間反応させる。反応液をろ過し、ろ液を濃縮して、油状物の粗生成物を得る。次に逆相カラム（ＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$＝５％～９５％、４５％収集、ＵＶ２１０によって検出）によって分離および精製して、油状物の目的化合物ＵＢＩ－１２１２ｉ（６００ｍｇ）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ８．１９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．１１（ｍ，２Ｈ），７．００（ｓ，２Ｈ），５．９５（ｓ，１Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝９．０，６．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｍ，８Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，４Ｈ），３．４９（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，８Ｈ），３．３６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．１５（ｑ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９５（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３７－２．１９（ｍ，４Ｈ），２．０１－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），

１．６０－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．３０（ｍ，２Ｈ），０．８４（ｄｄ，Ｊ＝１５．４，６．８Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋＝７１７．５

【０４７７】

段階５：ＵＢＩ－１２１２ｊ（Ｖ１１６２－１２９）

化合物ＵＢＩ－１２１２ｉ（４４２ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）および４－アミノベンジルアルコール（１５２ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）溶液にＨＯＢＴ（１６６ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）およびＤＩＣ（１９４ｕｌ、１．２ｍｍｏｌ）を加える。室温下で２時間反応させる。反応液を逆相カラム（ＭｅＯＨ／Ｈ２Ｏ＝５％～９５％、４０％収集）によって精製および分離して、ＵＢＩ－１２１２ｊ（１４０ｍｇ、収率２８％）を得る。ＬＣ－ＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋＝８２２．４

【０４７８】

段階６：ＵＢＩ－１２１２ｌ（Ｖ１１６２－１３４）

化合物ＵＢＩ－１２１２ｊ（３８０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１２１２ｋ（２８１ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）をＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）の溶液に加え、室温下で１８時間反応させる。反応液を逆相カラム（アセトニトリル／水＝５％～５０％、４０％収集）によって精製および分離して、淡黄色固体ＵＢＩ－１２１２ｌ（１３０ｍｇ、収率２８．５％）を得る。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．０６（ｓ，１Ｈ），８．３８－８．２３（ｍ，２Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．００（ｓ，２Ｈ），６．１５－５．９６（ｍ，１Ｈ），５．２５（ｓ，２Ｈ），４．９８（ｓ，４Ｈ），４．４３－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｄｄ，Ｊ＝８．６，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６４－３．５６（ｍ，４Ｈ），３．５２－３．４５（ｍ，１６Ｈ），３．３６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．１５（ｑ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０６－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｄｄ，Ｊ＝７．９，６．７Ｈｚ，２Ｈ），１．９７（ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），１．７８－１．３２（ｍ，４Ｈ），０．８５（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，６．７Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋＝９８７．４

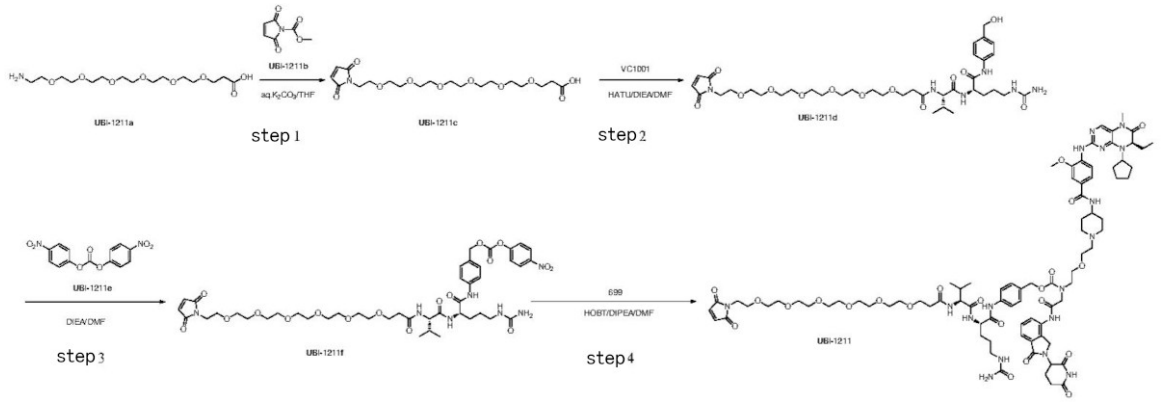
【０４７９】

段階７：ＵＢＩ－１２１２（Ｖ１１６２－１３６）

化合物ＵＢＩ－１２１２ｌ（４０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、化合物１９９（３７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）およびＨＯＢＴ（５．４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をＤＩＥＡ（１５ｕｌ、０．０８ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５００ｕＬ）の溶液に加え、室温下で３６時間反応させる。反応液をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製して、白色固体の標的化合物ＵＢＩ－１２１２（４５ｍｇ、収率６５．２％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．０２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），１０．０４－９．８７（ｍ，２Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．９９（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），８．０３－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．５０（ｍ，６Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，２Ｈ），６．００（ｓ，２Ｈ），５．１４（ｔｄ，Ｊ＝１２．６，５．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－４．１２（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．８６（ｍ，１２Ｈ），３．８０－３．６８（ｍ，１０Ｈ），３．６４－３．５２（ｍ，１２Ｈ），３．３８－３．３３（ｍ，１２Ｈ），３．２６－３．１９（ｍ，３Ｈ），３．１４（ｑ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，５Ｈ），２．３７－２．３０（ｍ，４Ｈ），２．０９－１．７４（ｍ，４Ｈ），１．６２－１．４０（ｍ，９Ｈ），０．８８－０．７９（ｍ，９Ｈ），０．７６（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：Ｍ＋Ｈ＝１７４２．９

【０４８０】

化合物ＵＢＩ－１２１１の合成法
【化１１３】



【０４８１】
段階１：ＵＢＩ－１２１１ｃ（Ｖ１３１８－１１１）
化合物ＵＢＩ－１２１１ａ（２ｇ、５．７ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解した後、ＵＢＩ－１２１１ｂ（１．１ｇ、６．８ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）を加える。当該反応物を室温下で１時間反応させる。反応液からテトラヒドロフランを除去した後、逆相カラム（メタノール／水＝０％～２５％で４５分間、０％収集）によって精製して、白色固体の粗生成物を得る。当該粗生成物を３ＮのＨＣｌによって酸性化した後、逆相カラム（メタノール／水＝０％～８０％で４５分間、２５％収集）によって精製して、黄色油状の目的生成物ＵＢＩ－１２１１ｃ（１ｇ、収率４１％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝４３４．３
【０４８２】
段階２：ＵＢＩ－１２１１ｄ（Ｖ１３１８－１１２）
化合物ＵＢＩ－１２１１ｃ（２００ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）に溶解した後、ＨＡＴＵ（１９１ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１６３ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）を加える。室温下で２０分間反応させた後、ＶＣ１００１（ＵＢＩ－１２０７）（１５９ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を加え、次に室温下で１６時間反応させる。反応液を濃縮した後、逆相カラム（メタノール／水＝０％～９５％で４５分間、５０％収集）によって精製して、２００ｍｇの無色油状の粗生成物を得る。当該粗生成物をＰｒｅｐ－ＴＬＣ（メタノール／ジクロロメタン＝１／１０）によって、無色油状の目的生成物ＵＢＩ－１２１１ｄ（１００ｍｇ、収率２７％）を得る。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｃｈｌｏｒｏｆｏｒｍ－ｄ）δ７．５９－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．７１（ｓ，２Ｈ），４．５７（ｓ，２Ｈ），４．２３（ｓ，１Ｈ），３．９１－３．３７（ｍ，２６Ｈ），３．１９－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．６８（ｍ，１２Ｈ），１．４９－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．１２－０．７０（ｍ，６Ｈ）．
【０４８３】
段階３：ＵＢＩ－１２１１ｆ（Ｖ１３１８－１１４）
化合物ＵＢＩ－１２１１ｄ（１００ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）およびＵＢＩ－１２１１ｅ（７６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）をＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）に溶解した後、室温下で１８時間反応させる。当該反応物を逆相カラム（ｃｏｌｕｍｎ）（アセトニトリル／水＝５％～５０％で４０分間、４０％収集）によって精製する。凍結乾燥して、淡黄色固体の目的生成物ＵＢＩ－１２１１ｆ（２７ｍｇ、収率２２％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝９６０．３
【０４８４】
段階４：ＵＢＩ－１２１１（Ｖ１３１８－１１５）
化合物ＵＢＩ－１２１１ｆ（２７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、１９９（２６ｍｇ、０．０

３ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（４ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．３ｍＬ）に溶解した後、室温下で３６時間反応させる。反応液をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製して、白色固体の目的生成物ＵＢＩ－１２１１（１０ｍｇ、収率２１％）を得る。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝１７１５．６．

【０４８５】

実施例３．２．ＡＣＴＥＤ化合物の合成

実施例３．２．１

化合物ＴＥＣＰ（トリス（２－クロロエチル）ホスフェート）（６７ｕｌ、５ｍｍｏｌ／Ｌ　ｉｎ　ＰＢＳ緩衝液、ＰＨ＝７．４）を０℃下で抗ＣＤ３３抗体（２．５ｍｇ、５ｍｇ／ｍＬ）のＰＢＳ緩衝液に加え、均等に混合した後、３７℃下で２時間インキュベートする。反応液を５回限外濾過し（５００ｒｐｍ、５分間）、ＰＢＳ緩衝液で置換する。次に、反応液を４℃に冷却した後、リンカー含有ＴＥＤ（５３ｕｌ、５ｍｍｏｌ／Ｌ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液）を加え、４℃下で１時間反応させる。Ｌ－システイン１０分間攪拌する。５回限外濾過（１４ｋｒｐｍ、５分間）した後、濃縮して、透明なＡＣＴＥＤ溶液を得る。

【０４８６】

分析条件：

ＨＩＣカラムの溶出方法：

【表１４】

時間(分間)	%B
0.0	0
12.0	100
12.1	0
18.0	0

【０４８７】

移動相Ａ：１．５Ｍ（ＮＨ４）$_2$ＳＯ$_4$緩衝液：ＰＨ＝６．９～７．１。

１９８．２１ｇ（ＮＨ４）$_2$ＳＯ$_4$を８００ｍＬの水に溶解し、１Ｌに希釈する。Ｎａ$_2$ＨＰＯ$_4$（２５ｍＭ）でＰＨ＝７に調節する。

移動相Ｂ：０．０２５ＭのＫ２ＨＰＯ$_4$および０．０２５ＭのＫＨ$_2$ＰＯ$_4$の緩衝液：ＰＨ＝６．９～７．１。

ａ：Ｓ１：０．０２５ＭのＫ２ＨＰＯ$_4$：４．３５ｇのＫ２ＨＰＯ$_4$を８００ｍＬの水に溶解し、１Ｌに希釈する。

ｂ：Ｓ２：０．０２５ＭのＫＨ$_2$ＰＯ$_4$：３．４ｇのＫ２ＨＰＯ$_4$を８００ｍＬの水に溶解し、１Ｌに希釈する。

ｃ：Ｓ１（６１０ｍｌ）を取り、Ｓ２（３９０ｍＬ）と混合した後、０．０２５ＭのＫ２ＨＰＯ$_4$緩衝液を加え、ＰＨ＝６．９～７．１に調節する。

ｄ：ｃ７５％＋イソプロパノール（２５％）を取り、移動相Ｂを調製する。

注：すべての移動相は、メンブレンフィルターでろ過する必要がある。

【０４８８】

ＡＣＴＥＤ化合物の実例：

【表１５】

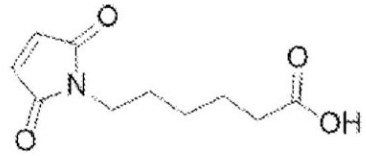
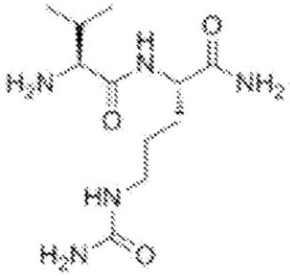
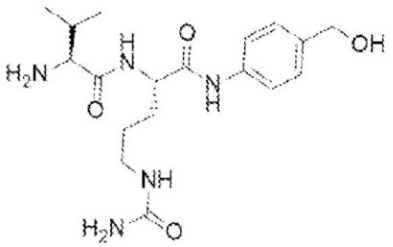
表C： ACTED化合物

例	構造	薬物抗体比(Drug Antibody Ratio、DAR)
AC-721(UB-180721)	Anti-CD33-Ab-MC-VC-633	2.0
AC-252(UB-180752)	Anti-CD33-Ab-MC-VC-680	4.0
AC-222(UB-180722)	Anti-CD33-Ab-MC-VC-680	2.0
AC-253(UB-180753)	Anti-CD33-Ab-MC-VC-699	3.6
AC-305(UB-180805)	Anti-CD33-Ab-PEG5-VC-699	2.3
AC-306 (UB-180806)	Anti-CD33-Ab-PEG5-VC-699	3.6
AC-825(UB-180825)	Anti-CD33-Ab-PEG6-VC-699	6.5

【０４８９】

ＭＣおよびＶＣは、アミノ酸の略語であり、その構造は、次のとおりであり、

【表１６】

MC	VC (Val-Cit)	VC-PAB (Val-Cit-PAB)
		

