(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7197075号
(P7197075)

(45)発行日　令和4年12月27日(2022.12.27)

(24)登録日　令和4年12月19日(2022.12.19)

(51)国際特許分類

C07D 413/06 (2006.01)	C07D	413/06	CSP
A61P 35/00 (2006.01)	A61P	35/00	
A61P 35/02 (2006.01)	A61P	35/02	
A61K 45/00 (2006.01)	A61K	45/00	
A61K 31/4725(2006.01)	A61K	31/4725	

FI

請求項の数　14　（全245頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-506032(P2021-506032)
(86)(22)出願日　平成31年4月18日(2019.4.18)
(65)公表番号　特表2021-522317(P2021-522317A)
(43)公表日　令和3年8月30日(2021.8.30)
(86)国際出願番号　PCT/CN2019/083190
(87)国際公開番号　WO2019/201291
(87)国際公開日　令和1年10月24日(2019.10.24)
審査請求日　令和2年12月17日(2020.12.17)
(31)優先権主張番号　201810360078.2
(32)優先日　平成30年4月20日(2018.4.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　201811012724.2
(32)優先日　平成30年8月31日(2018.8.31)
最終頁に続く

(73)特許権者　507388845
中国科学院上海薬物研究所
中国上海市浦東張江祖沖之路５５５号
(73)特許権者　520408825
中科蘇州薬物研究院
中華人民共和国 ２１３０００ 江蘇省
蘇州市 蘇州工業園区 裕新路 １０８号
(74)代理人　100112737
弁理士　藤田 考晴
(74)代理人　100136168
弁理士　川上 美紀
(74)代理人　100196117
弁理士　河合 利恵
(72)発明者　周 兵
中華人民共和国 ２０１２０３ 上海市
最終頁に続く

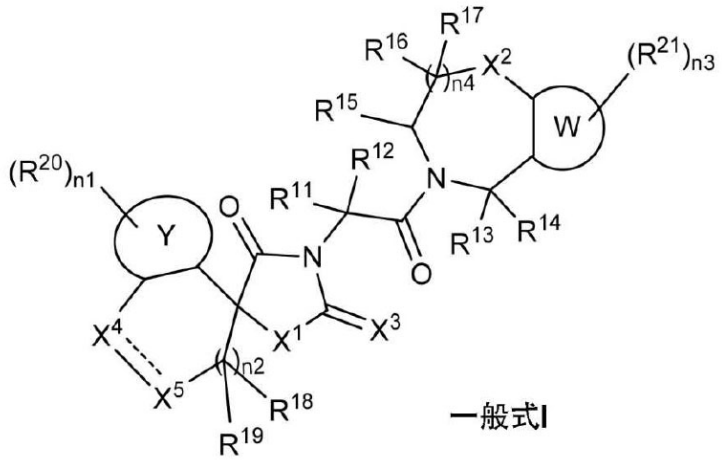
(54)【発明の名称】　ヒストンアセチルトランスフェラーゼ（ＨＡＴ）阻害剤及びその用途

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

一般式Ｉで表される化合物、その薬理学的に許容される塩、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体、ラセミ体、結晶多形、溶媒和物又は同位体標識化合物であって、

【化１】



一般式I

X^1は、独立して、－Ｏ－、－ＮＲ^1－、又は－Ｓ－であり、
R^1は、独立して、水素、C_1－C_6アルキル基、又はC_3－C_6シクロアルキル基であり、
X^2は、独立して、－Ｃ（R^2）（R^3）－、－Ｏ－、－Ｎ（R^4）－、又は－Ｓ（Ｏ）$_{n1}$－であり、
R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素、重水素、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6ハロアルキル基、又はC_3－C_6シクロアルキル基であり、
R^4は、独立して、水素、C_1－C_6アルキル基、C_3－C_6シクロアルキル基、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1－C_6アルキル基）、－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_1－C_6アルキル基）、－Ｃ（＝Ｏ）（C_3－C_6シクロアルキル基）、又は－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_3－C_6シクロアルキル基）であり、
X^3は、Ｏ又はＮＨであり、
【化２】

前記化２は、単結合であり、
X^4は、独立して、－Ｃ（R^5）（R^6）－、－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＮＲ^7－、又は－Ｓ（Ｏ）$_{n1}$－であり、
X^5は、独立して、－Ｃ（R^8）（R^9）－、－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＮＲ^{10}－、－Ｓ（Ｏ）$_{n1}$－、又は存在しなく、
R^5及びR^6は、それぞれ独立して、水素、ＯＨ、ハロゲン、ＣＮ、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6ハロアルキル基、C_3－C_6シクロアルキル基、又はC_1－C_6アルコキシ基であり、
R^8及びR^9は、それぞれ独立して、水素、ＯＨ、ハロゲン、又はC_1－C_6アルキル基であり、
R^7は、独立して、水素、C_1－C_6アルキル基、又はC_3－C_6シクロアルキル基であり、
R^{10}は、独立して、水素、C_1－C_6アルキル基、又はC_3－C_6シクロアルキル基であり、
Ｙは、独立して、C_6－C_{10}アリール環、C_5－C_{10}ヘテロアリール環、かつＹは、独立して、未置換、又は１又は２個のR^{20}で置換され、
R^{11}及びR^{12}は、それぞれ独立して、水素であり、
R^{13}及びR^{14}は、それぞれ独立して、水素であり、
R^{16}及びR^{17}は、それぞれ独立して、水素であり、
R^{18}及びR^{19}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又はC_1－C_6アルキル基であり、
R^{15}は、独立して、水素、０－２個のR^a置換を含むC_1－C_6アルキル基、C_1－C_6ハロアルキル基、又はM^aであり、
その中、R^aは、出現する度に、それぞれ独立して、C_1－C_6アルキル基、C_2－C_6アルケニル基、C_2－C_6アルキニル基、ハロゲン、C_1－C_6ハロアルキル基、C_1－C_6ハロアルコキシ基、－ＣＮ、ヒドロキシ基、－ＯＭ^e、－ＳＭ^e、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｍ^e、－Ｃ（Ｏ）ＮＭ^{f}Ｍ^g、－ＮＭ^{f}Ｍ^g、－Ｎ（Ｍ^e）Ｃ（Ｏ）Ｍ^h、－Ｎ（Ｍ^e）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｍ^h、－Ｎ（Ｍ^e）Ｃ（Ｏ）ＯＭ^h、－Ｎ（Ｍ^e）Ｃ（Ｏ）ＮＭ^{f}Ｍ^g、又はＭ^{b}であり、
R^{20}は、出現する度に、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6ハロアルコキシ基、C_2－C_{10}アルコキシアルキル基、C_4－C_{20}アルコキシアルキルアルキニル基、C_2－C_{10}ハロアルコキシアルキル基、C_1－C_6ヒドロキシアルキル基、C_3－C_{10}ヒドロキシアルキルアルキニル基、C_2－C_{10}ヒドロキシアルキニル基、－Ｂ（R^b）（R^d）、－Ｓ（Ｏ）$_{n1}$$R^c$、－Ｎ（$R^c$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^c$）$_2$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）$R^c$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ$R^c$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^c$）$_2$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$R^c$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｎ（$R^c$）$_2$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｎ$R^c$Ｃ（＝Ｏ

）Ｎ（Ｒ^{c}）$_{2}$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＯＲ^{c}、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{c}）$_{2}$、－ＮＨＣ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{c}）$_{2}$、－ＮＨＣ（＝Ｎ－Ｃ≡Ｎ）ＮＲ^{c}、－ＮＨＣ（＝Ｎ－Ｃ≡Ｎ）ＳＲ^{c}、－ＮＨＳ（Ｏ）$_{n1}$Ｒ^{c}、Ｍ^{c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－Ｂ（Ｒ^{b}）（Ｒ^{d}）、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－Ｓ（Ｏ）$_{n1}$Ｒ^{c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－Ｎ（Ｒ^{c}）$_{2}$、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{c}）$_{2}$、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{c}）$_{2}$、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{c}）$_{2}$、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{c}）$_{2}$、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＯＲ^{c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{c}）$_{2}$、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－ＮＨＣ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{c}）$_{2}$、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－ＮＨＣ（＝Ｎ－Ｃ≡Ｎ）ＮＲ^{c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－ＮＨＣ（＝Ｎ－Ｃ≡Ｎ）ＳＲ^{c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－ＮＨＳ（Ｏ）$_{n1}$Ｒ^{c}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－Ｍ^{c}、－ＣＨ≡ＣＨ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基）、－ＣＨ≡ＣＨ－Ｍ^{c}、－ＯＭ^{c}、－ＳＭ^{c}、－Ｎ（Ｒ^{c}）Ｍ^{c}であり、

Ｒ^{b}及びＲ^{d}は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ基、又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基であり、

Ｒ^{c}は、独立して、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、３～１０員非芳香族複素環基、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル基、又はＣ$_{5}$－Ｃ$_{10}$シクロアルケニル基であり、かつ、それは、それぞれ独立して、未置換、又は１又は２個のアミノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル基、又はＣＮで置換され、

Ｍ^{a}、Ｍ^{b}及びＭ^{c}は、それぞれ独立して、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール基、Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{10}$ヘテロアリール基、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$非芳香族複素環基、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル基、又はＣ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルケニル基であり、かつ、それは、それぞれ独立して、未置換、又は１－２個のＭ^{d}で置換され、

Ｍ^{d}は、出現する度に、それぞれ独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル基、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル基、ハロゲン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル基、－ＣＮ、オキソ基、－ＯＭ^{e}、－ＯＣ（Ｏ）Ｍ^{h}、－ＯＣ（Ｏ）ＮＭ^{f}Ｍ^{g}、－ＳＭ^{e}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｍ^{e}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＭ^{f}Ｍ^{g}、－Ｃ（Ｏ）Ｍ^{e}、－Ｃ（Ｏ）－５～１０員単環式複素環、－Ｃ（Ｏ）－５～１０員単環式ヘテロアリール基、－Ｃ（Ｏ）ＯＭ^{e}、－Ｃ（Ｏ）ＮＭ^{f}Ｍ^{g}、－ＮＭ^{f}Ｍ^{g}、－Ｎ（Ｍ^{e}）Ｃ（Ｏ）Ｍ^{h}、－Ｎ（Ｍ^{e}）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｍ^{h}、－Ｎ（Ｍ^{e}）Ｃ（Ｏ）ＯＭ^{h}、－Ｎ（Ｍ^{e}）Ｃ（Ｏ）ＮＭ^{f}Ｍ^{g}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－ＯＭ^{e}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－ＯＣ（Ｏ）Ｍ^{h}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－ＯＣ（Ｏ）ＮＭ^{f}Ｍ^{g}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｍ^{e}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＭ^{f}Ｍ^{g}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－Ｃ（Ｏ）Ｍ^{e}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－Ｃ（Ｏ）ＯＭ^{e}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－Ｃ（Ｏ）ＮＭ^{f}Ｍ^{g}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－ＮＭ^{f}Ｍ^{g}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－Ｎ（Ｍ^{e}）Ｃ（Ｏ）Ｍ^{h}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－Ｎ（Ｍ^{e}）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｍ^{h}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－Ｎ（Ｍ^{e}）Ｃ（Ｏ）ＯＭ^{h}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－Ｎ（Ｍ^{e}）Ｃ（Ｏ）ＮＭ^{f}Ｍ^{g}、又は－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン基）－ＣＮであり、

Ｗは、独立して、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール環、Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{10}$ヘテロアリール環、かつＷは、独立して、未置換、又は１、２又は３個のＲ^{21}で置換され、

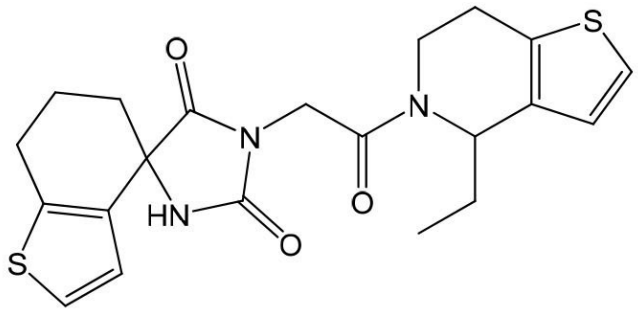
Ｒ^{21}は、出現する度に、それぞれ独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、ハロゲン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル基、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルコキシ基、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル基、－ＯＭ^{e}、－ＯＣ（Ｏ）Ｍ^{h}、－ＯＣ（Ｏ）ＮＭ^{f}Ｍ^{g}、－ＳＭ^{e}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｍ^{e}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＭ^{f}Ｍ^{g}、－Ｃ（Ｏ）Ｍ^{e}、－Ｃ（Ｏ）ＯＭ^{e}、－Ｃ（Ｏ）ＮＭ^{f}Ｍ^{g}、－ＮＭ^{f}Ｍ^{g}、－Ｎ（Ｍ^{e}）Ｃ（Ｏ）Ｍ^{h}、－Ｎ（Ｍ^{e}）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｍ^{h}、－Ｎ（Ｍ^{e}）Ｃ（Ｏ）ＯＭ^{h}、－Ｎ（Ｍ^{e}）Ｃ（Ｏ）ＮＭ^{f}Ｍ^{g}であり、

M^e、M^f、M^gは、出現する度に、それぞれ独立して、水素、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6ハロアルキル基、又はC_3－C_6シクロアルキル基であり、及びM^hは、出現する度に、独立して、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6ハロアルキル基、又はC_3－C_6シクロアルキル基であり、

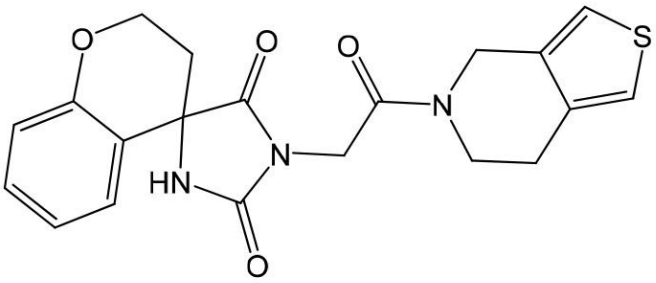
$n1$及び$n2$は、出現する度に、それぞれ独立して、０、１又は２であり、

$n3$及び$n4$は、出現する度に、それぞれ独立して、０、１、２又は３である化合物（化３Ａから化３Ｃに記載の化合物を除く）、その薬理学的に許容される塩、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体、ラセミ体、結晶多形、溶媒和物又は同位体標識化合物。

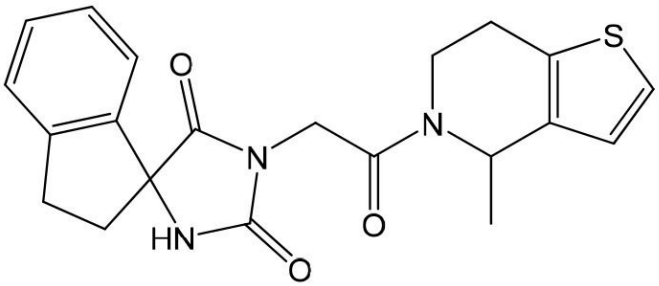
【化３Ａ】



,

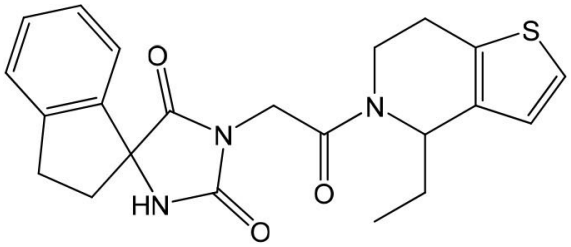


,

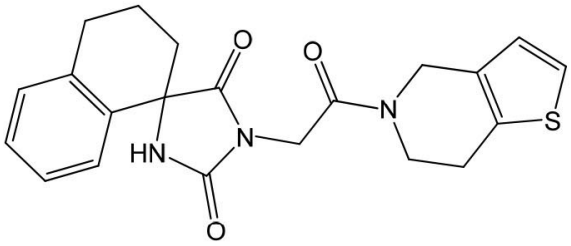


,

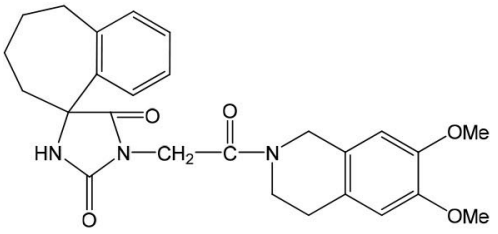
【化３Ｂ】


O
N
S
HN
O
O
N

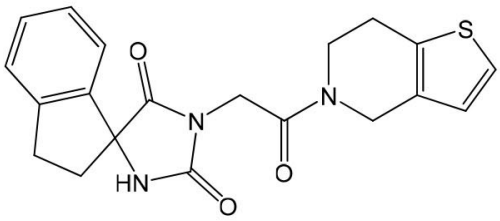
,


O
O
N
S
HN
O
O

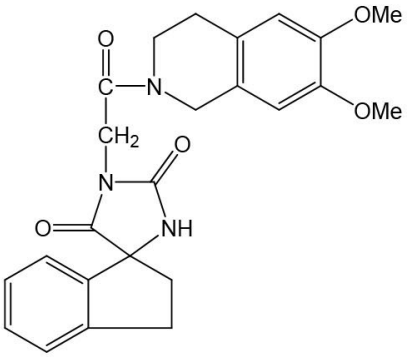
,


O
HN
N
CH2
C
O
N
OMe
OMe
O
O

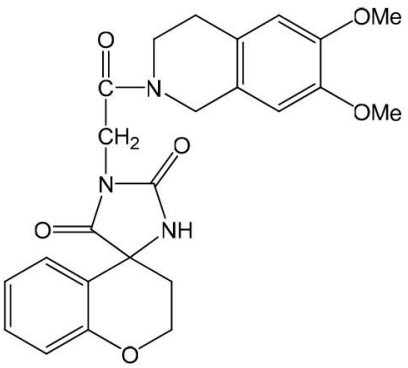
,


O
N
S
HN
O
O
N

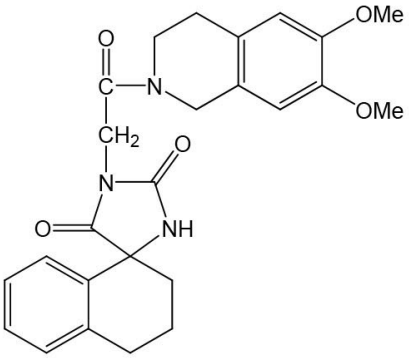
,


OMe
O
C
N
OMe
CH2
O
N
O
NH
O

,

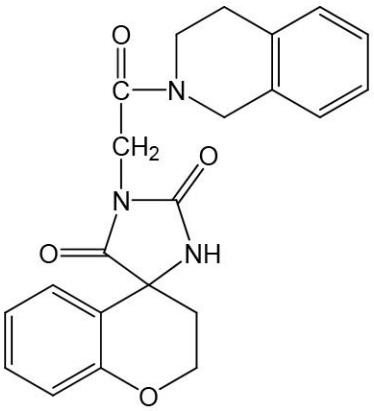
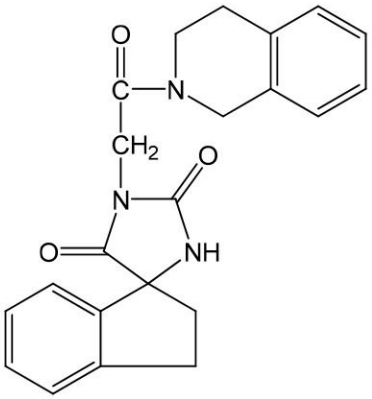
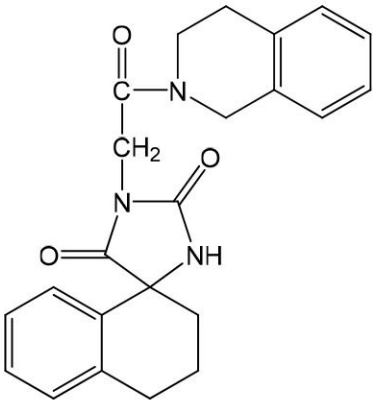
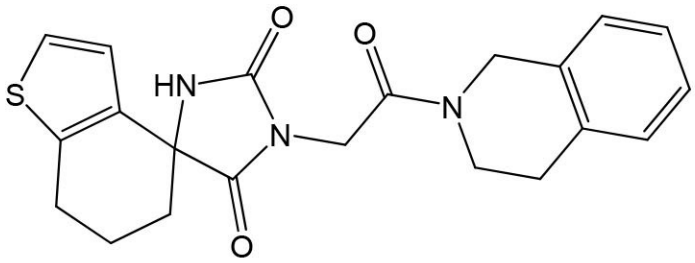
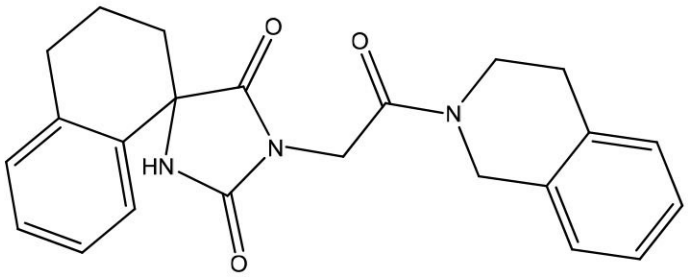

O
C
N
OMe
OMe
CH2
O
N
O
NH
O
O

,


OMe
O
C
N
OMe
CH2
O
N
O
NH
O

,

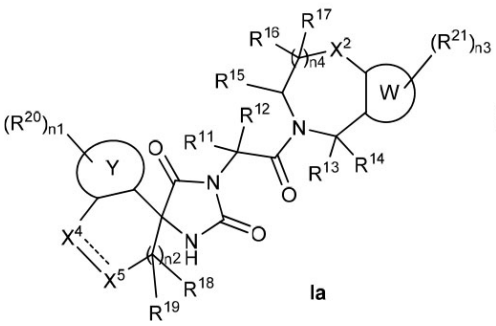
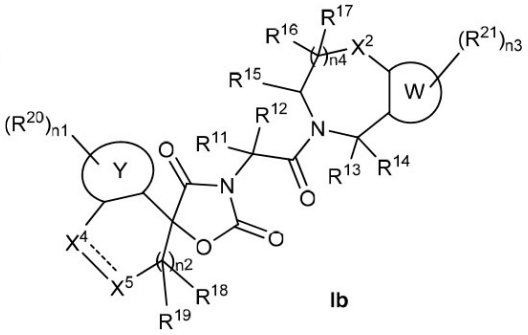
【化３Ｃ】


,

,

,

,

.

【請求項２】

前記一般式Ｉで示される化合物は、式Ｉａ又はＩｂで示される化合物からなる群より選ばれ、

【化４】


Ia

Ib

【化５】

前記化５は、単結合であり、

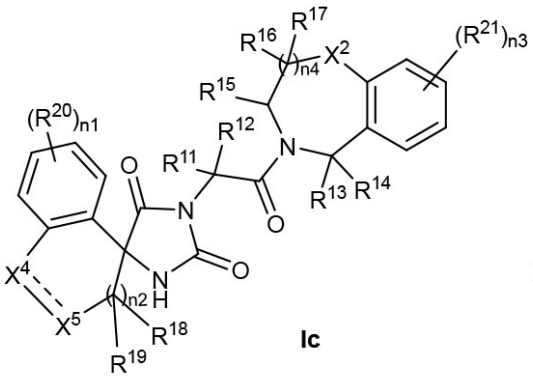
Ｒ１１乃至Ｒ２１、Ｘ２、Ｙ、Ｗ、Ｘ４、Ｘ５、ｎ１乃至ｎ４は、請求項１記載の一般式Ｉにおける定義と同じである、

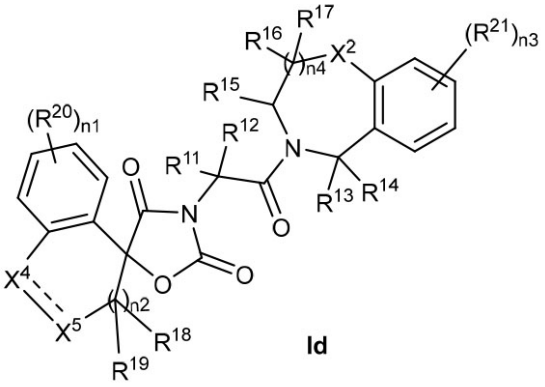
請求項１記載の化合物、その薬理学的に許容される塩、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体、ラセミ体、結晶多形、溶媒和物又は同位体標識化合物。

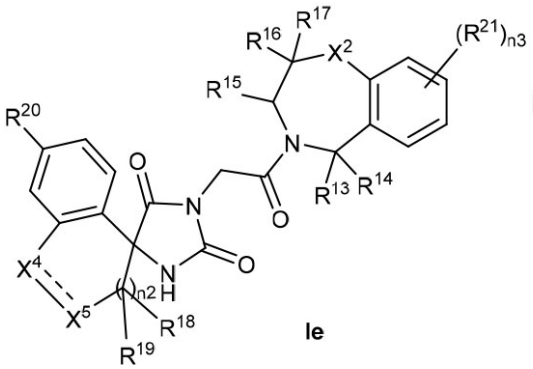
【請求項３】

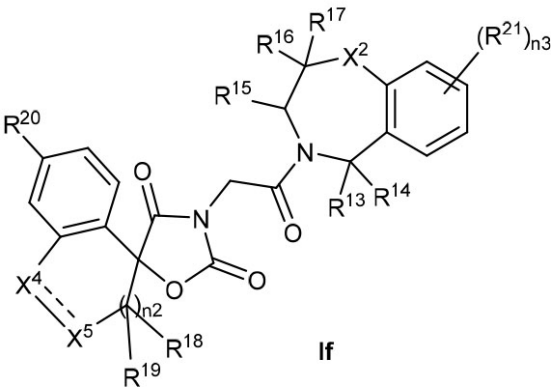
前記一般式Ｉで示される化合物は、式Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、又はＩｆで示される化合物からなる群より選ばれ、

【化６】









【化７】

前記化７は、単結合であり、

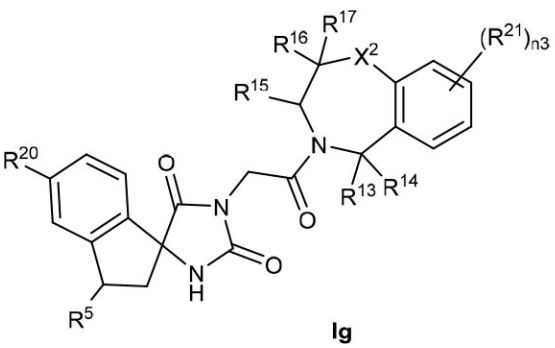
Ｒ１１乃至Ｒ２１、Ｘ２、Ｘ４、Ｘ５、ｎ１乃至ｎ４は、請求項１記載の一般式Ｉにおける定義と同じである、

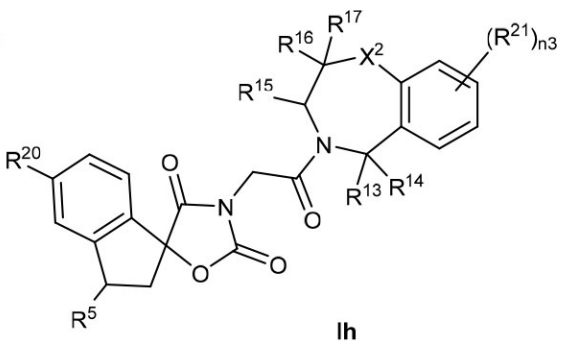
請求項１記載の化合物、その薬理学的に許容される塩、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体、ラセミ体、結晶多形、溶媒和物又は同位体標識化合物。

【請求項４】

前記一般式Ｉで示される化合物は、式Ｉｇ又はＩｈで示される化合物からなる群より選ばれ、

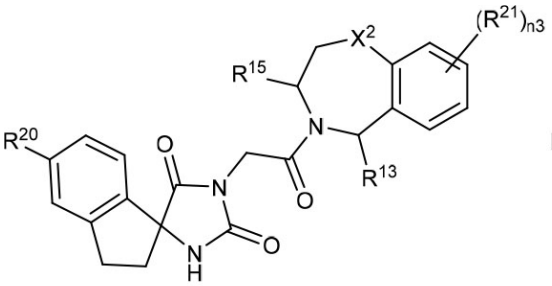
【化８】



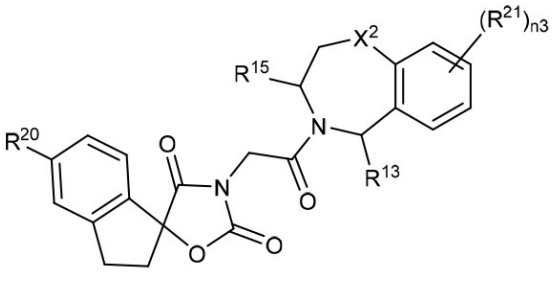


Ｒ５は、水素、ハロゲン又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、

Ｒ１３乃至Ｒ１７、Ｒ２０、Ｒ２１、Ｘ２、及びｎ３は、請求項１記載の一般式Ｉにおける定義と同じである、
請求項１記載の化合物、その薬理学的に許容される塩、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体、ラセミ体、結晶多形、溶媒和物又は同位体標識化合物。
【請求項５】
前記一般式Ｉで示される化合物は、式Ｉｉ又はＩｊで示される化合物からなる群より選ばれ、
【化９】

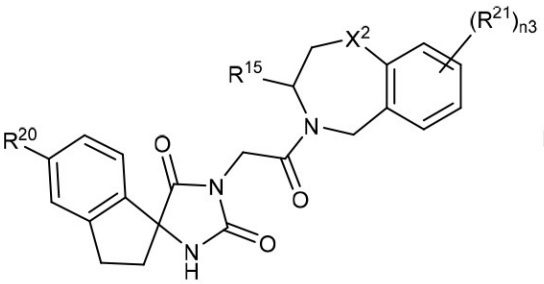


Ii

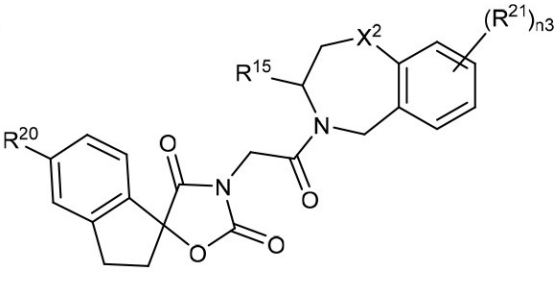


Ij

Ｘ２は、ＣＨ２、Ｏ、－Ｓ（Ｏ）ｎ１－、又は－Ｎ（Ｒ４）－であり、
Ｒ１３、Ｒ１５、Ｒ２０、Ｒ２１、Ｒ４、ｎ１及びｎ３は、請求項１記載の一般式Ｉにおける定義と同じである、
請求項１記載の化合物、その薬理学的に許容される塩、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体、ラセミ体、結晶多形、溶媒和物又は同位体標識化合物。
【請求項６】
前記一般式Ｉで示される化合物は、式Ｉｋ又はＩｌで示される化合物からなる群より選ばれ、
【化１０】



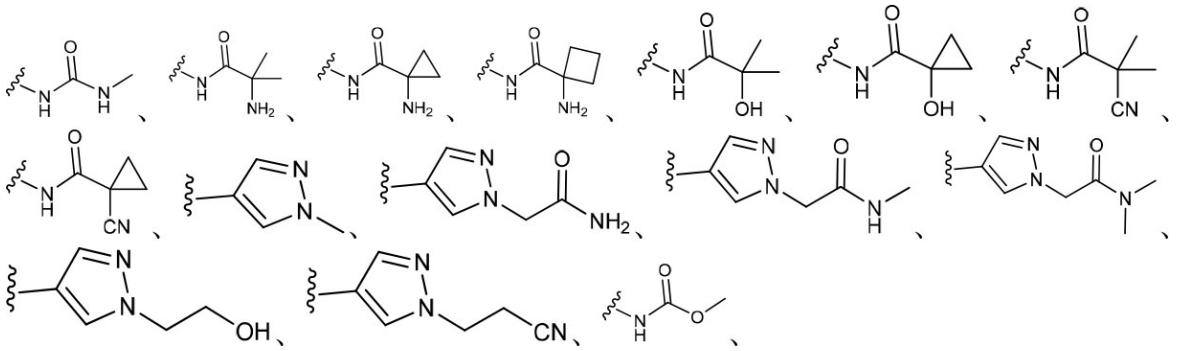
Ik



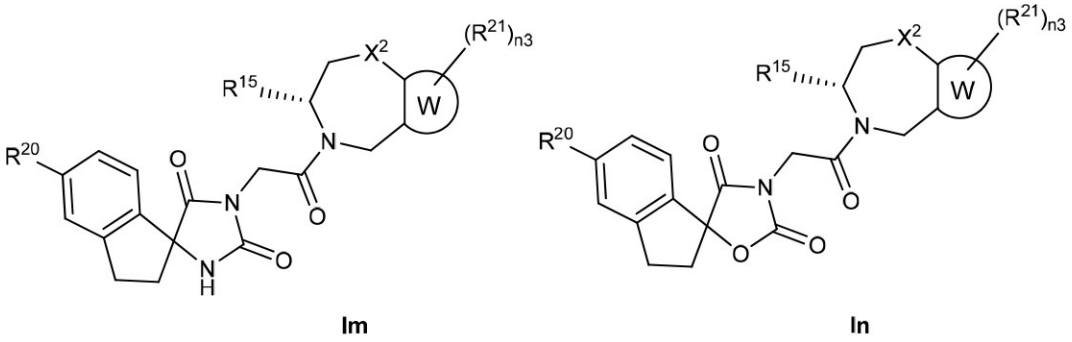
Il

Ｘ２は、ＣＨ２、Ｏ、Ｓ又は－Ｎ（Ｍｅ）－であり、
Ｒ２１は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基であり、
ｎ３は、０、１又は２であり、
Ｒ１５は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、又はＣ１－Ｃ６ハロアルキル基であり、
Ｒ２０は、請求項１記載の一般式Ｉにおける定義と同じである、
請求項１記載の化合物、その薬理学的に許容される塩、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体、ラセミ体、結晶多形、溶媒和物又は同位体標識化合物。
【請求項７】
Ｘ２は、ＣＨ２、Ｏ、Ｓ又は－Ｎ（Ｍｅ）－であり、
Ｒ２１は、ハロゲンであり；
ｎ３は、０、１又は２であり、
Ｒ１５は、シクロプロピル基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、又はＣＦ３であり、

Ｒ２０は、
【化１１】

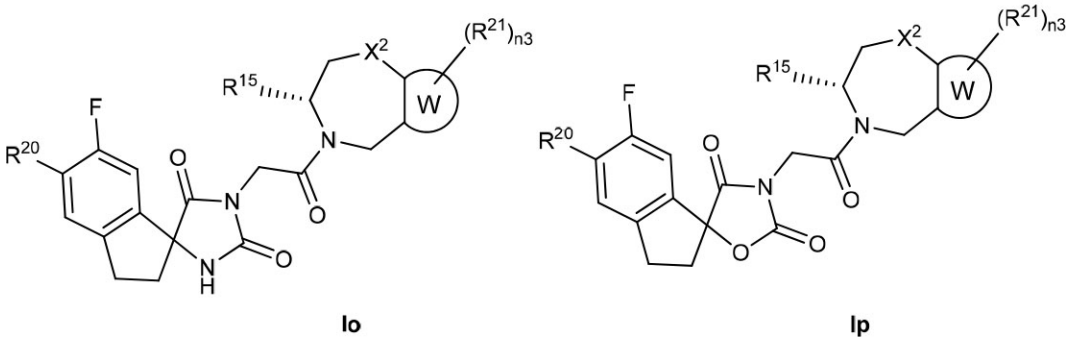


－ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル基）である、
請求項６記載の化合物、その薬理学的に許容される塩、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体、ラセミ体、結晶多形、溶媒和物又は同位体標識化合物。
【請求項８】
前記一般式Ｉで示される化合物は、式Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、又はＩｐで示される化合物からなる群より選ばれ、
【化１２】