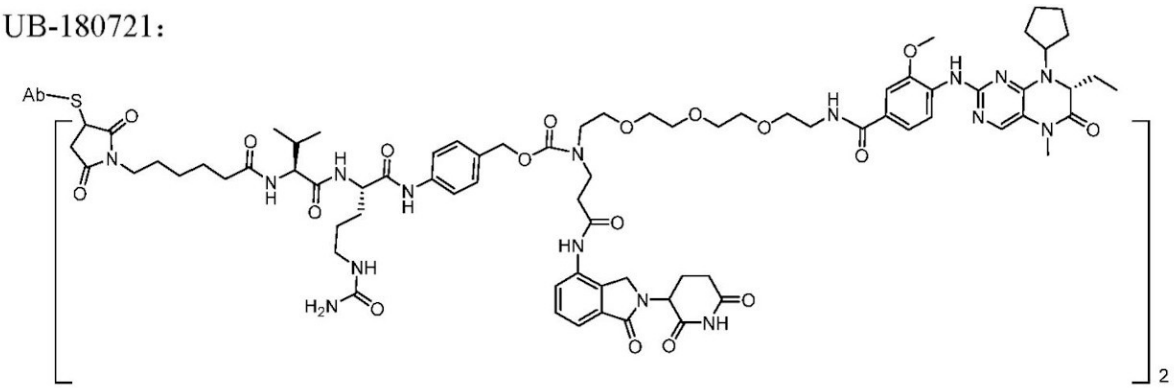
ＰＥＧ５およびＰＥＧ６とは、（－ＣＨ２－ＣＨ２－Ｏ－）５および（－ＣＨ２－ＣＨ２－Ｏ－）６を指し、