Im

In

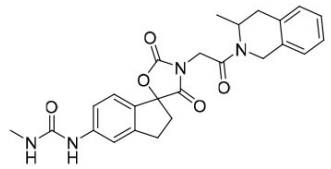
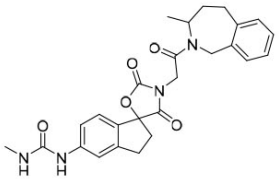
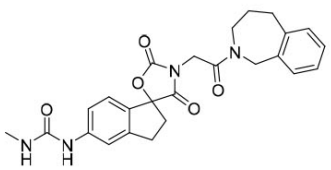
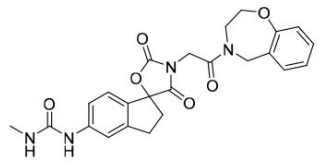
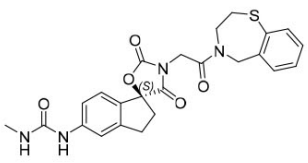
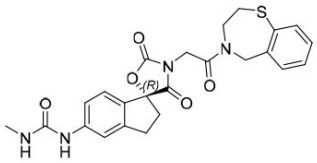
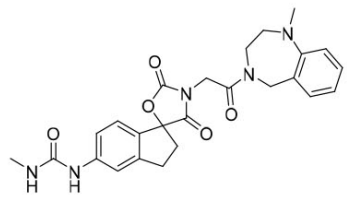
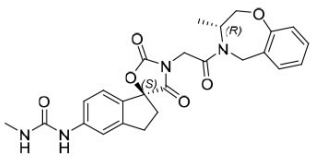
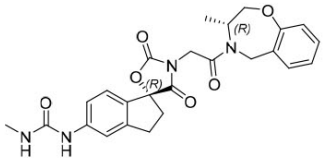
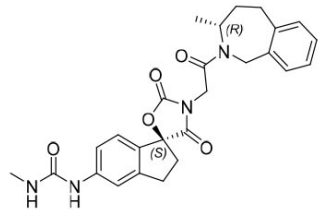
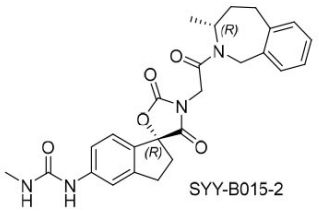
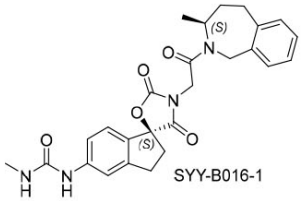
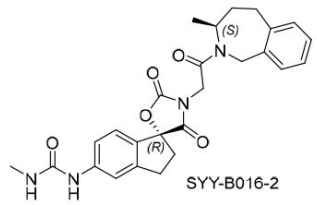
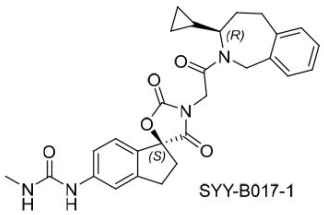
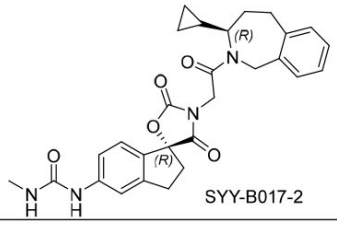
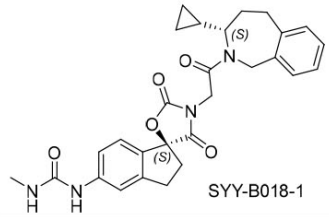
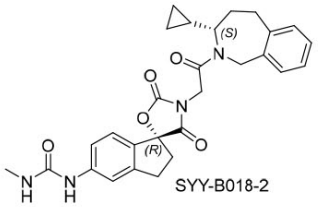
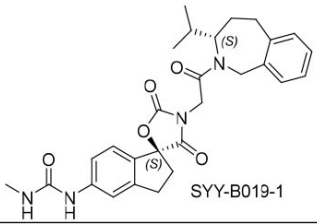


Io

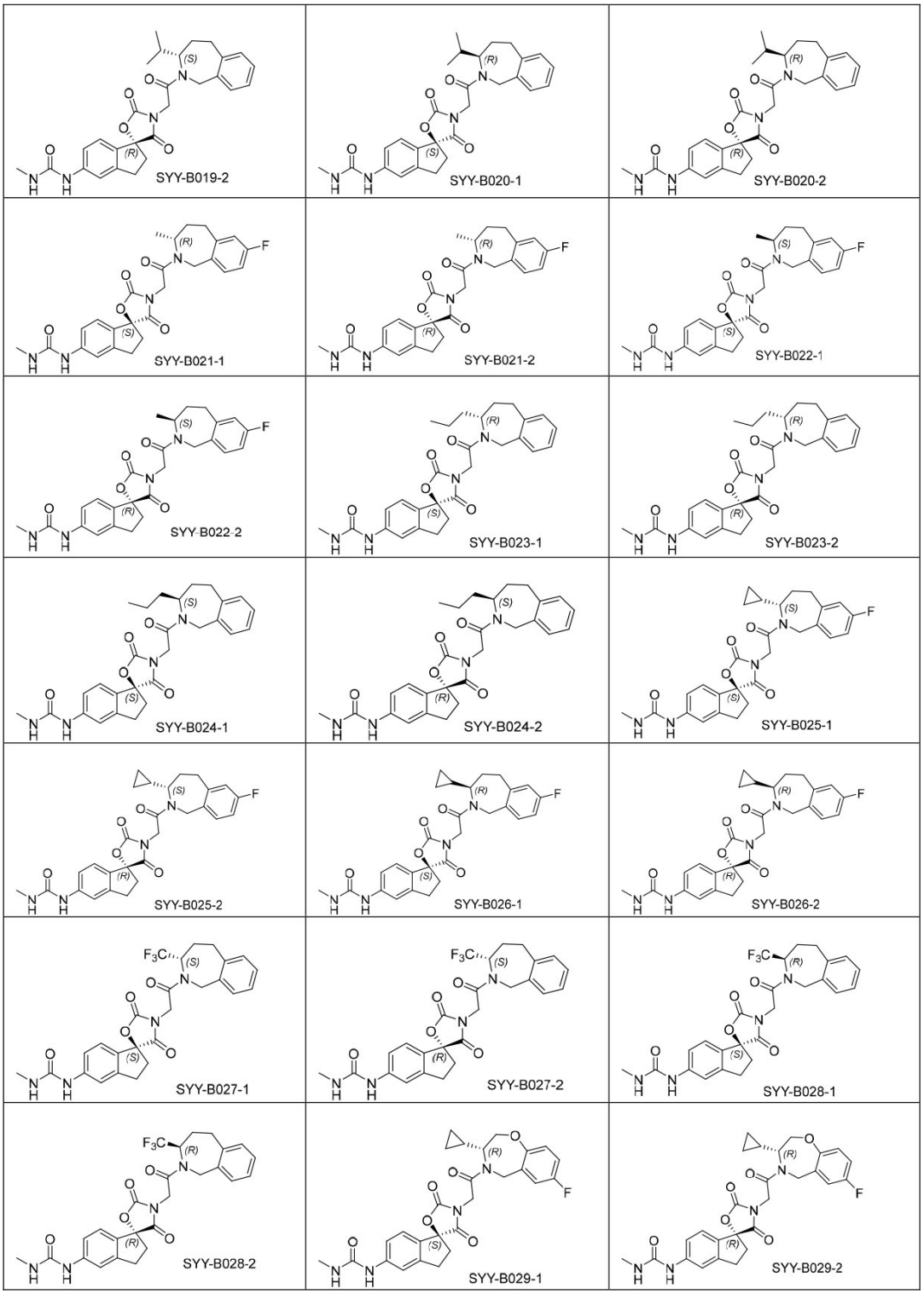
Ip

Ｘ２は、ＣＨ２、Ｏ、－Ｓ（Ｏ）ｎ１－、又は－Ｎ（Ｒ４）－であり、
Ｒ１５、Ｒ２０、Ｒ２１、Ｒ４、ｎ１及びｎ３は、請求項１記載の一般式Ｉにおける定義と同じであり、
Ｗは、フェニル環又はＣ５－Ｃ６ヘテロアリール環である、
請求項１記載の化合物、その薬理学的に許容される塩、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体、ラセミ体、結晶多形、溶媒和物又は同位体標識化合物。
【請求項９】
前記一般式Ｉで示される化合物は、以下の化合物からなる群より選ばれる、

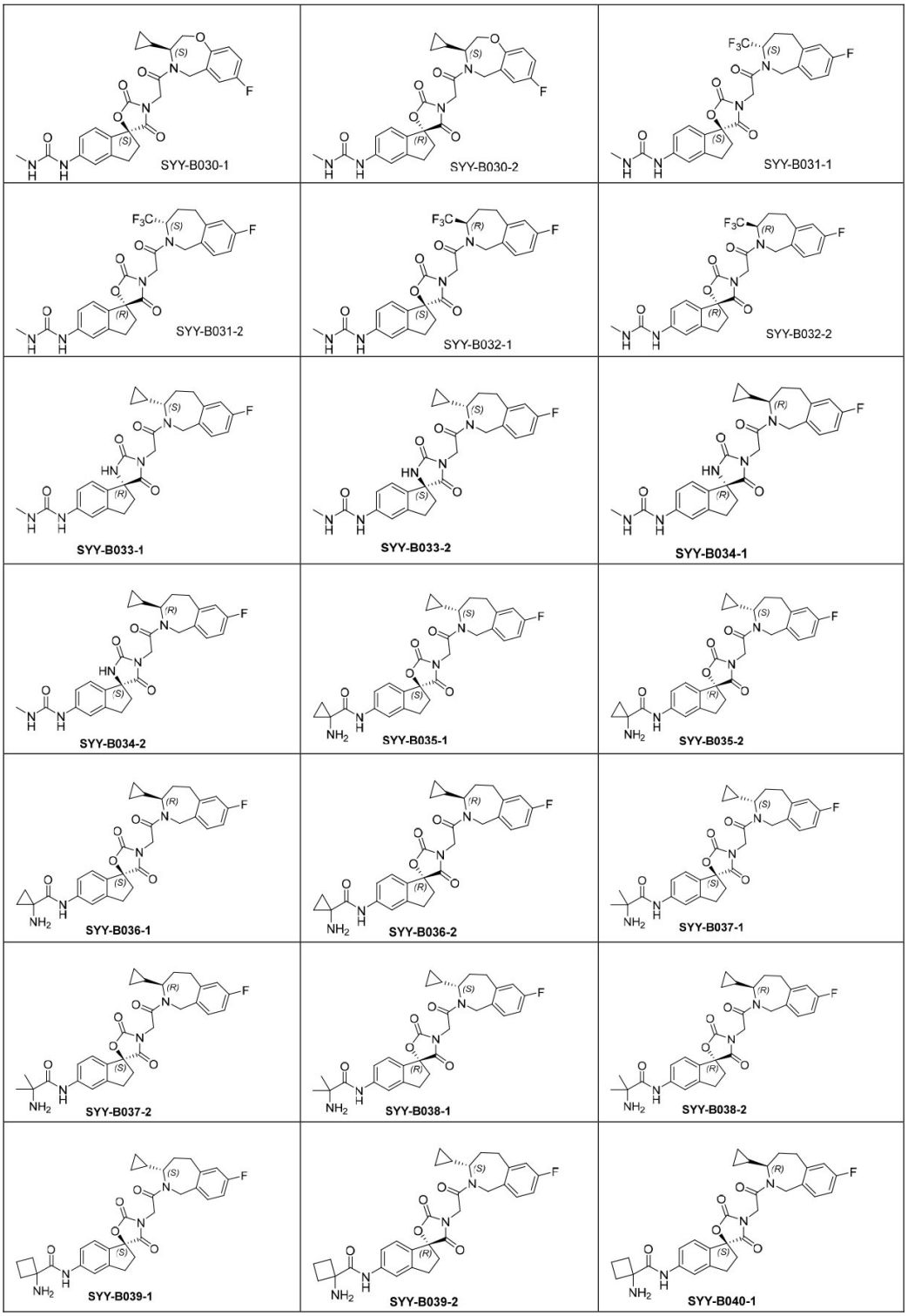
【化１３Ａ】

 SYY-B002	 SYY-B003	 SYY-B009
 SYY-B010	 SYY-B012-1	 SYY-B012-2
 SYY-B013	 SYY-B014-1	 SYY-B014-2
 SYY-B015-1	 SYY-B015-2	 SYY-B016-1
 SYY-B016-2	 SYY-B017-1	 SYY-B017-2
 SYY-B018-1	 SYY-B018-2	 SYY-B019-1

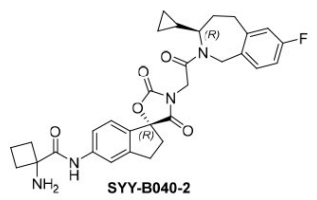
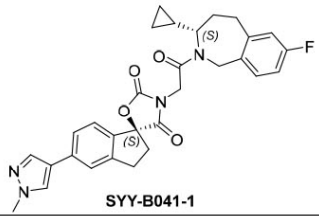
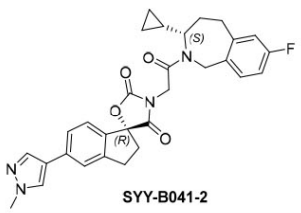
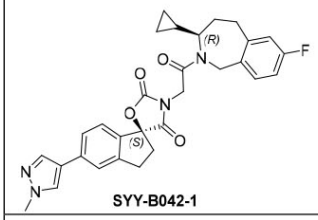
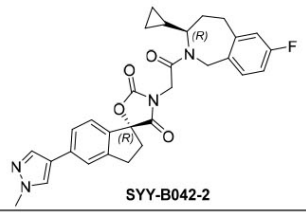
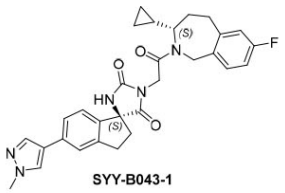
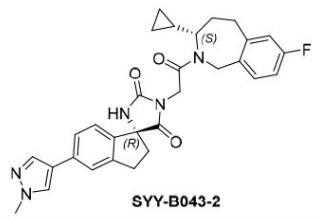
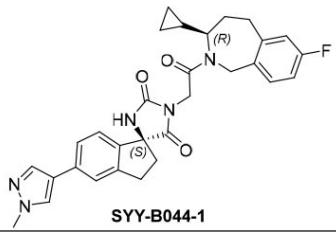
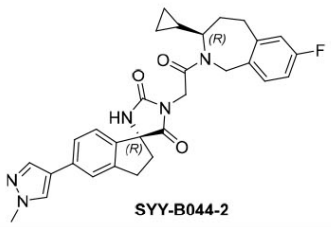
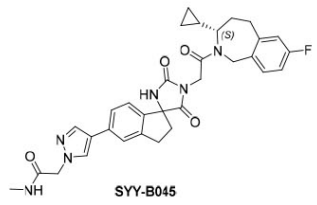
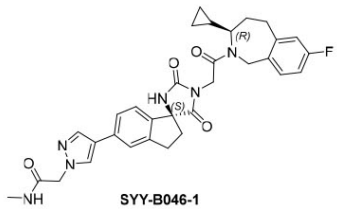
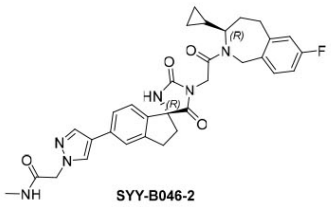
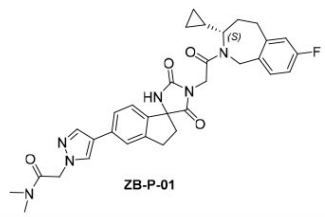
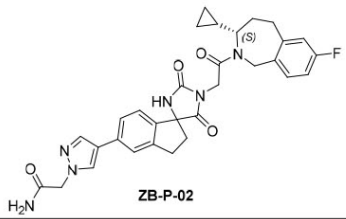
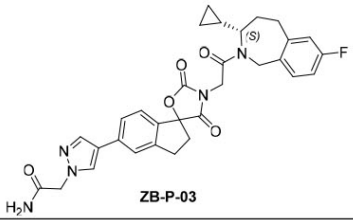
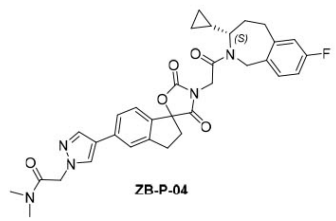
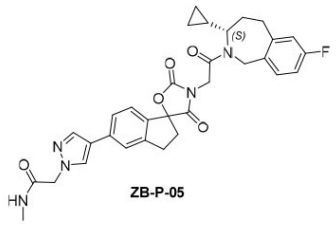
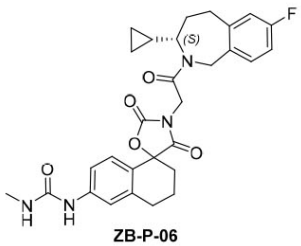
【化１３Ｂ】


SYY-B019-2
SYY-B020-1
SYY-B020-2
SYY-B021-1
SYY-B021-2
SYY-B022-1
SYY-B022-2
SYY-B023-1
SYY-B023-2
SYY-B024-1
SYY-B024-2
SYY-B025-1
SYY-B025-2
SYY-B026-1
SYY-B026-2
SYY-B027-1
SYY-B027-2
SYY-B028-1
SYY-B028-2
SYY-B029-1
SYY-B029-2

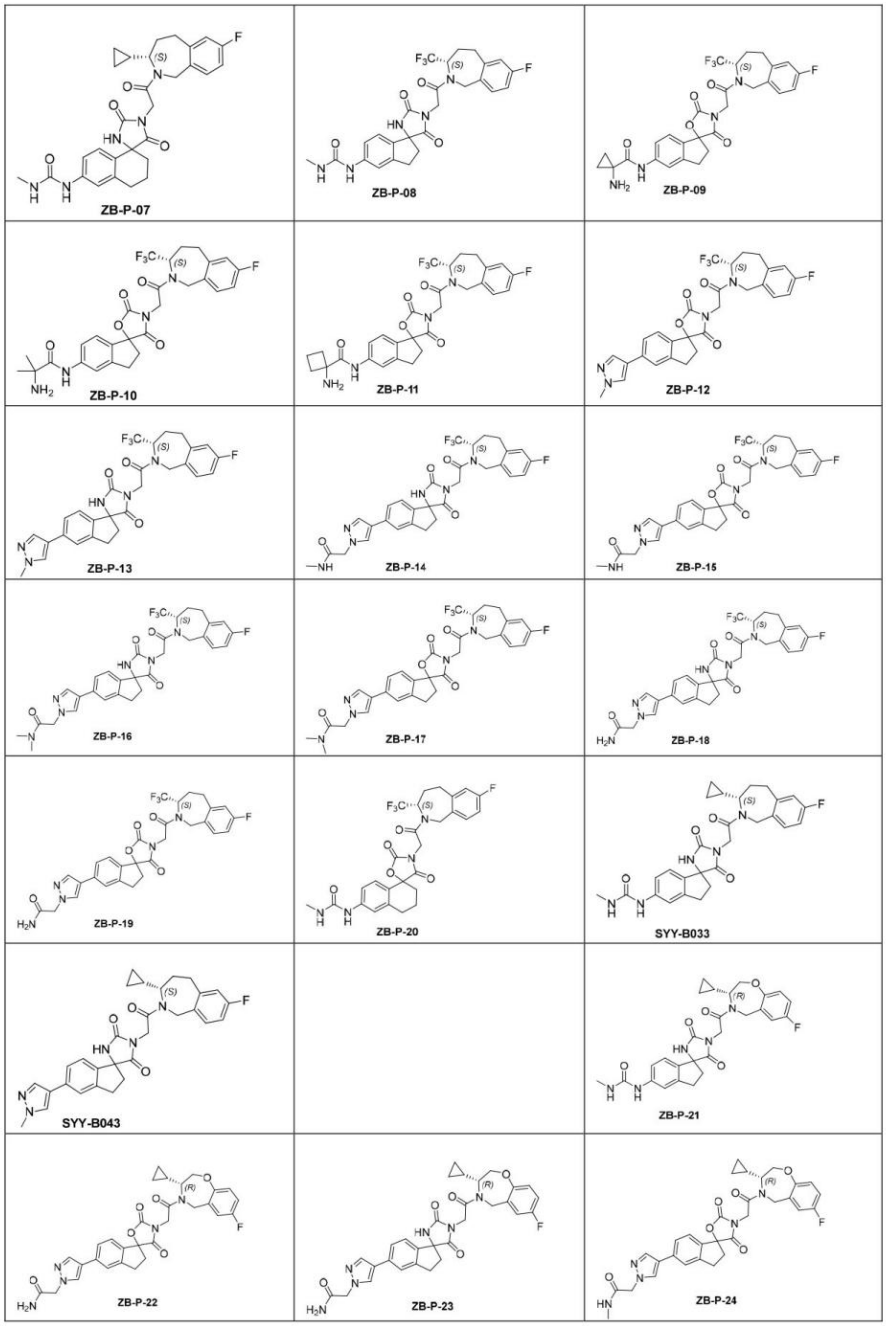
【化１３Ｃ】


SYY-B030-1
SYY-B030-2
SYY-B031-1
SYY-B031-2
SYY-B032-1
SYY-B032-2
SYY-B033-1
SYY-B033-2
SYY-B034-1
SYY-B034-2
SYY-B035-1
SYY-B035-2
SYY-B036-1
SYY-B036-2
SYY-B037-1
SYY-B037-2
SYY-B038-1
SYY-B038-2
SYY-B039-1
SYY-B039-2
SYY-B040-1

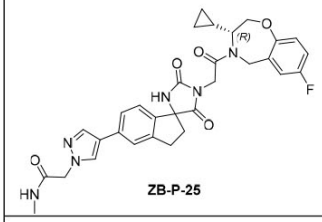
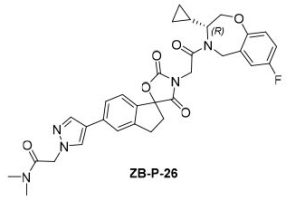
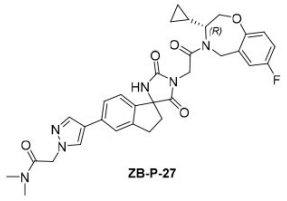
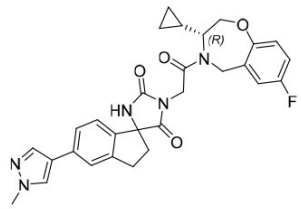
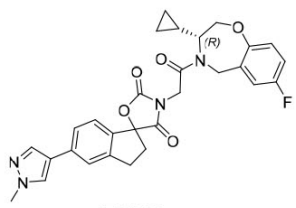
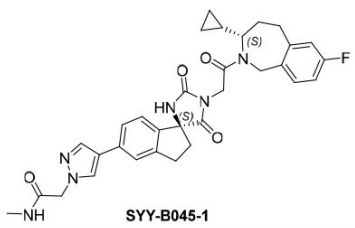
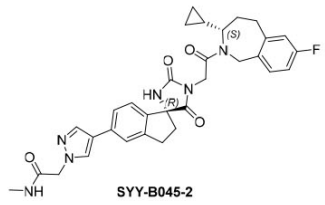
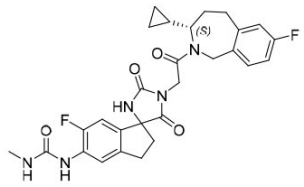
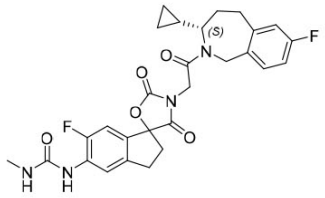
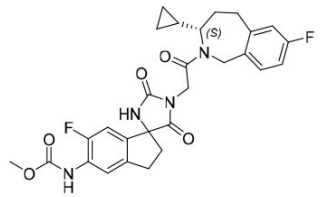
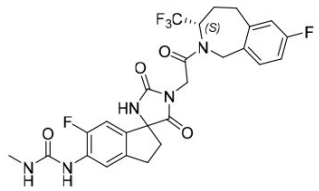
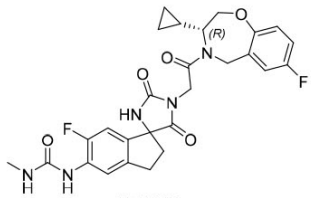
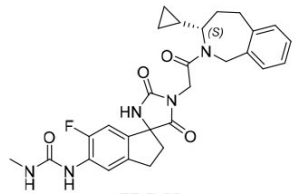
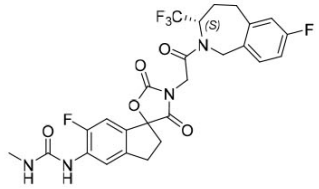
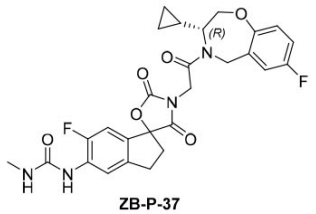
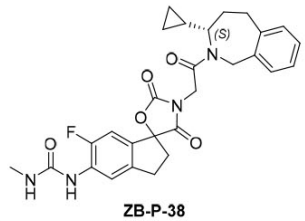
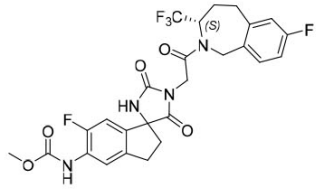
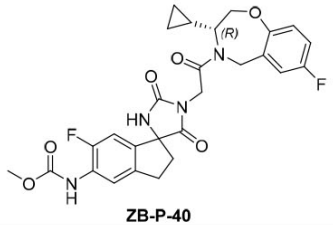
【化１３Ｄ】

 SYY-B040-2	 SYY-B041-1	 SYY-B041-2
 SYY-B042-1	 SYY-B042-2	 SYY-B043-1
 SYY-B043-2	 SYY-B044-1	 SYY-B044-2
 SYY-B045	 SYY-B046-1	 SYY-B046-2
 ZB-P-01	 ZB-P-02	 ZB-P-03
 ZB-P-04	 ZB-P-05	 ZB-P-06

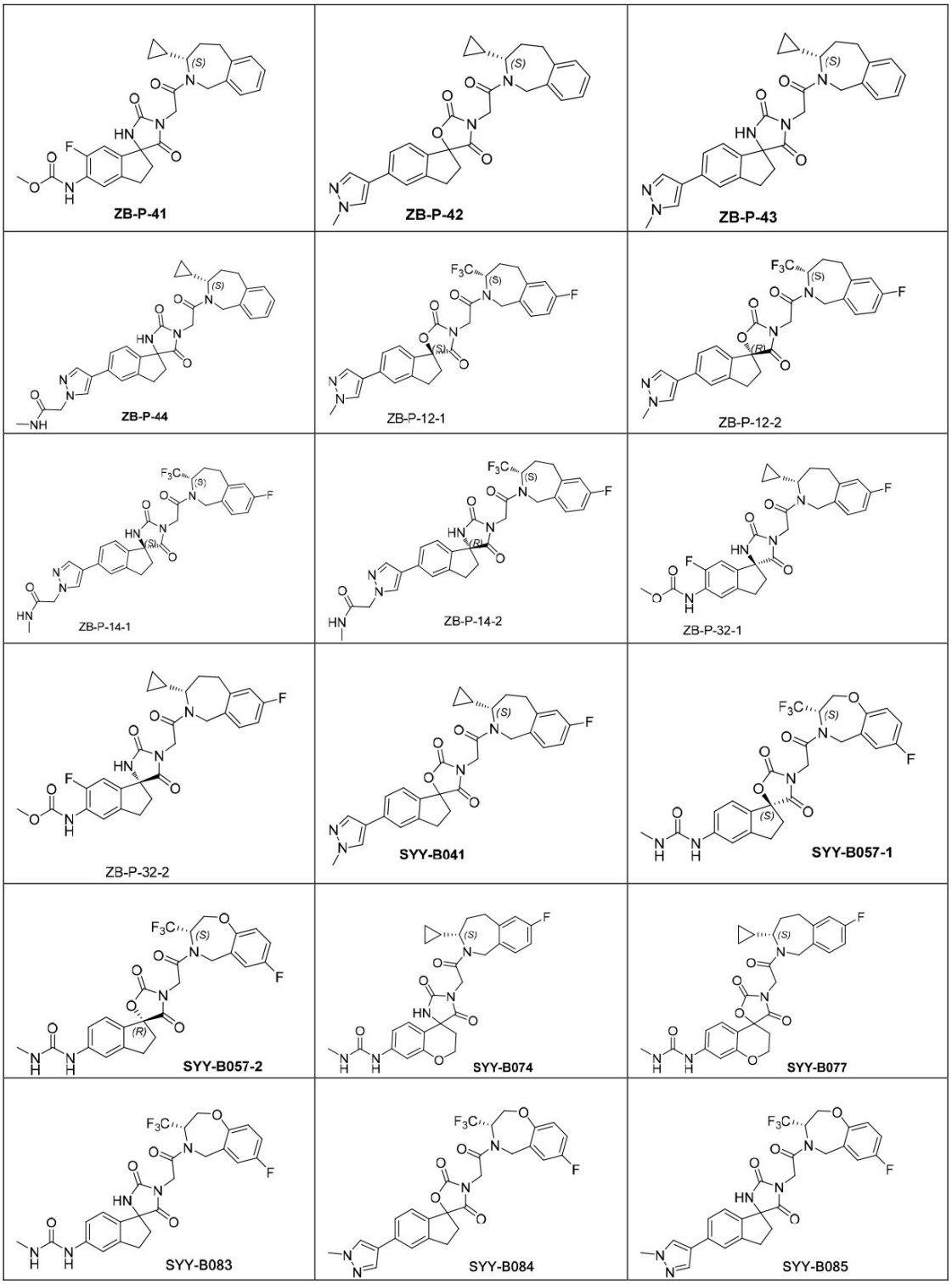
【化１３Ｅ】


ZB-P-07
ZB-P-08
ZB-P-09
ZB-P-10
ZB-P-11
ZB-P-12
ZB-P-13
ZB-P-14
ZB-P-15
ZB-P-16
ZB-P-17
ZB-P-18
ZB-P-19
ZB-P-20
SYY-B033
SYY-B043
ZB-P-21
ZB-P-22
ZB-P-23
ZB-P-24

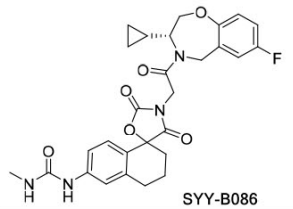
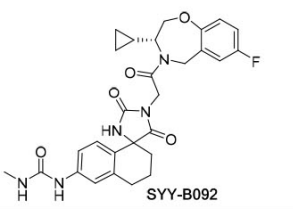
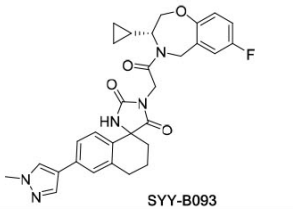
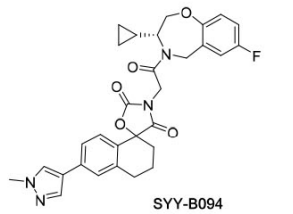
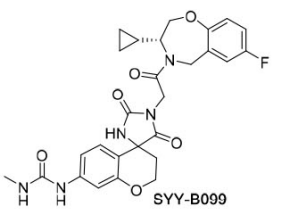
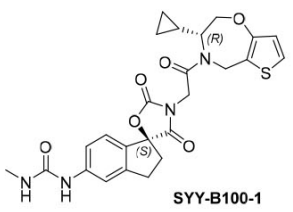
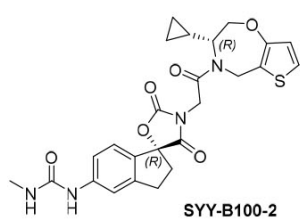
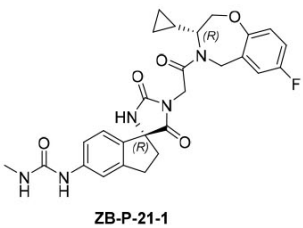
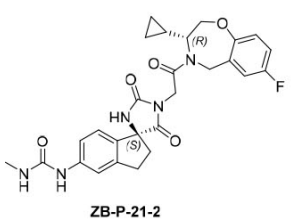
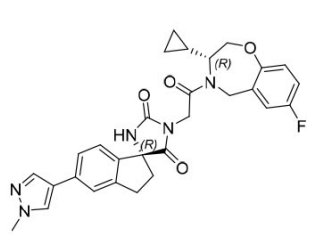
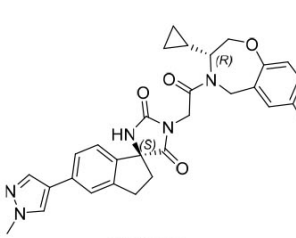
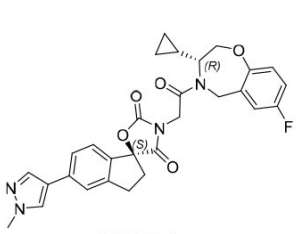
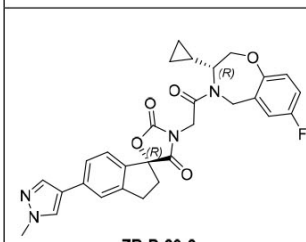
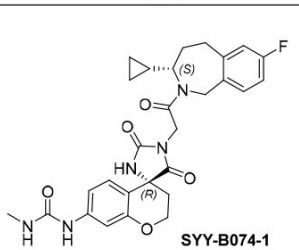
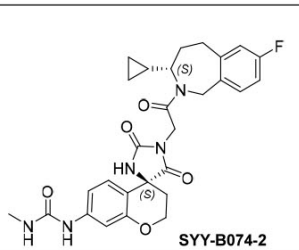
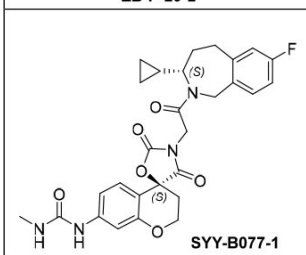
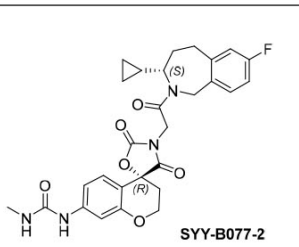
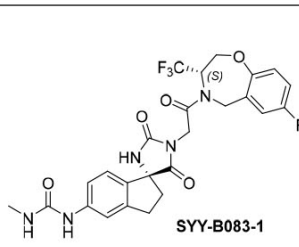
【化１３Ｆ】

 ZB-P-25	 ZB-P-26	 ZB-P-27
 ZB-P-28	 ZB-P-29	 SYY-B045-1
 SYY-B045-2	 ZB-P-30	 ZB-P-31
 ZB-P-32	 ZB-P-33	 ZB-P-34
 ZB-P-35	 ZB-P-36	 ZB-P-37
 ZB-P-38	 ZB-P-39	 ZB-P-40

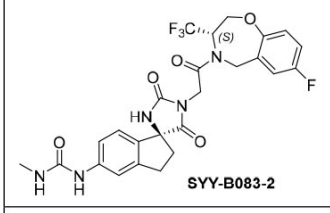
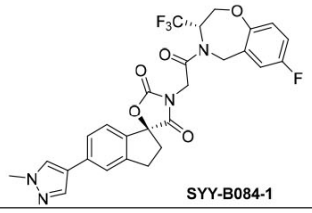
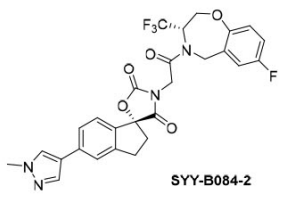
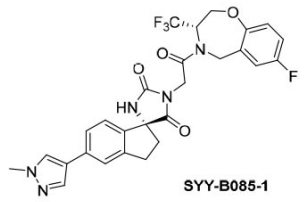
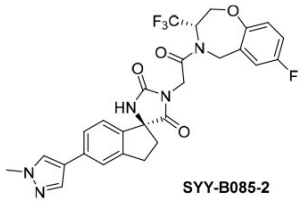
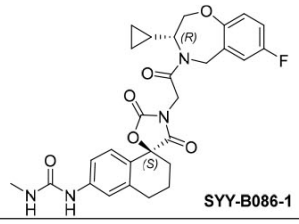
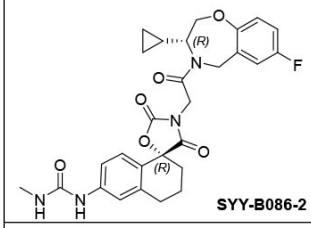
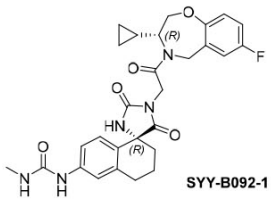
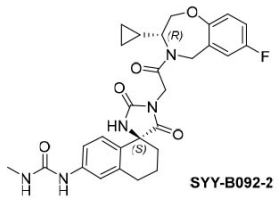
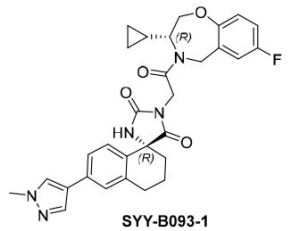
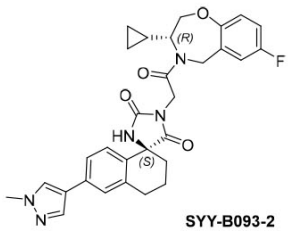
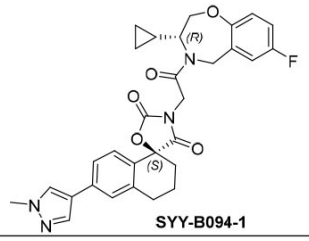
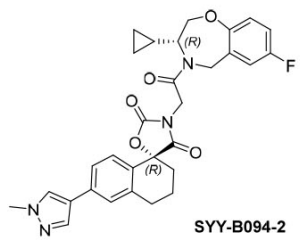
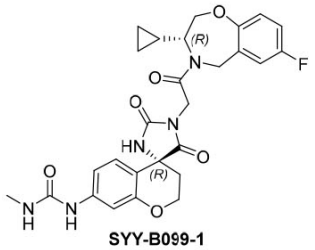
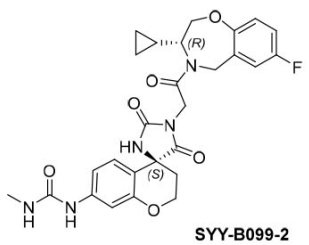
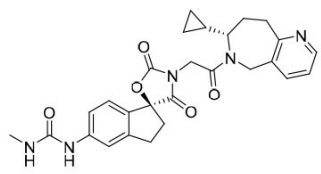
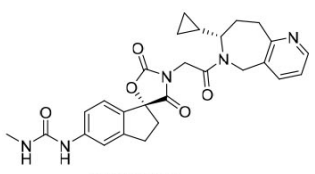
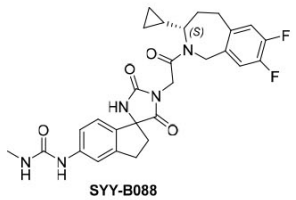
【化１３Ｇ】


ZB-P-41
ZB-P-42
ZB-P-43
ZB-P-44
ZB-P-12-1
ZB-P-12-2
ZB-P-14-1
ZB-P-14-2
ZB-P-32-1
ZB-P-32-2
SYY-B041
SYY-B057-1
SYY-B057-2
SYY-B074
SYY-B077
SYY-B083
SYY-B084
SYY-B085