抗－ＣＤ３３－Ａｂとは、抗ＣＤ３３抗体を指す。

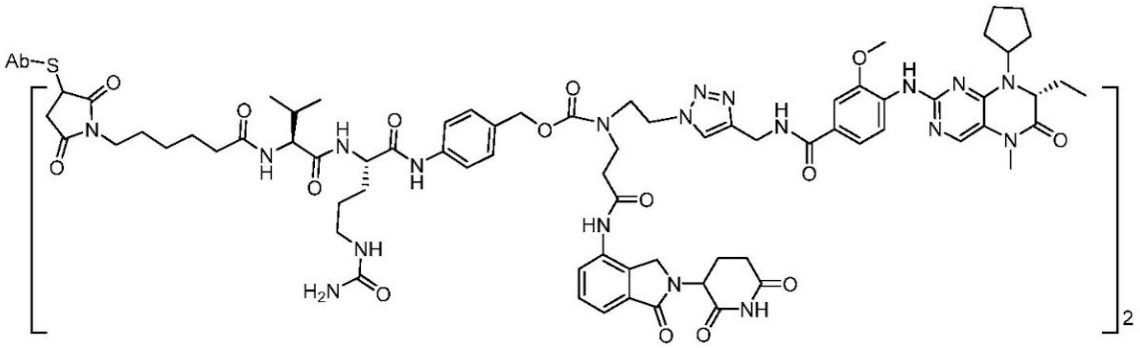
【０４９０】

【化１１４】

UB-180721：

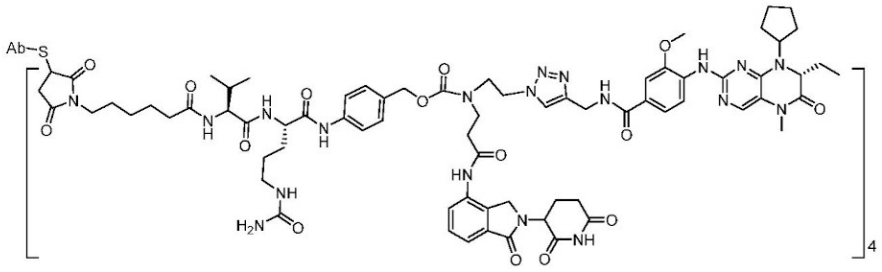


UB-180722：

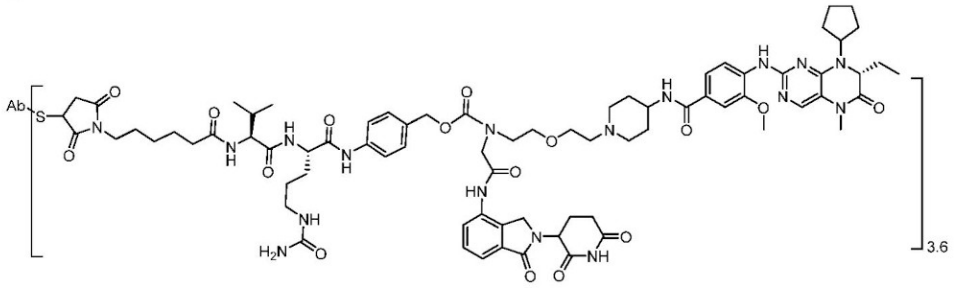


UB-180752：

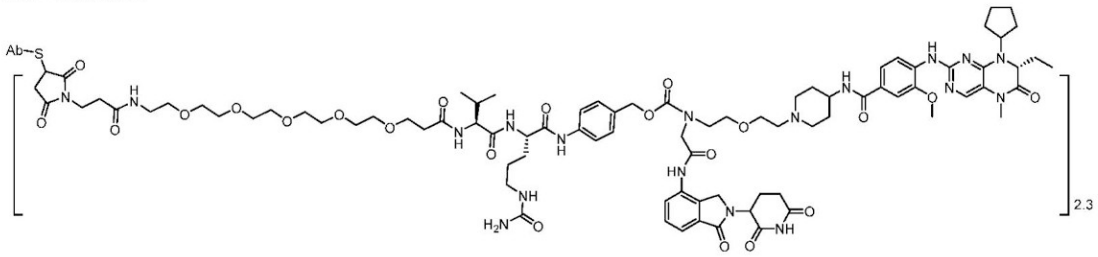
【化１１５】



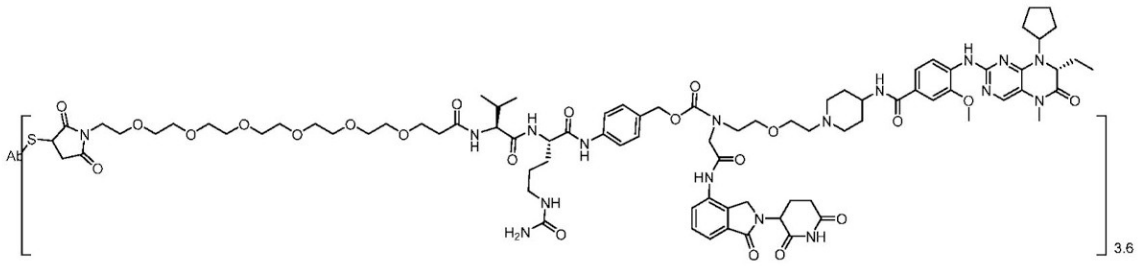
UB-180753：



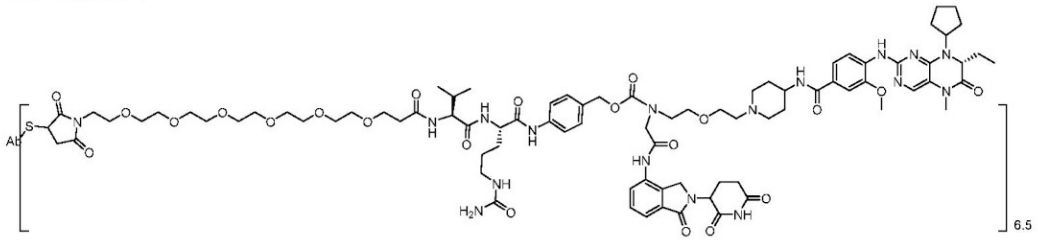
UB-180805：



UB-180806：



UB-180825：



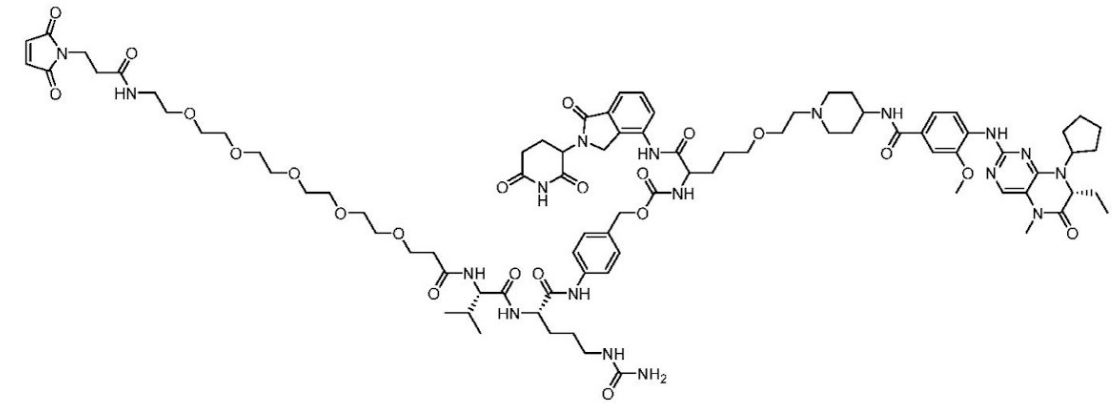
各式において、Ａｂは、抗体を表す。

【０４９１】

類似的には、ＡＣ－００１～ＡＣ－００６をリンカー含有ＴＥＤとして使用し、薬物抗体比が２～５の範囲の一連のＡＣＴＥＤ化合物を合成する。

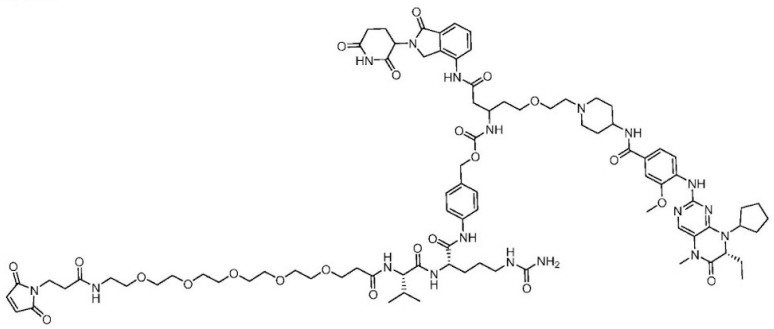
【化１１６】

AC-001

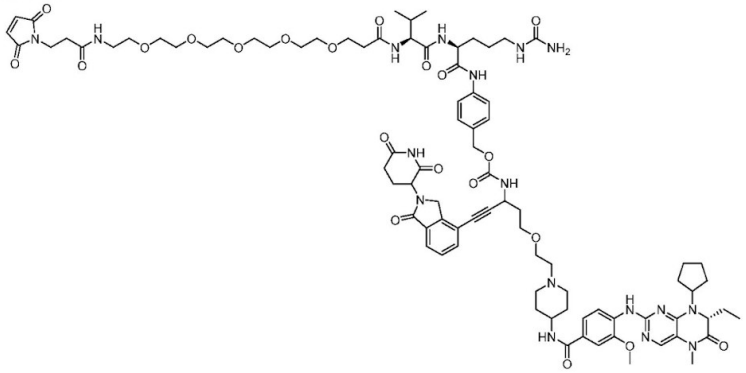


【化１１７】

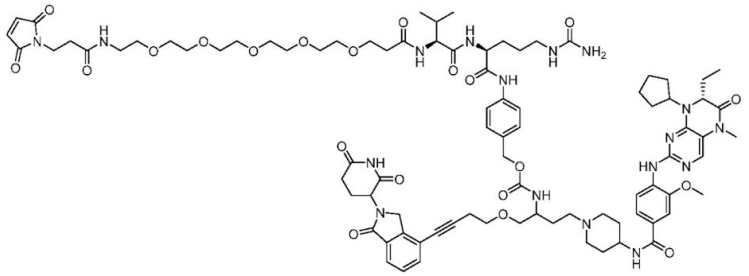
AC-002



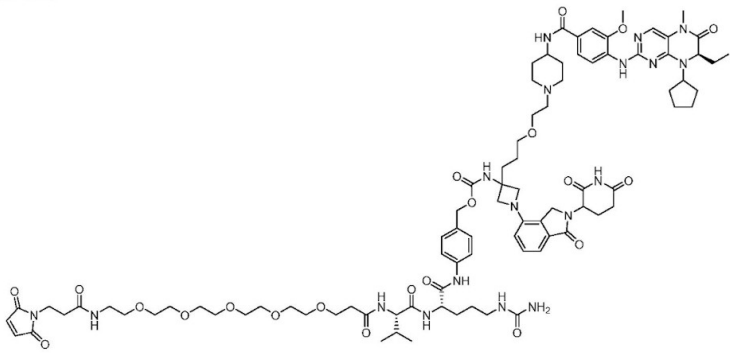
AC-003



AC-004

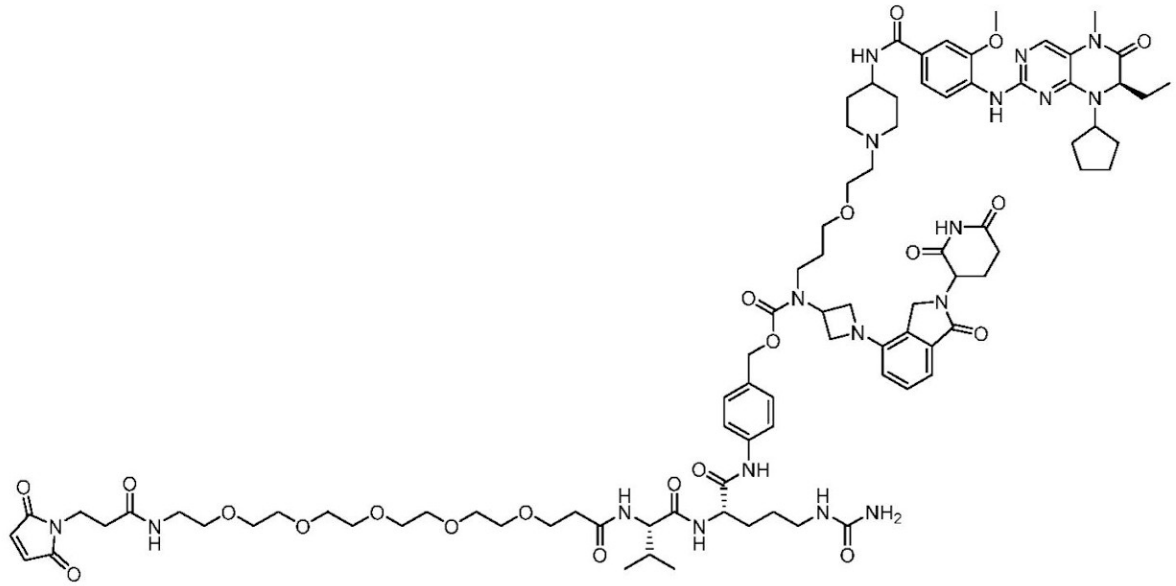


AC-005



AC-006

【化１１８】

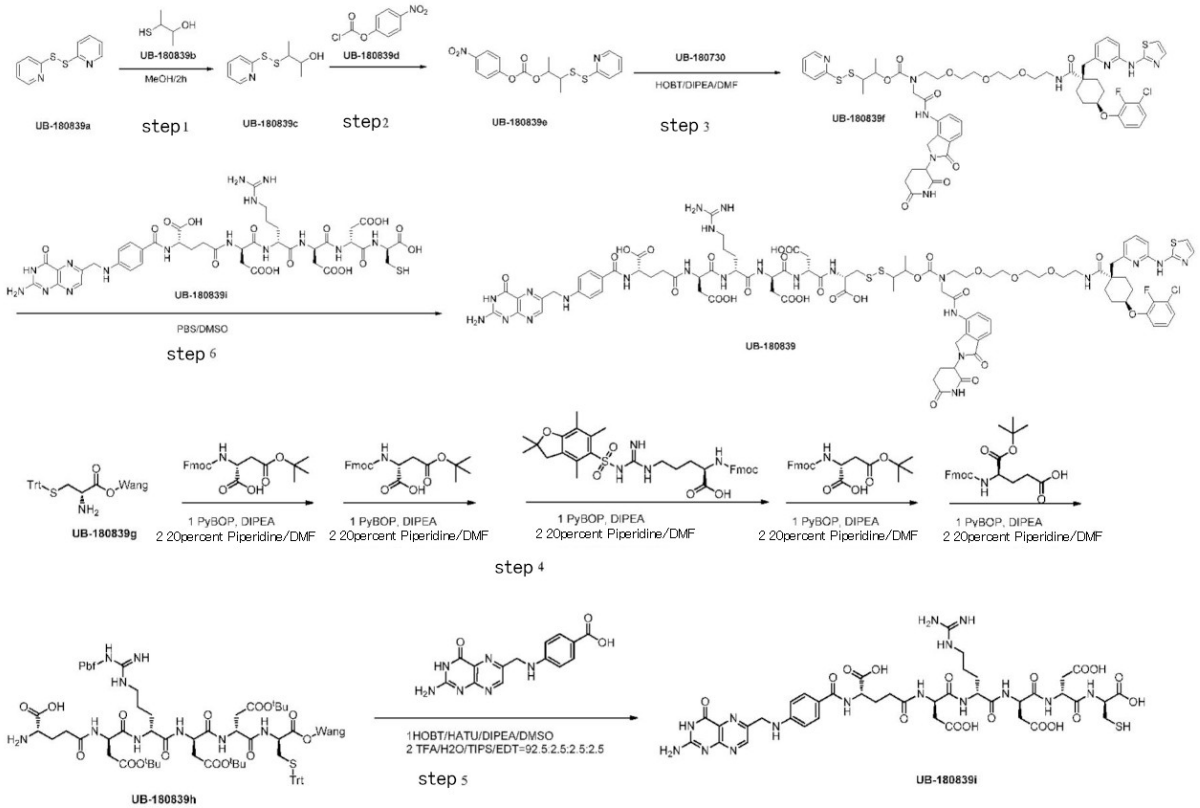


【０４９２】

実施例４：ＴＥＤにカップリングした葉酸の調製

化合物ＵＢ－１８０８３９（ＦＲ－ペプチド（Peptide）－リンカー（Linker）Ｓ－Ｓ－７３０）の合成法

【化１１９】



【０４９３】

段階１：ＵＢ－１８０８３９ｃ

化合物ＵＢ－１８０８３９ａ（５００ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）をメタノール（１０ｍＬ）に溶解した後、ＵＢ－１８０８３９ｂ（８０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を加え、当該反応

物を窒素ガス保護下で室温下で一晩反応させる。反応液を濃縮して、粗生成物を得、当該粗生成物をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ジクロロメタン＝１／１０）によって分離して、無色油状の粗生成物ＵＢ－１８０８３９ｃ（３００ｍｇ、収率６１％）を得る。

【０４９４】

段階２：ＵＢ－１８０８３９ｅ

化合物ＵＢ－１８０８３９ｃ（３００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解した後、ＵＢ－１８０８３９ｄ（３０９ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２８２ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）を加える。当該反応物を窒素ガス保護下で室温下で一晩反応させる。反応液を濃縮した後、逆相カラム（メタノール／水＝５％－９５％、７０％収集）によって精製して、黄色油状の目的生成物ＵＢ－１８０８３９ｅ（８０ｍｇ、収率１５％）を得る。

【０４９５】

段階３：ＵＢ－１８０８３９ｆ

化合物ＵＢ－１８０８３９ｅ（２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ＵＢ－１８０７３０（４９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）に溶解し、当該反応を室温下３６時間反応させる。反応液を調製して、白色固体の生成物ＵＢ－１８０８３９ｆ（１０ｍｇ、収率１６％）を得る。

【０４９６】

段階４：ＵＢ－１８０８３９ｈ

化合物ＵＢ－１８０８３９ｇの樹脂をろ過装置付き反応器に入れ、５０ｍＬのジクロロメタンを加え、シェーカー上で１時間反応させる。ろ過して、樹脂を得、ピペリジン／ＤＭＦ（１：４）の溶液に加え、１５分間反応させ、次に無水ＤＭＦ（５ｘ３０ｍＬｘ０．５分間）で洗浄して、樹脂を得る。

Ｎ－フルオレニルメトキシカルボニル－Ｄ－アスパラギン酸－４－ブチルエステル（３．８ｇ、９．２ｍｍｏｌ）、ＰｙＢＯＰ（７．２ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．４ｍＬ，６．９ｍＬ）をＤＭＦに溶解し、次に樹脂を加える。混合物をシェーカー上で２時間反応させる。次にＤＭＦ（５ｘ３０ｍＬｘ０．５分間）で洗浄し、得られた樹脂をピペリジン／ＤＭＦ（１：４）の溶液に加え、１５分間反応させる。次に無水ＤＭＦ（５ｘ３０ｍＬｘ０．５分間）で洗浄して、樹脂を得る。

Ｎ－フルオレニルメトキシカルボニル－Ｄ－アスパラギン酸－４－ブチルエステル（３．８ｇ、９．２ｍｍｏｌ）、ＰｙＢＯＰ（７．２ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．４ｍＬ，６．９ｍＬ）をＤＭＦに溶解し、次に樹脂を加える。混合物をシェーカー上で２時間反応させる。次にＤＭＦ（５ｘ３０ｍＬｘ０．５分間）で洗浄し、得られた樹脂をピペリジン／ＤＭＦ（１：４）の溶液に加え、１５分間反応させる。次に無水ＤＭＦ（５ｘ３０ｍＬｘ０．５分間）で洗浄して、樹脂を得る。

【０４９７】

Ｆｍｏｃ－Ｄ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ（６ｇ、９．２ｍｍｏｌ）、ＰｙＢＯＰ（７．２ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．４ｍＬ，６．９ｍＬ）をＤＭＦに溶解し、次に樹脂を加える。混合物をシェーカー上で２時間反応させる。次にＤＭＦ（５ｘ３０ｍＬｘ０．５分間）で洗浄し、得られた樹脂をピペリジン／ＤＭＦ（１：４）の溶液に加え、１５分間反応させる。次に無水ＤＭＦ（５ｘ３０ｍＬｘ０．５分間）で洗浄して、樹脂を得る。

Ｎ－フルオレニルメトキシカルボニル－Ｄ－アスパラギン酸－４－ブチルエステル（３．８ｇ、９．２ｍｍｏｌ）、ＰｙＢＯＰ（７．２ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．４ｍＬ，６．９ｍＬ）をＤＭＦに溶解し、次に樹脂を加える。混合物をシェーカー上で２時間反応させる。次にＤＭＦ（５ｘ３０ｍＬｘ０．５分間）で洗浄し、得られた樹脂をピペリジン／ＤＭＦ（１：４）の溶液に加え、１５分間反応させる。次に無水ＤＭＦ（５ｘ３０ｍＬｘ０．５分間）で洗浄して、樹脂を得る。

Ｎ－（９－フルオレニルメチルオキシカルボニル）－Ｄ－グルタミン酸１－ブチルエステル（３．８ｇ、９．２ｍｍｏｌ）、ＰｙＢＯＰ（７．２ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．４ｍＬ，６．９ｍＬ）をＤＭＦに溶解し、次に樹脂を加える。混合物をシェーカー上で２時間反応させる。次にＤＭＦ（５ｘ３０ｍＬｘ０．５分間）で洗浄し、得られた樹脂をピペリジン／ＤＭＦ（１：４）の溶液に加え、１５分間反応させる。次に無水ＤＭＦ（５ｘ３０ｍＬｘ０．５分間）で洗浄して、樹脂を得る。

【０４９８】

段階５：ＵＢ－１８０８３９ｉ

蝶酸（１．７５ｇ、４．６ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（１Ｌ）に加え、次に１２０℃に加熱して溶解し、室温にゆっくりと冷却して、透明な溶液を得る。次にＵＢＩ－１８０８３９ｈ（２０ｇ）の樹脂、ＨＡＴＵ（５．２ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（７．２ｍＬ）を加える。混合物をシェーカーで１６時間反応させる。反応液をろ過した後、樹脂をそれぞれＤＭＳＯ（５０ｍＬｘ３）ＤＭＦ（５０ｍＬｘ３）およびＤＣＭ（５０ｍｌｘ３）で洗浄して、粗生成物を得る。当該粗生成物をＴＦＡ／H_2O／ＴＩＰＳ／ＥＤＴ＝９２．５：２．５：２．５：２．５の溶液（１００ｍＬ）に加え、１時間攪拌する。ろ過して、ろ液を得、濃縮した後、逆相カラムによって精製して、ＵＢ－１８０８３９ｉ（８０ｍｇ）を得る。

【０４９９】

段階６：ＵＢ－１８０８３９

化合物ＵＢ－１８０８３９ｇ（１０ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（１ｍＬ）に溶解した後、ＰＢＳ（０．５ｍＬ）およびＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）に溶解したＵＢ－１８０８３９ｆ（２７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を加え、当該反応液を室温下で一晩反応させる。反応液を調製して、白色固体の生成物ＵＢ－１８０８３９（１．０ｍｇ、収率２％）を得る。

化合物ＵＢ－１８０８３８（ＦＲ－ペプチド－リンカーＳ－Ｓ－６９９）の合成法は、ＵＢ－１８０８３９と同じである。

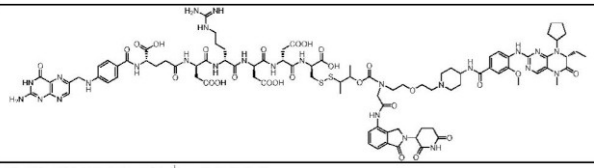
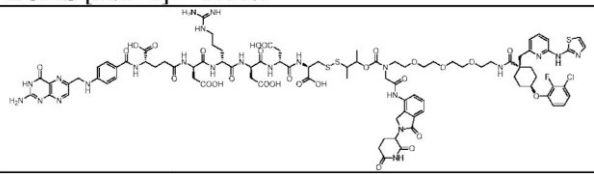
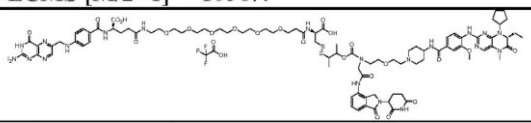
化合物ＵＢ－１８０８２９（ＦＲ－ペプチド－リンカーＳ－Ｓ－６９９）の合成法同は、ＵＢ－１８０８３９と同じである。

【０５００】

表Ｄは、ＴＥＤにカップリングした葉酸分子８２９、８３８および８３９の分析データでである。

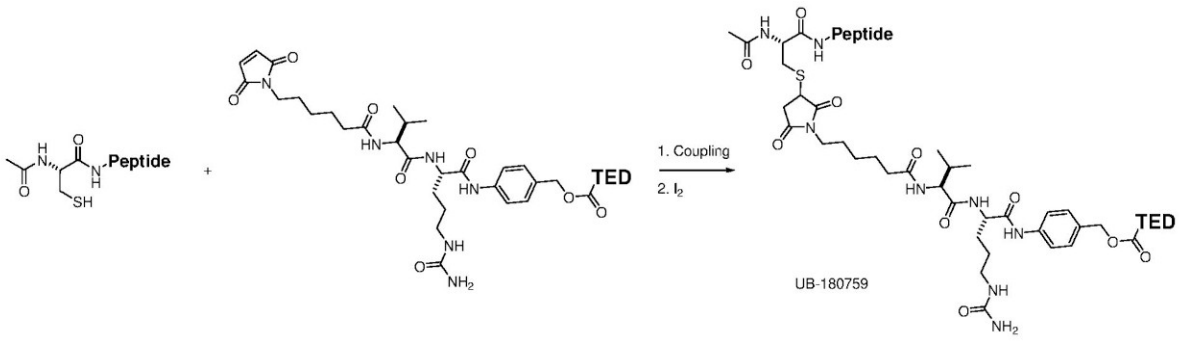
【表１７】

表Ｄ

838	
	LCMS $[M/2+1]^+$ =1036.0
839	
	LCMS $[M/2+1]^+$ =1056.4
829	
	LCMS $[M/2+1]^+$ =953.0

【０５０１】

実施例５：ポリペプチド分子のカップリングＴＥＤ
ポリペプチドＣＡＡＤＧＣＴＷＥＶＷＧＲＥＣＷＹ－ＮＨ$_2$の合成は、従来のポリペプチド合成手順を使用する。
ポリペプチド－ＴＥＤコンジュゲートＵＢ－１８０７５９の合成は、次に示され、
【化１２０】



式において、ペプチド（Ｐｅｐｔｉｄｅ）（ポリペプチド）とは、任意のポリペプチド薬物（例えば、配列が「ＣＡＡＤＧＣＴＷＥＶＷＧＲＥＣＷＹ」であるポリペプチド）を指す。
【０５０２】
ポリペプチドとＴＥＤとのカップリング反応操作は、抗体とＴＥＤとのカップリング反応操作と同じであり、ＴＥＤへのポリペプチドカップリング後の分子は、さらに酸化される必要がある。酸化操作は、次のとおりである。
４０ｍｇのポリペプチド（純度７５％、即ち、４０＊０．７５／３７１０．７＝０．００８ｍｍｏｌ）を取り。１５ｍＬの５０％メタノール水、１５ｍＬの５０％酢酸および１ｍＬの１Ｎ　ＨＣｌの溶媒を加え、濃度を約１ｍｇ／ｍＬにする。ヨウ素（２５３）８ｅｑをごく少量のメタノールに溶解し、窒素ガスで保護し、最後にヨウ素溶液を加える。３０分間反応した後、５ｍＬの水に１８ｍｇ（残りのヨウ素のモル量と約１：１で計算して加える）のアスコルビン酸（１７６．１２）を溶解したのを直接加えて、反応が無色になるまで滴下し、反応終了後、系は、わずかに濁った白色になる。アンモニア水でｐＨを弱酸性条件に調節する。遠心分離した後、上澄みを凍結乾燥および精製して、化合物ＵＢ－１８０７５９を得る。ＭＳ＝３５６７が検出される。
【０５０３】
試験例１．生物学的試験
１．１．ＭＶ４および１１細胞増殖に対する本発明の化合物の阻害効果の生物学的測定
実験材料：

【表１８】

試薬	サプライヤー	商品番号	バッチ番号
MV4および11の細胞株	Viva	/	/
Iscoveの修正された ＤμLbeccoの培地	Gibco	12200-036	1946620
FBS	Gibco	10091-148	1735161
pen-strep	Gibco	15140-122	1953108
トリプシンDTA（0．25%）、 フェノルレッド	Thermo	25200056	1951208
DPBS	Thermo	14190144	1952086
細胞力価—Glo	Promega	G7573	0000310975

【０５０４】
実験方法：
１）緩衝液の調製
ＭＶ４および１１細胞培養液：Ｉｓｃｏｖｅの改良ＤμＬｂｅｃｃｏ培地に１０％ＦＢＳおよび１／１００ｐｅｎ－ｓｔｒｅｐを加える
２）実験段階：
（１）ＭＶ４および１１細胞を細胞培養液で継代培養し、増殖状態の良い細胞を９６ウェルプレートにウェルあたり１００μＬ、ウェルあたりの細胞数を２００００個接種し、３７℃、５％CO_2で細胞をインキュベーターで一晩培養する。
（２）薬物用のジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）を１０ｍＭのストック溶液に調製する。化合物を希釈し（培養系のＤＭＳＯ濃度が１％になるように保証する）、濃度ごとに二つ繰り返す。希釈した化合物を細胞培養ウェルに加え（最終濃度が１００μＭ、３３μＭ、１１μＭ…）、穏やかに振とうして混合する。さらに、細胞のみを加える二つの陰性対照ウェルを設定する（培養系のＤＭＳＯ濃度が１％になるように保証する）。
３）結果の検出：
（１）７２時間培養した後、５０μＬの細胞Ｔｉｔｅｒ－Ｇｌｏを各ウェルに加え、室温下で１０分間インキュベートする。
（２）Ｅｎｖｉｓｉｏｎで化学発光シグナル値を読み取る。
（３）ソフトウェアＧＲａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍの用量反応阻害（Ｄｏｓｅ－ｒｅｓｐｏｎｓｅ－ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ）方程式でデータを分析して、ＩＣ５０値を得る。
【０５０５】
１．２．本発明の化合物のＰＬＫ１タンパク質発現の生物学的測定
実験材料：

【表１９】

試薬	サプライヤー	商品番号	バッチ番号
MV4および11細胞株	Viva	/	/
RIPA溶解および抽出緩衝液	Thermo	89900	TD265751
完全な錠剤（Complete Tablets）EDTA-free	Roche	4693132001	27423500
Novex（商標）4-20%トリグリシンミニジェル、WedgeWell（商標）フォーマット、12ウェル	Invitrogen	XP04202BOX	18052448
PageRμLer（商標）および染色済みのタンパク質ラダー	Thermo		
Novex（商標）トリス―グリシン（Tris-Glycine）SDSランニング緩衝液（10X）	Thermo	LC2675	1952401
Novex（商標）トリス―グリシントランスファー緩衝液（25X）	Thermo	LC3675	1934476
Pierce（商標）20XTBS Tween（商標）20緩衝液	Thermo	28360	TD265259
SuperSignal（商標）West Femto最大感度基質	Thermo	34095	TE265690
ニトロセルロースメンブレン	Amersham	10600001	A14115264
PLK1(208G4)ウサギモノクローナル抗体（Rabbit mAb）	Cell Signaling	4513	/
GAPDH(D16H11)XP（登録商標）ウサギモノクローナル抗体	Cell Signaling	5174	/
抗―ウサギ IgG、HRP結合抗体	Cell Signaling	7074P2	/

【０５０６】

実験方法：

１）緩衝液の調製

【表２０】

1xランニング緩衝液	Novex（商標）トリス―グリシンSDSランニング緩衝液（10X）を1Xに希釈する
1xトランスファー緩衝液	Novex（商標）トリス―グリシントランスファー緩衝液（25X）を1Xに希釈し、20%メタノールを加える
1x TBST	Pierce（商標）20XTBS Tween（商標）20緩衝液を1Xに希釈する
ブロッキング液	1xTBSTに5%スキムミルクを加える

【０５０７】

２）実験段階：

（１）ＭＶ４および１１細胞を細胞培養液で継代培養した後、増殖状態の良い細胞を６ウェルプレートにウェルあたり２ｍｌで接種し、ウェルあたりの細胞の数は、１００万個であり、３７℃、５％CO_2の細胞インキュベーターで一晩培養する。

（２）薬物用ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）を１０ｍＭのストック溶液に調製する。希釈した化合物を取り、細胞培養ウェルに加え（培養系のＤＭＳＯ濃度が０．１％になるように保証する）、穏やかに振動して混合する。さらに、陰性対照ウェル（同量のＤＭＳＯを加える）を設定する。

（３）６時間培養した後、ＲＩＰＡ細胞溶解液で細胞を溶解し、タンパク質を抽出し、ＢＣＡキットでタンパク質の濃度を測定する。２Ｘタンパク質ローディング緩衝液を加え、１００℃で１０分間加熱した後、サンプルを－２０℃で保存する。

（４）ウェルあたり２５μｇのタンパク質をポリアクリルアミドゲルにロードして、電気泳動する。

（５）タンパク質をポリアクリルアミドゲルからＰＶＤＦメンブレンに転写し、５％スキムミルクを加えて、室温下で１時間ブロッキングする。

（６）一次抗体（ＰＬＫ１（２０８Ｇ４）ウサギｍＡｂおよびＧＡＰＤＨ（Ｄ１６Ｈ１１）ＸＰ（登録商標）ウサギｍＡｂ）を４℃下で一晩インキュベートし、メンブレンをＴＢＳＴ溶液で１０分間ずつ３回洗浄する。

（７）二次抗体（抗－ウサギＩｇＧ、ＨＲＰ－結合抗体）を室温下で１時間インキュベートし、メンブレンをＴＢＳＴ溶液で１０分間ずつ３回洗浄する。
３）結果の検出：
最後に、発色ソリューション（SuperSignal（商標）West Femto最大感度基質）を加えて発色させ、自動化学発光装置（ChemiDocxRS+(BIO－Rad)）で写真を撮り、写真を収集して、分析する。
【０５０８】
１．３．ＰＬＫ１酵素活性に対する本発明の化合物の阻害効果の生物学的測定
実験材料：
【表２１】

試薬	サプライヤー	商品番号	バッチ番号
ADP-Glo（商標）キナーゼ測定	promega	V9101	0000312764
ADP-Glo（商標）試薬	promega	V912A	0000234146
キナーゼ検出緩衝液 (Kinase Dection Buffer)	promega	V913A	0000310185
キナーゼ検出基質 (Kinase Dection Substrate)	promega	V914A	0000233450
超高純度ATP	promega	V915A	0000301398
ADP	promega	V916A	0000307789
PLK1キナーゼ酵素システム	promega	V2841	0000322411
PLK1、活性	promega	/	P1590-7 C306
カゼイン、脱リン酸化	promega	/	C2090-7　D205
5x　反応緩衝液　A	promega	/	M2814-6　　C523
DTT	promega	/	G1379-9

【０５０９】
実験方法：
１）緩衝液の調製
酵素反応緩衝液：ｄｄＨ$_2$Ｏで５Ｘ緩衝液を１Ｘに希釈し、５０ｕＭのＤＴＴを加える。
２）実験段階：
（１）１Ｘ緩衝液を使用して、酵素、基質およびＡＴＰを希釈する。
（２）２μＬの２．５Ｘ酵素溶液を各ウェルに加える。
（３）希釈した１μＬの化合物を各ウェルに加え、室温下で１５分間インキュベートする。
（４）２μＬの２．５Ｘ基質／ＡＴＰ混合液を各ウェルに加え、室温下で１時間インキュベートする。
（５）５μＬのＡＤＰ－ｇｌｏを各ウェルに加え、室温下で４０分間インキュベートする。
（６）１０μＬの検出試薬を加え、室温下で３０分間インキュベートする。
３）結果の検出：
（１）Ｅｎｖｉｓｉｏｎを使用して、化学発光シグナル値を読み取る。
（２）ソフトウェアGRaphPad Prismの用量反応阻害方程式でデータを分析して、ＩＣ５０値を得る。
【０５１０】
１．４．本発明の化合物ＢＲＤ４（ブロモドメイン含有タンパク質（Bromodomain containing protein）４）のタンパク質発現の生物学的測定
試験方法は、１．２ＰＬＫ１タンパク質発現の生物学的測定に類似している。
【０５１１】
１．５．本発明の化合物ＰＬＫ１（Ｐｏｌｏ－ｌｉｋｅ　ｋｉｎａｓｅ１）タンパク質発現の生物学的測定
試験方法は、１．２ＰＬＫ１タンパク質発現の生物学的測定に類似している。