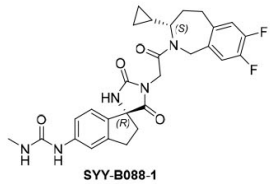
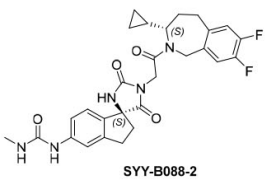
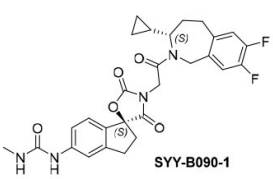
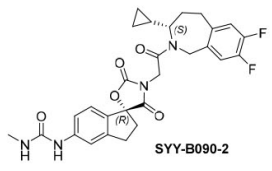
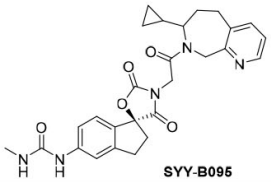
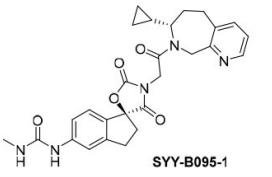
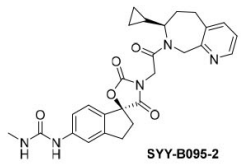
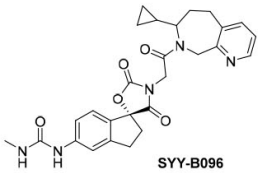
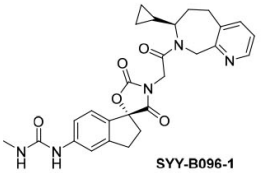
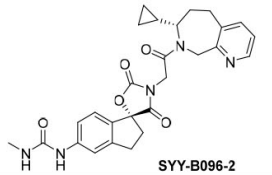
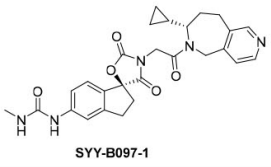
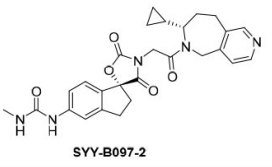
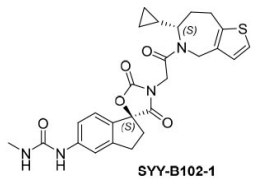
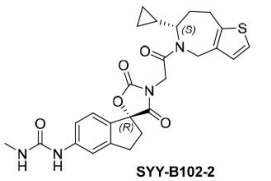
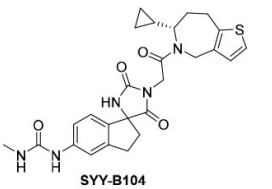
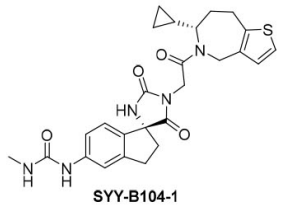
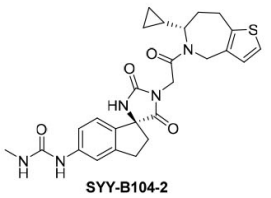
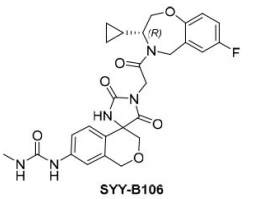
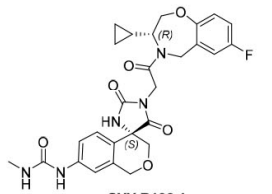
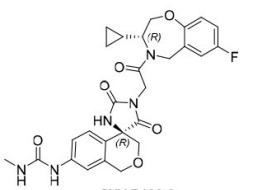
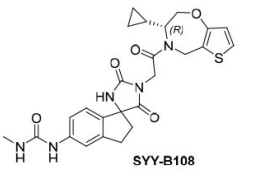
【化１３Ｈ】

 SYY-B086	 SYY-B092	 SYY-B093
 SYY-B094	 SYY-B099	 SYY-B100-1
 SYY-B100-2	 ZB-P-21-1	 ZB-P-21-2
 ZB-P-28-1	 ZB-P-28-2	 ZB-P-29-1
 ZB-P-29-2	 SYY-B074-1	 SYY-B074-2
 SYY-B077-1	 SYY-B077-2	 SYY-B083-1

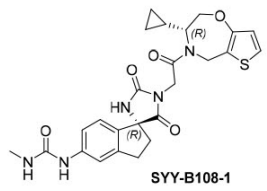
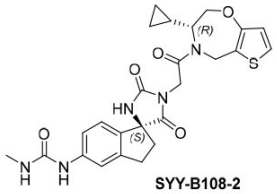
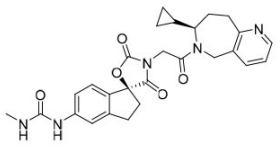
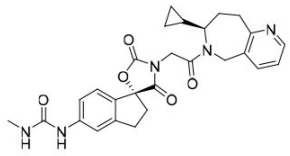
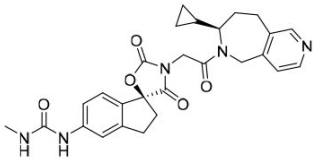
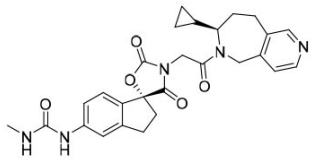
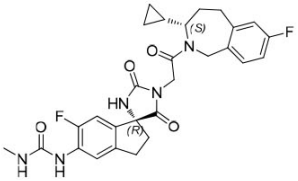
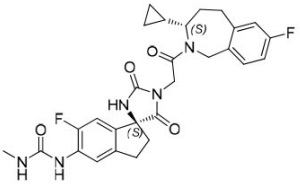
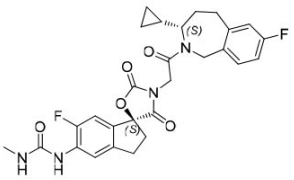
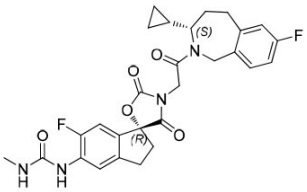
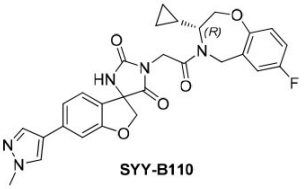
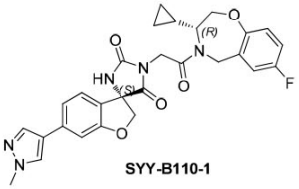
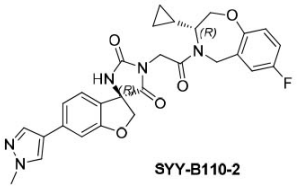
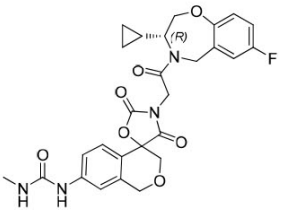
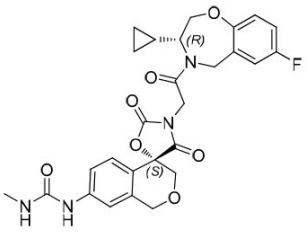
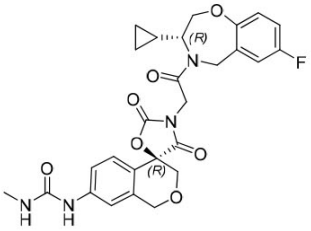
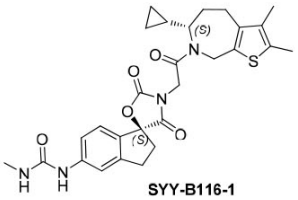
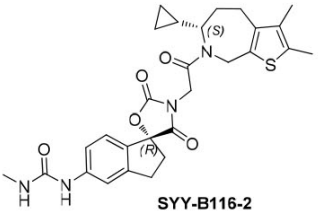
【化１３Ｉ】

 SYY-B083-2	 SYY-B084-1	 SYY-B084-2
 SYY-B085-1	 SYY-B085-2	 SYY-B086-1
 SYY-B086-2	 SYY-B092-1	 SYY-B092-2
 SYY-B093-1	 SYY-B093-2	 SYY-B094-1
 SYY-B094-2	 SYY-B099-1	 SYY-B099-2
 SYY-B081-1	 SYY-B081-2	 SYY-B088

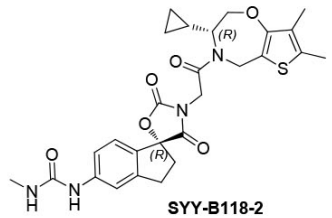
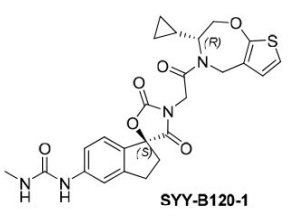
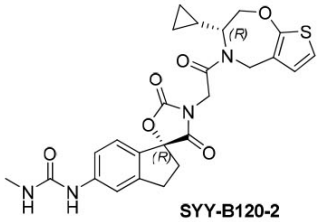
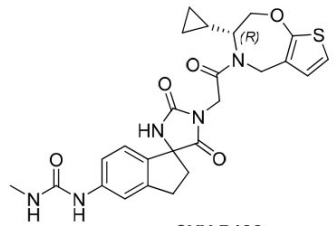
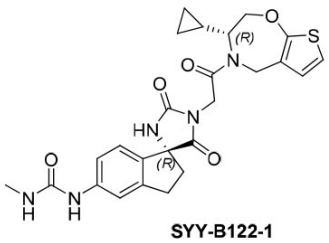
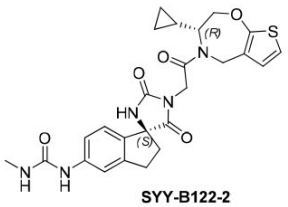
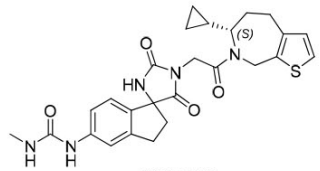
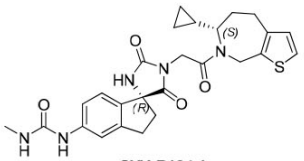
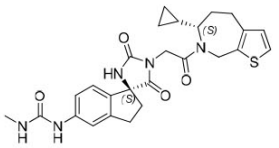
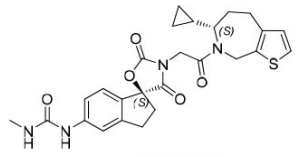
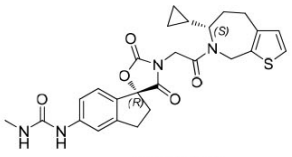
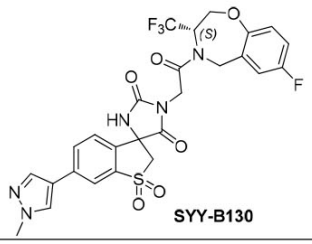
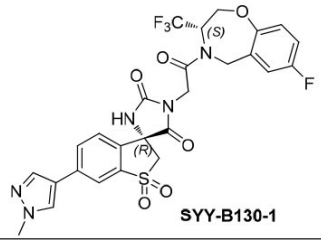
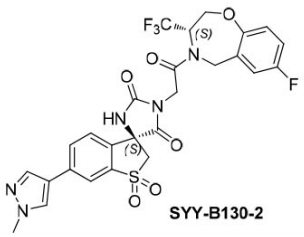
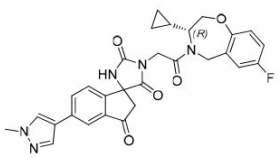
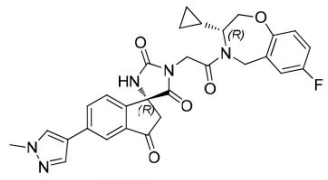
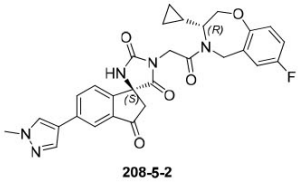
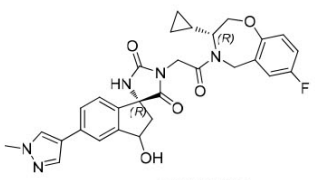
【化１３Ｊ】

 SYY-B088-1	 SYY-B088-2	 SYY-B090-1
 SYY-B090-2	 SYY-B095	 SYY-B095-1
 SYY-B095-2	 SYY-B096	 SYY-B096-1
 SYY-B096-2	 SYY-B097-1	 SYY-B097-2
 SYY-B102-1	 SYY-B102-2	 SYY-B104
 SYY-B104-1	 SYY-B104-2	 SYY-B106
 SYY-B106-1	 SYY-B106-2	 SYY-B108

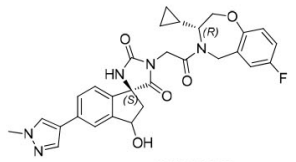
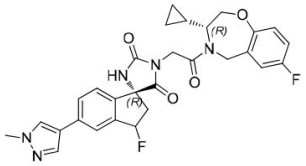
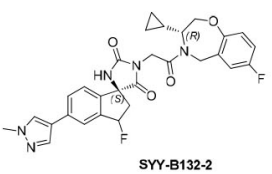
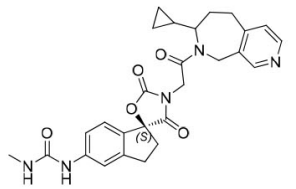
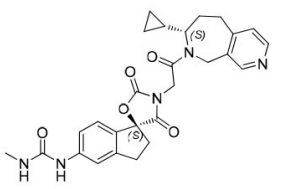
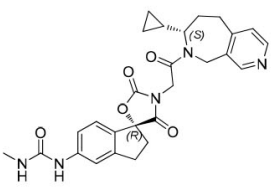
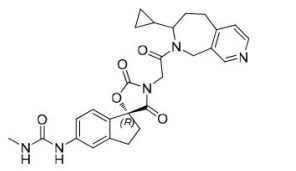
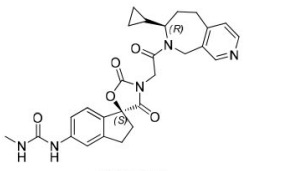
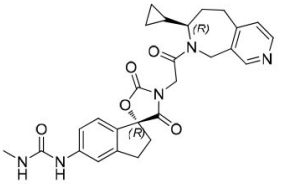
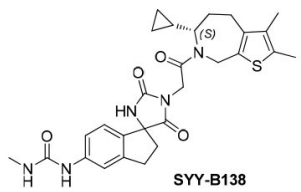
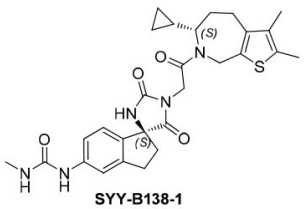
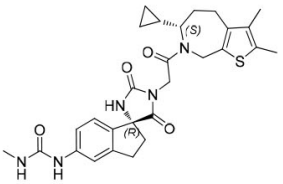
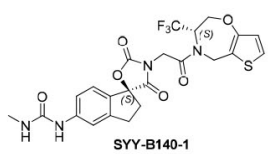
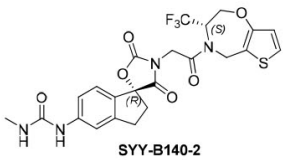
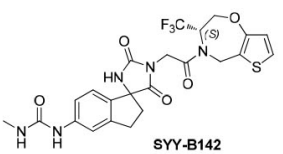
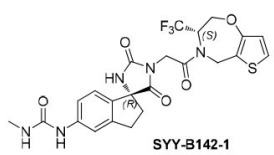
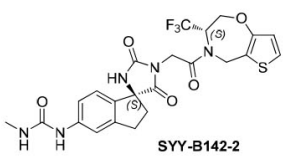
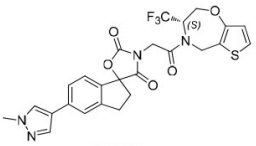
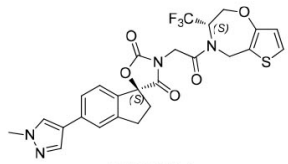
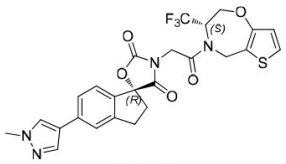
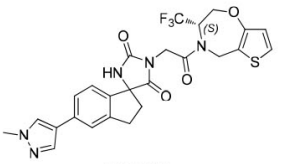
【化１３Ｋ】

 SYY-B108-1	 SYY-B108-2	 SYY-B082-1
 SYY-B082-2	 SYY-B098-1	 SYY-B098-2
 ZB-P-30-1	 ZB-P-30-2	 ZB-P-31-1
 ZB-P-31-2	 SYY-B110	 SYY-B110-1
 SYY-B110-2	 SYY-B112	 SYY-B112-1
 SYY-B112-2	 SYY-B116-1	 SYY-B116-2

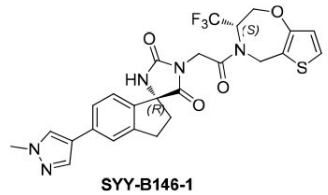
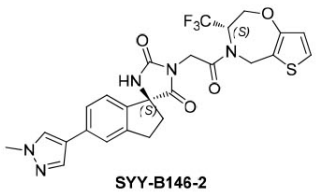
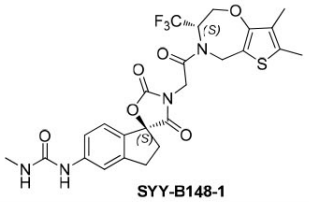
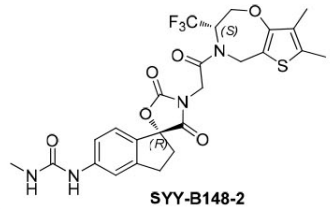
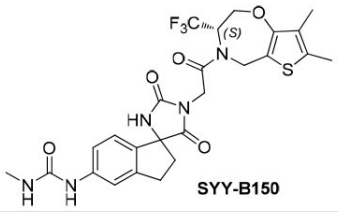
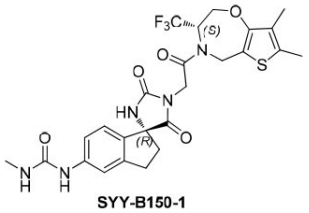
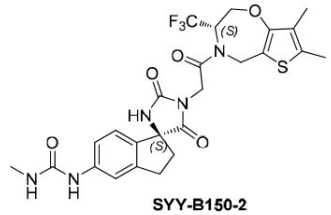
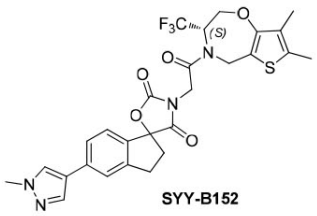
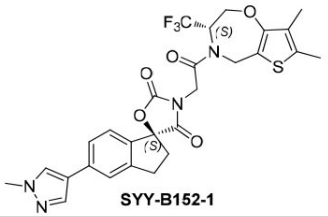
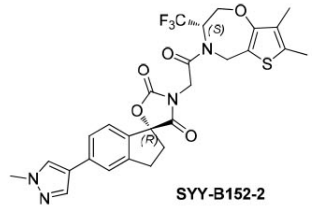
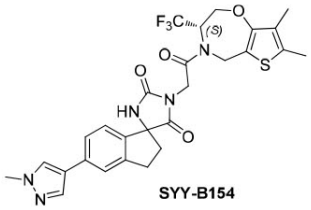
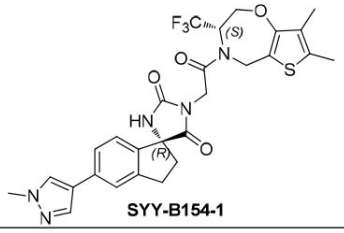
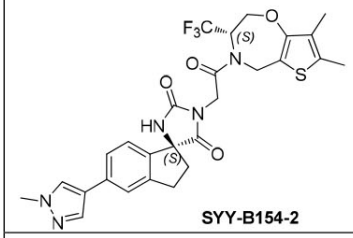
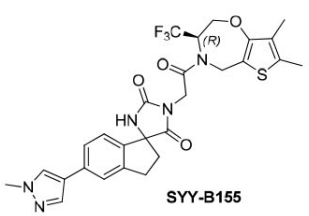
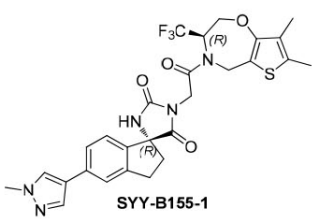
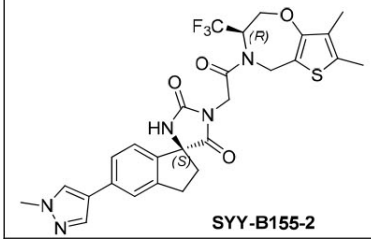
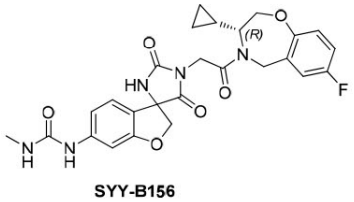
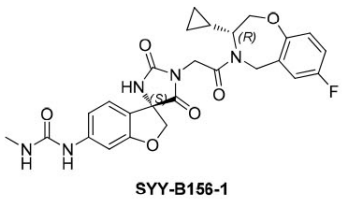
【化１３Ｌ】

 SYY-B118-2	 SYY-B120-1	 SYY-B120-2
 SYY-B122	 SYY-B122-1	 SYY-B122-2
 SYY-B124	 SYY-B124-1	 SYY-B124-2
 SYY-B126-1	 SYY-B126-2	 SYY-B130
 SYY-B130-1	 SYY-B130-2	 208-3
 208-5-1	 208-5-2	 SYY-B170-1

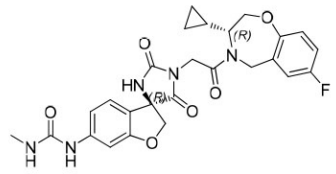
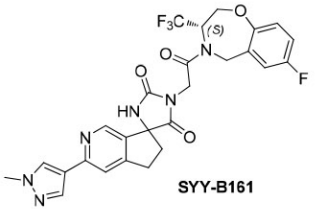
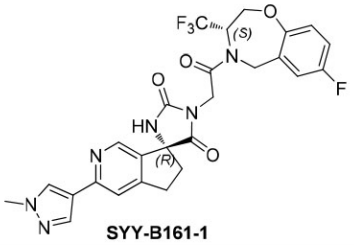
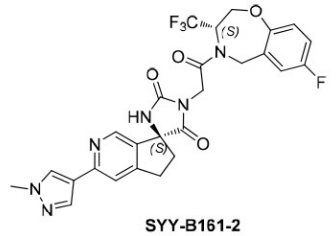
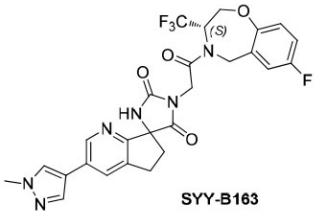
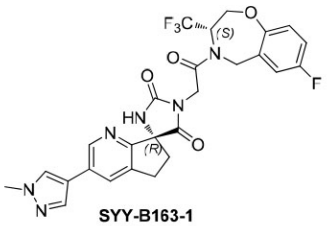
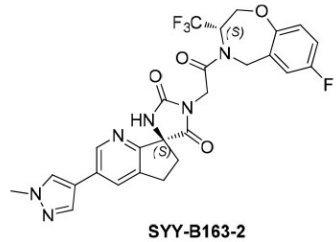
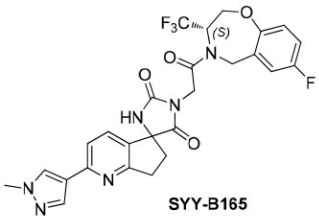
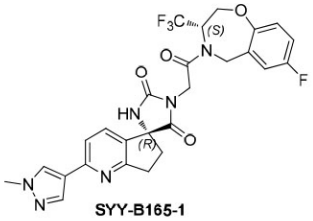
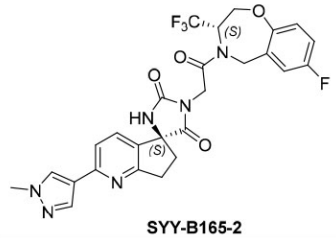
【化１３Ｍ】

 SYY-B170-2	 SYY-B132-1	 SYY-B132-2
 SYY-B136	 SYY-B136-1	 SYY-B136-2
 SYY-B137	 SYY-B137-1	 SYY-B137-2
 SYY-B138	 SYY-B138-1	 SYY-B138-2
 SYY-B140-1	 SYY-B140-2	 SYY-B142
 SYY-B142-1	 SYY-B142-2	 SYY-B144
 SYY-B144-1	 SYY-B144-2	 SYY-B146

【化１３Ｎ】

 SYY-B146-1	 SYY-B146-2	 SYY-B148-1
 SYY-B148-2	 SYY-B150	 SYY-B150-1
 SYY-B150-2	 SYY-B152	 SYY-B152-1
 SYY-B152-2	 SYY-B154	 SYY-B154-1
 SYY-B154-2	 SYY-B155	 SYY-B155-1
 SYY-B155-2	 SYY-B156	 SYY-B156-1

【化１３０】

 SYY-B156-2	 SYY-B161	 SYY-B161-1
 SYY-B161-2	 SYY-B163	 SYY-B163-1
 SYY-B163-2	 SYY-B165	 SYY-B165-1
 SYY-B165-2		

請求項１記載の化合物、その薬理学的に許容される塩、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体、ラセミ体、結晶多形、溶媒和物又は同位体標識化合物。

【請求項１０】

治療有効量の請求項１の一般式（Ｉ）化合物、その薬理学的に許容される塩、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体、ラセミ体、結晶多形、溶媒和物又は同位体標識化合物と、薬理学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項１１】

前記医薬組成物は、さらに、少なくとも一種のその他の治療剤を含む請求項１０記載の医薬組成物。

【請求項１２】

前記医薬組成物に含まれる前記少なくとも一種のその他の治療剤は、その他の抗癌剤、免疫調節剤、抗アレルギー剤、吐き気止め剤、疼痛緩和剤、細胞保護剤及びその組み合わせからなる群より選ばれる、

請求項１１記載の医薬組成物。

【請求項１３】

対象の疾患又は病症又は疾患状態を治療する医薬の製造における請求項１～９のいずれか記載の化合物、その薬理学的に許容される塩、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体、ラセミ体、結晶多形、溶媒和物又は同位体標識化合物、又は請求

項１０記載の医薬組成物の使用。
【請求項１４】
前記疾患又は病症又は疾患状態は、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性髄細胞系白血病（単核細胞性、髄芽球性、腺癌、血管肉腫、星型細胞腫、髄単核細胞性及び早期幼芽球性）、急性Ｔ－細胞性白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支癌、バーキットリンパ腫、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛膜癌、慢性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性髄細胞性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん型大Ｂ－細胞リンパ腫、不良増殖性変化（発育不良及び化生）、胚胎癌、子宮内膜癌、内皮肉腫、室管膜腫、上皮癌、赤白血病、食管癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、原発性血小板増加症、ユーイング肉腫、繊維肉腫、濾泡性リンパ節癌、生殖細胞精巣癌、神経膠腫、膠質細胞腫、神経膠肉腫、重鎖病、血管芽細胞腫、肝臓癌、肝細胞癌、ホルモン不感受性前立腺癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽細胞白血病、リンパ腫（ホジキン及び非ホジキン）膀胱、乳腺、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚及び子宮の悪性腫瘍及び過増殖障害、Ｔ－細胞又はＢ－細胞源リンパ悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、髄様癌、髄芽細胞腫、メラノーマ、脳膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、ＮＵＴ中線癌（ＮＭＣ）、非小細胞肺癌、少突神経膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭状腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、皮脂腺癌、精原細胞腫、皮膚癌、小細胞肺癌、実体腫瘍（癌及び肉腫）、小細胞肺癌、胃癌、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺腫、甲状腺癌、原発性マクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮癌及び腎母細胞腫からなる群より選ばれ、
或いは、前記疾患又は病症又は疾患状態は、代謝疾患、神経退化性疾患又は炎症からなる群より選ばれる、
請求項１３記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ（ＨＡＴ）阻害剤に関し、一般式Ｉで表される化合物、その薬理学的に許容される塩、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体、ラセミ体、結晶多形、溶媒和物又は同位体標識化合物（重水素置換を含む）、その製造方法、それを含む医薬組成物、及び各種のＨＡＴ関連の疾患又は病症の治療におけるそれらの使用を提供する。
【背景技術】
【０００２】
細胞核内のＤＮＡは、ほとんどの時間で、ヒストンに絡まって結合し、高度に圧縮されたクロマチンに貯蔵され、非活性状態にある。細胞が必要に応じていくつかの遺伝子を活性化すると、転写因子は協力して関連遺伝子（ＤＮＡ断片）をヒストンから解離させる。その中の一組の転写因子フアミリーは、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ（ＨＡＴｓ）であり、その構造と活性によって５つの大きなフアミリーに分けられる:（１）ＰＣＡＦ／ＧＮＡＴ（ｐ３００／ＣＢＰ ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｆａｃｔｏｒ、ＰＣＡＦ；ＧＣＮ５－ｒｅｌａｔｅｄ Ｎ－ａｃｅｔｙｌｔｒａｎｓｆｅｒ－ａｓｅｓ、ＧＮＡＴ）は、酵母ＨＡＴｓのＧＣＮ５と高度に関連する。（２）ｐ３００／ＣＢＰ（ｐ２７０とｐ４７０を含む）は、転写複合体の補助活性化因子である。（３）ＴＡＰ ＩＩ ｐ２５０（ＴＡＴＡ ｂｏｘ－ｂｉｎｄｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎ ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｆａｃｔｏｒ ＩＩ）は、基本転写複合体であるＴＡＦ II Ｅの重要な構成部分である。（４）ＳＲＣ／ＡＣＴＲ（ｓｔｅｒｏｉｄ ｈｏｒｍｏｎｅ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｃｏａｃｔｉｖａｔｏｒｓ、ＳＲＣ；ａｃｔｉｖａｔｏｒ ｏｆ ｔｈｅ ｔｈｙｒｏｉｄ ａｎｄ ｒｅｔｉｎｏｉｃ－ａｃｉｄ ｒｅｃｅｐｔｏｒ、ＡＣＴＲ）は、リガンド依存的細胞核受容体補助活性化因子である。（５）ＭＹＳＦ、ＭＯＺ（ｍｏｎｏｃｙｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ ｚｉｎ

ｃ ｆｉｎｇｅｒ ｐｒｏｔｅｉｎ）、Ｙｂｆ２（ｉｄｅｎｔｉｃａｌ ｗｉｔｈ ｓｏｍｅｔｈｉｎｇ ａｂｏｕｔ ｓｉｌｅｎｃｉｎｇ２）／Ｓａｓ３（ｓｏｍｅｔｈｉｎｇ ａｂｏｕｔ ｓｉｌｅｎｃｉｎｇ３）、Ｓａｓ２、Ｔｉｐ６０（ｔｒａｎｓ－ａｃｔｉｎｇ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ ｐｒｏｔｅｉｎ ｏｆ ＨＩＶ ｔｙｐｅ１ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎ ６０ｋＤａ）（Ｂａｚａｎら、Ｃｅｌｌ Ｃｙｃｌｅ、２００８；Ｌｉｖｅｎｇｏｏｄら、ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２００２）を含む。その中で、ｐ３００／ＣＢＰはヒストンアセチルトランスフェラーゼの中で重要な大分子タンパク質の一つであり、ｐ３００／ＣＢＰは、高い相同性を持ち、異なる遺伝子でコードされているが、近いアミノ酸配列と機能を持ち、同じ種類のタンパク質であるため、同じ機能があると考えられる（Ｓａｄｏｕｌら、Ｂｉｏｃｈｉｍｉｅ、２００８）。ｐ３００／ＣＢＰは、特異的な配列活性化子と相互作用することによりプロモーター部位に吸収され、多くの転写因子の活性化に関与し（Ｃｈａｎら、ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｃｅｌｌ ｓｃｉｅｎｃｅ、２００１；Ｃｏｏｋら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、２０１１）、それ自体もアセチルトランスフェラーゼ活性が存在し、多種のコアヒストンや多種の転写因子をアセチル化することができる。ますます多くの研究により、ｐ３００／ＣＢＰの変異は、糖尿病、炎症、心臓病などを含む人類の多くの疾病と大きな相関があることが証明され（Ｋａｒｕｋｕｒｉｃｈｉら、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２０１１）、特に現在発見されている多くの悪性腫瘍にｐ３００／ＣＢＰの異なる程度の遺伝子変異を伴っていることが実証されている（Ｇａｙｔｈｅｒら、Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ、２０００）。そのため、ｐ３００／ＣＢＰは、すでに重要な潜在的な薬用ターゲットとなっており、業界で高い研究開発熱心を持っており、国内外の多くの制薬大手企業は、相次いでｐ３００／ＣＢＰに関連する新薬開発を展開している。最近、Ａｂｂｖｉｅ社は、アセチルＣｏＡと競争してｐ３００の触媒活性部位を結合し、去勢抵抗の前立腺癌などの細胞系特異的な腫瘍細胞の増殖を選択的に抑制し、体内外でもｐ３００／ＣＢＰを標的する優れた活性を示す、キラルスピロ系化合物（代表化合物Ａ－４８５）を開発した（参考文献:Ａｂｂｖｉｅ Ｉｎｃ．、ＷＯ２０１６０４４７７０；Ｎａｔｕｒｅ，２０１７；ＡＣＳ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，２０１８）ことは、このターゲットが薬物開発の実行可能性と巨大な潜在力として十分に説明している。

【発明の概要】

【０００３】

本発明の一つの目的は、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ（ＨＡＴ）阻害剤化合物、その薬理学的に許容される塩、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体、ラセミ体、結晶多形、溶媒和物又は同位体標識化合物を提供することである。

【０００４】

本発明の別の目的は、前記阻害剤化合物の製造方法を提供することである。

【０００５】

本発明の別の目的は、前記阻害剤化合物を含む、医薬組成物を提供することである。

【０００６】

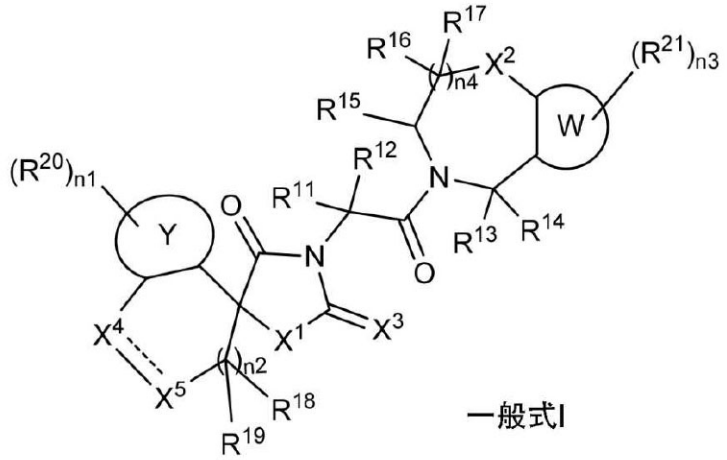
本発明の別の目的は、医薬の製造における前記阻害剤化合物の使用を提供することである。

【０００７】

本発明の一実施形態によれば、一般式Ｉで表される化合物、その薬理学的に許容される塩、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体、ラセミ体、結晶多形、溶媒和物又は同位体標識化合物を提供する。

【０００８】

【化１】



一般式I

【０００９】
Ｘ^{1}は、独立して、－Ｏ－、－ＮＲ^{1}－、又は－Ｓ－である。
【００１０】
Ｒ^{1}は、独立して、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、又はＣ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル基である。
【００１１】
Ｘ^{2}は、独立して、－Ｃ（Ｒ^{2}）（Ｒ^{3}）－、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{4}）－、又は－Ｓ（Ｏ）$_{n1}$－である。
【００１２】
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、水素、重水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル基、又はＣ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル基である。
【００１３】
Ｒ^{4}は、独立して、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル基、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基）、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基）、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル基）、又は－Ｓ（Ｏ）$_{2}$（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル基）である。
【００１４】
Ｘ^{3}は、独立して、Ｏ又はＮＨである。
【００１５】
【化２】

上記化２は、単結合又は二重結合である。
【００１６】
ここで、その制限条件として、上記化２は、単結合である場合、
Ｘ^{4}は、独立して、－Ｃ（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）－、－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＮＲ^{7}－、又は－Ｓ（Ｏ）$_{n1}$－であり、
Ｘ^{5}は、独立して、－Ｃ（Ｒ^{8}）（Ｒ^{9}）－、－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＮＲ^{10}－、－Ｓ（Ｏ）$_{n1}$－、又は存在しなく、
ここで、その制限条件として、上記化２は、二重結合である場合、
Ｘ^{4}は、独立して、－Ｃ（Ｒ^{5}）－であり、
Ｘ^{5}は、独立して、－Ｃ（Ｒ^{8}）－である。
【００１７】
Ｒ^{5}及びＲ^{6}は、それぞれ独立して、水素、ＯＨ、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル基、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル基、又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ基である。