【０５１２】
１．６．生物学的試験結果
１．２、１．４および１．５のタンパク質発現の試験結果は、図２に示される。
ＵＢ－１８０５１０、ＵＢ－１８０５１９、ＵＢ－１８０５２３、ＵＢ－１８０５２５、ＵＢ－１８０５２９、ＵＢ－１８０５３７、ＵＢ－１８０５３９、ＵＢ－１８０５４１、ＵＢ－１８０５４５、ＵＢ－１８０５５２、ＵＢ－１８０５５３、ＵＢ－１８０５５４、ＵＢ－１８０５６４、ＵＢ－１８０５６６、ＵＢ－１８０５９４、ＵＢ－１８０６０１およびＵＢ－１８０６０２等の分子は、ＭＶ４および１１細胞に対する阻害活性ＩＣ５０が０．１ｎＭ～１０Ｍの間にある。
ＵＢ－１８０５１２およびＵＢ－１８０５２５等の分子は、Ｈｅｌａ細胞に対する阻害活性ＩＣ５０が０．１ｎＭ～１０Ｍの間にある。
【０５１３】
上記の結果によると、本発明は、標的プロテアーゼ分解（ＴＥＤ）分子を提供し、標的タンパク質を標的とする小分子化合物ユニット、Ｅ３ユビキチンリガーゼ結合ユニットおよび結合ユニットからなり、ＰＬＫおよび／またはＢＲＤ４タンパク質と相互作用することができ、ＰＬＫ１および／またはＢＲＤ４タンパク質がプロテアーゼによってより容易に分解されるように促進することにより、細胞増殖を阻害する役割と果たし、タンパク質分解の薬物として使用することができることを表す。本発明によって提供される化合物は、ＭＶ４－１１細胞の増殖に対して良好な阻害効果を有し、本発明の化合物が、特に急性骨髄性白血病（Acute myeloid leukemia、ＡＭＬ）の治療のための抗腫瘍薬として調製されることができることを示す。
【０５１４】
試験例２
（２．１）細胞増殖の実験：
試薬：ＲＰＭＩ－１６４０培地、マッコイズ（ＭｃＣｏｙ’ｓ）５Ａ培地、ＩＭＤＭ培地、ＭＥＭ培地、Ｌ－１５培地、ウシ胎児血清、シアン鎖二重抗体、トリプシン等、２－メルカプトエタノール（ｍｅｒｃａｐｔｏｅｔｈａｎｏｌ）、ＮＥＡＡ、ピルビン酸等。
本実験で使用される腫瘍細胞株は、表１．１に示される。
【表２２】

表1.1 腫瘍細胞株のリスト

No.	細胞名称	細胞ソース
1	ヒト結腸がんHT—29	中国科学アカデミーの上海セルバンク(CAS)
2	ヒト結腸がんHCT—116	中国科学アカデミーの上海セルバンク(CAS)
3	ヒト小細胞肺がんNCI—H82	アメリカンタイプカルチャーコレクション(ATCC)
4	ヒト単球性白血病THP—1	中国科学アカデミーの上海セルバンク(CAS)
5	ヒト急性骨髄単球性白血病HL—60	中国科学アカデミーの上海セルバンク(CAS)
6	ヒト神経膠腫細胞U—87mg	中国科学アカデミーの上海セルバンク(CAS)
7	ヒト子宮頚部腺がんHela	中国科学アカデミーの上海セルバンク(CAS)
8	ヒト乳がんMDA—MB—231	中国科学アカデミーの上海セルバンク(CAS)
9	ヒト急性リンパ芽球性白血病細胞MOLT—4	中国科学アカデミーの上海セルバンク(CAS)
10	ヒト卵巣がんSK—OV—3	中国科学アカデミーの上海セルバンク(CAS)
11	ヒト単球性白血病HL—60	中国科学アカデミーの上海セルバンク(CAS)
12	ヒト単球性白血病 MV4—11	アメリカンタイプカルチャーコレクション(ATCC)

【０５１５】
細胞を日常的に培養し、プレーティングする前に細胞を少なくとも２継代継代する必要がある。対数増殖期の細胞を収集し、単細胞懸濁液を調製してカウントし、細胞濃度を必要

な濃度に調節し、９６ウェル細胞培養プレートにウェルあたり１００μｌを接種する。１００μＬの試験化合物の完全培地を各ウェルに加え、各濃度に二つのデュープリケートウェルを設定し、５倍の勾配で希釈し、引き続き７２時間培養する。すべての細胞を対応する試験サンプルのＥＣ５０測定を行う。
Ａｌａｒｍ ｂｌｕｅ法を使用して、各ウェルの蛍光強度を検出し、ＥＣ５０を計算する。ＥＣ５０は、次の式で計算される。
Ｙ＝Ｍａｘ＋（Ｍｉｎ－Ｍａｘ）／［１＋（Ｘ／ＥＣ５０）×Ｓｌｏｐｅ］
ここで、Ｍｉｎ、ＭａｘおよびＳｌｏｐｅは、それぞれ最小値、最大値および勾配を表す。

【０５１６】
（２．２）フローサイトメトリー実験
検出Ａｂ．およびＡＣＴＥＤと細胞表面の標的受容体（ＣＤ３３、ＤＬＬ３）との結合能力を検出するために、細胞を９６ウェルプレートにプレーティングし、一次抗体を加えて４℃下で１時間インキュベートし、次に１％ＢＳＡのＰＢＳで２回洗浄し、次に二次抗体を４℃の暗所で３０分間インキュベートし、３回洗浄した後、フローサイトメーターで分析する。
Ａｂ．およびＡＣＴＥＤのエンドサイトーシスを検出するために、細胞をまず抗体または抗体タンパク質分解剤コンジュゲートで一定時間処理した後、１％ＢＳＡのＰＢＳで２回洗浄し、次に二次抗体を４℃の暗所で３０分間インキュベートする。細胞表面の標的受容体のレベルを検出するために、細胞をＦＩＴＣ－抗ヒトＣＤ３３またはＤＬＬ３抗体とともに４度の暗所で３０分間インキュベートし、最後に３回洗浄し、フローサイトメーターで検出する。

【０５１７】
（２．３）ウエスタンブロット
細胞を化合物で一定時間処理した後、遠心分離によって細胞を収集し、ＰＢＳで洗浄した後、ＲＩＰＡ緩衝液を加えて細胞を溶解し、細胞溶解液にローディング緩衝液（Ｌｏａｄｉｎｇ ｂｕｆｆｅｒ）を加えた後、適切な量を取り、ゲルプレートの対応するウェルにゆっくりと加え、ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル（４％～１２％）を流す。ゲルを流した後、ＰＶＤＦメンブレンに転写し、５％スキムミルクパウダーで室温下で１時間密封する。メンブレンを５％スキムミルクパウダーで希釈した一次抗体に入れ、４℃下で一晩ゆっくりと振動する。一次抗体のインキュベーション終了後、ＴＢＳＴシェーカーでメンブレンを３回洗浄し、一次抗体に対応する５％スキムミルクパウダーで希釈した二次抗体を加え、室温下で１時間ゆっくりと振とうする。二次抗体のインキュベーション終了後、ＴＢＳＴシェーカーでメンブレンを３回洗浄する。ＰＶＤＦメンブレンをカセットに平らに置き、ストリップにＥＣＬ現像液を均一に浸透させ、ＣｈｅｍＤｏｃｘＲＳ＋ゲルイメージャーに入れて写真を撮る。ＩｍａｇｅＪソフトウェアを使用して、タンパク質バンドの強度を定量的に分析する。
ＤＣ５０を計算する。

【０５１８】
（２．４）インビトロキナーゼ活性実験
１ｘ反応緩衝液で化合物、酵素、基質およびＡＴＰを必要とする濃度に希釈する。１μＬの異なる濃度の化合物、２μＬの酵素、２μＬの基質／ＡＴＰ混合溶液を３８４ウェルプレートに加え、室温下で１時間インキュベートする。次に５μＬのＡＤＰ－Ｇｌｏ（商標）試薬を各ウェルに加え、室温下で４０分間インキュベートする。最後に、１０μＬの検出試薬を加え、室温下で３０分間インキュベートした後、Ｅｎｖｉｓｉｏｎで化学発光シグナルを検出する。
ＩＣ５０を計算する。