【００１８】
R^8及びR^9は、それぞれ独立して、水素、ＯＨ、ハロゲン、又はC_1－C_6アルキル基である。
【００１９】
R^7は、独立して、水素、C_1－C_6アルキル基、又はC_3－C_6シクロアルキル基である。
【００２０】
R^{10}は、独立して、水素、C_1－C_6アルキル基、又はC_3－C_6シクロアルキル基である。
【００２１】
Ｙは、独立して、C_6－C_{10}アリール環、C_5－C_{10}ヘテロアリール環、かつＹは、独立して、未置換、又は１又は２個のR^{20}で置換される。
【００２２】
R^{11}及びR^{12}は、それぞれ独立して、水素、重水素、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6ハロアルキル基、又はC_3－C_6シクロアルキル基である。
【００２３】
R^{13}及びR^{14}は、それぞれ独立して、水素、重水素、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6ハロアルキル基、又はC_3－C_6シクロアルキル基である。
【００２４】
R^{16}及びR^{17}は、それぞれ独立して、水素、重水素、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6ハロアルキル基、又はC_3－C_6シクロアルキル基である。
【００２５】
R^{18}及びR^{19}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、又はC_1－C_6アルキル基である。
【００２６】
R^{15}は、独立して、水素、０－２個のR^a置換を含むC_1－C_6アルキル基、C_1－C_6ハロアルキル基、又はM^aである。
【００２７】
その中、R^aは、出現する度に、それぞれ独立して、C_1－C_6アルキル基、C_2－C_6アルケニル基、C_2－C_6アルキニル基、ハロゲン、C_1－C_6ハロアルキル基、C_1－C_6ハロアルコキシ基、－ＣＮ、ヒドロキシ基、－OM^e、－SM^e、－$S(O)_2M^e$、－$C(O)NM^fM^g$、－NM^fM^g、－$N(M^e)C(O)M^h$、－$N(M^e)S(O)_2M^h$、－$N(M^e)C(O)OM^h$、－$N(M^e)C(O)NM^fM^g$、又はM^bである。
【００２８】
R^{20}は、出現する度に、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6ハロアルコキシ基、C_2－C_{10}アルコキシアルキル基、C_4－C_{20}アルコキシアルキルアルキニル基、C_2－C_{10}ハロアルコキシアルキル基、C_1－C_6ヒドロキシアルキル基、C_3－C_{10}ヒドロキシアルキルアルキニル基、C_2－C_{10}ヒドロキシアルキニル基、－B（R^b）（R^d）、－$S(O)_{n1}R^c$、－$N(R^c)_2$、－$C(=O)N(R^c)_2$、－$NHC(=O)R^c$、－$NHC(=O)OR^c$、－$NHC(=O)C(=O)N(R^c)_2$、－$NHC(=O)C(=O)OR^c$、－$NHC(=O)N(R^c)_2$、－$NHC(=O)NR^cC(=O)N(R^c)_2$、－$NHC(=O)NR^cS(O)_2OR^c$、－$NHC(=O)NR^cS(O)_2N(R^c)_2$、－$NHC(=S)N(R^c)_2$、－$NHC(=N-C\equiv N)NR^c$、－$NHC(=N-C\equiv N)SR^c$、－$NHS(O)_{n1}R^c$、$M^c$、－（$C_1$－$C_6$アルキレン基）－B（$R^b$）（$R^d$）、－（$C_1$－$C_6$アルキレン基）－$S(O)_{n1}R^c$、－（$C_1$－$C_6$アルキレン基）－$N(R^c)_2$、－（$C_1$－$C_6$アルキレン基）－$C(=O)N(R^c)_2$、－（$C_1$－$C_6$アルキレン基）－$NHC(=O)R^c$、－（$C_1$－$C_6$アルキレン基）－$NHC(=O)OR^c$、－（$C_1$－$C_6$アルキレン基）－$NHC(=O)C(=O)N(R^c)_2$、－（$C_1$－$C_6$アルキレン基）－$NHC(=O)C(=O)OR^c$、－

（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^c）$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^c）$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＲ^c、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^c）$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－ＮＨＣ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^c）$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－ＮＨＣ（＝Ｎ－Ｃ≡Ｎ）ＮＲ^c、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－ＮＨＣ（＝Ｎ－Ｃ≡Ｎ）ＳＲ^c、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－ＮＨＳ（Ｏ）$_{n1}$Ｒ^c、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－Ｍ^c、－ＣＨ≡ＣＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基）、－ＣＨ≡ＣＨ－Ｍ^c、－ＯＭ^c、－ＳＭ^c、－Ｎ（Ｒ^c）Ｍ^{c}である。

【００２９】

Ｒ^{b}及びＲ^{d}は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ基、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基である。

【００３０】

Ｒ^{c}は、独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、３～１０員非芳香族複素環基、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル基、又はＣ$_5$－Ｃ$_{10}$シクロアルケニル基であり、かつ、それは、それぞれ独立して、未置換、又は１又は２個のアミノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル基、又はＣＮで置換される。

【００３１】

Ｍ^a、Ｍ^{b}及びＭ^{c}は、それぞれ独立して、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール基、Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$ヘテロアリール基、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$非芳香族複素環基、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル基、又はＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルケニル基であり、かつ、それは、それぞれ独立して、未置換、又は１－２個のＭ^{d}で置換される。

【００３２】

Ｍ^{d}は、出現する度に、それぞれ独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル基、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル基、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル基、－ＣＮ、オキソ基、－ＯＭ^e、－ＯＣ（Ｏ）Ｍ^h、－ＯＣ（Ｏ）ＮＭ^{f}Ｍ^g、－ＳＭ^e、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｍ^e、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＭ^{f}Ｍ^g、－Ｃ（Ｏ）Ｍ^e、－Ｃ（Ｏ）－５～１０員単環式複素環、－Ｃ（Ｏ）－５～１０員単環式ヘテロアリール基、－Ｃ（Ｏ）ＯＭ^e、－Ｃ（Ｏ）ＮＭ^{f}Ｍ^g、－ＮＭ^{f}Ｍ^g、－Ｎ（Ｍ^e）Ｃ（Ｏ）Ｍ^h、－Ｎ（Ｍ^e）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｍ^h、－Ｎ（Ｍ^e）Ｃ（Ｏ）ＯＭ^h、－Ｎ（Ｍ^e）Ｃ（Ｏ）ＮＭ^{f}Ｍ^g、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－ＯＭ^e、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－ＯＣ（Ｏ）Ｍ^h、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－ＯＣ（Ｏ）ＮＭ^{f}Ｍ^g、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｍ^e、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＭ^{f}Ｍ^g、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－Ｃ（Ｏ）Ｍ^e、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－Ｃ（Ｏ）ＯＭ^e、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－Ｃ（Ｏ）ＮＭ^{f}Ｍ^g、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－ＮＭ^{f}Ｍ^g、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－Ｎ（Ｍ^e）Ｃ（Ｏ）Ｍ^h、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－Ｎ（Ｍ^e）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｍ^h、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－Ｎ（Ｍ^e）Ｃ（Ｏ）ＯＭ^h、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－Ｎ（Ｍ^e）Ｃ（Ｏ）ＮＭ^{f}Ｍ^g、又は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基）－ＣＮである。

【００３３】

Ｗは、独立して、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール環、Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$ヘテロアリール環、かつＷは、独立して、未置換、又は１、２又は３個のＲ^{21}で置換される。

【００３４】

Ｒ^{21}は、出現する度に、それぞれ独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシ基、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基、－ＯＭ^e、－ＯＣ（Ｏ）Ｍ^h、－ＯＣ（Ｏ）ＮＭ^{f}Ｍ^g、－ＳＭ^e、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｍ^e、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＭ^{f}Ｍ^g、－Ｃ（Ｏ）Ｍ^e、－Ｃ（Ｏ）ＯＭ^e、－Ｃ（Ｏ）ＮＭ^{f}Ｍ^g、－ＮＭ^{f}Ｍ^g、－Ｎ（Ｍ^e）Ｃ（Ｏ）Ｍ^h、－Ｎ（Ｍ^e）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｍ^h、－Ｎ（Ｍ^e）Ｃ（Ｏ）ＯＭ^h、－Ｎ（Ｍ^e）Ｃ（Ｏ）ＮＭ^{f}Ｍ^{g}である。

【００３５】

Ｍ^e、Ｍ^f、Ｍ^{g}は、出現する度に、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、

Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキル基であり、及びＭ^{h}は、出現する度に、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキル基である。

【００３６】

ｎ１、ｎ２は、出現する度に、それぞれ独立して、０、１又は２である。

【００３７】

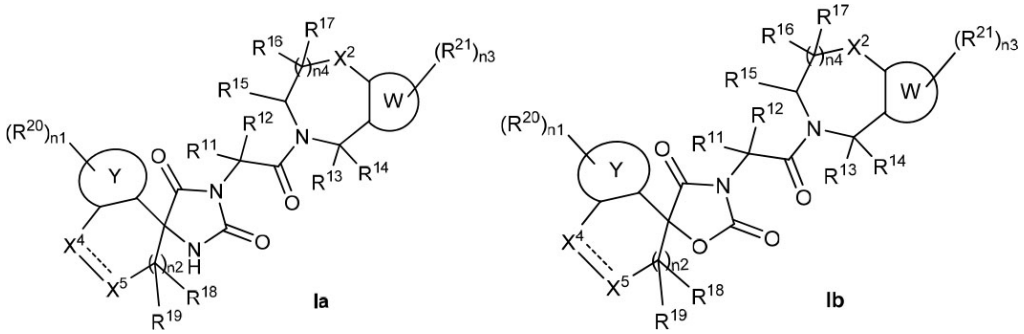
ｎ３及びｎ４は、出現する度に、それぞれ独立して、０、１、２又は３である。

【００３８】

好ましくは、一般式Ｉで示される化合物は、式Ｉａ又はＩｂで示される化合物からなる群より選ばれる。

【００３９】

【化３】



【００４０】

【化４】

その中、上記化４は、単結合又は二重結合である。

【００４１】

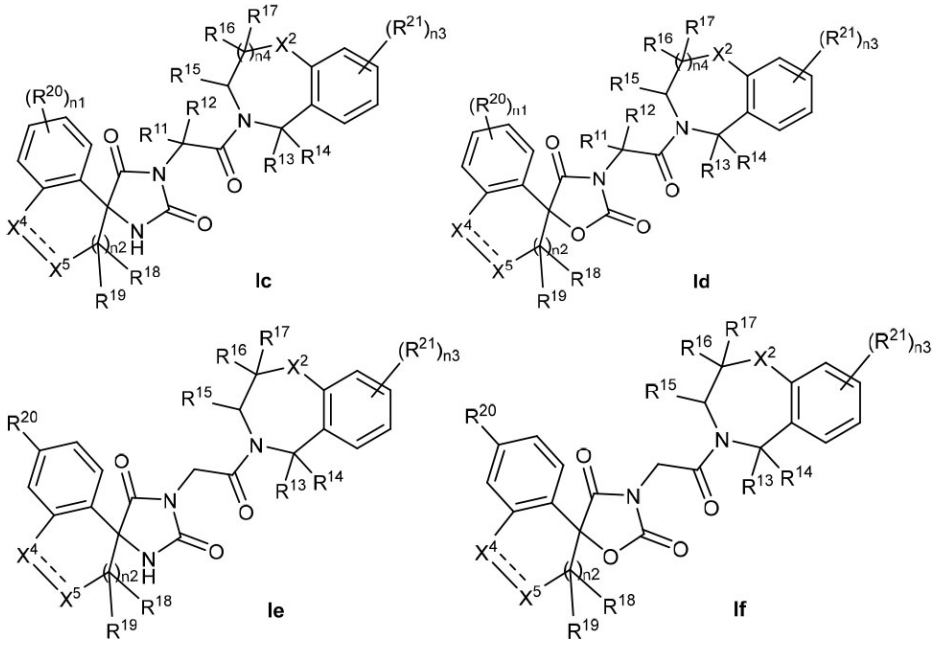
Ｒ^{11}乃至Ｒ^{21}、Ｘ^{2}、Ｙ、Ｗ、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、ｎ１乃至ｎ４は、以上記載の一般式Ｉにおける定義と同じである。

【００４２】

好ましくは、一般式Ｉで示される化合物は、式Ｉｃ、Ｉｄ、Ｉｅ、又はＩｆで示される化合物からなる群より選ばれる。

【００４３】

【化５】



【００４４】

【化６】

その中、上記化６は、単結合又は二重結合である。

【００４５】

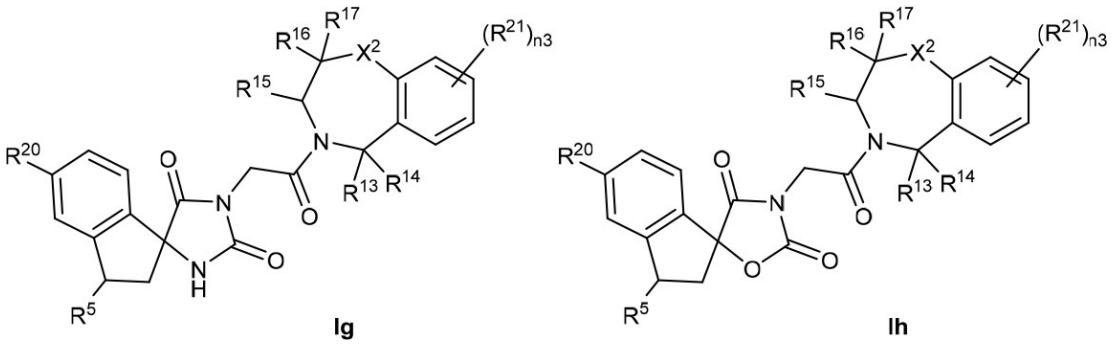
Ｒ１１乃至Ｒ２１、Ｘ２、Ｘ４、Ｘ５、ｎ１乃至ｎ４は、以上記載の一般式Ｉにおける定義と同じである。

【００４６】

好ましくは、一般式Ｉで示される化合物は、式Ｉｇ又はＩｈで示される化合物からなる群より選ばれる。

【００４７】

【化７】



【００４８】

その中、Ｒ５は、水素、ハロゲン又はＣ１－Ｃ６アルキル基である。

【００４９】

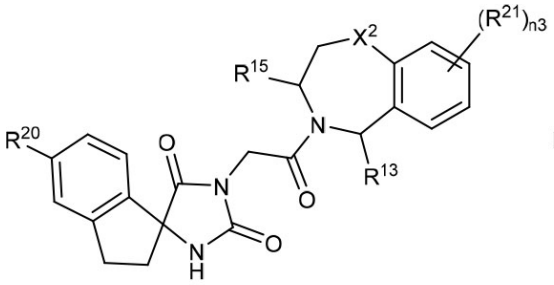
Ｒ１３乃至Ｒ１７、Ｒ２０、Ｒ２１、Ｘ２、及びｎ３は、以上記載の一般式Ｉにおける定義と同じである。

【００５０】

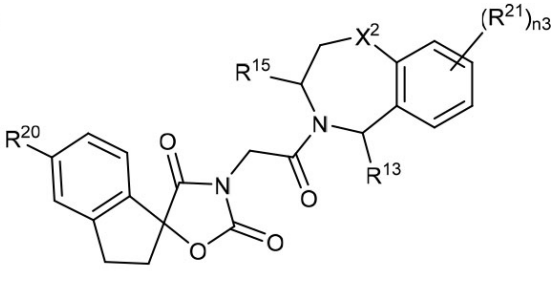
好ましくは、一般式Ｉで示される化合物は、式Ｉｉ又はＩｊで示される化合物からなる群より選ばれる。

【００５１】

【化８】

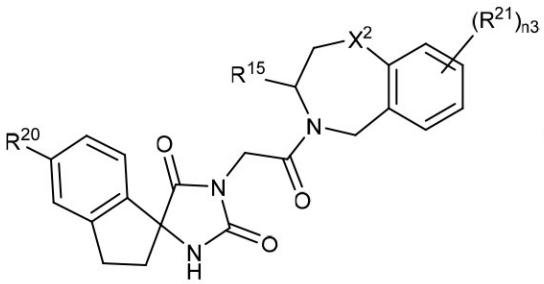


Ii

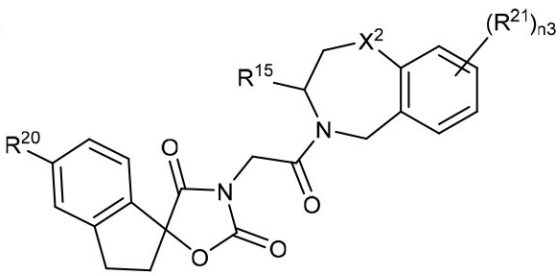


Ij

【００５２】
その中、Ｒ^{13}は、水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、又はＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基である。
【００５３】
Ｘ^{2}は、ＣＨ$_2$、Ｏ、－Ｓ（Ｏ）$_{n1}$－、又は－Ｎ（Ｒ^4）－である。
【００５４】
Ｒ^{15}、Ｒ^{20}、Ｒ^{21}、Ｒ^4、ｎ１及びｎ３は、以上記載の一般式Ｉにおける定義と同じである。
【００５５】
好ましくは、前記一般式Ｉで示される化合物は、式Ｉｋ又はＩｌで示される化合物からなる群より選ばれる。
【００５６】
【化９】



Ik



Il

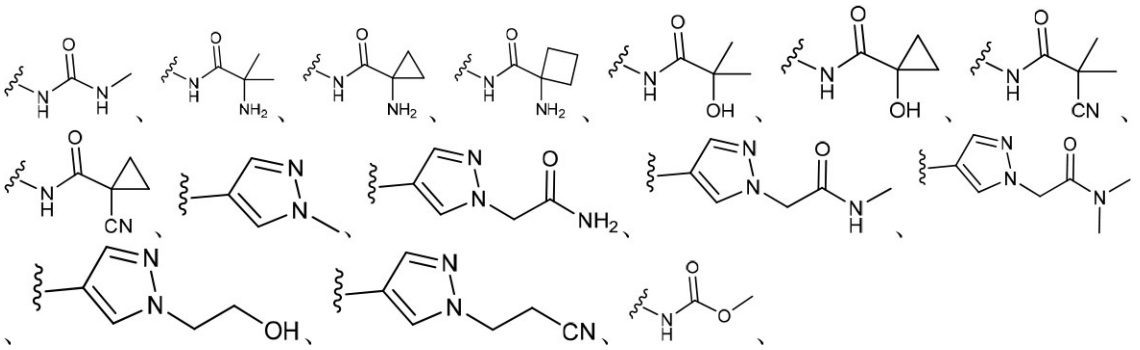
【００５７】
その中、Ｘ^{2}は、ＣＨ$_2$、Ｏ、Ｓ又は－Ｎ（Ｍｅ）－である。
【００５８】
Ｒ^{21}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル基、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシ基、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ基、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基である。
【００５９】
ｎ３は、０、１又は２である。
【００６０】
Ｒ^{15}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基、又はＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル基である。
【００６１】
Ｒ^{20}は、以上記載の一般式Ｉにおける定義と同じである。
【００６２】
より好ましくは、式Ｉｋ又はＩｌにおいて、
Ｘ^{2}は、ＣＨ$_2$、Ｏ、Ｓ又は－Ｎ（Ｍｅ）－であり、
Ｒ^{21}は、ハロゲンであり；
ｎ３は、０、１又は２であり、
Ｒ^{15}は、シクロプロピル基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、又

はＣＦ$_3$であり；

【００６３】

Ｒ^{20}は、

【化１０】



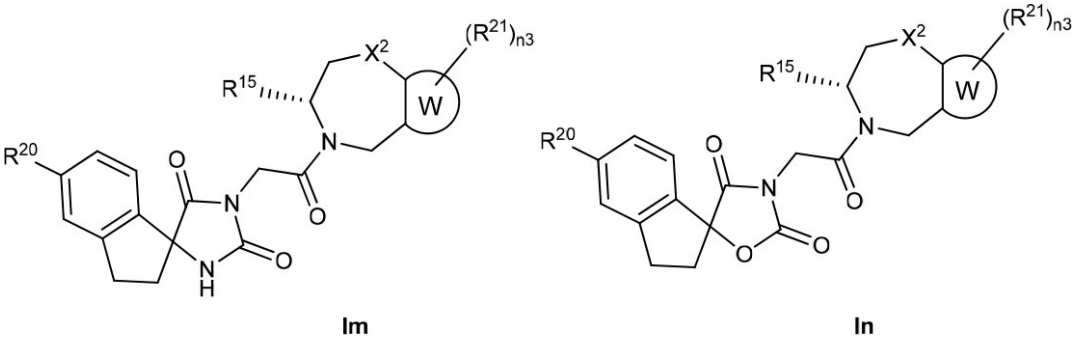
－ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基）である。

【００６４】

好ましくは、一般式Ｉで示される化合物は、式Ｉｍ、Ｉｎ、Ｉｏ、又はＩｐで示される化合物からなる群より選ばれる。

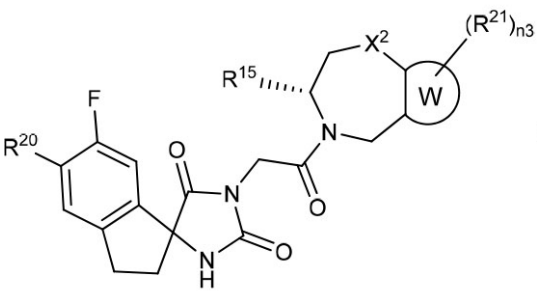
【００６５】

【化１１】

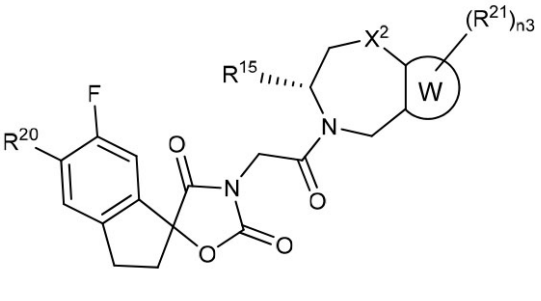


Im

In



Io



Ip

【００６６】

その中、Ｘ^{2}は、ＣＨ$_2$、Ｏ、－Ｓ（Ｏ）$_{n1}$－、又は－Ｎ（Ｒ^4）－である。

【００６７】

Ｒ^{15}、Ｒ^{20}、Ｒ^{21}、Ｒ^4、ｎ１及びｎ３は、以上記載の一般式Ｉにおける定義と同じである。

【００６８】

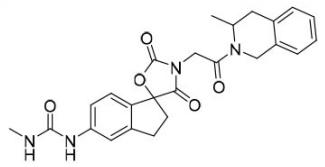
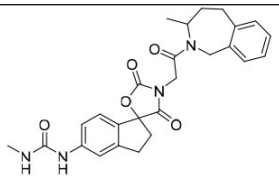
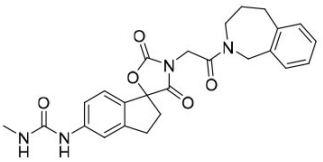
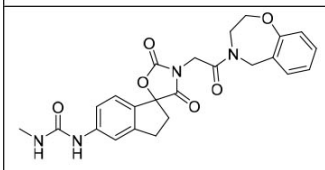
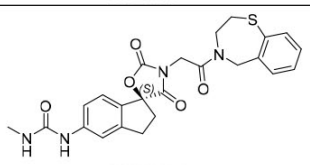
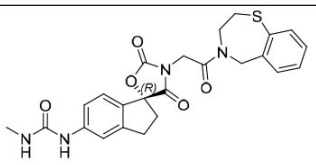
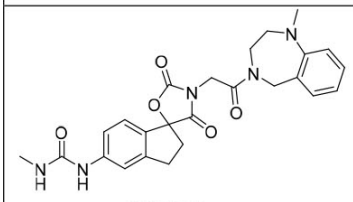
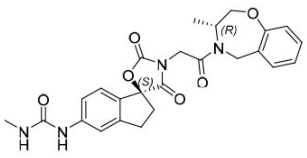
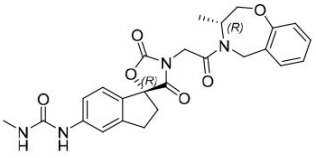
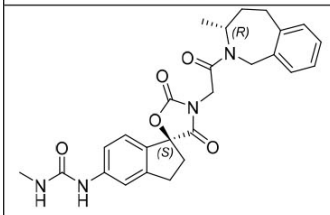
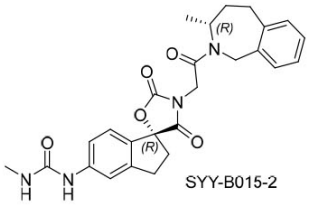
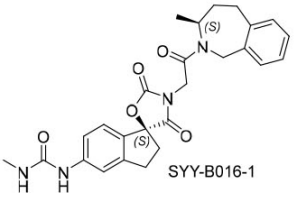
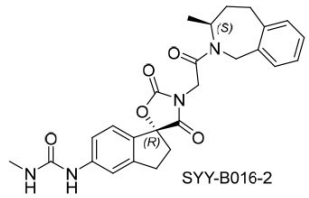
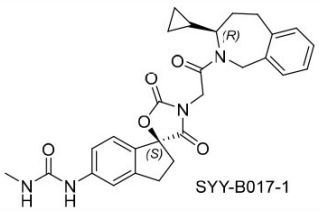
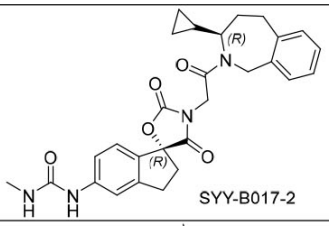
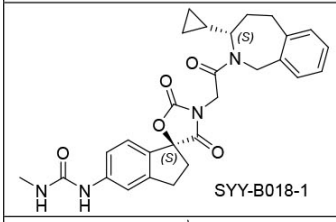
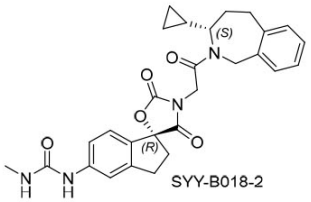
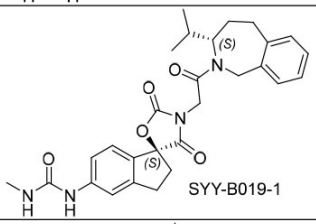
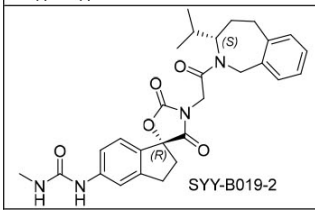
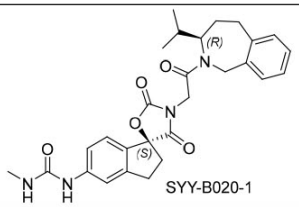
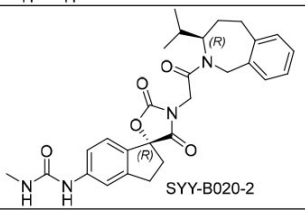
Ｗは、フェニル環又はＣ$_5$－Ｃ$_6$ヘテロアリール環である。

【００６９】

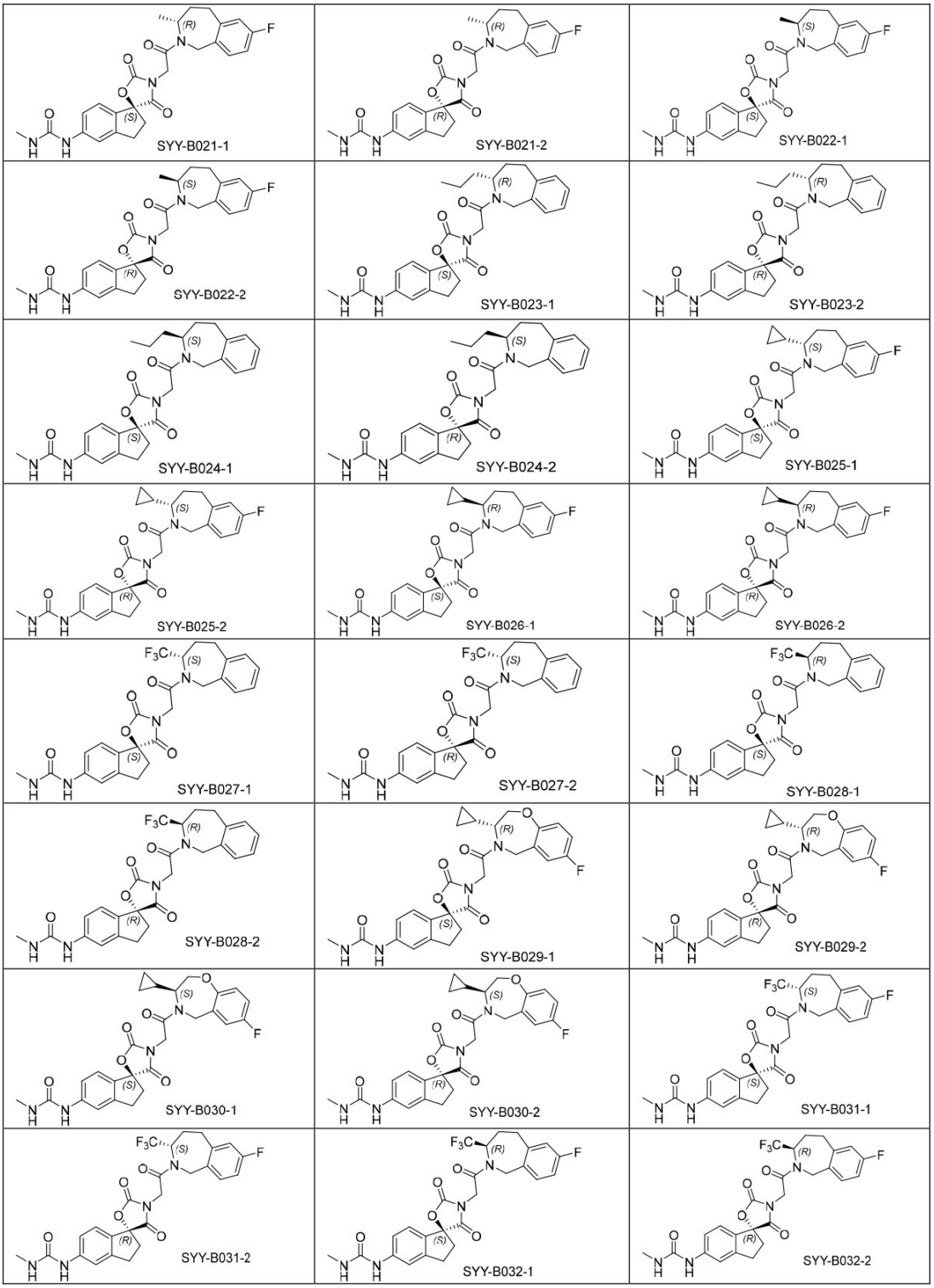
好ましくは、一般式Ｉで示される化合物は、以下の化合物からなる群より選ばれる。

【００７０】

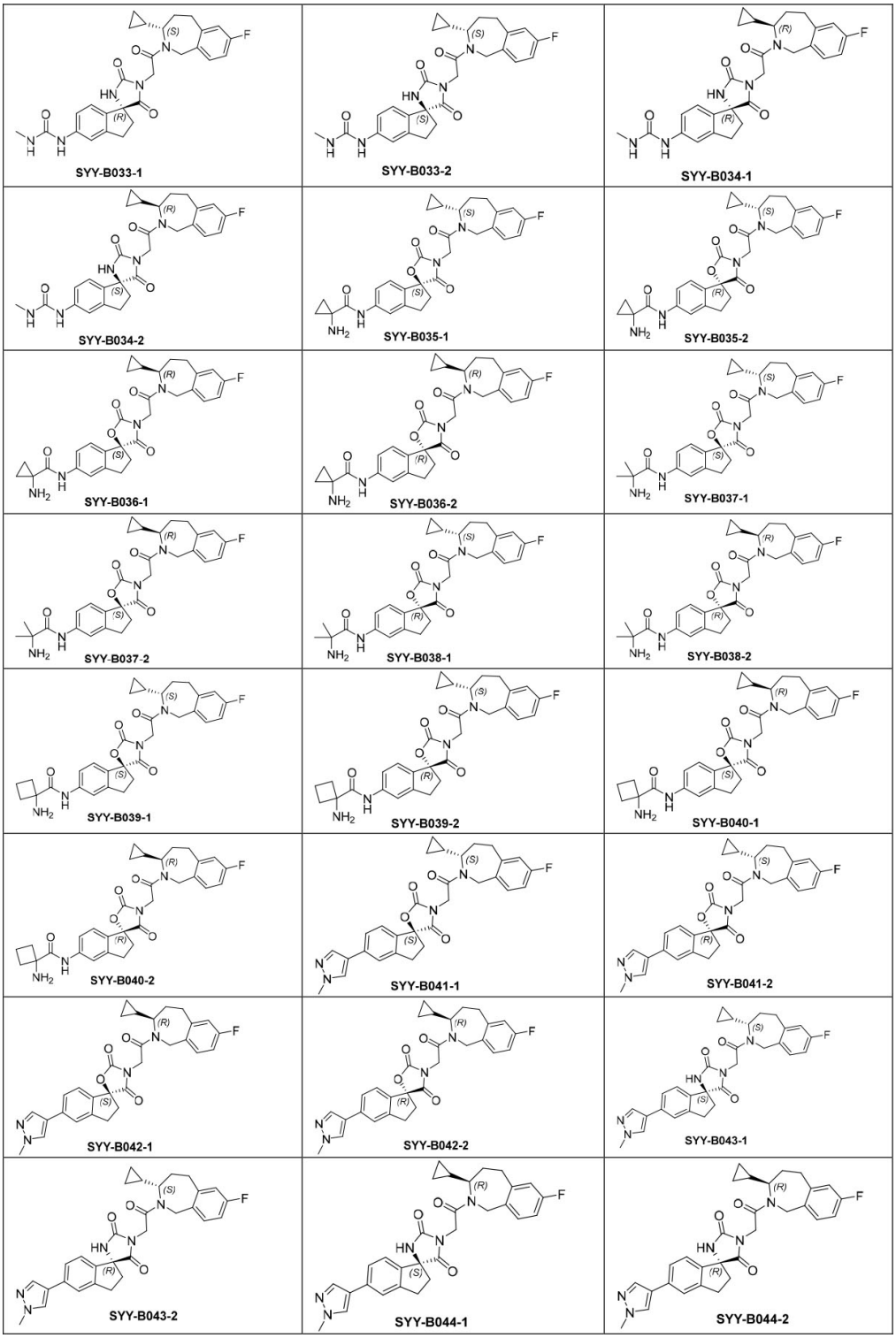
【化１２Ａ】

 SYY-B002	 SYY-B003	 SYY-B009
 SYY-B010	 SYY-B012-1	 SYY-B012-2
 SYY-B013	 SYY-B014-1	 SYY-B014-2
 SYY-B015-1	 SYY-B015-2	 SYY-B016-1
 SYY-B016-2	 SYY-B017-1	 SYY-B017-2
 SYY-B018-1	 SYY-B018-2	 SYY-B019-1
 SYY-B019-2	 SYY-B020-1	 SYY-B020-2

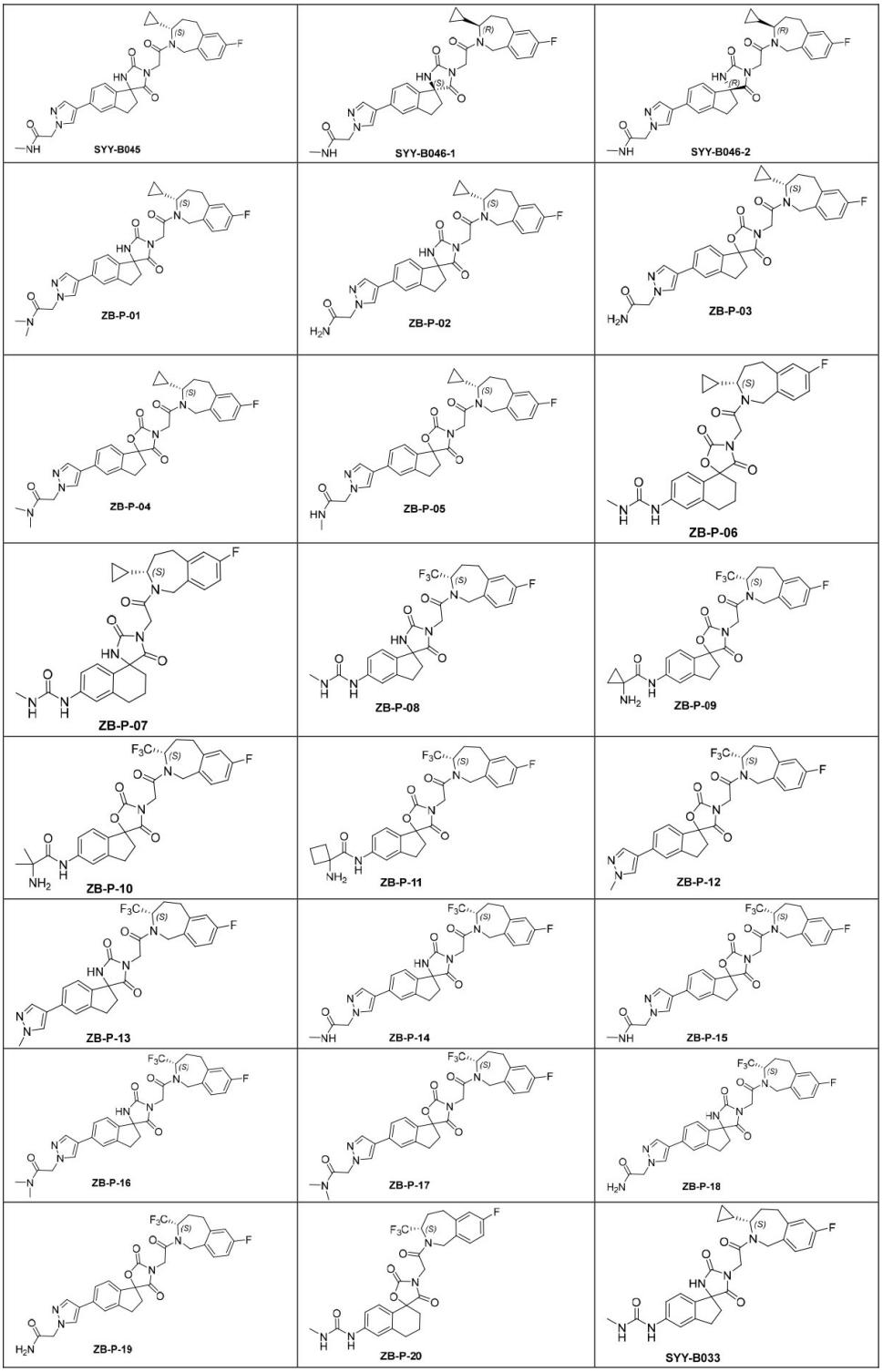
【化１２Ｂ】


SYY-B021-1
SYY-B021-2
SYY-B022-1
SYY-B022-2
SYY-B023-1
SYY-B023-2
SYY-B024-1
SYY-B024-2
SYY-B025-1
SYY-B025-2
SYY-B026-1
SYY-B026-2
SYY-B027-1
SYY-B027-2
SYY-B028-1
SYY-B028-2
SYY-B029-1
SYY-B029-2
SYY-B030-1
SYY-B030-2
SYY-B031-1
SYY-B031-2
SYY-B032-1
SYY-B032-2