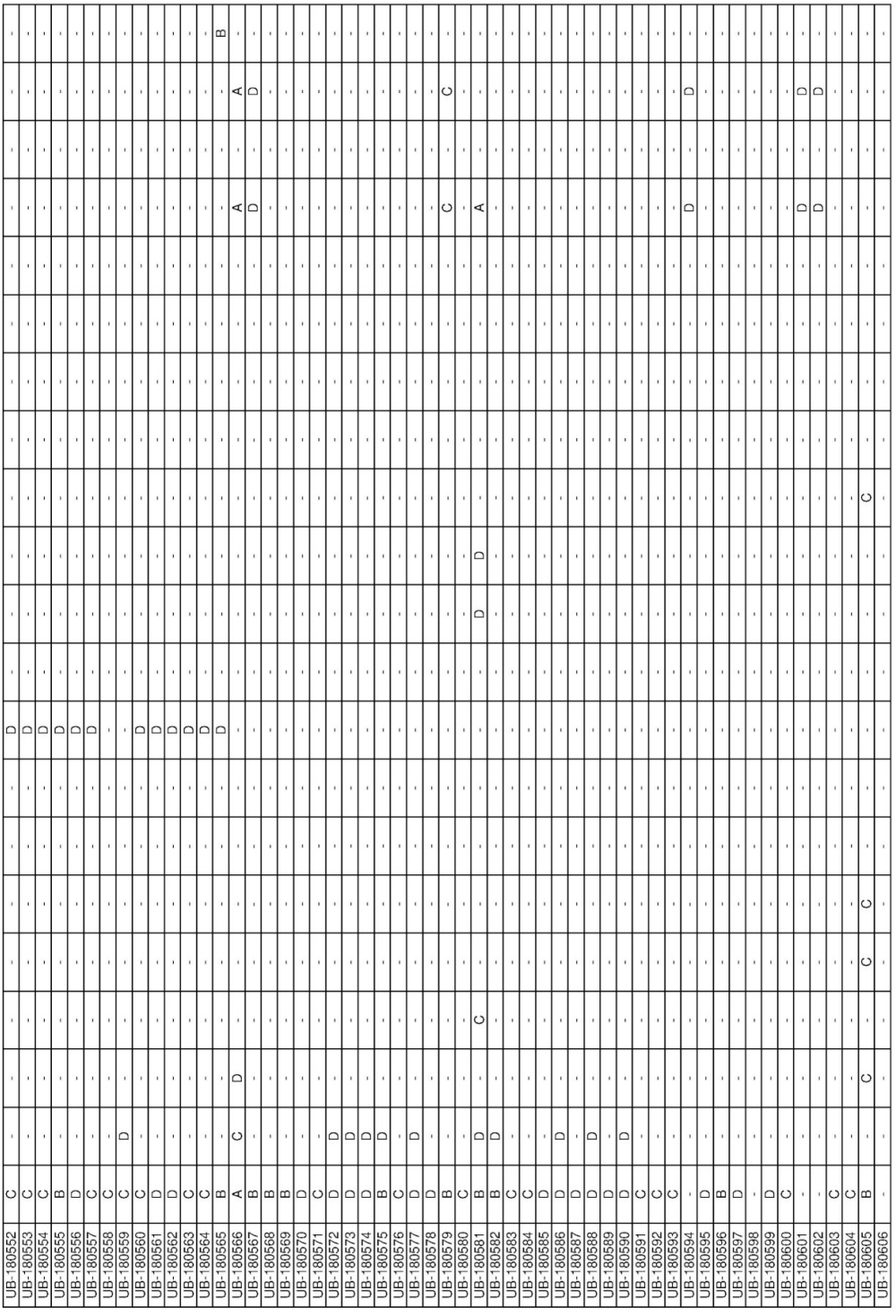
【０５１９】
試験結果は、表１．２に示される。

【表２３－１】

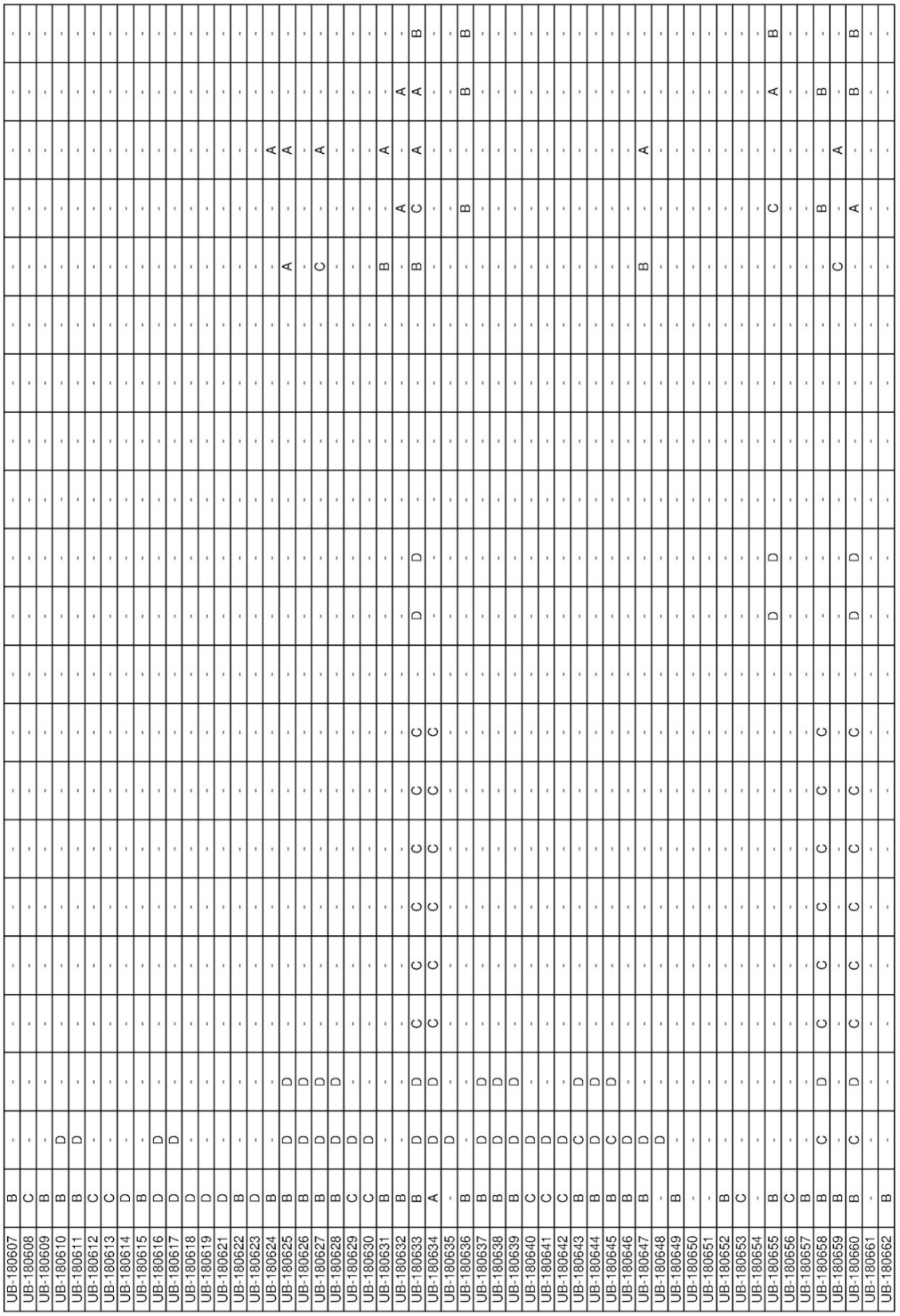
表において、A≦10nM、10nM＜B≦100nM、100nM＜C≦1000nMおよびD＞1000nMである。

UB No.	MV4;11 EC50 nM	HCT116 EC50 nM	NCIH82 EC50 nM	HL-60 EC50 nM	HT-29 EC50 (nM)	U-87MG EC50 nM	MDA-MB-231 EC50 nM	THP-1 EC50 nM	Hela EC50 nM	MOL4-4 EC50(nM)	HUVEC EC50 nM	PBMC EC50 nM	Daudi EC50 (nM)	SKO3 EC50 (nM)	U937 EC50 (nM)	A549 EC50 (nM)	PLK1 DC50 (nM) (24h)	PLK1 DC50 (nM) (6h)	BRD4 DC50 (nM) (24h)	BRD4 DC50 (nM) (6h)	BRD4 IC50 nM
UB-180501	D	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180502	B	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180503	C	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180504	B	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180505	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180506	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180509	D	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180510	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180511	C	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180512	C	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180513	B	B	A	B	A	B	C	B	A	B	C	C	B	A	A	B	-	-	-	-	B
UB-180514	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180515	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180516	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180517	B	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180518	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180519	B	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180520	B	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180521	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180522	C	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180523	B	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	D	-	D	-
UB-180524	B	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180525	B	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	D	-	D	-
UB-180526	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D	-	D	-
UB-180527	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180528	B	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180529	B	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	D	-	D	-
UB-180530	B	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180531	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180532	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180533	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180534	B	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180535	B	D	-	D	-	-	-	-	-	-	D	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180536	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180537	C	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180538	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180539	B	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180540	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180541	C	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180542	C	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180543	B	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180544	B	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180545	C	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180546	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180547	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180548	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180549	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180550	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180551	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

【表２３－２】

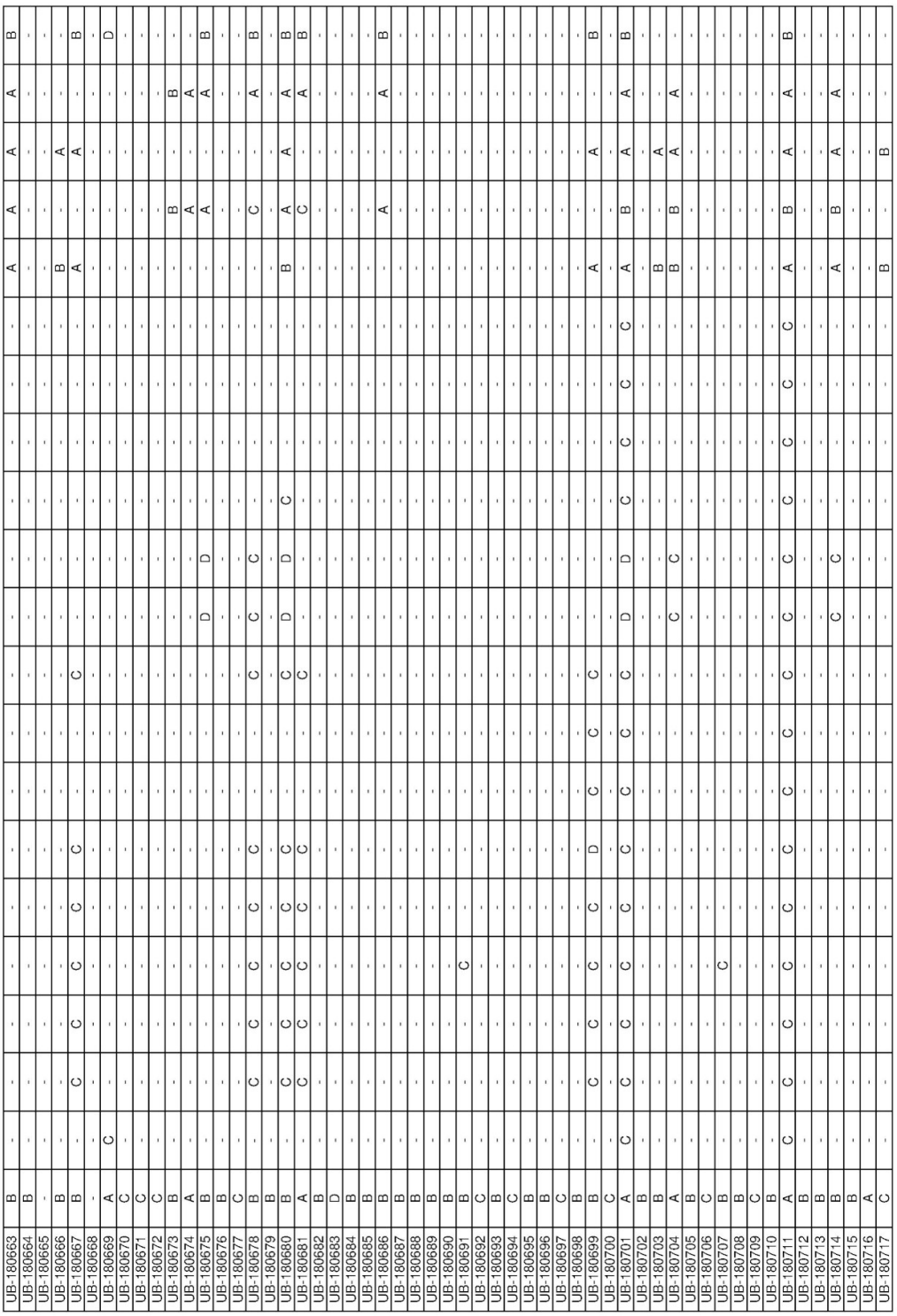


【表２３－３】



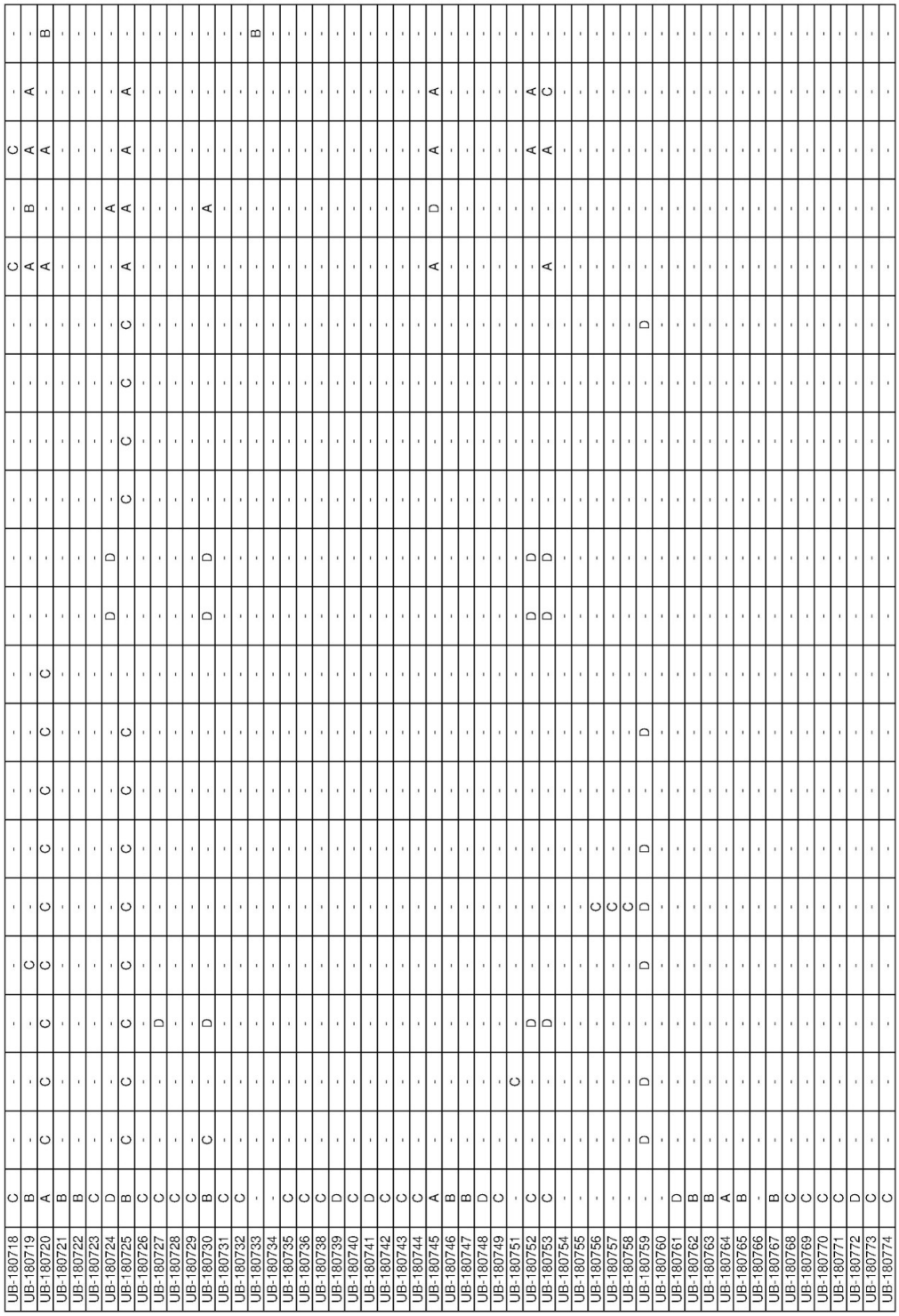
UB-180607	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180608	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180609	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180610	B	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180611	B	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180612	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180613	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180614	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180615	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180616	D	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180617	D	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180618	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180619	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180621	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180622	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180623	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180624	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180625	B	D	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180626	B	D	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180627	B	D	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180628	B	D	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180629	C	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180630	C	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180631	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180632	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180633	B	D	D	C	C	C	C	C	C	-	D	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180634	A	D	D	C	C	C	C	C	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180635	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180636	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180637	B	D	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180638	B	D	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180639	B	D	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180640	C	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180641	C	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180642	C	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180643	B	C	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180644	B	D	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180645	B	C	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180646	B	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180647	B	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180648	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180649	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180650	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180651	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180652	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180653	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180654	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180655	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180656	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180657	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180658	B	C	D	C	C	C	C	C	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180659	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180660	B	C	D	C	C	C	C	C	C	-	D	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180661	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180662	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