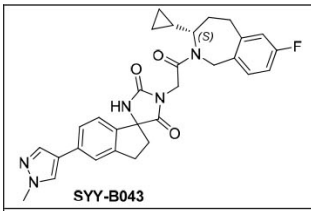
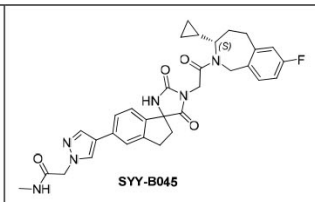
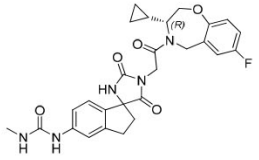
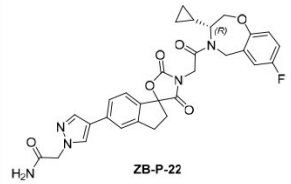
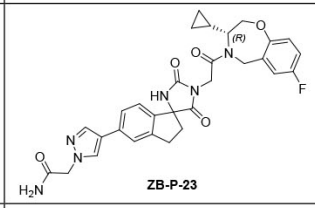
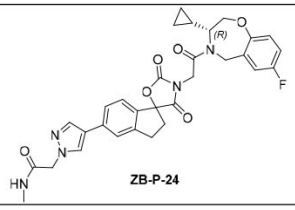
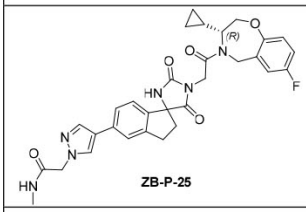
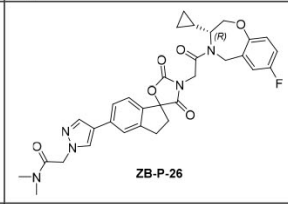
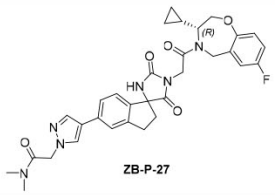
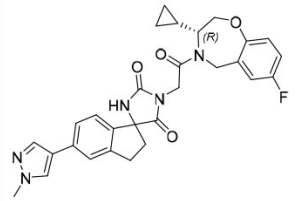
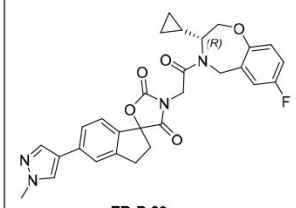
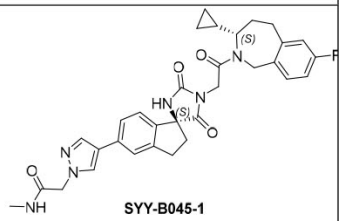
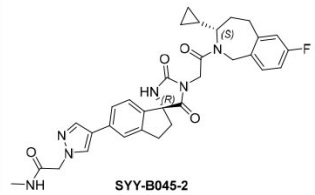
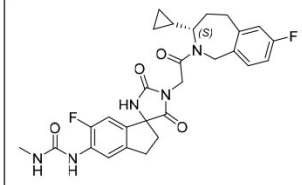
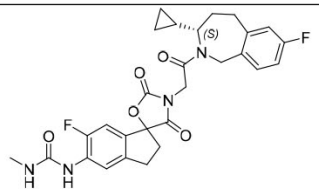
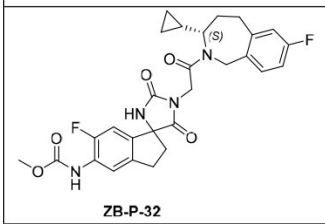
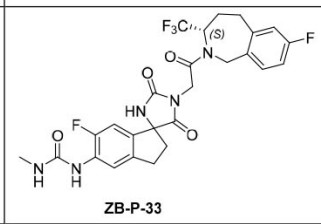
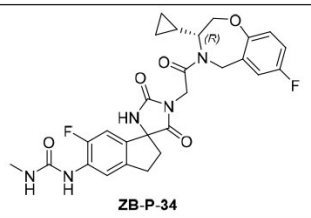
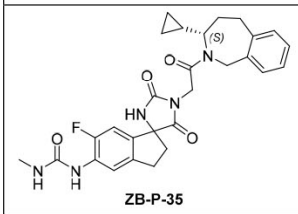
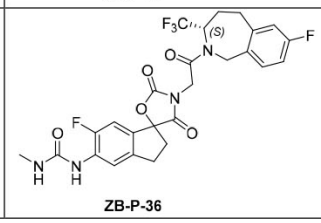
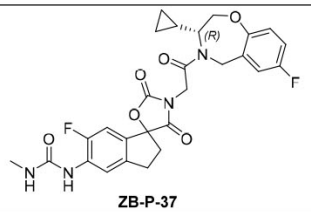
【化１２Ｃ】


SYY-B033-1
SYY-B033-2
SYY-B034-1
SYY-B034-2
SYY-B035-1
SYY-B035-2
SYY-B036-1
SYY-B036-2
SYY-B037-1
SYY-B037-2
SYY-B038-1
SYY-B038-2
SYY-B039-1
SYY-B039-2
SYY-B040-1
SYY-B040-2
SYY-B041-1
SYY-B041-2
SYY-B042-1
SYY-B042-2
SYY-B043-1
SYY-B043-2
SYY-B044-1
SYY-B044-2

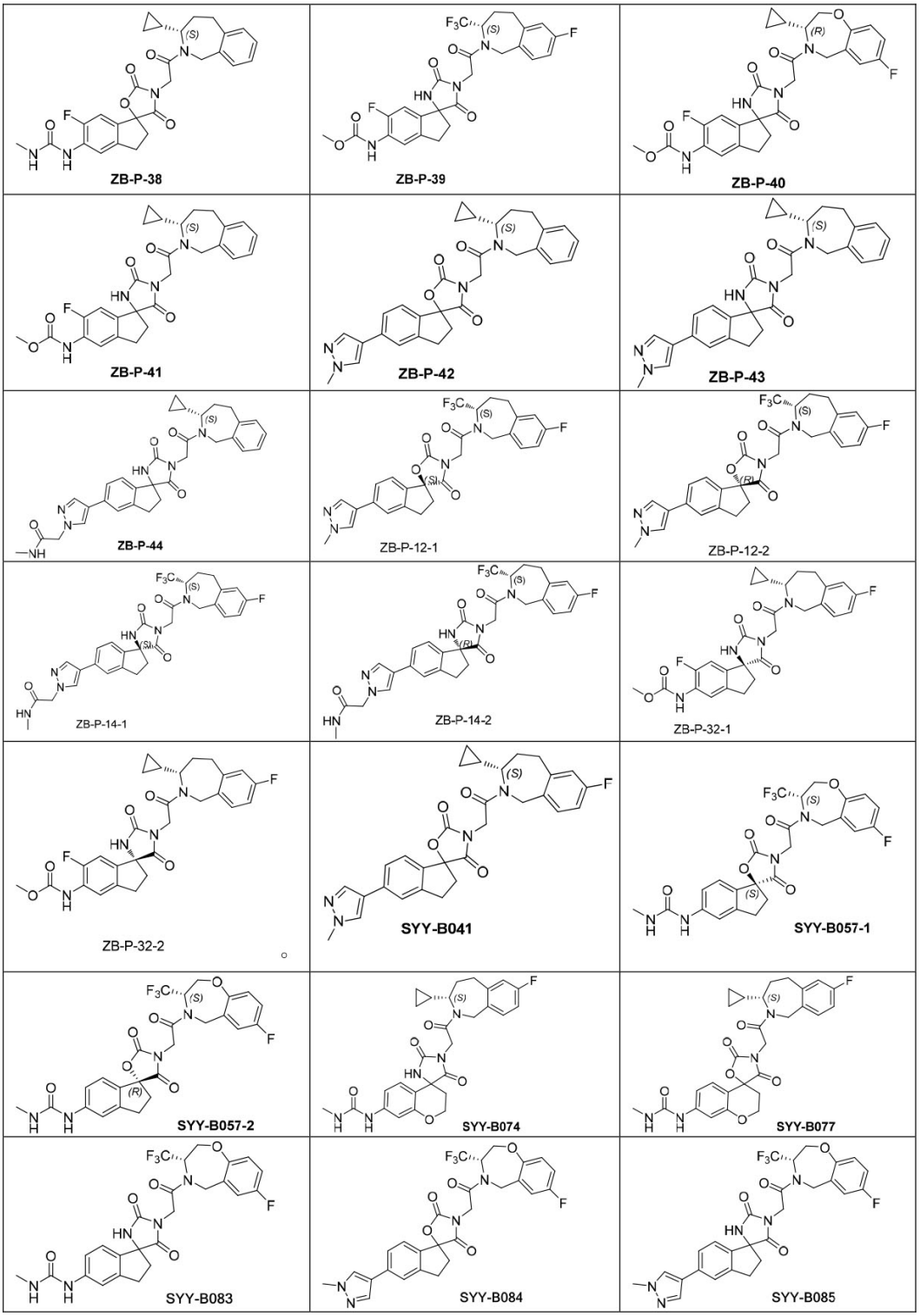
【化１２Ｄ】


SYY-B045
SYY-B046-1
SYY-B046-2
ZB-P-01
ZB-P-02
ZB-P-03
ZB-P-04
ZB-P-05
ZB-P-06
ZB-P-07
ZB-P-08
ZB-P-09
ZB-P-10
ZB-P-11
ZB-P-12
ZB-P-13
ZB-P-14
ZB-P-15
ZB-P-16
ZB-P-17
ZB-P-18
ZB-P-19
ZB-P-20
SYY-B033

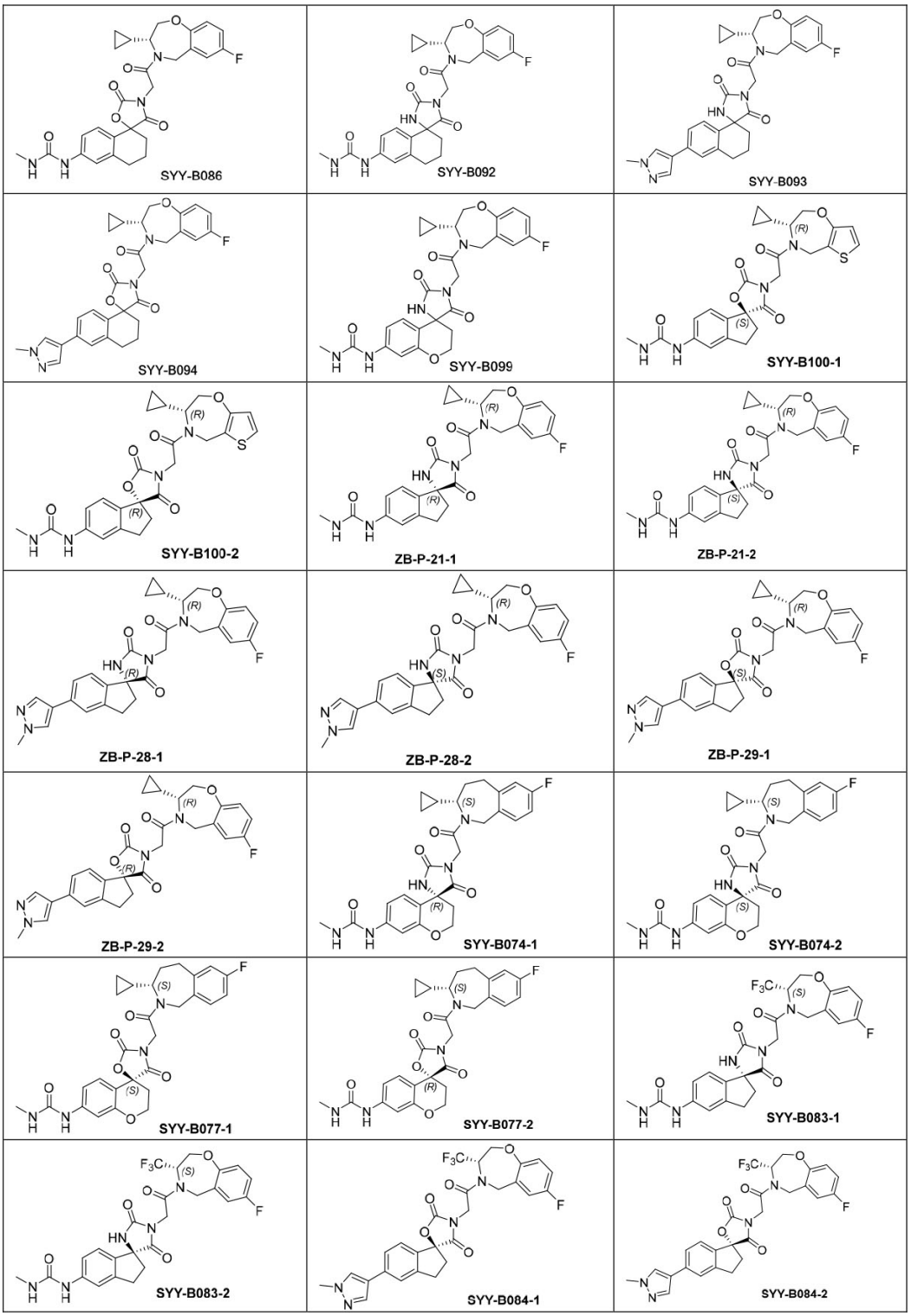
【化１２Ｅ】

 SYY-B043	 SYY-B045	 ZB-P-21
 ZB-P-22	 ZB-P-23	 ZB-P-24
 ZB-P-25	 ZB-P-26	 ZB-P-27
 ZB-P-28	 ZB-P-29	 SYY-B045-1
 SYY-B045-2	 ZB-P-30	 ZB-P-31
 ZB-P-32	 ZB-P-33	 ZB-P-34
 ZB-P-35	 ZB-P-36	 ZB-P-37

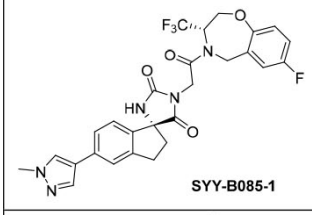
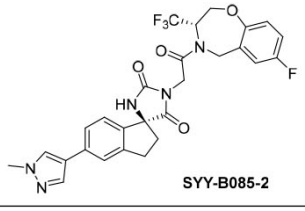
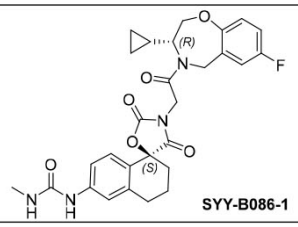
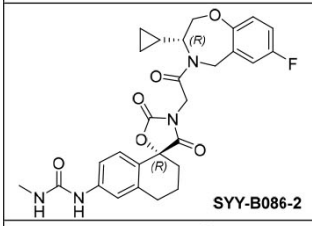
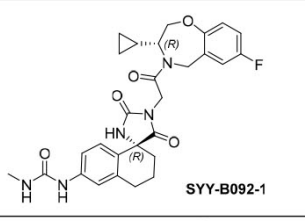
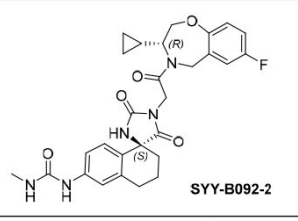
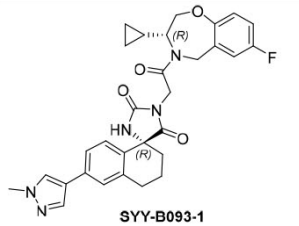
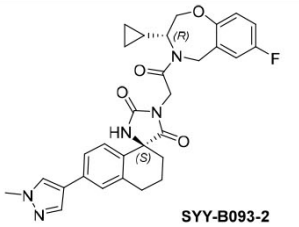
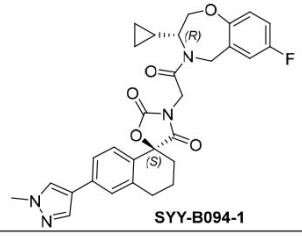
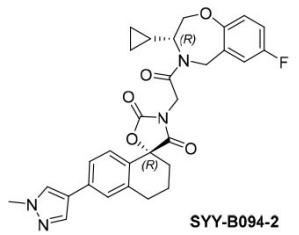
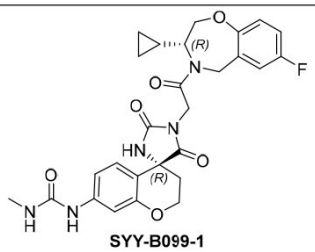
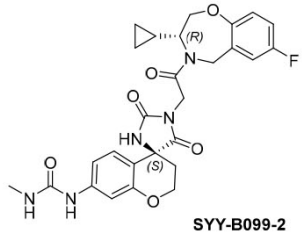
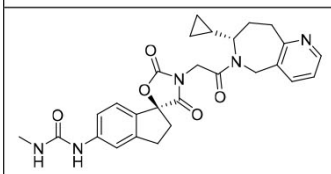
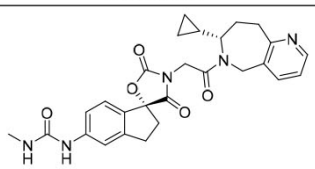
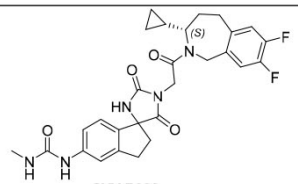
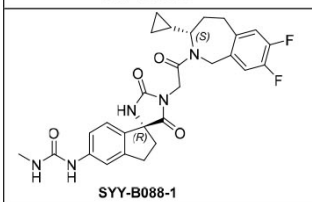
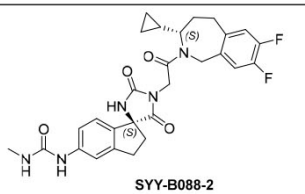
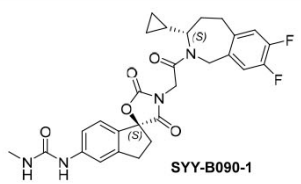
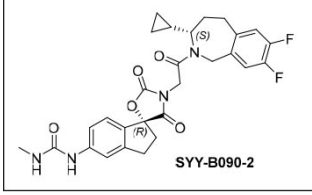
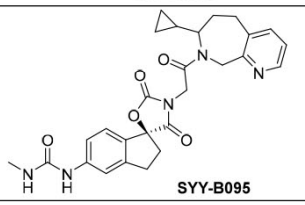
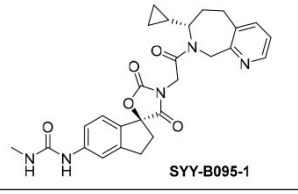
【化１２Ｆ】


ZB-P-38
ZB-P-39
ZB-P-40
ZB-P-41
ZB-P-42
ZB-P-43
ZB-P-44
ZB-P-12-1
ZB-P-12-2
ZB-P-14-1
ZB-P-14-2
ZB-P-32-1
ZB-P-32-2
SYY-B041
SYY-B057-1
SYY-B057-2
SYY-B074
SYY-B077
SYY-B083
SYY-B084
SYY-B085

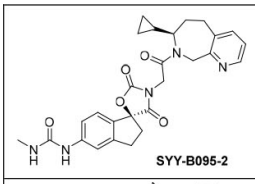
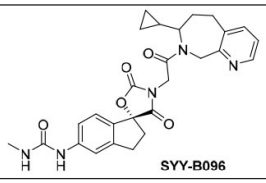
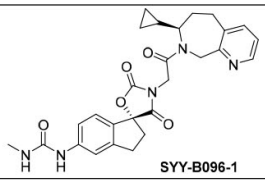
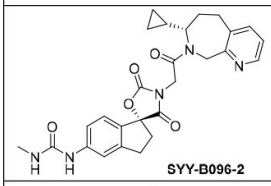
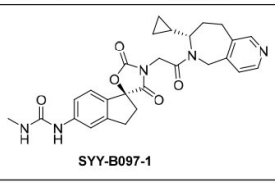
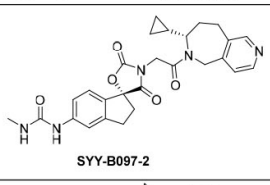
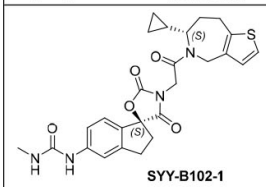
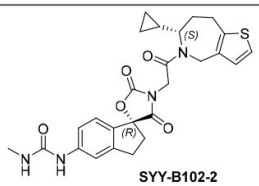
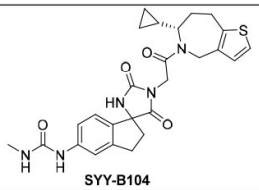
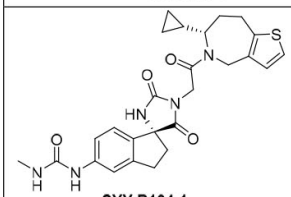
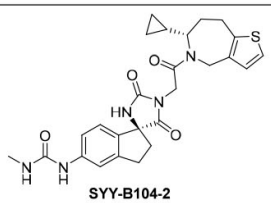
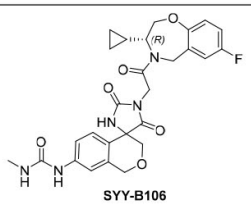
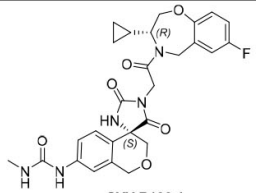
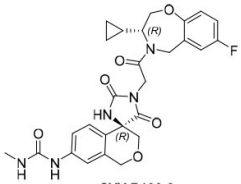
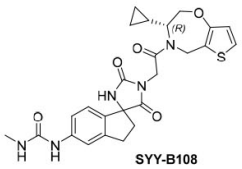
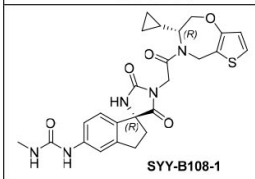
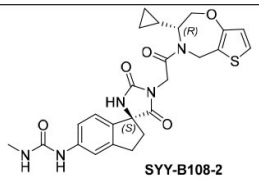
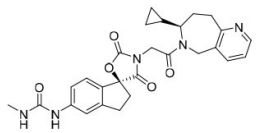
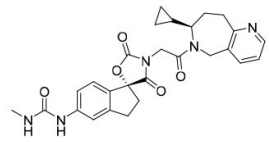
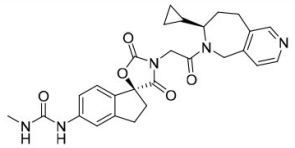
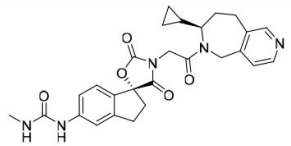
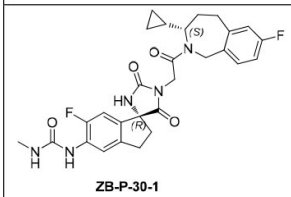
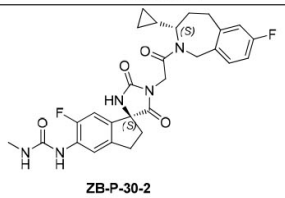
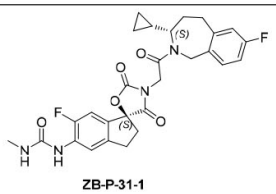
【化１２Ｇ】


SYY-B086
SYY-B092
SYY-B093
SYY-B094
SYY-B099
SYY-B100-1
SYY-B100-2
ZB-P-21-1
ZB-P-21-2
ZB-P-28-1
ZB-P-28-2
ZB-P-29-1
ZB-P-29-2
SYY-B074-1
SYY-B074-2
SYY-B077-1
SYY-B077-2
SYY-B083-1
SYY-B083-2
SYY-B084-1
SYY-B084-2

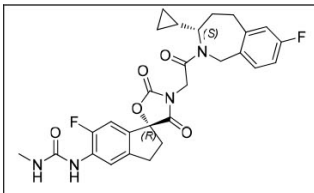
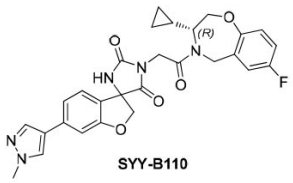
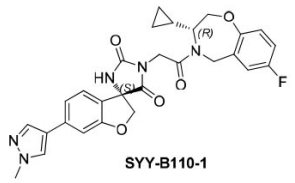
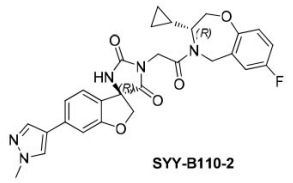
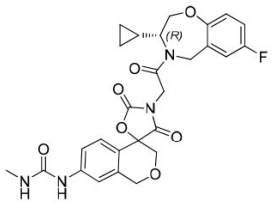
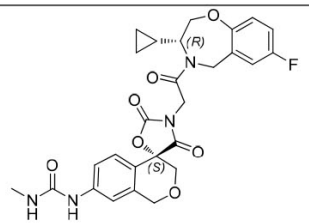
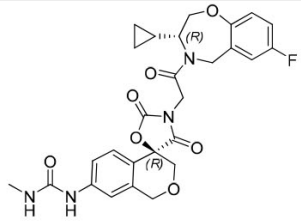
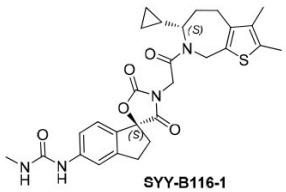
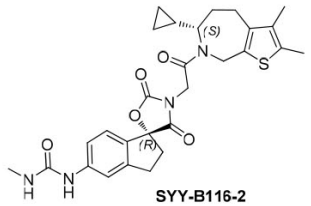
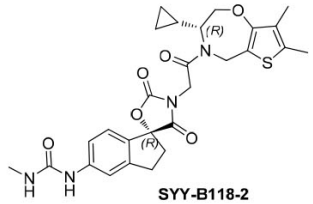
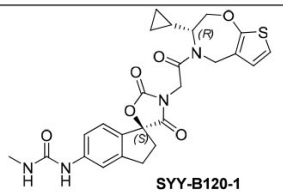
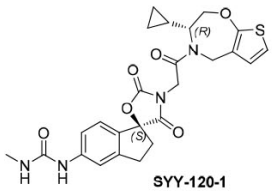
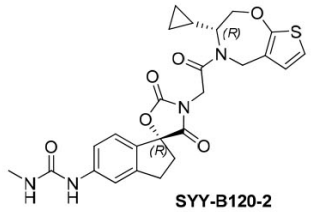
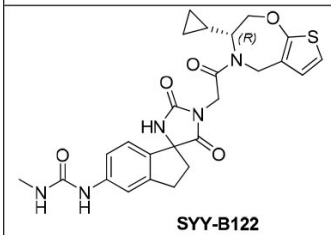
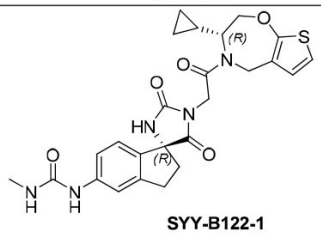
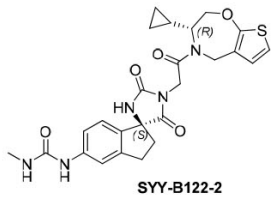
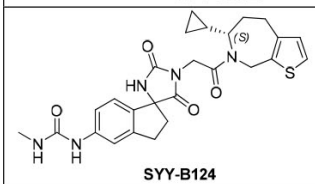
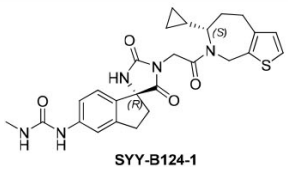
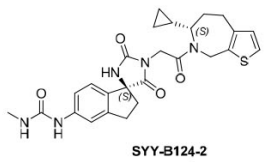
【化１２Ｈ】

 SYY-B085-1	 SYY-B085-2	 SYY-B086-1
 SYY-B086-2	 SYY-B092-1	 SYY-B092-2
 SYY-B093-1	 SYY-B093-2	 SYY-B094-1
 SYY-B094-2	 SYY-B099-1	 SYY-B099-2
 SYY-B081-1	 SYY-B081-2	 SYY-B088
 SYY-B088-1	 SYY-B088-2	 SYY-B090-1
 SYY-B090-2	 SYY-B095	 SYY-B095-1

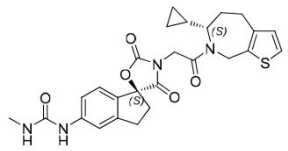
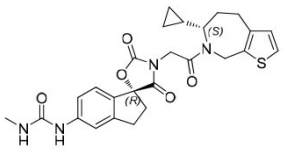
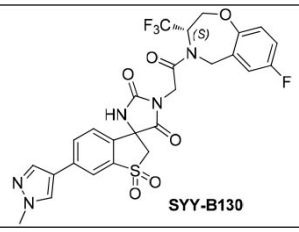
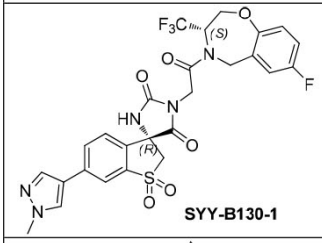
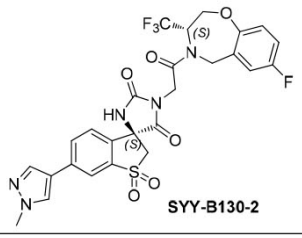
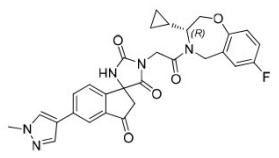
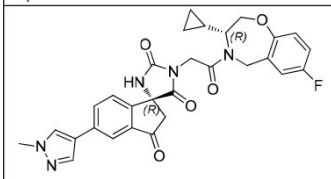
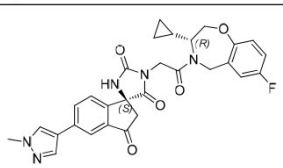
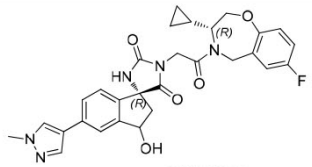
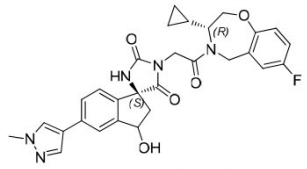
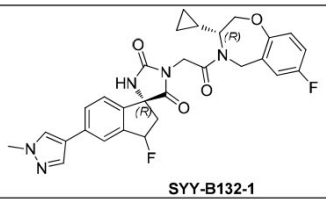
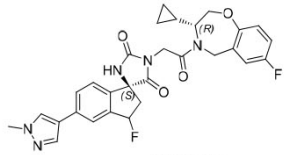
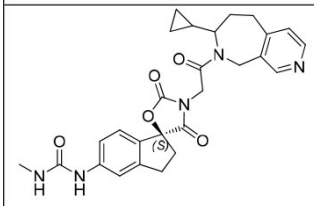
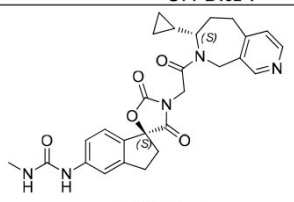
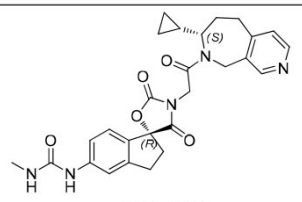
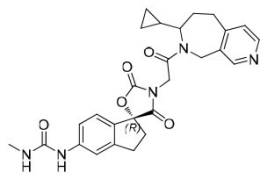
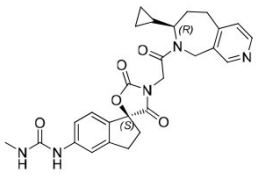
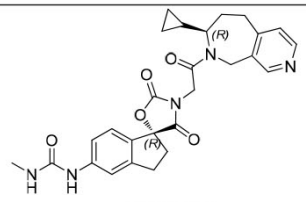
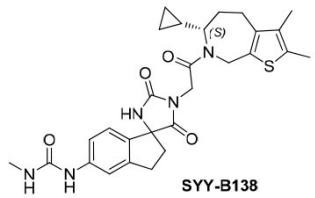
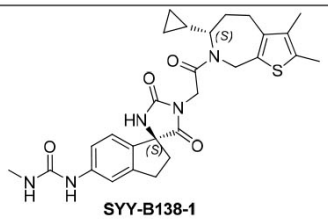
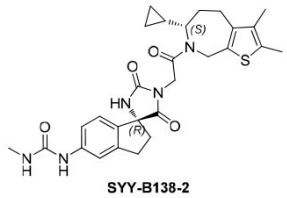
【化１２Ｉ】

 SYY-B095-2	 SYY-B096	 SYY-B096-1
 SYY-B096-2	 SYY-B097-1	 SYY-B097-2
 SYY-B102-1	 SYY-B102-2	 SYY-B104
 SYY-B104-1	 SYY-B104-2	 SYY-B106
 SYY-B106-1	 SYY-B106-2	 SYY-B108
 SYY-B108-1	 SYY-B108-2	 SYY-B082-1
 SYY-B082-2	 SYY-B098-1	 SYY-B098-2
 ZB-P-30-1	 ZB-P-30-2	 ZB-P-31-1

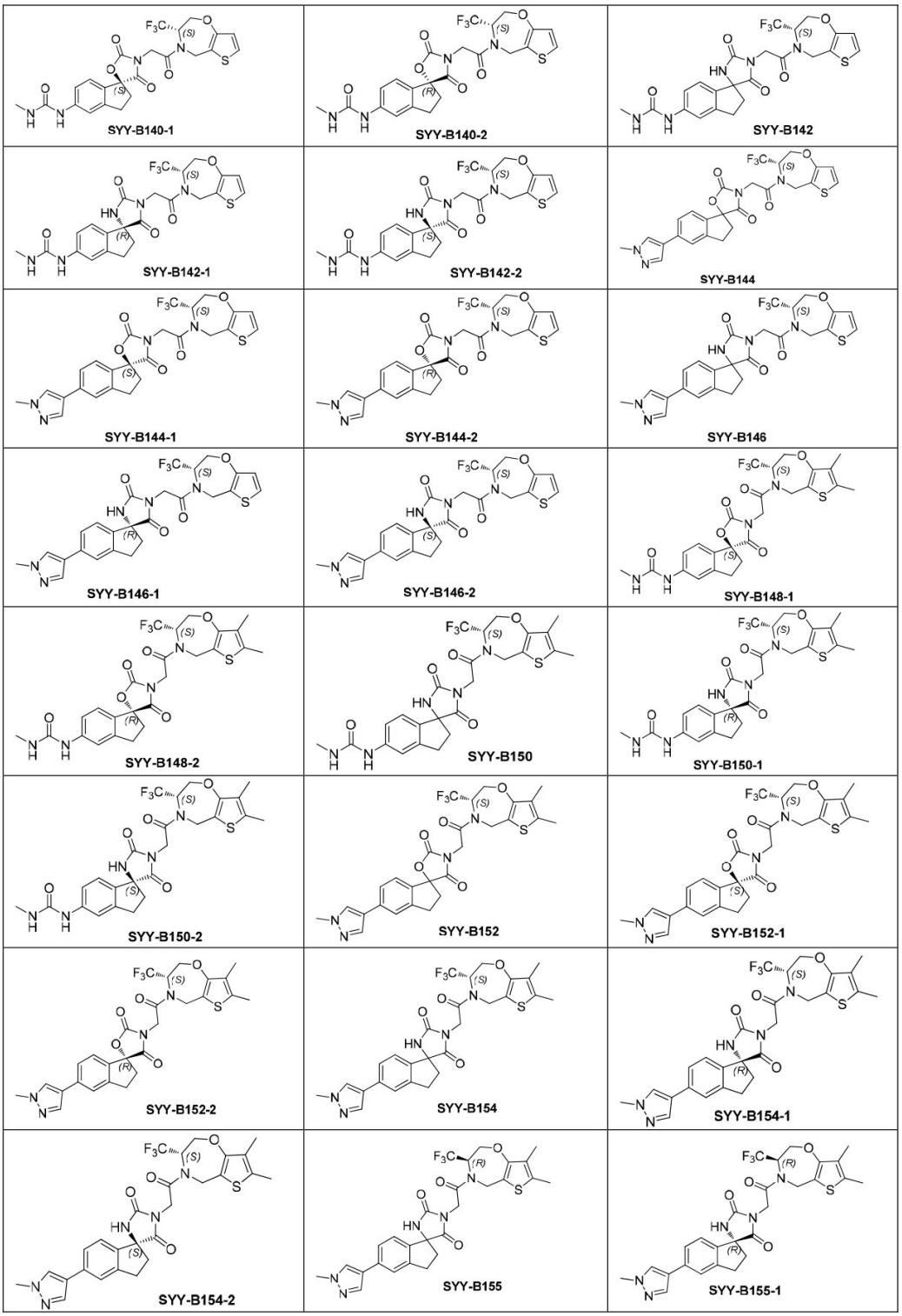
【化１２Ｊ】

 ZB-P-31-2	 SYY-B110	 SYY-B110-1
 SYY-B110-2	 SYY-B112	 SYY-B112-1
 SYY-B112-2	 SYY-B116-1	 SYY-B116-2
 SYY-B118-2	 SYY-B120-1  SYY-120-1	 SYY-B120-2
 SYY-B122	 SYY-B122-1	 SYY-B122-2
 SYY-B124	 SYY-B124-1	 SYY-B124-2

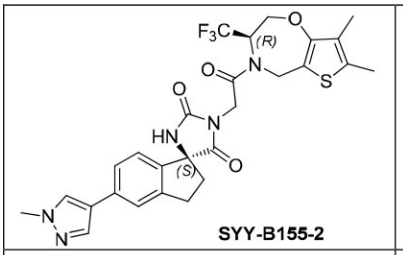
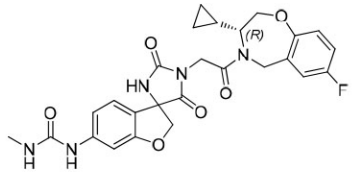
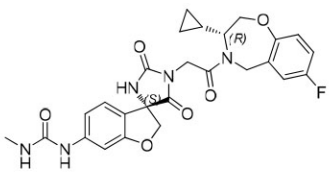
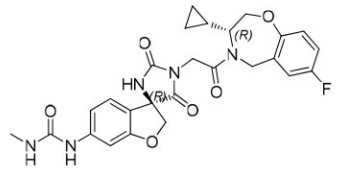
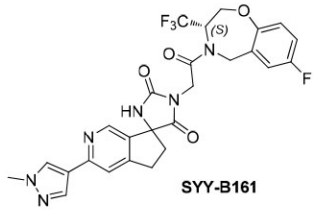
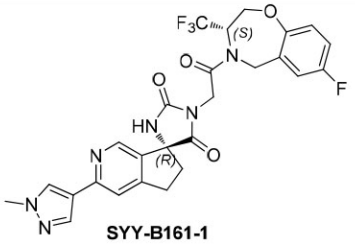
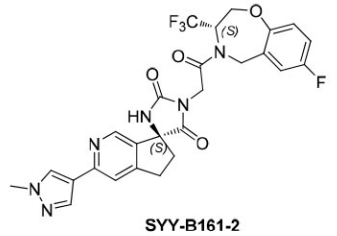
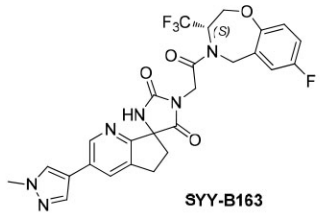
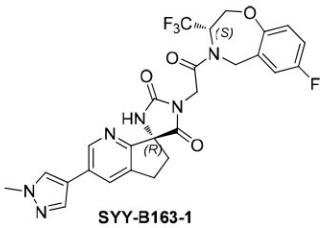
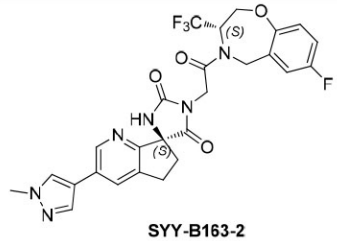
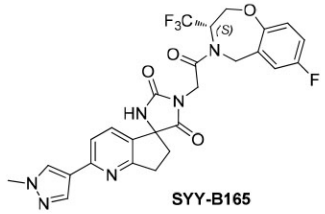
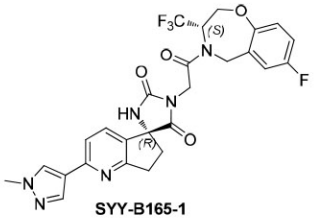
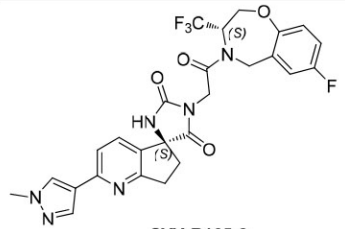
【化１２Ｋ】

 SYY-B126-1	 SYY-B126-2	 SYY-B130
 SYY-B130-1	 SYY-B130-2	 208-3
 208-5-1	 208-5-2	 SYY-B170-1
 SYY-B170-2	 SYY-B132-1	 SYY-B132-2
 SYY-B136	 SYY-B136-1	 SYY-B136-2
 SYY-B137	 SYY-B137-1	 SYY-B137-2
 SYY-B138	 SYY-B138-1	 SYY-B138-2

【化１２Ｌ】


SYY-B140-1
SYY-B140-2
SYY-B142
SYY-B142-1
SYY-B142-2
SYY-B144
SYY-B144-1
SYY-B144-2
SYY-B146
SYY-B146-1
SYY-B146-2
SYY-B148-1
SYY-B148-2
SYY-B150
SYY-B150-1
SYY-B150-2
SYY-B152
SYY-B152-1
SYY-B152-2
SYY-B154
SYY-B154-1
SYY-B154-2
SYY-B155
SYY-B155-1

【化１２Ｍ】

 SYY-B155-2	 SYY-B156	 SYY-B156-1
 SYY-B156-2	 SYY-B161	 SYY-B161-1
 SYY-B161-2	 SYY-B163	 SYY-B163-1
 SYY-B163-2	 SYY-B165	 SYY-B165-1
 SYY-B165-2		

【００７１】

本発明の別の実施形態によれば、治療有効量の以上記載の一般式（Ｉ）化合物、その薬理学的に許容される塩、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体、ラセミ体、結晶多形、溶媒和物又は同位体標識化合物と、薬理学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤とを含む、医薬組成物を提供する。

【００７２】

好ましくは、前記医薬組成物は、さらに、少なくとも一種のその他の治療剤を含み、好ましくは、前記医薬組成物に含まれる前記少なくとも一種のその他の治療剤は、その他の抗癌剤、免疫調節剤、抗アレルギー剤、吐き気止め剤、疼痛緩和剤、細胞保護剤及びその組み合わせからなる群より選ばれる。

【００７３】

本発明の別の実施形態によれば、対象の疾患又は病症又は疾患状態を治療する医薬の製造における、前記化合物、その薬理学的に許容される塩、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体、ラセミ体、結晶多形、溶媒和物又は同位体標識化合物又は前記医薬組成物の使用を提供する。

【００７４】

その中、前記疾患又は病症又は疾患状態は、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性髄細胞系白血病（単核細胞性、髄芽球性、腺癌、血管肉腫、星型細胞腫、髄単核細胞性及び早期幼芽球性）、急性ｔ－細胞性白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支癌、バーキットリンパ腫、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛膜癌、慢性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性髄細胞性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん型大Ｂ－細胞リンパ腫、不良増殖性変化（発育不良及び化生）、胚胎癌、子宮内膜癌、内皮肉腫、室管膜腫、上皮癌、赤白血病、食管癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、原発性血小板増加症、ユーイング肉腫、繊維肉腫、濾泡性リンパ節癌、生殖細胞精巣癌、神経膠腫、膠質細胞腫、神経膠肉腫、重鎖病、血管芽細胞腫、肝臓癌、肝細胞癌、ホルモン不感受性前立腺癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽細胞白血病、リンパ腫（ホジキン及び非ホジキン）膀胱、乳腺、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚及び子宮の悪性腫瘍及び過増殖障害、Ｔ－細胞又はＢ－細胞源リンパ悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、髄様癌、髄芽細胞腫、メラノーマ、脳膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、ＮＵＴ中線癌（ＮＭＣ）、非小細胞肺癌、少突神経膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭状腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、皮脂腺癌、精原細胞腫、皮膚癌、小細胞肺癌、実体腫瘍（癌及び肉腫）、小細胞肺癌、胃癌、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺腫、甲状腺癌、原発性マクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮癌及び腎母細胞腫からなる群より選ばれ、

或いは、前記疾患又は病症又は疾患状態は、代謝疾患、神経退化性疾患又は炎症からなる群より選ばれる。

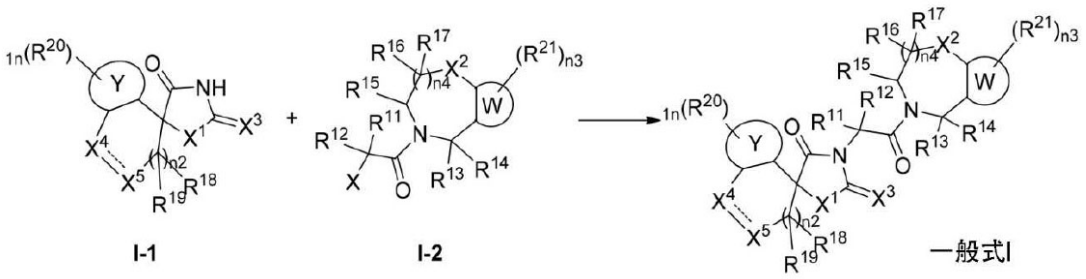
【００７５】

本発明の別の態様によれば、以下のスキーム１で示される本発明の化合物の製造方法を提供する。

【００７６】

スキーム１：

【化１３】



【００７７】

スキーム１では、一般式Ｉ化合物の製造方法を提供する。すなわち、塩基性条件下、スピロ環化合物（式Ｉ－１）とα－ハロアミド化合物（式Ｉ－２）を有機溶媒において反応し、その中、スピロ環化合物の製造は、既知の文献（Ａｂｂｖｉｅ　Ｉｎｃ．、ＷＯ２０１６０４４７７０；Ｎａｔｕｒｅ、２０１７、５５０、１２８－１３２である。ＡＣＳＭｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，２０１８、９、２８－３３）を参照してもよく、又は本分野で熟知の一般方法に従って製造されてもよい。前記塩基の実例は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ｔｅｒｔ－ブトキシカリウム、ｔｅｒｔ－ブトキシナトリウム、水素化ナトリウム（ＮａＨ）、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリシン、１，５－ジアザヘテロビシクロ［５．４．０］ウンデカ－５－エン、４－ジメチルアミノピリシン（ＤＭＡＰ）、好ましくは炭酸カリウムを含むが、これらに限定しない；前記有機溶媒は、例えばＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、アセトニトリル、ジオキサン、ジク

ロロメタン（ＤＣＭ）、ジクロロエタン（ＤＣＥ）、クロロホルムであり、好ましくはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）であるが、これらに限定しない。

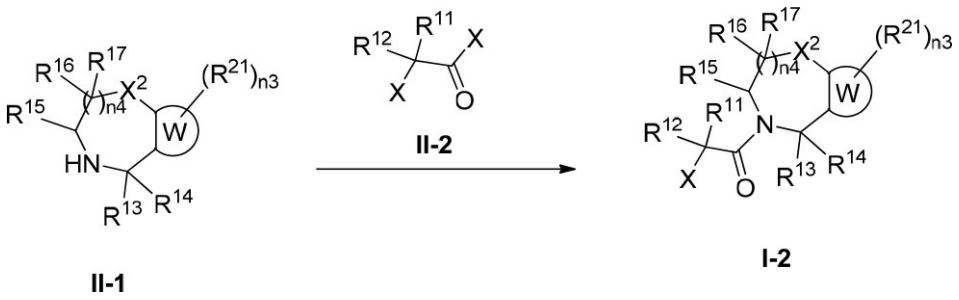
【００７８】

その中、Ｒ^{11}乃至Ｒ^{21}、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｙ、Ｗ、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、ｎ１、ｎ３、ｎ２及びｎ４の定義は、前記と同じである。

【００７９】

中間体の製造：

【化１４】



【００８０】

以上の反応式では、式ＩＩ－１のアミン系化合物からα－ハロアミド化合物（式Ｉ－２）を製造する方法を提供する。すなわち、式ＩＩ－１のアミン系化合物と置換のハロアセチルハライド（式ＩＩ－２）を有機溶媒において反応し、前記有機溶媒は、例えばジクロロメタン（ＤＣＭ）、ジクロロエタン（ＤＣＥ）、クロロホルム、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、アセトニトリル、ジオキサンであり、好ましくはジクロロメタン（ＤＣＭ）であるが、これらに限定しない。

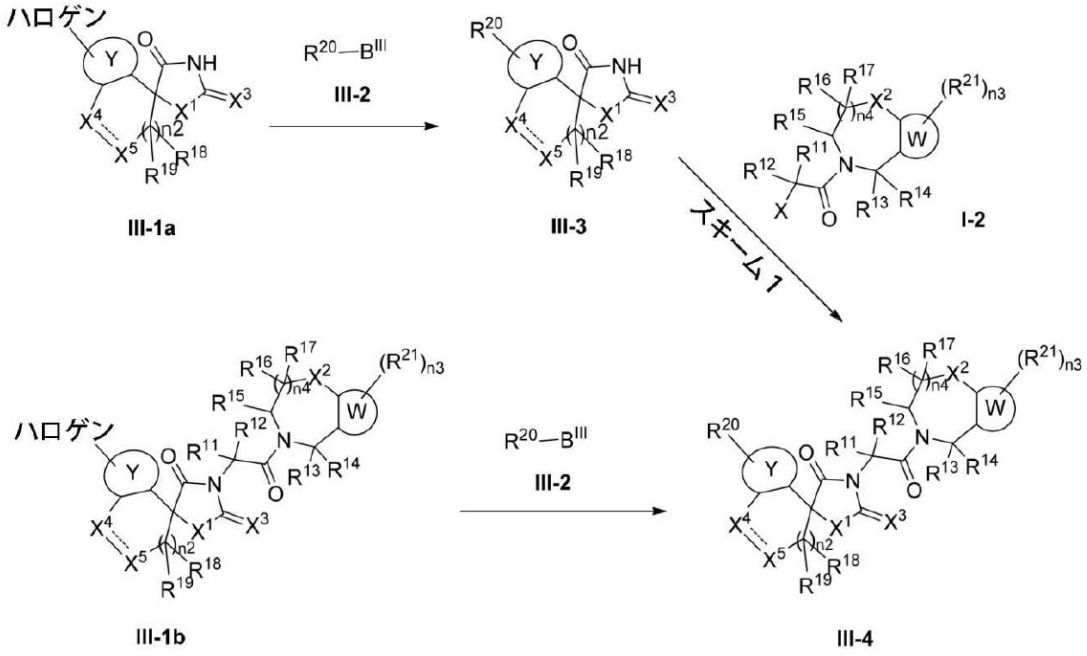
【００８１】

その中、Ｘは、ハロゲン（Ｂｒ、Ｃｌ、Ｉ、Ｆ）であり、アミン系化合物（式ＩＩ－１）の製造は、既知の文献を参照してもよく、又は本分野で熟知の一般方法に従って製造されてもよい。Ｒ^{11}乃至Ｒ^{17}、Ｒ^{21}、Ｘ^{2}、Ｗ、ｎ３及びｎ４の定義は、前記と同じである。

【００８２】

スキーム２：

【化１５】



【００８３】
スキーム２で記載される一般的な流れを使用して式ＩＩＩ－４化合物を製造することができる。すなわち、R^{20}基含有のアリールボロン酸又はその誘導体（例えば、ボロン酸エステル）を使用して、Ｓｕｚｕｋｉカップリング条件下、アリールハライドを処理する。スキーム２で示されるように、式ＩＩＩ－１ａ化合物（その中、ハロゲンは、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｉである。）と、式ＩＩＩ－２化合物（その中、B^{III}は、ボロン酸又はその誘導体（例えば、ボロン酸エステル）である。）とを、カップリング反応させ、式ＩＩＩ－３を提供する。或いは、式ＩＩＩ－１ｂ化合物（その中、ハロゲンは、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｉである。）と、式ＩＩＩ－２化合物（その中、^{III}は、ボロン酸又はその誘導体（例えば、ボロン酸エステル）である。）とを、カップリング反応させ、式ＩＩＩ－４化合物を提供する。通常、カップリング反応は、パラジウム触媒及び塩基の存在下、かつ任意にリガンドの存在下、及び適切な溶媒中、上昇された温度（例えば、約８０℃乃至１５０℃）で実現される。反応は、マイクロ波照射によって促進されてもよい。パラジウム触媒の実例は、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）、トリ（ジベンザルアセトン）ジパラジウム（０）、塩化アリルパラジウム（ＩＩ）ダイマー、［１，１'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（（ｄｐｐｆ）$PdCl_2$）、酢酸パラジウム（ＩＩ）を含むが、これらに限定しない。使用できる適切なの塩基の実例は、ナトリウム、カリウム及びセシウムの炭酸塩又はホスフィン酸塩及びフッ化セシウムを含むが、これらに限定しない。適切なのリガンドの実例は、２－ビシクロヘキシルホスフィン－２，４，６－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－ｐｈｏｓ）、１，３，５，７－テトラメチル－６－フェニル－２，４，８－トリオキザ－６－ホスホアダマンタン、２’－ビシクロヘキシルホスフィノ－２，６－ジメトキシ－１，１’－ビフェニリニル－３－スルホン酸ナトリウム水和物及び１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンを含むが、これらに限定しない。適切な溶媒の非制限的な実例は、メタノール、アセトニトリル、ジメトキシエタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、トルエン及び水又はその混合物を含む。
【００８４】
また、化合物（式ＩＩＩ－３）は、スキーム１で記載される一般的な流れを経って、式ＩＩＩ－４化合物を製造することができる。
【００８５】
その中、R^{11}乃至R^{19}、R^{21}、X^1、X^2、X^3、Ｙ、Ｗ、X^4、X^5、ｎ２、ｎ３及びｎ４の定義は、前記と同じであり；R^{20}は、M^cである。
【００８６】
それぞれの独立な工程の最適反応条件及び反応時間は、使用される特定の反応物及び全ての反応物に存在する置換基によって変化することができる。特に規定がない限り、溶媒、温度及びその他の反応条件は、当業者が容易に選択することができる。具体的な工程は、合成実施例の部分に提供する。反応は、さらに一般的な方式によって処理してもよく、例えば、残渣から溶媒を除去し、そして当該分野で一般的に知られている方法、例えば結晶化、蒸留、抽出し、研磨、クロマトグラフィーにより精製することができるが、これらに限定するものではない。特に規定がない限り、出発材料と反応剤は、商業的に購入可能であり、または当業者が購入可能な材料から化学文献に記載されている方法を用いて製造することができる。
【００８７】
反応条件、合成経路の反応剤と順序、任意の化学官能基の保護（反応条件に適合しなくてもよく、及びこの方法の反応順序の適切な点で脱保護を行うことを含む。）を適切に調節することを含む通常の試験は、いずれも本発明の範囲に含まれる。適切な保護基と、このような適切な保護基を用いる異なる置換基の保護及び脱保護する方法は、当業者にはよく知られている。その実例はＴ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｗｕｔｓ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（第三版）、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、ＮＹ（１９９９）に記載され、その整体は本願に参照として取

り組まれる。本発明の化合物の合成は、上記及び具体的な実施例で説明する合成スキームで記載したものと同様の方法で実現することができる。

【００８８】

出発材料は、市販ルートから購入できない場合、標準の有機化学技術、既知の構造類似体と同じような合成技術、または上記スキームまたは合成実施例で記載される工程と同様の技術からなる群より選ばれる工程によって製造することができる。本発明の化合物は、光学活性形態が必要な場合、本願に記載される前記工程のいずれかを行い、光学活性な出発材料（例えば、適当な反応工程の不斉誘導により製造する。）を使用して得られてもよく、化合物又は中間体の立体異性体混合物を標準工程（例えば、クロマトグラフィー分離、さらに結晶又は酵素分割等）により分割して得られてもよい。

【００８９】

同様に、本発明の化合物は、純粋な幾何異性体が必要な場合、純粋な幾何異性体を出発材料として上記のいずれかの工程を行うことによって得られてもよく、クロマトグラフィー等のような標準工程を用いて化合物又は中間体の幾何異性体混合物を分割することによって得られてもよい。

【発明を実施するための形態】

【００９０】

例示的な目的のために、以下の実施例が使用されてもよいが、以下の実施例は本発明の技術的態様を説明することだけに使用され、本発明をこれらの実施例に限定することは意図されない。

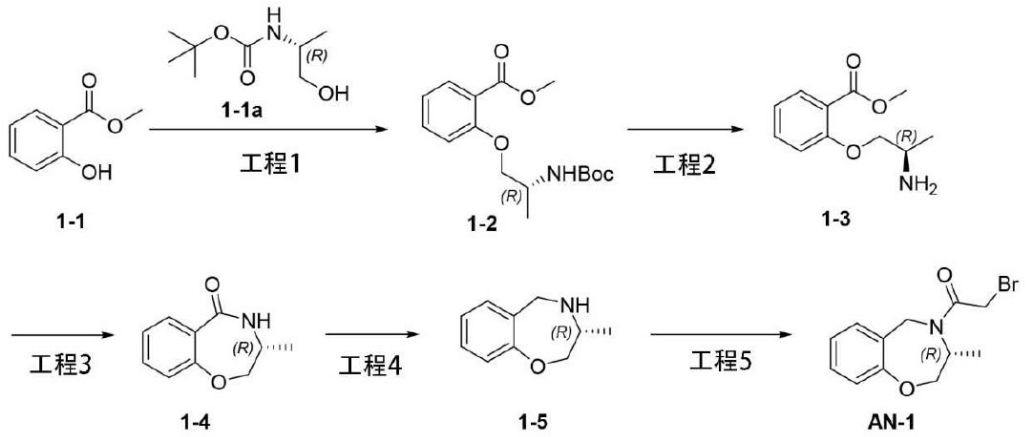
【００９１】

実施例１

アミドＡＮ－１の合成：

【００９２】

【化１６】



【００９３】

工程１：

窒素ガスの保護下、サリチル酸メチルエステル（１－１、５．０ｇ）、Ｎ－Ｂｏｃ－Ｄ－アラニノール（１－１ａ、５．７６ｇ）、アゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル（７．３０ｇ）とトリフェニルホスフィン（９．４８ｇ）を、無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）に溶解し、室温で一晩反応した。ＴＬＣで反応完了を示した後、水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して回転蒸発し、粗生成物を得て、カラムクロマトグラフィー分離により精製された淡黄色液体を得た（１－２、７．６ｇ）、ＬＣ－ＭＳ：３３２．２　［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【００９４】

工程２：

出発材料（１－２、３．０ｇ）を、ジクロロメタン（２０ｍＬ）に溶解し、４Ｎ塩酸／

ジオキサン（２０ｍＬ）を添加し、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応完了を示した後、水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで水相を洗浄し、水相を１Ｍ　ＮａＯＨでｐＨ９まで調節し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して回転蒸発し、粗生成物１－３を得た。ＬＣ－ＭＳ：２１０．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【００９５】

工程３：

出発材料（１－３、１．０ｇ）を、ＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（２ｍＬ）を添加し、８０℃で一晩反応し、ＴＬＣで反応完了を示した後、水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して回転蒸発し、粗生成物を得て、カラムクロマトグラフィー分離により精製された淡黄色液体を得た（１－４、７００ｍｇ）、ＬＣ－ＭＳ：１７８．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【００９６】

工程４：

出発材料（１－４、３００ｍｇ）を、無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解し、水素化アルミニウムリチウム（３．０　ｅｑ．）を添加し、８０℃で２時間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した後、水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して回転蒸発し、粗生成物を得て、カラムクロマトグラフィー分離により精製された淡黄色液体を得た（１－５、２３０ｍｇ）。

【００９７】

工程５：

氷浴で、ブロモアセチルブロマイド（１．１ｅｑ．）のジクロロメタン溶液を、出発材料（１－５、２３０ｍｇ）とトリエチルアミン（１．５ｅｑ．）のジクロロメタン溶液に滴下し、反応液を０℃で１時間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した後、飽和の炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して回転蒸発し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色油状液体を得た（ＡＮ－１、３９０ｍｇ）、ＬＣ－ＭＳ：２８４．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

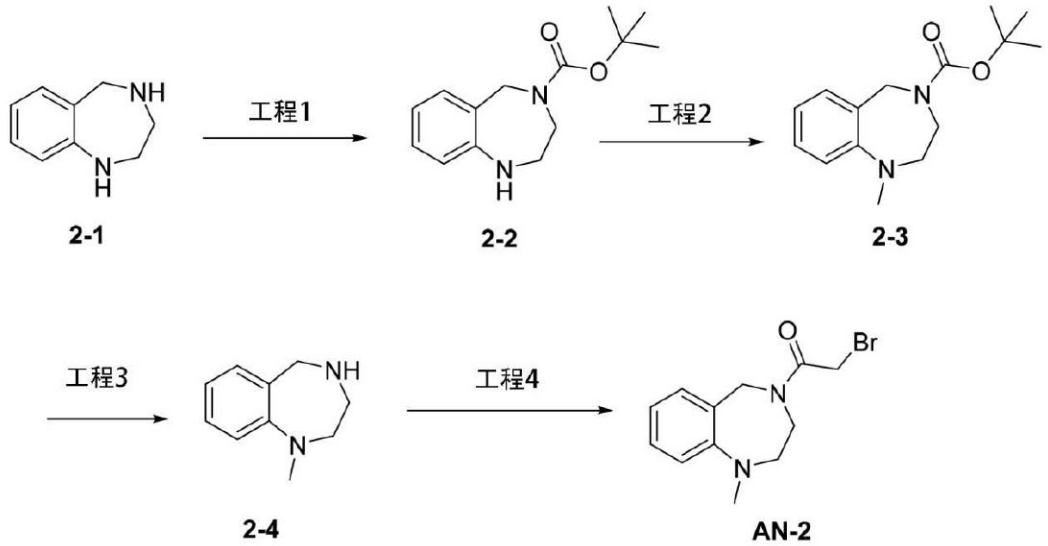
【００９８】

実施例２

アミドＡＮ－２の合成：

【００９９】

【化１７】

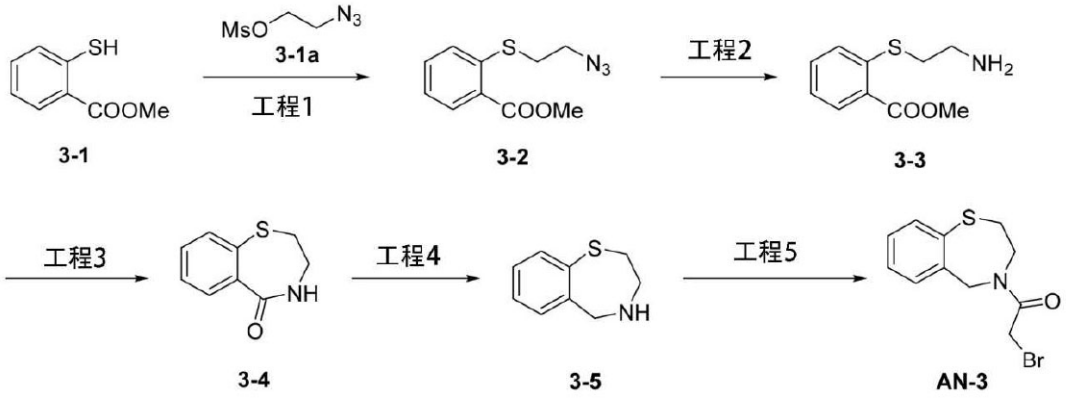


【０１００】

工程１：

出発材料（２－１、２５０ｍｇ）を、ジクロロメタン（２０ｍＬ）に溶解し、Ｂｏｃ酸無水物（１．０５ｅｑ．）を添加し、反応を室温で３０分間撹拌した後、回転蒸発して粗

品（２－２、４２０ｍｇ）を得て、そのまま次の工程に用いた。
【０１０１】
工程２：
粗品（２－２、４００ｍｇ）を、メタノール（２０ｍＬ）に溶解し、酢酸（１５０ｍｇ）及び３７％ホルムアルデヒド水溶液（５５ｍｇ）を添加し、反応を室温で１０分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３１５ｍｇ）を添加し、反応が完了した後、水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、乾燥し、回転蒸発して粗品を得た（２－３、３００ｍｇ）。
【０１０２】
工程３：
出発材料（２－３、３００ｍｇ）に、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を添加し、２０分間撹拌した後、余りのトリフルオロ酢酸を減圧留去し、２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）を添加した後、ジクロロメタンで抽出し、乾燥し、回転蒸発して粗品を得た（２－４、１５０ｍｇ）。
【０１０３】
工程４：
出発材料（２－４、１５０ｍｇ）を、無水ジクロロメタン（２０ｍＬ）に溶解し、ブロモアセチルブロマイド（５６５ｍｇ）を添加し、反応を室温で０．５時間撹拌し、水を添加してクエンチングし、層分離してそのままカラムクロマトグラフィーにより生成物を得た（ＡＮ－２、１５０ｍｇ）、ＬＣ－ＭＳ：２８３．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１０４】
実施例３
アミドＡＮ－３の合成：
【０１０５】
【化１８】



【０１０６】
工程１：
チオサリチル酸メチルエステル（３－１、１．０ｇ）を、無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、氷浴で、冷却で徐々にＮａＨ（６０％、４８０ｍｇ）を添加した。１０分間撹拌した後、アジド化合物（３－１ａ、１．１１ｇ）を添加した後、室温までに昇温して引き続き０．５時間撹拌した後、ＴＬＣで反応完了を示した。氷水浴条件下、徐々に水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して油状物３－２（７００ｍｇ）を得て、粗品をそのまま次の工程に用いた。
【０１０７】
工程２：
基質（３－２、７００ｍｇ）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（１．５７ｇ）を添加した。反応液を５５℃で１時間撹拌した。ＴＬＣで

出発材料の消失を検出した。その後、５ｍＬ水を添加し、引き続き２時間撹拌した。ＴＬＣで中間体の完全消失を検出した。反応液を室温まで冷却し、水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して黄色固体３－３（４１５ｍｇ）を得た。

【０１０８】

工程３：

基質（３－３、４００ｍｇ）を、無水メタノール（２０ｍＬ）に溶解し、氷水浴条件下、メタノールナトリウム（８１０ｍｇ）を添加し、その後室温で一晩撹拌した。ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して黄色油状物３－４（３２０ｍｇ）を得て、粗品をそのまま次の工程に用いた。

【０１０９】

工程４：

室温条件下、基質３－４（３２０ｍｇ）を、無水テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解し、複数回分けて水素化アルミニウムリチウム（１９０ｍｇ）を添加した。反応液を還流し加熱しながら３時間撹拌し、ＴＬＣで出発材料の消失を検出した。反応液を冷却した後、ゆっくり水を添加してクエンチングし、固体を析出し濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して油状物３－５（２００ｍｇ）を得て、粗品をそのまま次の工程に用いた。

【０１１０】

工程５：

基質３－５（２００ｍｇ）を、無水ジクロロメタン（２０ｍＬ）に溶解し、氷浴で、ブロモアセチルブロマイド（５０５ｍｇ）を添加し、室温で１時間撹拌し、ＴＬＣで少量の出発材料が未反応であることを検出し、トリエチルアミン（１５２ｍｇ）を追加し、０．５時間撹拌した後、ＴＬＣで出発材料の完全反応を示した。反応液に水を添加してクエンチングし、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより標的生成物である淡黄色油状物ＡＮ－３（２１５ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２８６．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

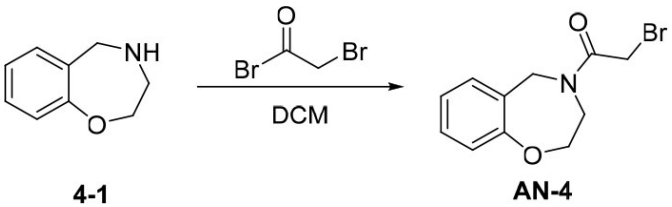
【０１１１】

実施例４

アミドＡＮ－４の合成：

【０１１２】

【化１９】



4-1　　AN-4

【０１１３】

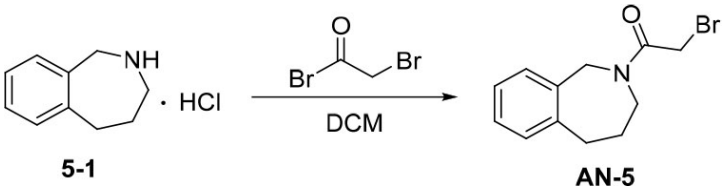
出発材料４－１（１２０ｍｇ）を、無水ジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、室温でブロモアセチルブロマイド（５０５ｍｇ）を添加し、３０分間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を氷水に傾倒し、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出し、合併された有機相を、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりＡＮ－４（１５０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２７０．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１１４】

実施例５

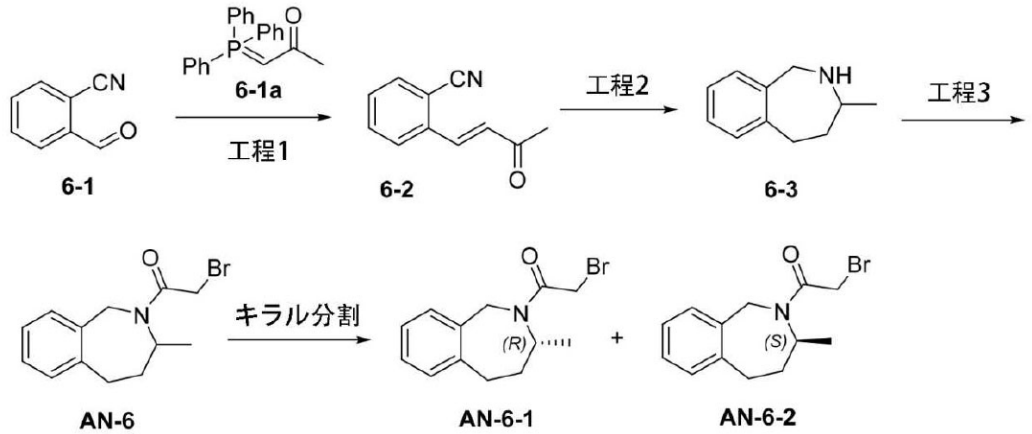
アミドＡＮ－５の合成：

【０１１５】
【化２０】



5-1　　AN-5

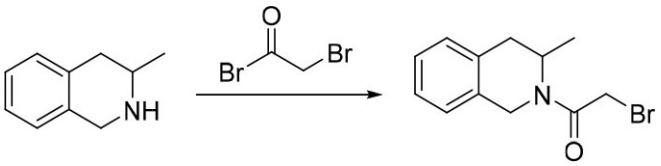
【０１１６】
出発材料５－１（４００ｍｇ、塩酸塩）を、水に溶解し、２ＮのＮａＯＨ水溶液でｐＨ１１～１２まで調節し、ジクロロメタンで抽出し、合併された有機相を、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥して、約２０ｍＬまで濃縮した。ブロモアセチルブロマイド（１．２ｇ）を、氷水浴の冷却下徐々に添加し、その後室温で３０分間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を氷水に傾倒し、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出し、合併された有機相を、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりＡＮ－５（４１６ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２６８．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１１７】
実施例６
アミドＡＮ－６の合成：
【０１１８】
【化２１】



6-1　　6-2　　6-3
AN-6　　AN-6-1　　AN-6-2

【０１１９】
工程１：
２－シアノベンズアルデヒド（６－１、３．０ｇ）及び１－トリフェニルホスフィン－２－アセトン（６－１ａ、１１．０ｇ）を室温で無水テトラヒドロフラン（８０ｍＬ）に添加し、その後反応液を５０℃まで加熱し、２時間反応した。ＴＬＣで反応完了を示した後、反応液を室温まで冷却し、氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品カラムクロマトグラフィー分離により精製された淡黄色固体を得た（６－２、３．０ｇ）。
【０１２０】
工程２：
基質である出発材料６－２（３．０ｇ）、１０％Ｐｄ／Ｃ（６００ｍｇ）を、メタノール（８０ｍＬ）に溶解し、窒素ガスで３回置換し、水素ガスで２回置換した後、水素ガス（１．５ａｔｍ）条件下、２日間撹拌した。ＴＬＣで反応終了を示した後、ゆっくり濾過でＰｄ／Ｃを除去し、有機相を濃縮してそのまま６－３（２．８ｇ）を得て、粗品をそのまま次の工程に用いた。ＬＣ－ＭＳ：１６２．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

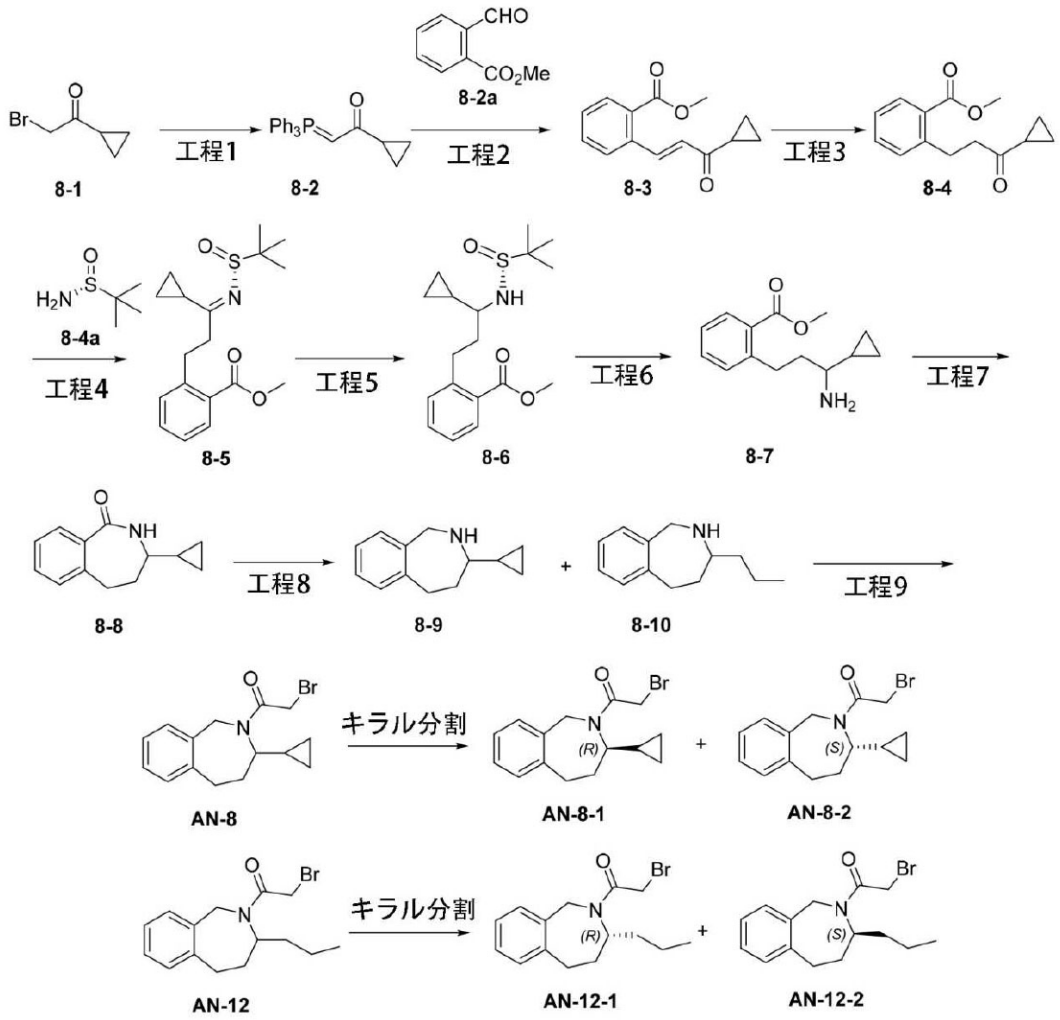
【０１２１】
工程３：
氷浴で、ブロモアセチルブロマイド（３．５ｇ）のジクロロメタン溶液を、基質６－３（２．８ｇ）のジクロロメタン溶液に滴下し、そして３時間撹拌した。ＴＬＣで反応完了を示した後、回転蒸発して、粗品カラムクロマトグラフィー分離により精製して、淡黄色油状液体ＡＮ－６（７００ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２８２．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１２２】
ラセミ体ＡＮ－６をキラル分割して、キラルアミドＡＮ－６－１及びキラルアミドＡＮ－６－２を得た。
【０１２３】
キラル分割条件：半分取カラム　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ＠　ＯＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ、移動相９０％ｎ－ヘキサン＋１０％エタノール均一勾配、波長２２０ｎｍ、合計時間３０分間；ピーク１、ピーク出現時間２１．８分間；ピーク２、ピーク出現時間２３．９分間。
【０１２４】
実施例７
アミドＡＮ－７の合成：
【０１２５】
【化２２】