【表２３－４】



UB-180663	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	A	A	A	B
UB-180664	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180665	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180666	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	B	-	A	-	-	-
UB-180667	B	-	C	C	C	C	-	-	C	-	-	-	-	-	-	A	-	A	-	-	B
UB-180668	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180669	A	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D
UB-180670	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180671	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180672	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180673	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	B	-	B	-	-
UB-180674	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	-	A	-	-
UB-180675	B	-	-	-	-	-	-	-	-	D	D	-	-	-	-	-	A	-	A	B	-
UB-180676	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180677	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	C	-	-	-	-
UB-180678	B	-	C	C	C	C	-	-	C	C	C	-	-	-	-	-	-	-	A	B	-
UB-180679	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180680	B	-	C	C	C	C	-	-	C	D	D	C	-	-	-	B	A	A	A	B	-
UB-180681	A	-	C	C	C	C	-	-	C	-	-	-	-	-	-	-	C	-	A	B	-
UB-180682	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180683	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180684	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180685	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180686	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	-	A	B	-
UB-180687	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180688	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180689	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180690	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180691	B	-	-	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180692	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180693	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180694	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180695	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180696	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180697	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180698	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180699	B	-	C	C	C	C	D	C	C	C	-	-	-	-	-	A	-	A	-	B	-
UB-180700	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180701	A	C	C	C	C	C	C	C	C	C	D	D	C	C	C	C	A	B	A	A	B
UB-180702	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180703	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	B	-	A	-	-	-
UB-180704	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	C	C	-	-	-	B	B	A	A	-	-
UB-180705	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180706	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180707	B	-	-	-	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180708	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180709	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180710	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180711	A	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	A	B	A	A	B
UB-180712	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180713	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180714	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	C	C	-	-	-	A	B	A	A	-	-
UB-180715	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180716	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180717	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	B	-	B	-	-	-

【表２３－５】



| | | |

【表２３－６】

| | | |

【表２３－７】

| | | |

ヒト急性単球性白血病細胞ＭＶ－４－１１は、アメリカンタイプカルチャーコレクション（ＡＴＣＣ、本実験室では、液体窒素で凍結保存する）から入手された。

【０５２１】

５％CO_2、３７℃の培養条件下で、ＭＶ－４－１１細胞は、１０％ウシ胎児血清を含むＩＭＤＭ培地で日常的に培養される。０．２５％トリプシン消化による継代と細胞増殖に応じた継代の継代比は、１：３または１：６である。対数増殖期のＭＶ－４－１１細胞を収集し、細胞を数えた後、５０％ＰＢＳ（ｐＨ７．４、０．０１Ｍ）および５０％Ｍａｔｒｉｇｅｌに再懸濁し、細胞濃度を７．０×１０^{7}細胞／ｍＬに調整し、細胞をアイスボックスに入れ、１ｍＬ注射器で細胞懸濁液を吸引し、ヌードマウスの右脇の下に皮下注射し、各動物２００μＬ（１４×１０６細胞／匹）を接種して、ＭＶ－４－１１移植腫瘍モデルを構築する。動物の状態を定期的に観察し、電子バーニアキャリパーを使用して腫瘍の直径を測定し、データをＥｘｃｅｌスプレッドシートに入力し、腫瘍の体積を計算し、腫瘍の増殖状態を監視する。腫瘍体積が１００～３００ｍｍ^{3}に達したら、腫瘍体積が大きすぎ、小さすぎまたは腫瘍形成が不明な動物を取り除き、健康で腫瘍サイズが類似している担癌マウスを選択し、ランダムブロック法を使用して、四つのグループ（ｎ＝６～８）に分割する。実験開始後、腫瘍径を週２回測定し、腫瘍体積を計算し、動物の体重を測定して記録する。

【０５２２】

腫瘍体積（ＴＶ）の計算式は、次のとおりである。

ＴＶ（ｍｍ^3）＝ｌ×ｗ２／２

ここで、ｌは、腫瘍長径（ｍｍ）を表し、ｗは、腫瘍短径（ｍｍ）を表す。

毎回の投与前に、化合物を取り、一定の濃度の投与製剤に調製する。

動物のグループ化および投与スキムは、表２を参照する。

【表２４】

表2. ヌードマウス移植腫瘍モデルにおける薬力学的実験の投薬計画スキム

グループ	サンプル	動物の数	投与量 ($mg \cdot kg^{-1}$)	投与体積 ($mL \cdot kg^{-1}$)	投与経路	投与頻度
A	0.01 M PBS (pH 7.4)	6	-	10	i.v.	2日に1回投与する
B	UB-180752(AC-252)	6	10	10	i.v.	2日に1回投与する
C	UB-180753(AC-253)	6	10	10	i.v.	2日に1回投与する
D	UB-180699(199)	8	10	10	i.v.	1日おきに投与する
E	UB-180699(199)	8	10	10	i.g.	1日おきに投与する

【０５２３】

実験中、実験者および獣医は、実験動物の身体の兆候および健康超体を継続的に観察し、定期的に体重を測定し、腫瘍の直径を測定する必要がある。

相対腫瘍体積（ＲＴＶ）の計算式は、次のとおりであり、

ＲＴＶ＝ＴＶｔ／ＴＶｉｎｉｔｉａｌ

ここで、ＴＶｉｎｉｔｉａｌは、グループ化して投与中に測定された腫瘍体積であり、ＴＶｔは、投与期間中に毎回測定された腫瘍体積である。

相対腫瘍増殖率（％Ｔ／Ｃ）の計算式は、次のとおりであり、

％Ｔ／Ｃ＝１００％´（ＲＴＶＴ／ＲＴＶＣ）

ここで、RTV_Tは、治療グループのＲＴＶを表し、RTV_Cは、溶媒対照グループのＲＴＶを表す。

【０５２４】

腫瘍増殖阻害率ＴＧＩ（％）の計算式は、次のとおりであり、

ＴＧＩ＝１００％×［１－（ＴＶｔ（Ｔ）－ＴＶｉｎｉｔｉａｌ（Ｔ））／（ＴＶｔ（Ｃ

）－ＴＶｉｎｉｔｉａｌ（Ｃ））］
ここで、ＴＶｔ（Ｔ）は、治療グループで毎回測定された腫瘍体積を表し、ＴＶｉｎｉｔｉａｌ（Ｔ）は、グループ化して投与中の治療グループの腫瘍体積を表し、ＴＶｔ（Ｃ）は、溶媒対照グループの毎回測定された腫瘍体積を表し、ＴＶｉｎｉｔｉａｌ（Ｃ）は、グループ化して投与中の溶媒対照グループの腫瘍体積を表す。
動物の体重減少率の計算式は、次のとおりであり、
動物の体重下降率＝１００％×（ＢＷｉｎｉｔｉａｌ－ＢＷｔ）／ＢＷｉｎｉｔｉａｌ
ここで、ＢＷｔは、投与期間中に毎回測定された動物の体重を表し、ＢＷｉｎｉｔｉａｌは、グループ化して投与中の動物の体重を表す。
腫瘍阻害率ＩＲ（％）の計算式は、次のとおりであり、
ＩＲ＝１００％×（ＷＣ－ＷＴ）／ＷＣ
ここで、ＷＣは、対照グループの腫瘍の重量を表し、ＷＴは、治療グループの腫瘍の重量を表す。
【０５２５】
結果分析
図３を参照すると、ＴＥＤ化合物１９９をＭＶ４および１１腫瘍モデルマウスに３０ｍｐｋの要領で投与し、１日おきに注射投与し、腫瘍縮小効果を示す。マウスの体重は、安定しており、他の異常は見られなかった。
ＡＣＴＥＤ化合物ＡＣ－２５２およびＡＣ－２５３は、ＭＶ４および１１腫瘍モデルマウスにそれぞれ２日ごとに１０ｍｐｋの用量で注射され、すべて腫瘍増殖阻害効果（６４％）を示す。マウスの体重は、安定しており、他の異常は見られなかった。
ＡＣＴＥＤによると、携帯された対応するＴＥＤ分子の量は非常に少ない。２５３を例にすると、投与量は、１０ｍｐｋであり、ＴＥＤ分子１９９の用量に変換すると、０．０１４ｍｐｋに相当する。この用量は、１９９自体の３０ｍｐｋの投与量よりもはるかに低い。このような秤量の投与量下で、ＴＥＤ分子１９９を単独で使用する場合、期待される腫瘍増殖阻害効果を観察することは困難である。本発明のＡＣＴＥＤ化合物（表Ｃに示される）は、すべてＡＣ－２５２およびＡＣ－２５３に類似な優れた抗腫瘍活性および優れた薬物動態特性を示す。
【０５２６】
本発明で言及されたすべての文書は、あたかも各文書が個別に参照として引用されたかのように、本出願における参照として引用される。さらに、本発明の上記教示内容を読んだ後、当業者は本発明に様々な変更または修正を加えることができ、これらの同等の形態もまた添付の本出願の特許請求の範囲によって定義される範囲内にあることを理解されたい。
【図面】
【図１】

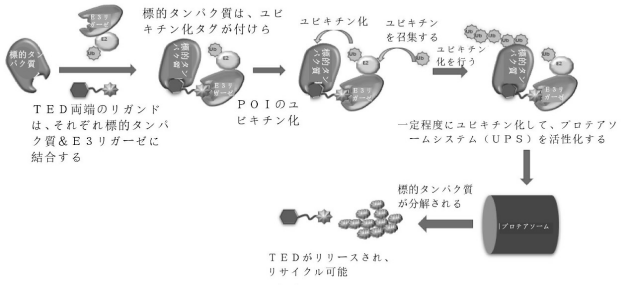


図 １

【図２】

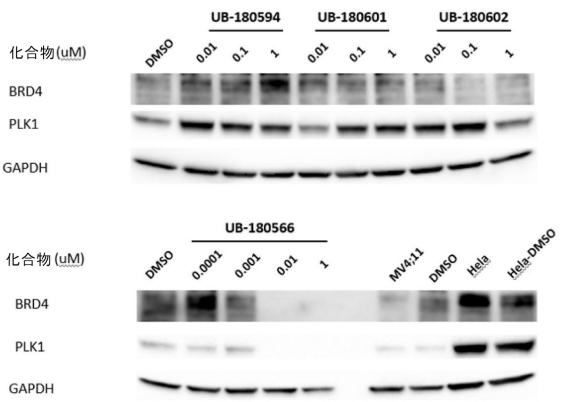


図 ２

【図３】

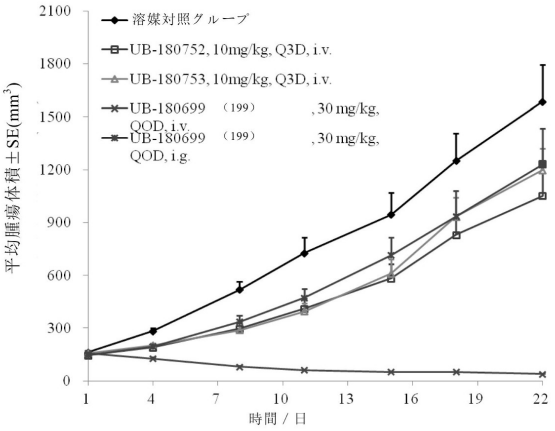

溶媒対照グループ
UB-180752, 10mg/kg, Q3D, i.v.
UB-180753, 10mg/kg, Q3D, i.v.
UB-180699 （199） , 30 mg/kg, QOD, i.v.
UB-180699 （199） , 30 mg/kg, QOD, i.g.
平均腫瘍体積±SE(mm3)
時間 / 日

図 3

【図４】

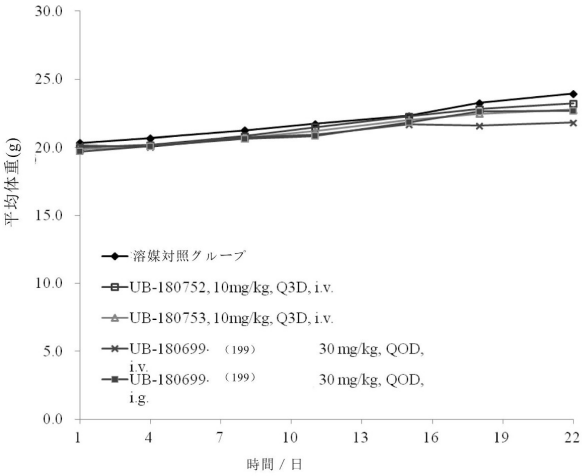

溶媒対照グループ
UB-180752, 10mg/kg, Q3D, i.v.
UB-180753, 10mg/kg, Q3D, i.v.
UB-180699· （199） 30 mg/kg, QOD, i.v.
UB-180699· （199） 30 mg/kg, QOD, i.g.
平均体重(g)
時間 / 日

図 4

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2019/110225

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 47/66(2017.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Database: DWPI, SIPOABS, CPRSABS, CNABS, CNTXT, EPODOC, CNKI, CA, EMBASE, STN, NCBI, VEN; Keywords: E3连接酶, 泛素连接酶, 偶联, 靶向, E3 ligase, ubiquitin protein ligase,ligand, conjug+, target+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018119441 A1 (ARVINAS, INC.; YALE UNIVERSITY) 28 June 2018 (2018-06-28) the abstract, and claims 1, 2 and 33-41	1-4, 10-12
A	WO 2018119441 A1 (ARVINAS, INC.; YALE UNIVERSITY) 28 June 2018 (2018-06-28) the abstract, and claims 1, 2 and 33-41	5-9
X	CN 108136044 A (ARVINAS, INC.) 08 June 2018 (2018-06-08) the abstract, and claims 1-11	1-3, 10-12
A	CN 108136044 A (ARVINAS, INC.) 08 June 2018 (2018-06-08) the abstract, and claims 1-11	4-9
A	WO 2017201449 A1 (GENENTECH, INC. et al.) 23 November 2017 (2017-11-23) claims 1 and 32, and description, paragraph [0172], lines 14-16	1-12
X	WO 2018102067 A2 (ARVINAS, INC.) 07 June 2018 (2018-06-07) claims 1-36	1-4, 10-12
A	WO 2018102067 A2 (ARVINAS, INC.) 07 June 2018 (2018-06-07) claims 1-36	5-9

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 December 2019	**15 January 2020**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088** **China**	Authorized officer
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2019/110225

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2018226542 A1 (ARVINAS, INC.; YALE UNIVERSITY) 13 December 2018 (2018-12-13) claims 1-37	1-4, 10-12
PA	WO 2018226542 A1 (ARVINAS, INC.; YALE UNIVERSITY) 13 December 2018 (2018-12-13) claims 1-37	5-9
X	CN 106458993 A (ARVINAS, INC.) 22 February 2017 (2017-02-22) the abstract, claim 1, and description, paragraphs [0144]-[0146]	1-3, 10-12
A	WO 2017185034 A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.) 26 October 2017 (2017-10-26) claims 1-38	4-9
X	WO 2017185034 A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.) 26 October 2017 (2017-10-26) claims 1-38	1-3, 10-12
A	CN 106458993 A (ARVINAS, INC.) 22 February 2017 (2017-02-22) the abstract, claim 1, and description, paragraphs [0144]-[0146]	4-9

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2019/110225

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **13-14**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] The method of claim 13 is a method for reducing the target protein content in a cell, which is a method that cannot exclude the treatment methods of a disease; the method of claim 14 is a method for reducing the target protein content in a subject or treating a disease related to an excessive amount of target protein, which is the treatment method of the disease. Therefore the methods do not warrant a search according to the criteria set out in PCT Rule 39.1(iv).