7-1　　AN-7

【０１２６】
出発材料７－１（３００ｍｇ）を、無水ジクロロメタン（１５ｍＬ）に溶解し、室温でブロモアセチルブロマイド（１．２１ｇ）を添加し、１時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を氷水に傾倒し、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出し、合併された有機相を、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりＡＮ－７（３５５ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２６８．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１２７】
実施例８
アミドＡＮ－８及びＡＮ－１２の合成：
【０１２８】

【化２３】



【０１２９】

工程１：

α－ブロモシクロプロピルエタノン（８－１、１５．０ｇ）、トリフェニルホスフィン（２８．５ｇ）を、トルエン（５００ｍＬ）に添加し、還流し６時間加熱した。ＴＬＣで反応完了を示した後、反応液を室温まで降温し、固体を濾過し、そして２００ｍＬエチルエーテルで複数回分けて洗浄した。固体を乾燥した後、３５０ｍＬジクロロメタン及び２００ｍＬ水の混合溶液に添加し、その後、５Ｎ水酸化ナトリウム溶液（２５０ｍＬ）を添加し、室温で４時間撹拌した後、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで有機相を抽出した。有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、乾燥して８－２（２３．２ｇ）を得た。

【０１３０】

工程２：

基質８－２（２０．０ｇ）及び２－ホルミル安息香酸メチルエステル（８－２ａ、８．５８ｇ）を、２５０ｍＬテトラヒドロフランに添加し、反応液を還流し加熱しながら５時間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した後、反応液を乾燥まで濃縮して、粗生成物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物８－３（９．２１ｇ）を得た。

【０１３１】

工程３：

基質８－３（９．０ｇ）を、１００ｍＬメタノール中に溶解し、１０％Ｐｄ／Ｃ（１．０ｇ）を添加した。反応液を窒素ガスで２回置換した後、水素ガスで２回置換し、その後、水素バルーン条件下、室温で一晩撹拌した。ＴＬＣで反応完了を示した後、濾過でＰｄ

／Ｃを除去し、Ｐｄ／Ｃをメタノールで洗浄した。有機相を合併し濃縮して、還元生成物８－４（粗品）を得て、そのまま次の工程に用いた。

【０１３２】

工程４：

基質８－４を、１００ｍＬトルエンに溶解し、その後順次に（Ｒ）－（＋）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフェンアミド（８－４ａ、３．１５ｇ）、チタン酸テトラエチルエステル（７．８４ｇ）を添加した。反応液を還流し加熱しながら６時間撹拌した後、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を氷水に傾倒し、３０分間撹拌した後、酢酸エチルで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物８－５（２．５ｇ）を得た。

【０１３３】

工程５：

基質８－５（２．５ｇ）を、メタノール（３０ｍＬ）に溶解し、氷水浴で、徐々にホウ素水素化ナトリウム（５６８ｍｇ）を添加し、反応を氷浴中０．５時間撹拌した後、ＴＬＣで出発材料の完全反応を示し；反応液に徐々に水を添加してクエンチングし、その後、酢酸エチルで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して生成物８－６（２．０ｇ）を得て、そのまま次の工程に用いた。

【０１３４】

工程６：

基質８－６（２．０ｇ）を、メタノール（３０ｍＬ）に溶解し、飽和のＨＣｌ（ｇ）／メタノール溶液（１０ｍＬ）を添加し、反応液を室温で０．５時間撹拌し；ＴＬＣで出発材料の完全反応を示した。反応液をそのまま回転蒸発して、その後飽和炭酸水素ナトリウムでｐＨを塩基性まで調節し、ジクロロメタンで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮してアミノ化合物８－７（１．２ｇ）を得て、粗品をそのまま次の工程に用いた。ＬＣ－ＭＳ：２３４．４　$[M+H]^+$。

【０１３５】

工程７：

基質８－７（１．２ｇ）を、メタノール（３０ｍＬ）に溶解し、室温条件下、徐々にメタノールナトリウム（５５５ｍｇ）を添加し、反応液を７０℃で３時間撹拌し；ＴＬＣで反応完了を示し；反応液を室温まで冷却し、その後、氷水に傾倒し、水相を酢酸エチルで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して化合物８－８（８３０ｍｇ）を得て、粗品をそのまま次の工程に用いた。ＬＣ－ＭＳ：２０２．２　$[M+H]^+$。

【０１３６】

工程８：

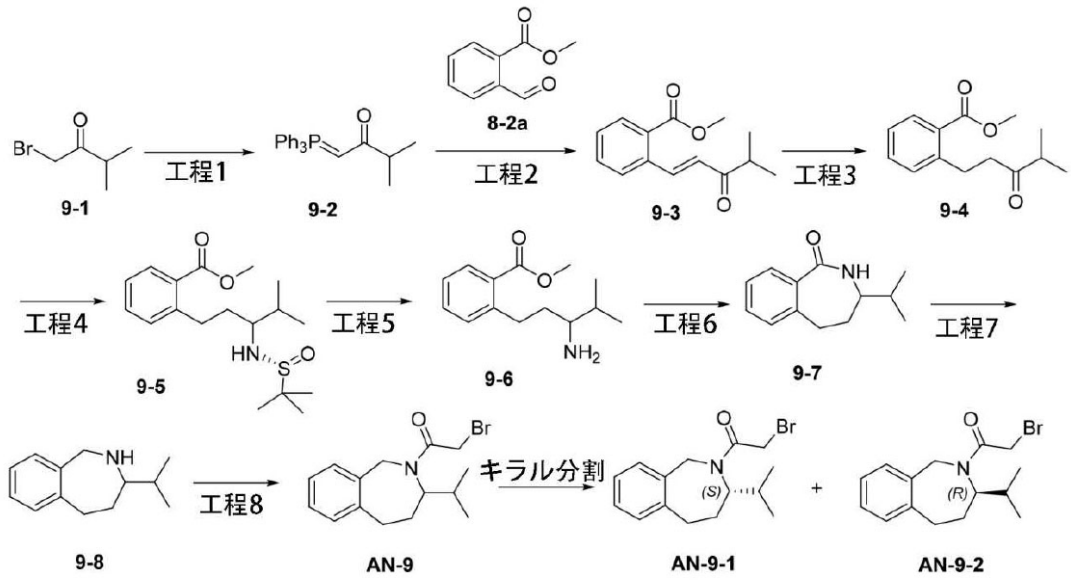
基質８－８（８３０ｍｇ）を、無水テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）に溶解し、水素化アルミニウムリチウム（３８０ｍｇ）を添加し、反応液を７０℃で３時間撹拌し；ＴＬＣで反応完了を示し；反応液を室温まで冷却し、ゆっくり徐々に水を添加してクエンチングし、水相を酢酸エチルで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して生成物８－９及び８－１０の混合物（６８５ｍｇ）を得て、そのまま次の工程に用いた。

【０１３７】

工程９：

混合物８－９及び８－１０（６８５ｍｇ）を、無水ジクロロメタン（３０ｍＬ）に溶解し、氷水浴条件下、徐々にブロモアセチルブロマイド（２．２２ｇ）を添加し、反応液をその後室温で１時間撹拌し；ＴＬＣで反応完了を示した後、反応液を氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離によりＡＮ－８（２４０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３０８．１　$[M+H]^+$；ＡＮ－１２（４４０ｍｇ）、ＬＣ－ＭＳ：３１０．１　$[M+H]^+$。

【０１３８】
ラセミ体ＡＮ－８をキラル分割して、キラルアミドＡＮ－８－１及びキラルアミドＡＮ－８－２を得た。
【０１３９】
キラル分割条件：半分取カラム　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ@　ＯＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ、移動相９０％ｎ－ヘキサン＋１０％エタノール均一勾配、波長２２０ｎｍ；合計時間３０分間；第１のピーク、ピーク出現時間２１．４分間；第２のピーク、ピーク出現時間２５．９分間。
【０１４０】
ラセミ体ＡＮ－１２をキラル分割して、キラルアミドＡＮ－１２－１及びキラルアミドＡＮ－１２－２を得た。
【０１４１】
キラル分割条件：半分取カラム　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ@　ＯＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ、移動相９５％ｎ－ヘキサン＋５％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；合計時間４０分間；ピーク１、ピーク出現時間２１．６分間；ピーク２、ピーク出現時間２４．９分間。
【０１４２】
実施例９
アミドＡＮ－９の合成：
【０１４３】
【化２４】



【０１４４】
工程１：
１－ブロモ－３－メチル－２－ブタノン（９－１、３．３０ｇ）を、トルエン（３５ｍＬ）に溶解し、室温でトリフェニルホスフィン（５．２５ｇ）を添加し、反応液を還流し加熱しながら３時間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した後、を冷却した後、析出の固体を濾過し、トルエンで洗浄した。固体を乾燥した後、７０ｍＬジクロロメタン及び４０ｍＬ水の混合溶液に添加し、その後、５Ｎ水酸化ナトリウム溶液（５０ｍＬ）を添加し、室温で４時間撹拌した後、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで有機相を抽出した、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、乾燥して白色固体９－２（４．８ｇ）を得た。
【０１４５】
工程２：

２－ホルミル安息香酸メチルエステル（８－２ａ、１．５ｇ）及び基質９－２（４．８０ｇ）を、テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解し、還流し加熱しながら４時間撹拌反応し、ＴＬＣで大半の出発材料が完全に反応したことを示した後、そのまま濃縮してカラムクロマトグラフィーにより黄色油状液体を得た（９－３、１．３４ｇ）。

【０１４６】

工程３：

基質９－３（１．３４ｇ）を、２０ｍＬメタノールに溶解し、１０％Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ）を添加した。反応液を窒素ガスで２回置換した後、水素ガスで２回置換し、その後水素バルーン条件下、室温で一晩撹拌した。ＴＬＣで反応完了を示した後、濾過でＰｄ／Ｃを除去し、Ｐｄ／Ｃをメタノールで洗浄した。有機相を合併し濃縮して生成物９－４（１．３４ｇ）を得て、粗品をそのまま次の工程に用いた。

【０１４７】

工程４：

トルエン（１００ｍＬ）に、出発材料９－４（５．００ｇ）、チタン酸テトラエチルエステル（７．０ｇ）、Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチルスルフェンアミド（８－４ａ、２．８ｇ）を添加した。１１０℃で３時間撹拌した後、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を室温まで冷却し、氷水に傾倒し濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、２Ｎ希塩酸を添加して洗浄し、飽和食塩水で洗浄した後、乾燥濃縮して粗品を得た。粗品を、メタノール（６０ｍＬ）に溶解し、氷水浴条件下、ホウ素水素化ナトリウム（１．０ｇ）を添加し、室温で３０分間撹拌した後、飽和食塩水を添加し破壊し、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合併し、食塩水で１回洗浄した後、乾燥濃縮して生成物９－５を得て、粗品をそのまま次の工程に用いた。

【０１４８】

工程５：

基質９－５に、塩化水素のメタノール溶液（１０ｍＬ、４Ｍ）を添加した。室温で３０分間撹拌した後、ＴＬＣで反応の完了を検出した。濃縮して水及び酢酸エチルを添加して、１０分間撹拌した。有機相を水で１回洗浄した後、水相を合併した。水相を中性となるまで調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して生成物９－６を得た。ＬＣ－ＭＳ：２３６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１４９】

工程６：

基質９－６（１．２ｇ）を、メタノール（３０ｍＬ）に溶解し、室温でメタノールナトリウム（２．７５ｇ）を添加し、その後６０℃で加熱しながら３時間撹拌した後、ＴＬＣで出発材料の完全反応を示した。室温まで冷却し、反応液を氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して環化生成物９－７を得た。ＬＣ－ＭＳ：２０４．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５０】

工程７：

基質９－７を、無水テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解し、窒素保護で水素化アルミニウムリチウム（９５０ｍｇ）を添加した。反応液を還流し加熱した３６時間後、ＴＬＣで出発材料が一部未反応であったことを検出した。室温まで冷却した後、気泡が出現しなくなるまで１５％水酸化ナトリウム水溶液を添加した。水及び酢酸エチルを添加し、撹拌し、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。有機相を合併し、４Ｎ塩酸を添加し１０分間撹拌した後、水相を中性となるまで調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して生成物９－８（５７０ｍｇ）を得て、粗品をそのまま次の工程に用いた。ＬＣ－ＭＳ：１９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５１】

工程８：

基質９－８（５７０ｍｇ、粗品）を、ジクロロメタン（２０ｍＬ）に溶解し、ブロモアセチルブロマイド（９１０ｍｇ）を添加した。室温で１時間撹拌した。ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を水に傾倒し、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品カラムクロマトグラフィー分離によりＡＮ－９（６２０ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ：３１０．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５２】

ラセミ体ＡＮ－９をキラル分割して、キラルアミドＡＮ－９－１及びキラルアミドＡＮ－９－２を得た。

【０１５３】

キラル分割条件：半分取カラムＣＨＩＲＡＬＰＡＫ＠　ＯＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ、移動相９０％ｎ－ヘキサン＋１０％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２２０ｎｍ、合計時間３５分間；ピーク１、ピーク出現時間２１．７分間；ピーク２、ピーク出現時間２５．５分間。

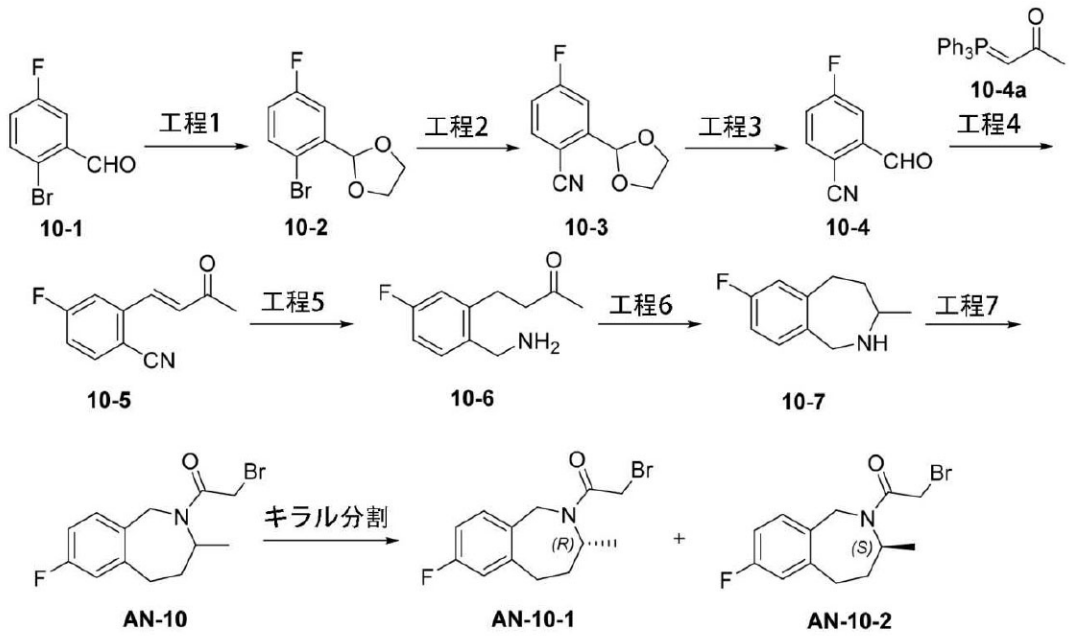
【０１５４】

実施例１０

アミドＡＮ－１０の合成：

【０１５５】

【化２５】



【０１５６】

工程１：

２－ブロモ－５－フルオロベンズアルデヒド（１０－１、５０ｇ）、エチレングリコール（１５０ｍＬ）、ｐ－トルエンスルホン酸（１．０ｇ）トルエン（１００ｍＬ）を、に溶解し、１００℃で加熱し５時間撹拌した後、ＴＬＣで出発材料が基本的に全部反応したことを検出した。室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈した後、食塩水を添加し撹拌し、分液した。水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により油状物１０－２（４８．５ｇ）を得た。

【０１５７】

工程２：

基質１０－２（２０．０ｇ）、トリ（ジベンザルアセトン）ジパラジウム（７５０ｍｇ

）、トリフェニルホスフィン（２．３６ｇ）及びシアン化亜鉛（１９．１ｇ）を、無水ＮＭＰ（１００ｍＬ）に溶解した。反応液を窒素保護下、１００℃で３時間撹拌し、ＴＬＣで出発材料が全部反応したことを検出した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、固体を濾過し、そして酢酸エチルで洗浄し、有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により白色固体１０－３（８．７２ｇ）を得た。

【０１５８】

工程３：

基質１０－３（８．７２ｇ）を、１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）に溶解し、濃塩酸（３３ｍＬ）を添加した。反応液を室温で一晩撹拌した。ＴＬＣで出発材料が全部反応したことを検出した。反応液を水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により生成物１０－４（６．３２ｇ）を得た。

【０１５９】

工程４：

基質１０－４（６．７０ｇ）、ホスホラスイリド試薬（１０－４ａ、１８．６４ｇ）を、テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）に溶解し、還流し加熱した条件下、２時間撹拌し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を冷却し、そのまま濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により淡黄色液体１０－５（７．６７ｇ）を得た。

【０１６０】

工程５：

出発材料１０－５（５．７１ｇ）を、メタノール（８０ｍＬ）に溶解し、１０％Ｐｄ／Ｃ（５００ｍｇ）を添加し、水素ガスで置換した後、水素ガスで一晩撹拌し；反応が完了した後、減圧濾過でＰｄ／Ｃを除去し、濾過ケーキを少量のメタノールで洗浄し、濾液を合併し、そしてラネーニッケル（８００ｍｇ）及びＴＥＡ（０．５ｍＬ）を添加し、水素ガスで置換した後、水素ガスで４０℃で一晩撹拌し；反応が完了した後、減圧濾過し、濾過ケーキをメタノールで洗浄した、濾液を合併し、生成物１０－６のメタノール溶液を得て、粗品をそのまま次の工程に用いた。ＬＣ－ＭＳ：１９６．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１６１】

工程６：

前記工程の生成物１０－６のメタノール溶液粗品に、酢酸（１ｍＬ）を添加し、室温でシアノ水素化ホウ素ナトリウム（３．１４ｇ）を添加し、反応液を室温で１時間撹拌した；ＴＬＣで反応終了を示した後、反応液を氷水に傾倒し、２Ｎ　ＮａＯＨ水溶液でｐＨが塩基性となるまで調節した後、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗品１０－７を得て、そのまま次の工程に用いた。ＬＣ－ＭＳ：１８０．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１６２】

工程７：

前記工程の粗品１０－７を、ジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解し、ブロモアセチルブロマイド（１０．１ｇ）を添加し、そして室温で１時間撹拌した；ＴＬＣで反応完了を示し、反応液を水に傾倒し、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品カラムクロマトグラフィー分離によりＡＮ－１０（２．２ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３００．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０１６３】

ラセミ体ＡＮ－１０をキラル分割して、キラルアミドＡＮ－１０－１及びキラルアミドＡＮ－１０－２を得た。

【０１６４】

キラル分割条件：半分取カラムＣＨＩＲＡＬＰＡＫ＠　ＯＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ、移動相９０

％ｎ－ヘキサン＋１０％エタノール均一勾配、波長２２０ｎｍ、合計時間３０分間；ピーク１、ピーク出現時間１８．８分間；ピーク２、ピーク出現時間２０．５分間。

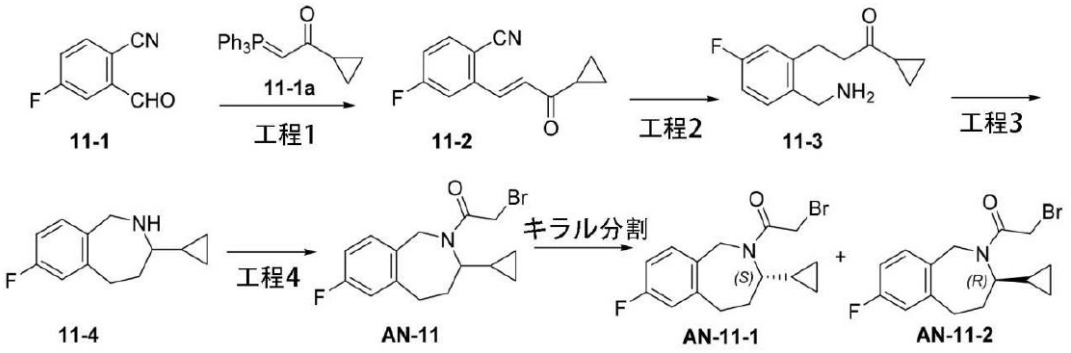
【０１６５】

実施例１１

アミドＡＮ－１１の合成：

【０１６６】

【化２６】



【０１６７】

工程１：

出発材料１１－１（６．７ｇ）、ホスホラスイリド試薬（１１－１ａ、１８．６ｇ）を、テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）に溶解し、還流し加熱した条件下で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を冷却し、そのまま濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により淡黄色液体１１－２（７．６７ｇ）を得た。

【０１６８】

工程２：

基質１１－２（５．７１ｇ）を、メタノール（８０ｍＬ）に溶解し、１０％Ｐｄ／Ｃ（５００ｍｇ）を添加し、水素ガスで置換した後、水素ガスで一晩撹拌し；反応が完了した後、減圧濾過でＰｄ／Ｃを除去し、濾過ケーキを少量のメタノールで洗浄し、濾液を合併し、そしてラネーニッケル（８００ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．５ｍＬ）を添加し、水素ガスで置換した後、水素ガスで４０℃で一晩撹拌し；反応が完了した後、減圧濾過し、濾過ケーキをメタノールで洗浄した、濾液を合併し、生成物１１－３のメタノール溶液粗品を得て、そのまま次の工程に用いた。

【０１６９】

工程３：

前記工程の生成物１１－３のメタノール溶液に、酢酸（１ｍＬ）を添加し、室温でシアノ水素化ホウ素ナトリウム（３．１４ｇ）を添加し、反応液を室温で１時間撹拌した；ＴＬＣで反応終了を示した後、反応液を氷水に傾倒し、２Ｎ　ＮａＯＨ水溶液でｐＨが塩基性となるまで調節した後、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗品１１－４を得て、そのまま次の工程に用いた。ＬＣＭＳ：２０６．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７０】

工程４：

粗品１１－４を、ジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解し、ブロモアセチルブロマイド（１０．０９ｇ）を添加し、そして室温で１時間撹拌した；ＴＬＣで反応完了を示し、反応液を水に傾倒し、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品カラムクロマトグラフィー分離によりＡＮ－１１（２．２１ｇ）を得た。ＬＣＭＳ：３２６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７１】

ラセミ体ＡＮ－１１をキラル分割して、キラルアミドＡＮ－１１－１及びキラルアミドＡＮ－１１－２を得た。

【０１７２】

キラル分割条件：半分取カラムＣＨＩＲＡＬＰＡＫ＠ ＯＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ、移動相９５％ｎ－ヘキサン＋５％エタノール均一勾配、波長２２０ｎｍ、合計時間３０分間；ピーク１、ピーク出現時間２３．４分間；ピーク２、ピーク出現時間２６．３分間。

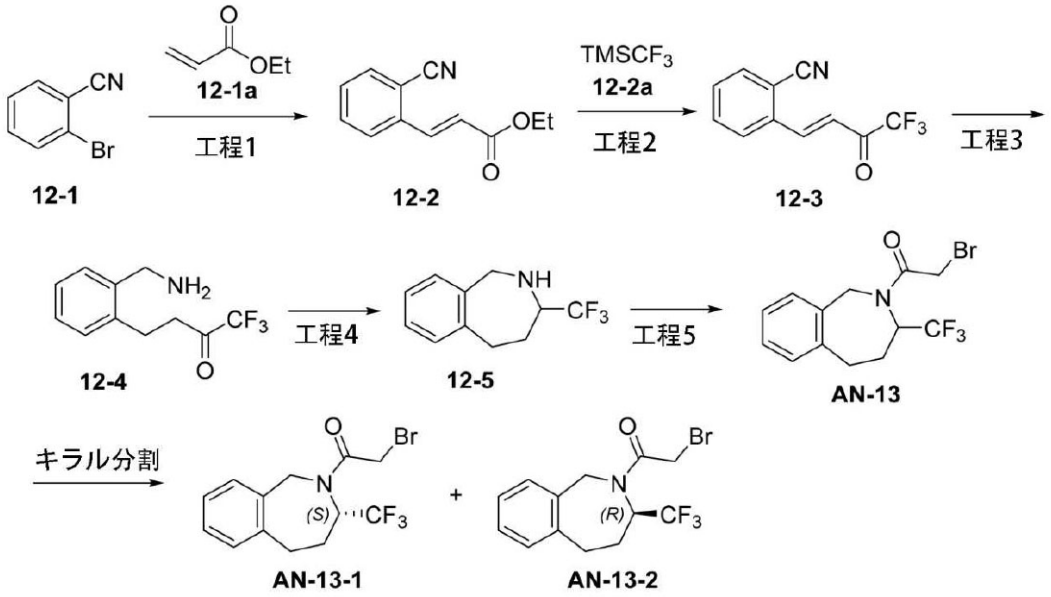
【０１７３】

実施例１２

アミドＡＮ－１３の合成：

【０１７４】

【化２７】



【０１７５】

工程１：

２－ブロモベンゾニトリル（１２－１、２０ｇ）、エチルアクリレート（１２－１ａ、２２．０３ｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（４２．６ｇ）を、乾燥ＤＭＦ（１００ｍＬ）に溶解し、酢酸パラジウム（４９４ｍｇ）、及びトリ（ｏ－メチルフェニル）ホスフィン（１．０ｇ）を添加した後、反応液を窒素条件下、１００℃で加熱し８時間撹拌した。ＴＬＣで反応完了を示した後、反応液を室温まで冷却し、氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗生成物を石油エーテル（８０ｍＬ）／酢酸エチル（２０ｍＬ）の混合溶媒で溶解し、固体を析出し濾過し、少量の石油エーテルで洗浄し、乾燥し、生成物１２－２（１７．１３ｇ）を得た。

【０１７６】

工程２：

出発材料１２－２（１０．０ｇ）を、テトラヒドロフランとｎ－ヘキサン（１００ｍＬ／５０ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（１２－２ａ、１４．２ｇ）及び３ｍＬ ３ＮのＴＢＡＦのテトラヒドロフラン溶液を添加し、反応液を室温で一晩反応した後、（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（１４．２ｇ）及び３ｍＬ ３ＮのＴＢＡＦのテトラヒドロフラン溶液を追加し、引き続き３時間反応した。ＴＬＣで出発材料が基本的に全部反応したことを示した。反応液を氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により中間体（１４．０

ｇ）を得た。粗生成物を、テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）に溶解し、室温で４Ｍ　ＨＣｌ（３０ｍＬ）を添加し、３０℃で３時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により１２－３（６．５ｇ）を得た。

【０１７７】

工程３：

基質１２－３（３．５０ｇ）を、メタノール（１００ｍＬ）に溶解し、１０％Ｐｄ／Ｃ（３００ｍｇ）を添加し、水素ガスで置換した後、水素ガスで一晩撹拌し；反応が完了した後、ゆっくり減圧濾過でＰｄ／Ｃを除去し、濾過ケーキを少量のメタノールで洗浄した。濾液を合併し、ラネーニッケル（２００ｍｇ）及びＴＥＡ（０．５ｍＬ）を添加し、水素ガスで置換した後、水素ガスで４０℃で一晩撹拌し；反応が完了した後、減圧濾過し、濾過ケーキを少量のメタノールで洗浄し、濾液を合併し、生成物１２－４のメタノール溶液を得て、そのまま次の工程に用いた。

【０１７８】

工程４：

室温条件下で、生成物１２－４のメタノール溶液に、酢酸（１ｍＬ）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．８９ｇ）を添加し、反応液を室温で１時間撹拌した後、ＴＬＣで反応完了を示し；反応液を氷水に傾倒し、２Ｎ希塩酸を添加してｐＨ１～２まで調節し、酢酸エチルで抽出し、水相を２Ｎ　ＮａＯＨ水溶液でｐＨが塩基性となるまで調節した後、ジクロロメタンで抽出し、有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗品１２－５（７００ｍｇ）を得て、そのまま次の工程に用いた。

【０１７９】

工程５：

粗品１２－５（７００ｍｇ）を、ジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解し、ブロモアセチルブロマイド（１．４１ｇ）を添加し、そして室温で一晩撹拌し；ＴＬＣで反応完了を示し、水を添加してクエンチングし、分液し、水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりＡＮ－１３（４２０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３３６．０　$[M+1]^+$

【０１８０】

ラセミ体ＡＮ－１３をキラル分割して、キラルアミドＡＮ－１３－１及びキラルアミドＡＮ－１３－２を得た。

【０１８１】

キラル分割条件：半分取カラムＣＨＩＲＡＬＰＡＫ＠　ＯＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ、移動相９０％ｎ－ヘキサン＋１０％エタノール均一勾配、波長２２０ｎｍ、合計時間３０分間；ピーク１、ピーク出現時間１５．１分間；ピーク２、ピーク出現時間１８．２分間。

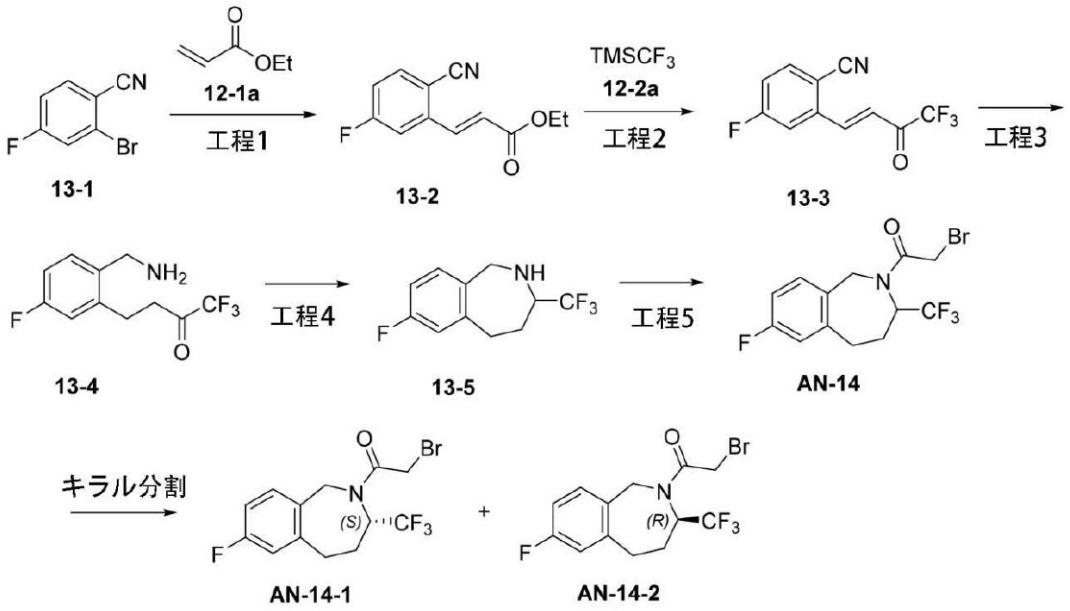
【０１８２】

実施例１３

アミドＡＮ－１４の合成：

【０１８３】

【化２８】



【０１８４】

工程１：

２－ブロモ－４－フルオロベンゾニトリル（１３－１、３０．０ｇ）、エチルアクリレート（１２－１ａ、３２ｍＬ）を、乾燥ＤＭＦ（２００ｍＬ）に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン（４４ｍＬ）、酢酸パラジウム（４９４ｍｇ）、及びトリ（ｏ－メチルフェニル）ホスフィン（１．０ｇ）を添加した後、反応液を窒素条件下、１００℃で加熱し４時間撹拌した。ＴＬＣで反応完了を示した後、反応液を室温まで冷却し、氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により生成物１３－２（２４．２ｇ）を得た。

【０１８５】

工程２：

窒素ガスの保護下、基質１３－２（８．０ｇ）と（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（１２－２ａ、７．８２ｇ）を、テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）とｎ－ヘキサン（５０ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、徐々に１Ｎ　ＴＢＡＦのテトラヒドロフラン溶液（３ｍＬ）を滴下し、反応液を室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応が不完全であったことを示し、（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（７．８２ｇ）、１Ｎ　ＴＢＡＦのテトラヒドロフラン溶液（３ｍＬ）を追加し、室温で引き続き３時間反応し、ＴＬＣで残り少量の出発材料を示した。反応液を氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により中間体（３．０ｇ）を得た。粗生成物を、テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解し、室温でＴＦＡ水溶液（５０％）（３０ｍＬ）を添加し、３０℃で３時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により生成物１３－３（２．２１ｇ）を得た。

【０１８６】

工程３：

基質１３－３（２．０ｇ）を、メタノール（２０ｍＬ）に溶解し、１０％Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ）を添加し、水素ガスで置換した後、水素ガスで一晩撹拌し；ゆっくり減圧濾過でＰｄ／Ｃを除去し、濾過ケーキを少量のメタノールで洗浄した。濾液を合併し、添加しラネーニッケル（２００ｍｇ）及びＴＥＡ（０．５ｍＬ）、水素ガスで置換した後、水素

ガスで４０℃で一晩撹拌し；反応が完了した後、減圧濾過し、濾過ケーキを少量のメタノールで洗浄し、濾液を合併し、生成物１３－４のメタノール溶液を得て、そのまま次の工程に用いた。

【０１８７】

工程４：

室温条件下、生成物１３－４のメタノール溶液に、酢酸（０．５ｍＬ）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．９６ｇ）を添加し、反応液を室温で１時間撹拌した後、ＴＬＣで反応完了を示し；反応液を氷水に傾倒し、２Ｎ希塩酸を添加してｐＨ１～２まで調節し、酢酸エチルで抽出し、水相を２Ｎ　ＮａＯＨ水溶液でｐＨが塩基性となるまで調節した後、ジクロロメタンで抽出し、有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗品１３－５（３３０ｍｇ）を得て、そのまま次の工程に用いた。

【０１８８】

工程５：

粗品１３－５（３３０ｍｇ）を、ジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解し、ブロモアセチルブロマイド（７０５ｍｇ）を添加し、そして室温で一晩撹拌し；ＴＬＣで反応完了を示し、水を添加してクエンチングし、分液し、水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりＡＮ－１４（３６０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３５４．１　［Ｍ＋１］$^+$

【０１８９】

ラセミ体ＡＮ－１４をキラル分割して、キラルアミドＡＮ－１４－１及びキラルアミドＡＮ－１４－２を得た。

【０１９０】

キラル分割条件：半分取カラム　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ@　ＯＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ、移動相９７％ｎ－ヘキサン＋３％エタノール均一勾配、波長２２０ｎｍ、合計時間３０分間；ピーク１、ピーク出現時間２５．１分間；ピーク２、ピーク出現時間２９．３分間。