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2019/110225

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018119441	A1	28 June 2018	WO	2018119441	A8	23 May 2019
				WO	2018119441	A9	10 October 2019
				KR	20190101406	A	30 August 2019
				CA	3047586	A1	28 June 2018
				AU	2017382406	A1	18 April 2019
				EP	3559002	A1	30 October 2019
				CO	2019007892	A2	09 October 2019
				IL	267398	D0	29 August 2019
				US	2018193470	A1	12 July 2018
CN	108136044	A	08 June 2018	EP	3302572	A1	11 April 2018
				BR	112017025975	A2	14 August 2018
				RU	2704807	C2	31 October 2019
				AU	2016270442	A1	07 December 2017
				MX	2017015605	A	06 June 2018
				WO	2016197032	A1	08 December 2016
				JP	2018526429	A	13 September 2018
				RU	2017145267	A	16 July 2019
				CA	2988414	A1	08 December 2016
				RU	2017145267	A3	17 July 2019
				EP	3302572	A4	31 October 2018
				KR	20180035779	A	06 April 2018
WO	2017201449	A1	23 November 2017	US	2019175612	A1	13 June 2019
				CN	109152843	A	04 January 2019
				JP	2019522633	A	15 August 2019
				EP	3458101	A1	27 March 2019
WO	2018102067	A2	07 June 2018	IL	266236	D0	30 June 2019
				MX	2019005007	A	18 July 2019
				EP	3535265	A2	11 September 2019
				JP	2019532995	A	14 November 2019
				CO	2019005712	A2	11 June 2019
				US	2018125821	A1	10 May 2018
				CA	3042260	A1	07 June 2018
				WO	2018102067	A3	19 July 2018
				CN	110234646	A	13 September 2019
				AU	2017367872	A1	18 April 2019
				KR	20190067923	A	17 June 2019
WO	2018226542	A1	13 December 2018	US	2018353501	A1	13 December 2018
CN	106458993	A	22 February 2017	CA	2945975	A1	22 October 2015
				AU	2015247817	A1	27 October 2016
				EP	3131588	A4	10 January 2018
				EP	3131588	A2	22 February 2017
				AU	2015247817	B2	31 October 2019
				AU	2019240589	A1	24 October 2019
				RU	2016144289	A	18 May 2018
				BR	112016024016	A2	23 January 2018
				KR	20170002446	A	06 January 2017
				MX	2016013563	A	09 May 2017
				US	2015291562	A1	15 October 2015
				JP	2017513862	A	01 June 2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2019/110225

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				RU	2016144289	A3	18 May 2018
				WO	2015160845	A3	10 December 2015
				WO	2015160845	A2	22 October 2015
WO	2017185034	A1	26 October 2017	EP	3445764	A1	27 February 2019
				JP	2019514876	A	06 June 2019
				US	2019112307	A1	18 April 2019
				CA	3020543	A1	26 October 2017
				AU	2017254711	A1	11 October 2018
				CN	109311869	A	05 February 2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2019/110225

A. 主题的分类

A61K 47/66(2017.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

数据库：DWPI, SIPOABS, CPRSABS, CNABS, CNTXT, EPODOC, CNKI, CA, EMBASE, STN, NCBI, VEN； 关键词：E3连接酶，泛素连接酶，偶联，靶向，E3 ligase, ubiquitin protein ligase,ligand, conjug+, target+

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2018119441 A1 (阿尔维纳斯股份有限公司，耶鲁大学) 2018年 6月 28日 (2018-06-28) 摘要，权利要求1-2、33-41	1-4，10-12
A	WO 2018119441 A1 (阿尔维纳斯股份有限公司，耶鲁大学) 2018年 6月 28日 (2018-06-28) 摘要，权利要求1-2、33-41	5-9
X	CN 108136044 A (阿尔维纳斯股份有限公司) 2018年 6月 8日 (2018-06-08) 摘要，权利要求1-11	1-3，10-12
A	CN 108136044 A (阿尔维纳斯股份有限公司) 2018年 6月 8日 (2018-06-08) 摘要，权利要求1-11	4-9
A	WO 2017201449 A1 (GENENTECH INC等) 2017年 11月 23日 (2017-11-23) 权利要求1，32，说明书第172段第14-16行	1-12
X	WO 2018102067 A2 (阿尔维纳斯股份有限公司) 2018年 6月 7日 (2018-06-07) 权利要求1-36	1-4，10-12
A	WO 2018102067 A2 (阿尔维纳斯股份有限公司) 2018年 6月 7日 (2018-06-07) 权利要求1-36	5-9

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。　　☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2019年 12月 25日	2020年 1月 15日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 韦铁 电话号码 62412193

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2019/110225

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2018226542 A1 (阿尔维纳斯股份有限公司，耶鲁大学) 2018年 12月 13日 (2018-12-13) 权利要求1-37	1-4，10-12
PA	WO 2018226542 A1 (阿尔维纳斯股份有限公司，耶鲁大学) 2018年 12月 13日 (2018-12-13) 权利要求1-37	5-9
X	CN 106458993 A (阿尔维纳斯股份有限公司) 2017年 2月 22日 (2017-02-22) 摘要，权利要求1，说明书第[0144]-[0146]段	1-3，10-12
A	WO 2017185034 A1 (达纳-法伯癌症研究所公司) 2017年 10月 26日 (2017-10-26) 权利要求1-38	4-9
X	WO 2017185034 A1 (达纳-法伯癌症研究所公司) 2017年 10月 26日 (2017-10-26) 权利要求1-38	1-3，10-12
A	CN 106458993 A (阿尔维纳斯股份有限公司) 2017年 2月 22日 (2017-02-22) 摘要，权利要求1，说明书第[0144]-[0146]段	4-9

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2019/110225

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☑ 权利要求： 13-14
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 权利要求13的方法为减少细胞中靶标蛋白含量的方法，不能排除疾病的治疗方法；权利要求14的方法为减少对象中靶标蛋白含量或治疗与靶标蛋白过量相关的疾病的方法，为疾病的治疗方法，因此属于PCT实施细则第39.1(iv)规定的无须检索的情况。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2019/110225

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
WO	2018119441	A1	2018年 6月 28日	WO	2018119441	A8	2019年 5月 23日
				WO	2018119441	A9	2019年 10月 10日
				KR	20190101406	A	2019年 8月 30日
				CA	3047586	A1	2018年 6月 28日
				AU	2017382406	A1	2019年 4月 18日
				EP	3559002	A1	2019年 10月 30日
				CO	2019007892	A2	2019年 10月 9日
				IL	267398	D0	2019年 8月 29日
				US	2018193470	A1	2018年 7月 12日
CN	108136044	A	2018年 6月 8日	EP	3302572	A1	2018年 4月 11日
				BR	112017025975	A2	2018年 8月 14日
				RU	2704807	C2	2019年 10月 31日
				AU	2016270442	A1	2017年 12月 7日
				MX	2017015605	A	2018年 6月 6日
				WO	2016197032	A1	2016年 12月 8日
				JP	2018526429	A	2018年 9月 13日
				RU	2017145267	A	2019年 7月 16日
				CA	2988414	A1	2016年 12月 8日
				RU	2017145267	A3	2019年 7月 17日
				EP	3302572	A4	2018年 10月 31日
				KR	20180035779	A	2018年 4月 6日
WO	2017201449	A1	2017年 11月 23日	US	2019175612	A1	2019年 6月 13日
				CN	109152843	A	2019年 1月 4日
				JP	2019522633	A	2019年 8月 15日
				EP	3458101	A1	2019年 3月 27日
WO	2018102067	A2	2018年 6月 7日	IL	266236	D0	2019年 6月 30日
				MX	2019005007	A	2019年 7月 18日
				EP	3535265	A2	2019年 9月 11日
				JP	2019532995	A	2019年 11月 14日
				CO	2019005712	A2	2019年 6月 11日
				US	2018125821	A1	2018年 5月 10日
				CA	3042260	A1	2018年 6月 7日
				WO	2018102067	A3	2018年 7月 19日
				CN	110234646	A	2019年 9月 13日
				AU	2017367872	A1	2019年 4月 18日
				KR	20190067923	A	2019年 6月 17日
WO	2018226542	A1	2018年 12月 13日	US	2018353501	A1	2018年 12月 13日
CN	106458993	A	2017年 2月 22日	CA	2945975	A1	2015年 10月 22日
				AU	2015247817	A1	2016年 10月 27日
				EP	3131588	A4	2018年 1月 10日
				EP	3131588	A2	2017年 2月 22日
				AU	2015247817	B2	2019年 10月 31日
				AU	2019240589	A1	2019年 10月 24日
				RU	2016144289	A	2018年 5月 18日
				BR	112016024016	A2	2018年 1月 23日
				KR	20170002446	A	2017年 1月 6日
				MX	2016013563	A	2017年 5月 9日
				US	2015291562	A1	2015年 10月 15日
				JP	2017513862	A	2017年 6月 1日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2019/110225

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				RU	2016144289	A3	2018年 5月 18日
				WO	2015160845	A3	2015年 12月 10日
				WO	2015160845	A2	2015年 10月 22日
WO	2017185034	A1	2017年 10月 26日	EP	3445764	A1	2019年 2月 27日
				JP	2019514876	A	2019年 6月 6日
				US	2019112307	A1	2019年 4月 18日
				CA	3020543	A1	2017年 10月 26日
				AU	2017254711	A1	2018年 10月 11日
				CN	109311869	A	2019年 2月 5日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07D 487/14	*(2006.01)*		C07D	487/04	147	4C086
C07D 417/14	*(2006.01)*		C07D	487/14		
A61K 47/66	*(2017.01)*		C07D	417/14		
C12Q 1/37	*(2006.01)*		A61K	47/66		
A61K 31/55	*(2006.01)*		C12Q	1/37		
A61K 38/05	*(2006.01)*		A61K	31/55		
A61K 31/454	*(2006.01)*		A61K	38/05		
A61K 31/519	*(2006.01)*		A61K	31/454		
			A61K	31/519		

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

弁理士　葛和 清司

(72)発明者　カオ，シェルドン
中華人民共和国 チョーチアン ３１４０００、ジアシン、シュージョウ ディストリクト、ウーフェン ロード ナンバー ５１、ビルディング ビー、フロアー ３

(72)発明者　ワン，シャオレイ
中華人民共和国 チョーチアン ３１４０００、ジアシン、シュージョウ ディストリクト、ウーフェン ロード ナンバー ５１、ビルディング ビー、フロアー ３

(72)発明者　ファン，チャオラン
中華人民共和国 チョーチアン ３１４０００、ジアシン、シュージョウ ディストリクト、ウーフェン ロード ナンバー ５１、ビルディング ビー、フロアー ３

Ｆターム（参考）　4B063 QA20 QQ79 QR41 QS05
4C050 AA01 BB08 CC08 CC10 EE03 EE04 FF01 GG03 GG04 HH04
4C063 AA05 BB09 CC62 DD12 EE01
4C076 AA95 CC26 CC41 EE59
4C084 AA02 BA14 BA42 CA59 NA05 NA13 ZB211 ZB212 ZB261
4C086 AA01 AA02 BC22 CB09 CB11 GA07 GA10 MA01 MA04 NA05
NA13 ZB21 ZB26