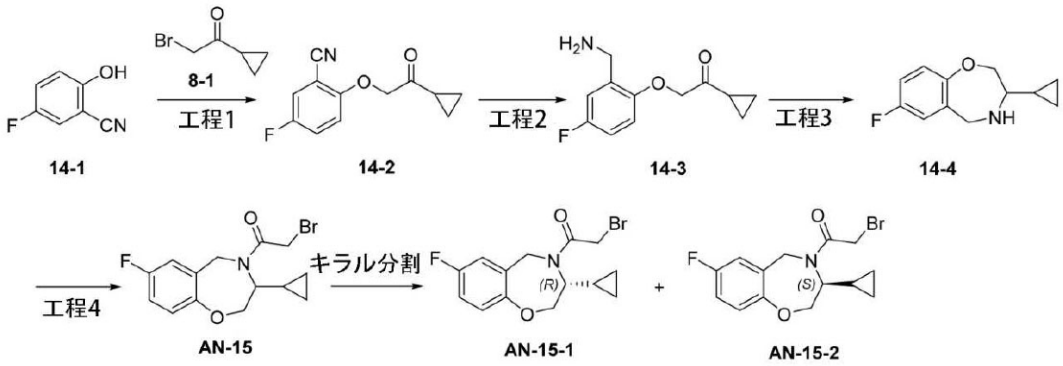
【０１９１】

実施例１４

アミドＡＮ－１５の合成：

【０１９２】

【化２９】



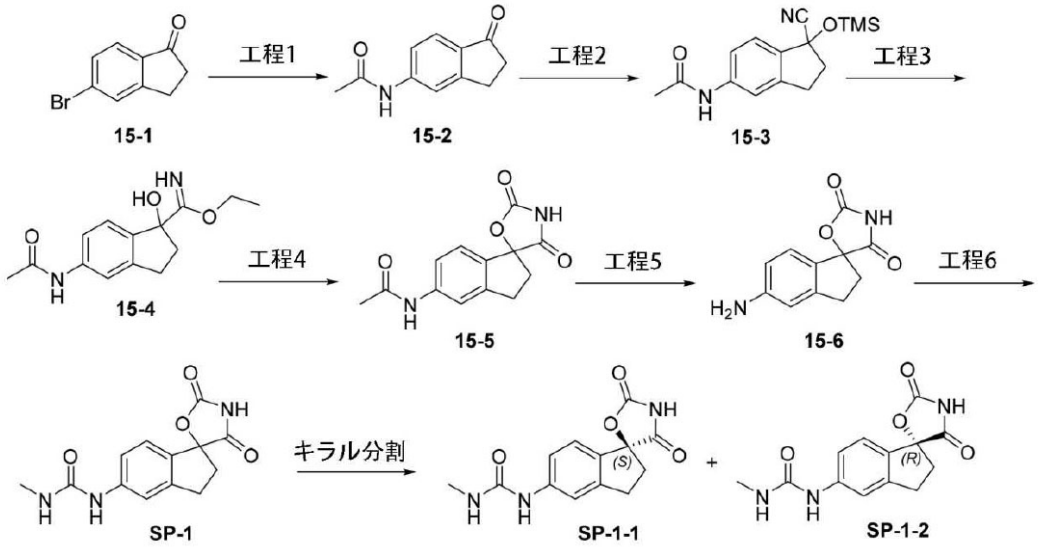
【０１９３】

工程１：

５－フルオロ－２－ヒドロキシベンゾニトリル（１４－１、２．０ｇ）、α－ブロモシクロプロピルエタノン（８－１、４．７６ｇ）及び炭酸カリウム（４．０４ｇ）を、アセトン（６０ｍＬ）に溶解し、反応液を５０℃で３時間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した後、反応液を室温まで冷却し、濾過で塩を除去し、濾液をそのまま回転蒸発して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により精製して、白色固体１４－２（３．０１

ｇ）を得た。
【０１９４】
工程２：
基質１４－２（３．００ｇ）、ＴＥＡ（０．５ｍＬ）を、メタノール（６０ｍＬ）に溶解し、ラネーニッケル（８８０ｍｇ）を添加し、水素ガスで置換した後、水素ガスで４０℃で３時間撹拌し；ＴＬＣで反応完了を示した後、減圧濾過でラネーニッケルを除去し、濾液に水を添加し、ＨＣｌ（１Ｍ）で酸性となるまで調節し、水相を酢酸エチルで抽出し、その後１Ｎ　ＮａＯＨ溶液で塩基性となるまで調節し、その後、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して淡黄色油状液体１４－３（１．７ｇ）を得て、粗品をそのまま次の工程に用いた。
【０１９５】
工程３：
基質１４－３（１．７ｇ）を、メタノール（５０ｍＬ）に溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（９４０ｍｇ）と酢酸（０．５ｍＬ）を室温条件下で添加し、室温で３０分間撹拌した後、ＴＬＣで反応終了を示した。反応液中を水に傾倒し、１Ｎ希塩酸で酸性となるまで調節し、水相を酢酸エチルで抽出した後、１Ｎ水酸化ナトリウム溶液で塩基性となるまで調節し、さらに酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して淡黄色油状液体１４－４（１．１ｇ）を得て、粗品をそのまま次の工程に用いた。
【０１９６】
工程４：
基質１４－４（１．１ｇ）、トリエチルアミン（８６０ｍｇ）を、ジクロロメタン（３０ｍＬ）に溶解し、氷水浴で徐々にブロモアセチルブロマイド（１．３１ｇ）を添加し、その後室温で３０分間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を氷水に傾倒し、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、水を添加してクエンチングし、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離によりＡＮ－１５（６１０ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ：３２８．１　$[M+1]^+$
【０１９７】
ラセミ体生成物ＡＮ－１５をキラル分割して、キラルアミドＡＮ－１５－１及びキラルアミドＡＮ－１５－２を得た。
【０１９８】
キラル分割条件：半分取カラム　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ＠　ＯＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ、移動相９６％ｎ－ヘキサン＋４％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ、合計時間６０分間；ピーク１、ピーク出現時間２８．６分間；ピーク２、ピーク出現時間４２．６分間。
【０１９９】
実施例１５
スピロ環ＳＰ－１の合成：
【０２００】

【化３０】



【０２０１】

工程１：

５－ブロモインダノン（１５－１、３０．０ｇ）、炭酸セシウム（９０．０ｇ）、乙アミド（１６．７ｇ）を、無水１、４－ジオキサン（４００ｍＬ）に溶解し、窒素保護条件下、４，５－ビスジフェニルホスフィン－９，９－ジメチルキサンテン（１．６ｇ）、トリ（ジベンザルアセトン）ジパラジウム（７００ｍｇ）を添加し、混合物を窒素で１００℃まで２時間加熱し撹拌し、ＴＬＣで出発材料の消失を示した。反応液を室温まで冷却し、固体を濾過し、固体をジクロロメタンで洗浄し、溶媒を濃縮して、残渣を氷水に傾倒し、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗品１５－２（２６．０ｇ）を得て、そのまま次の工程に用いた。ＬＣ－ＭＳ：１９０．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０２】

工程２：

得られた粗品１５－２（２６．０ｇ）を、トルエン（１２５ｍＬ）に溶解し、アセトニトリル（１２５ｍＬ）を添加し、室温でトリメチルシアノシラン（１５．５ｇ）及びヨウ化亜鉛（２．２６ｇ）を添加し、混合物を７５℃まで昇温し４時間撹拌した。ＴＬＣで反応完了を示した後、反応液を室温まで冷却し、氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により生成物１５－３（２０．５ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２８９．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０３】

工程３：

基質１５－３（２０．５ｇ）を、無水エタノール（１００ｍＬ）に溶解し、０℃で徐々に乾燥の塩化水素ガスを５時間導入し、その後３０℃で大部分のエタノールを減圧留去した後、エチルエーテルで洗浄し、回転蒸発した後、粗品１５－４を得て、そのまま次の工程に用いた。

【０２０４】

工程４：

粗品１５－４を、無水テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）に溶解し、０℃で徐々にトリエチルアミン（１８．５２ｇ）を滴下し、滴下完成後、トリホスゲン（５．９７ｇ）を、テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）に溶解し、そして、滴下反応中；反応を０℃で１時間撹拌した後、１Ｎ　ＨＣｌ（２０ｍＬ）を添加し、そして引き続き０．５時間撹拌し；ＴＬＣで反応完了を示した後、反応液を氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和炭

酸水素ナトリウムで洗浄し、水相を少量の酢酸エチルで抽出した後、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ３～４程度となるまで調節し、さらに酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品１５－５（６．８１ｇ）を得た。　ＬＣ－ＭＳ：２５９．１　［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０２０５】

工程５：

基質１５－５（２５．０ｇ）を、メタノール（５０ｍＬ）に溶解し、６Ｎ　ＨＣｌ（１００ｍＬ）反応液を添加し、７５℃で３時間撹拌し；ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウムでｐＨが中性となるまで調節し；酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により生成物１５－６（１８．１ｇ）を得た。

【０２０６】

工程６：

基質１５－６（１４．０ｇ）を、無水テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）に溶解し、ｐ－ニトロクロロギ酸フェニルエステル（１４．２ｇ）を添加し、反応を室温で０．５時間撹拌した。メチルアミン塩酸塩（１３．０ｇ）を、メタノール（１００ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（３２．５ｇ）を添加し、１０分間撹拌した後、上記の反応液を添加し、混合物を室温で引き続き１時間撹拌した後、ＴＬＣで反応完了を示し；反応液を氷水に傾倒し、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ３～４となるまで調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離によりＳＰ－１（１０．２ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２７６．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０７】

ラセミ体スピロ環ＳＰ－１をキラル分割して、キラルスピロ環ＳＰ－１－１及びキラルスピロ環ＳＰ－１－２を得た。

【０２０８】

キラル分割条件：半分取カラム　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ@　ＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（２０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：１５ｍＬ／ｍｉｎ、移動相８０％ｎ－ヘキサン＋２０％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２２０ｎｍ、合計時間３０分間；ピーク１、ピーク出現時間１３．６分間；ピーク２、ピーク出現時間１８．４分間。

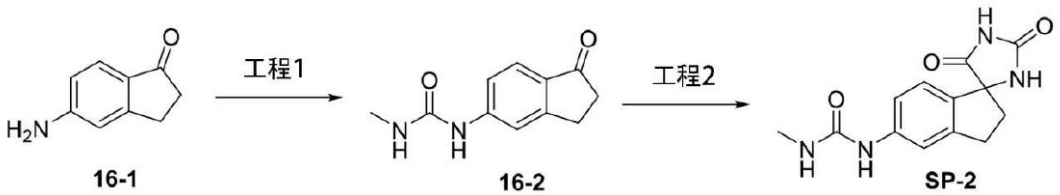
【０２０９】

実施例１６

スピロ環ＳＰ－２の合成：

【０２１０】

【化３１】



【０２１１】

工程１：

５－アミノインダノン（１６－１、２．３０ｇ）を、無水テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解し、ｐ－ニトロクロロギ酸フェニルエステル（３．６３ｇ）を添加し、反応を室温で０．５時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。メチルアミン塩酸塩（５．４０ｇ

）を、メタノール（３０ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（８．１０ｇ）を添加し、室温で１０分間撹拌した後、上記の反応液を添加し、混合物を室温で引き続き１時間撹拌した後、ＴＬＣで反応完了を示し；反応液を氷水に傾倒し、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ３～４となるまで調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により１６－２（１．５２ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２０５．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１２】

工程２:

基質１６－２（１．５２ｇ）、トリメチルシアノシラン（３．０ｇ）、フッ化アンモニウム（３．０ｇ）、炭酸アンモニウム（７．５０ｇ）を、アンモニア水（３０ｍＬ）とエタノール（６０ｍＬ）の混合液に溶解し、６０℃で４８時間反応し、ＬＣ－ＭＳで残り３０％出発材料を示した。エタノールを回転蒸発して、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を添加し、水相を酢酸エチルで抽出した後、１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ３～４となるまで調節し、さらに酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、２０～３０ｍＬまで濃縮して、固体を析出し濾過し、白色固体ＳＰ－２（５８０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２７５．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

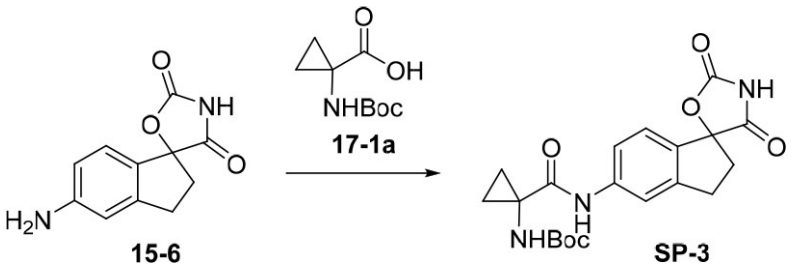
【０２１３】

実施例１７

スピロ環ＳＰ－３の合成：

【０２１４】

【化３２】



【０２１５】

基質１５－６（５５０ｍｇ）、Ｂｏｃ－１－アミノシクロプロピルギ酸（１７－１ａ、６００ｍｇ）、ＨＡＴＵ（１．４５ｇ）とトリエチルアミン（４０５ｍｇ）を、無水ＤＭＦ（１５ｍＬ）に溶解し、室温で一晩撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した後、反応液を水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品カラムクロマトグラフィー分離により精製された淡黄色固体ＳＰ－３（４２０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：４０２．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

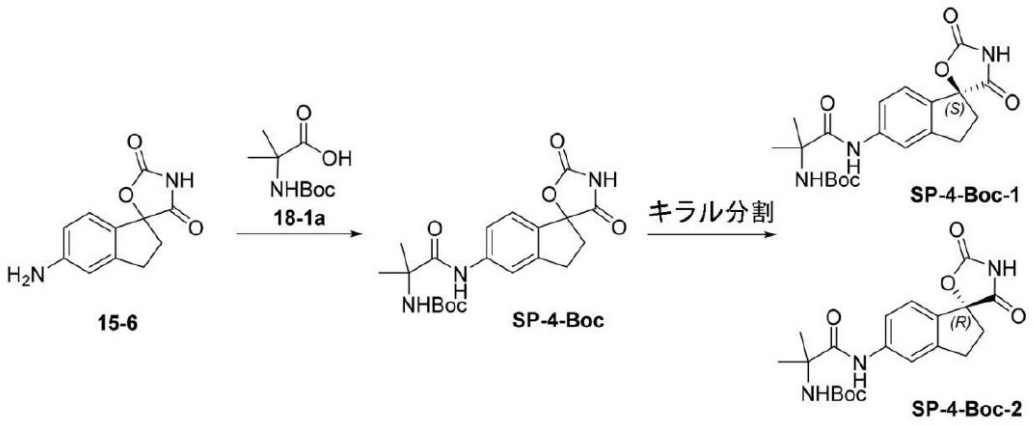
【０２１６】

実施例１８

スピロ環ＳＰ－４－Ｂｏｃ－１及びＳＰ－４－Ｂｏｃ－２の合成：

【０２１７】

【化３３】



【０２１８】

基質１５－６（５５０ｍｇ）、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチルアラニン（１８－１ａ、６１０ｍｇ）、ＨＡＴＵ（１．４５ｇ）とトリエチルアミン（４０５ｍｇ）を、無水ＤＭＦ（１５ｍＬ）に溶解し、室温で一晩撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により精製された淡黄色固体ＳＰ－４－Ｂｏｃ（５１０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：４０４．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１９】

ラセミ体スピロ環ＳＰ－４－Ｂｏｃをキラル分割して、キラルスピロ環ＳＰ－４－Ｂｏｃ－１及びキラルスピロ環ＳＰ－４－Ｂｏｃ－２を得た。

【０２２０】

キラル分割条件：半分取カラム　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ@　ＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（２０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：１２ｍＬ／ｍｉｎ、移動相６５％ｎ－ヘキサン＋３５％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ、合計時間２０分間；ピーク１、ピーク出現時間８．７分間；ピーク２、ピーク出現時間１３．７分間。

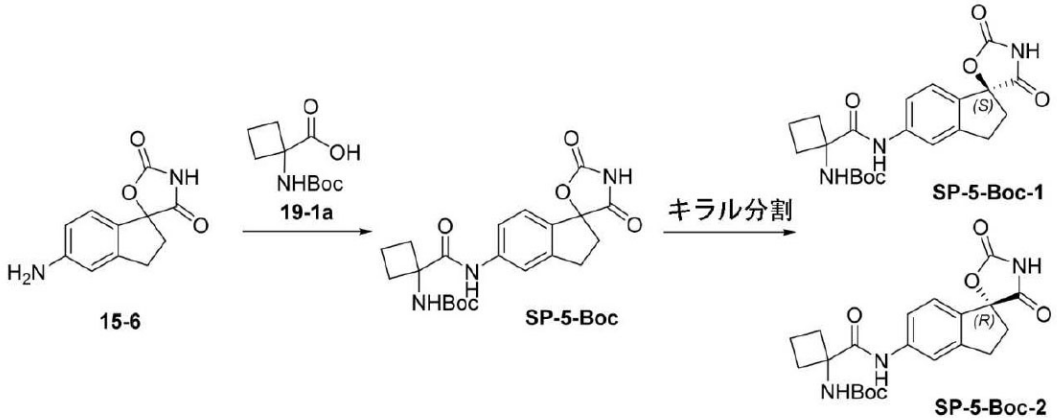
【０２２１】

実施例１９

スピロ環ＳＰ－５－Ｂｏｃ－１及びＳＰ－５－Ｂｏｃ－２の合成：

【０２２２】

【化３４】



【０２２３】

Ｂｏｃ－１－アミノシクロブタンカルボン酸（１９－１ａ、７４０ｍｇ）とトリエチルアミン（４０５ｍｇ）を、乾燥ＤＭＦ（３０ｍＬ）に溶解し、室温でＨＡＴＵ（１．３１

ｇ）を添加し、反応液を２時間撹拌した後、基質１５－６（５５０ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を室温で引き続き４８時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により精製された淡黄色固体ＳＰ－５－Ｂｏｃ（８２０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：４１６．２　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０２２４】

ラセミ体スピロ環ＳＰ－５－Ｂｏｃをキラル分割して、キラルスピロ環ＳＰ－５－Ｂｏｃ－１及びキラルスピロ環ＳＰ－５－Ｂｏｃ－２を得た。

【０２２５】

キラル分割条件：半分取カラム　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ＠　ＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（２０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ、移動相６５％ｎ－ヘキサン＋３５％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ、合計時間２５分間；ピーク１、ピーク出現時間１７．６分間；ピーク２、ピーク出現時間１９．４分間。

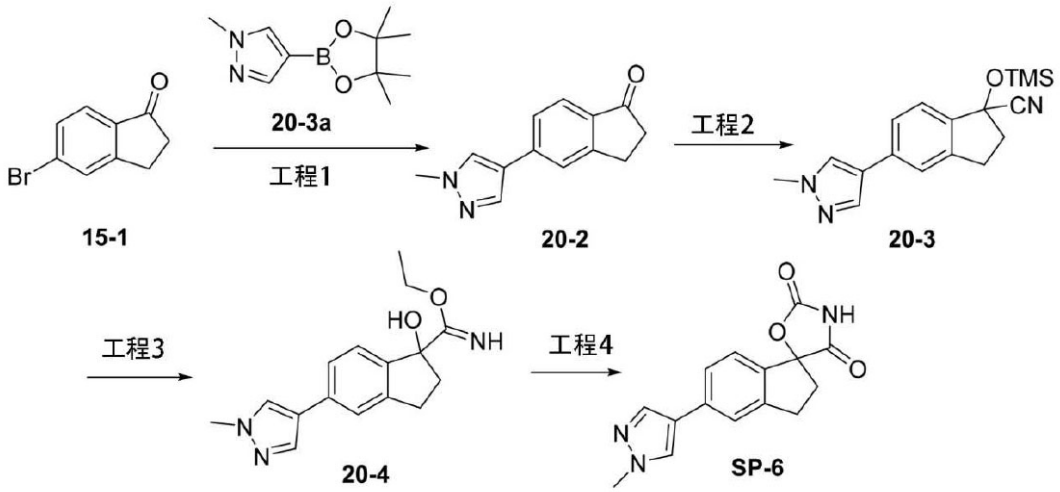
【０２２６】

実施例２０

スピロ環ＳＰ－６の合成：

【０２２７】

【化３５】



【０２２８】

工程１：

出発材料１５－１（２０ｇ）、ボロン酸エステル２０－３ａ（２３．６ｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．６ｇ）、炭酸ナトリウム（４０ｇ）、ジオキサン２００ｍＬ、水２０ｍＬを、窒素保護下、１００℃で１７時間反応し、ＴＬＣで出発材料の消失を示し、濾過し、ジクロロメタンで濾過ケーキを洗浄し、濾液に水／ジクロロメタンを添加し、分液し、乾燥し、回転蒸発して、カラムクロマトグラフィーにより生成物２０ｇの油状物２０－２を得た。

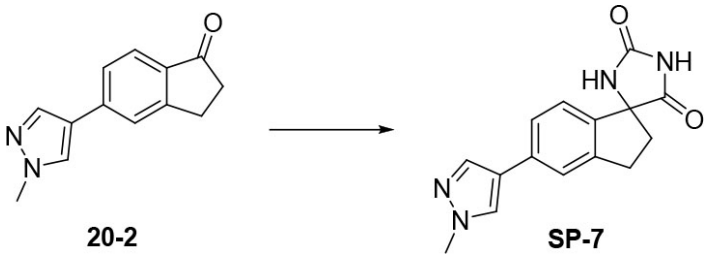
【０２２９】

工程２：

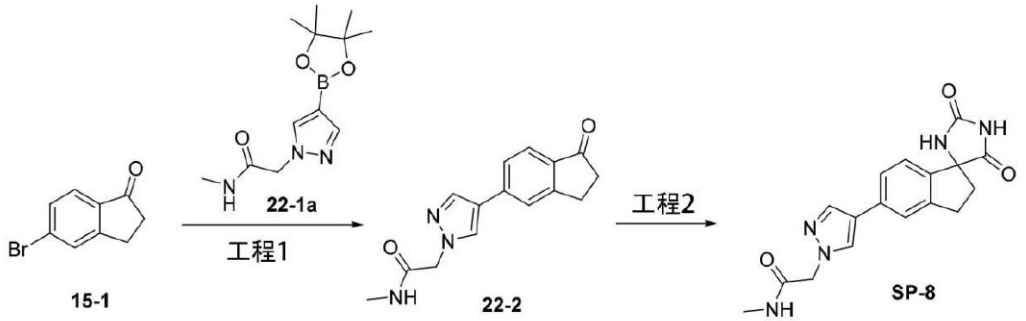
出発材料２０－２（５ｇ）、ＴＭＳＣＮ（１．１ｅｑ．）、ヨウ化亜鉛（０．０５ｅｑ．）、トルエン（５０ｍＬ）、アセトニトリル（５０ｍＬ）を、７５℃で３時間反応し、ＴＬＣ（ＤＣＭ:ＭｅＯＨ＝２０:１）で出発材料の消失を示し、系内に水／酢酸エチルを添加した。分液し、乾燥し、濃縮して、カラムクロマトグラフィーにより油状物２０－３（５ｇ）を得た。

【０２３０】

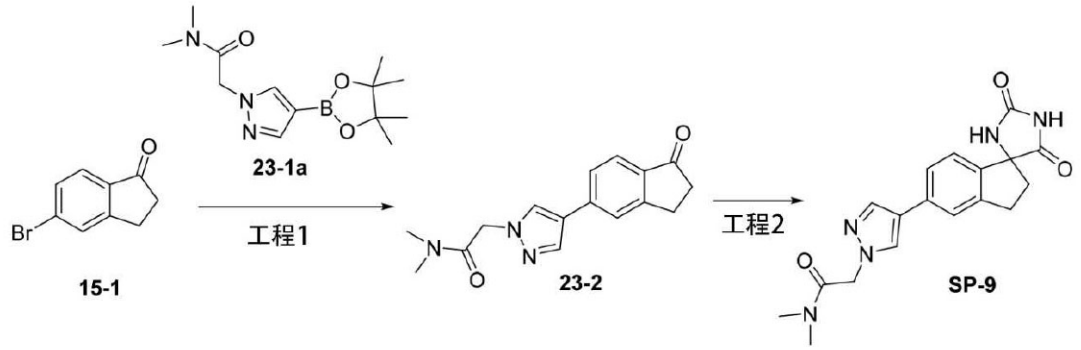
工程３：
出発材料２０－３（５ｇ）に、１５０ｍＬ無水エタノールを添加し、０℃で、乾燥された塩化水素ガスを５時間投入した。４０℃で濃縮して、油状物を得て、ＴＨＦを添加し、スラリー化し、濾過し、固体（２０－４）を得て、そのまま次の工程に用いた。
【０２３１】
工程４：
出発材料２０－４に、５０ｍＬ　テトラヒドロフラン、トリエチルアミン（４ｅｑ．）を添加し、０℃でトリホスゲン（２ｅｑ．）を添加し、体系が不透明となり、氷水で３０分間撹拌し、ＴＬＣで出発材料の消失を示し、５０ｍＬ希塩酸を添加し、体系が透明となり、室温で３０分間撹拌し、回転蒸発して、酢酸エチル／水を添加し、分液し、水で３回洗浄し、有機層を水酸化ナトリウム水溶液で２回洗浄し、水層をさらに有機層で１回洗浄し、水層を保留し、希塩酸を添加して酸性となるまで調節し、有機層を２回抽出し、有機層を保留し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、回転蒸発して１．４５ｇ黄色固体を得た（ＳＰ－６）、ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８４．１。
【０２３２】
実施例２１
スピロ環ＳＰ－７の合成
【０２３３】
【化３６】



【０２３４】
出発材料（３．０ｇ）、ＴＭＳＣＮ（６．０ｇ）、NH_4F（６．０ｇ）、$(NH_4)_2CO_3$（１５．０ｇ）を、３０％アンモニア水（４０ｍＬ）とエタノール（１００ｍＬ）の混合液に溶解し、６０℃で６時間反応し、エタノールを回転蒸発して、$NaHCO_3$の飽和溶液を添加し、水相を酢酸エチルで抽出した後、１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ３～４となるまで調節し、さらに酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、固体析出まで濃縮して濾過し白色固体ＳＰ－７を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８３．１。
【０２３５】
実施例２２
スピロ環ＳＰ－８の合成：
【０２３６】
【化３７】



【０２３７】
工程１：
１５－１（１．８９ｇ）を、ＤＭＦ（７０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）に溶解し、炭酸ナトリウム（２．８５ｇ）、２２－１ａ（２．５ｇ）を添加し、窒素保護下、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（６６０ｍｇ）を添加し、１００℃で５時間撹拌し、ＬＣＭＳで反応完了を示し、水を添加し、酢酸エチルを添加して抽出し、有機相を合併し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、回転蒸発してカラムクロマトグラフィーにより１．５１ｇ灰色固体２２－２を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７０．１。
【０２３８】
工程２：
２５０ｍＬ単口フラスコに順次に２２－２（１．５０ｇ）、無水エタノール（１００ｍＬ）、ＴＭＳＣＮ（５．５５ｇ）、NH_4F（２．０７ｇ）、炭酸アンモニウム（８．０８ｇ）及びアンモニア水（８ｍＬ）を添加し、８０℃で５時間撹拌し、ＴＬＣで出発材料が大量に残ったことを示し、ＴＭＳＣＮ（５．５５ｇ）、NH_4F（２．０７ｇ）、炭酸アンモニウム（８．０８ｇ）及びアンモニア水（８ｍＬ）を追加し、引き続き８０℃で６時間反応し、ＴＬＣでまだ一部の出発材料が残ったことを示し、引き続き上記と同じ量を追加し、６５℃で８時間撹拌し、ＴＬＣで反応が基本的に完了したことを示し、反応液を室温まで冷却し、水（２００ｍＬ）を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、硫酸ナトリウムで乾燥し回転蒸発してカラムクロマトグラフィーにより８５０ｍｇ黄色固体ＳＰ－８を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４０．１。
【０２３９】
実施例２３
スピロ環ＳＰ－９の合成：
【０２４０】
【化３８】



【０２４１】
工程１：
１５－１（１．８９ｇ）を、ＤＭＦ（７０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）に溶解し、炭酸ナトリウム（２．８５ｇ）、２３－１ａ（２．５８ｇ）を添加し、窒素保護下、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（６６０ｍｇ）を添加し、１００℃で５時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳで反応完了を示し、水を添加し、酢酸エチルを添加して抽出し、有機相を合併し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥しし、回転蒸発してカラムクロマトグラフィーにより固体２３－２を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８４．１。
【０２４２】
工程２：
２５０ｍＬ単口フラスコに順次に２３－２（１．５ｇ）、無水エタノール（１００ｍＬ）、ＴＭＳＣＮ（５．６ｇ）、NH_4F（２．０７ｇ）、炭酸アンモニウム（８．０８ｇ）及びアンモニア水（８ｍＬ）を添加し、８０℃で５時間撹拌し、ＴＬＣで出発材料が大量に残ったことを示し、ＴＭＳＣＮ（５．５５ｇ）、NH_4F（２．０７ｇ）、炭酸アン

モニウム（８．０８ｇ）及びアンモニア水（８ｍＬ）を追加し、引き続き８０℃で６時間反応し、ＴＬＣでまだ一部の出発材料が残ったことを示し、引き続き上記と同じ量を追加し、６５℃で８時間撹拌し、ＴＬＣで反応が基本的に完了したことを示し、反応液を室温まで冷却し、水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、乾燥し、回転蒸発して、カラムクロマトグラフィーにより固体ＳＰ－９を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５４．１。

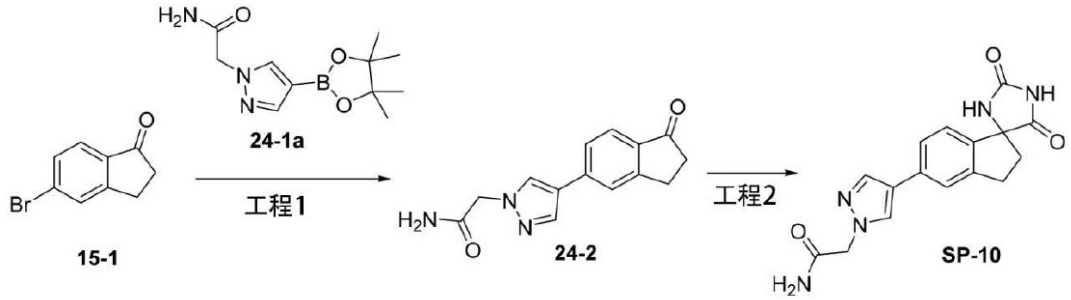
【０２４３】

実施例２４

スピロ環ＳＰ－１０の合成：

【０２４４】

【化３９】



【０２４５】

工程１：

１５－１（１．８９ｇ）を、ＤＭＦ（７０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）に溶解し、炭酸ナトリウム（２．８５ｇ）、２４－１ａ（２．４ｇ）を添加し、窒素保護下、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（６６０ｍｇ）を添加し、１００℃で５時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳで反応完了を示し、水を添加し、酢酸エチルを添加して抽出し、有機相を合併し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥しし、回転蒸発してカラムクロマトグラフィーにより固体２４－２を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５６．１。

【０２４６】

工程２：

２５０ｍＬ単口フラスコに順次にを添加し２４－２（１．５ｇ）、無水エタノール（１００ｍＬ）、ＴＭＳＣＮ（５．６ｇ）、ＮＨ$_4$Ｆ（２．０７ｇ）、炭酸アンモニウム（８．０８ｇ）及びアンモニア水（８ｍＬ）、８０℃で５時間撹拌し、ＴＬＣで出発材料が大量に残ったことを示し、ＴＭＳＣＮ（５．５５ｇ）、ＮＨ$_4$Ｆ（２．０７ｇ）、炭酸アンモニウム（８．０８ｇ）及びアンモニア水（８ｍＬ）を追加し、引き続き８０℃で６時間反応し、ＴＬＣでまだ一部の出発材料が残ったことを示し、引き続き上記と同じ量を追加し、６５℃で８時間撹拌し、ＴＬＣで反応が基本的に完了したことを示し、反応液を室温まで冷却し、水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、乾燥し、回転蒸発して、カラムクロマトグラフィーにより固体ＳＰ－１０を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２６．１。

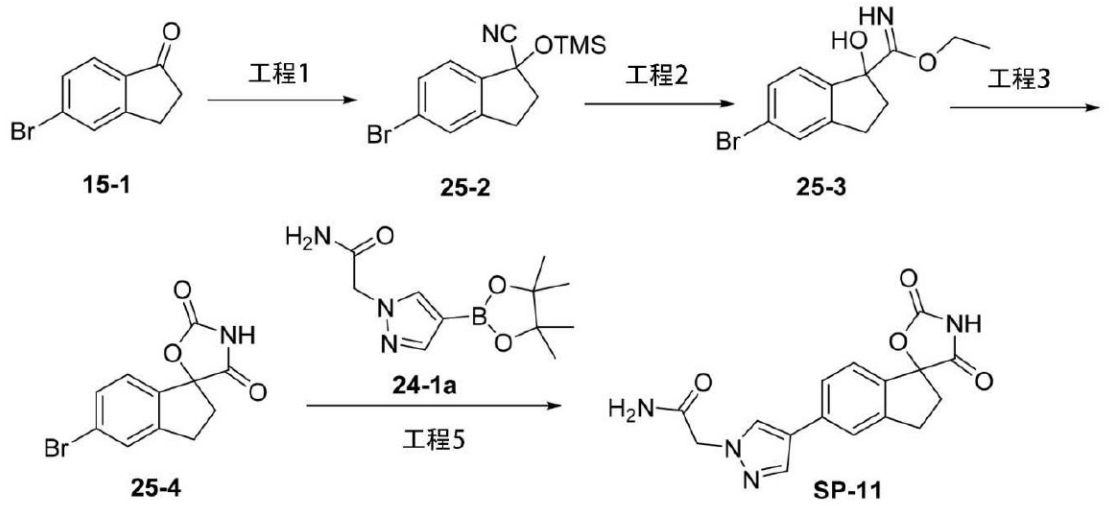
【０２４７】

実施例２５

スピロ環ＳＰ－１１の合成：

【０２４８】

【化４０】



【０２４９】

工程１：

５－ブロモインダノン（３．０ｇ）を、トルエン（１０ｍＬ）に溶解し、アセトニトリル（１０ｍＬ）を添加し、室温でトリメチルシアノシラン（１．６ｇ）及びヨウ化亜鉛（０．２ｇ）を添加し、混合物を７５℃まで昇温しながら撹拌した。ＴＬＣで反応完了を示した後、反応液を室温まで冷却し、氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により生成物２５－２を得た。ＬＣ－ＭＳ：３１０．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５０】

工程２：

基質２５－２（２ｇ）を、無水エタノール（１５ｍＬ）に溶解し、０℃で徐々に乾燥の塩化水素ガスを５時間導入し、その後３０℃で大部分のエタノールを減圧留去した後、エチルエーテルで洗浄し、回転蒸発した後、粗品２５－３を得て、そのまま次の工程に用いた。

【０２５１】

工程３：

粗品２５－３を、無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、０℃で徐々にトリエチルアミンを滴下し、滴下完成後、トリホスゲン（５．１ｇ）を、ＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解し、そして、滴下反応中；反応を０℃で１時間撹拌した後、１Ｎ　ＨＣｌを添加し、そして引き続き０．５時間撹拌し；ＴＬＣで反応完了を示した後、反応液を氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、水相を酢酸エチルで抽出した後ｐＨ３～４程度となるまで調節し、さらに酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品２５－４を得た。

【０２５２】

工程４：

基質２５－４（２ｇ）、ボロン酸エステル２４－１ａ（２．３ｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．０６ｇ）、炭酸ナトリウム（４ｇ）、ジオキサン２００ｍＬ、水２０ｍＬを、窒素保護下、１００℃で１７時間反応し、ＴＬＣで出発材料の消失を示し、濾過し、ジクロロメタンで濾過ケーキを洗浄し、濾液に水／ジクロロメタンを添加し、分液し、有機層を乾燥し、溶媒を回転蒸発した後、カラムクロマトグラフィーにより生成物ＳＰ－１１を得た。ＬＣ－ＭＳ：３２７．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

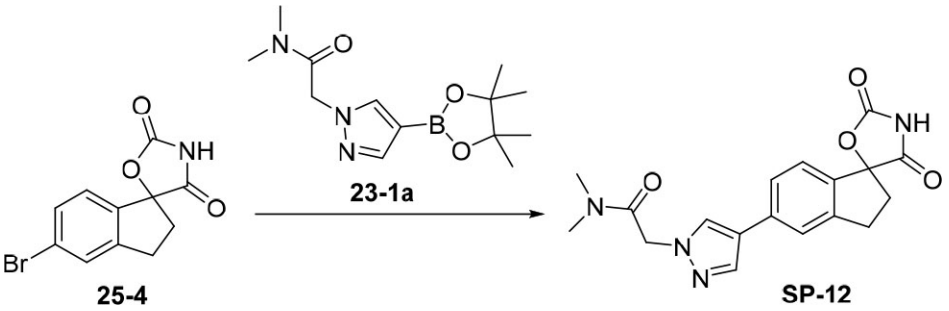
【０２５３】

実施例２６

スピロ環ＳＰ－１２の合成：

【０２５４】

【化４１】



【０２５５】

基質２５－４（２ｇ）、ボロン酸エステル２３－１ａ（２．５ｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．０６ｇ）、炭酸ナトリウム（４ｇ）、ジオキサン２００ｍＬ、水２０ｍＬを、窒素保護下、１００℃で１７時間反応し、ＴＬＣで出発材料の消失を示し、濾過し、ＤＣＭで濾過ケーキを洗浄し、濾液に水／ジクロロメタンを添加し、分液し、有機層を乾燥し、回転蒸発した後、カラムクロマトグラフィーにより生成物ＳＰ－１２を得た。ＬＣ－ＭＳ：３５５．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

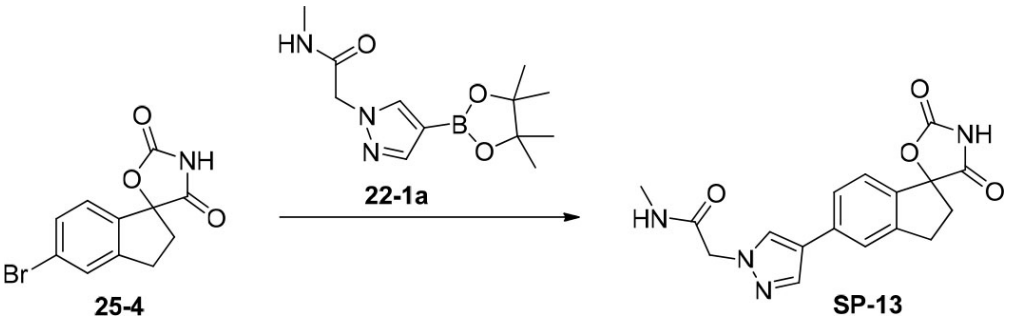
【０２５６】

実施例２７

スピロ環ＳＰ－１３の合成：

【０２５７】

【化４２】



【０２５８】

基質２５－４（２ｇ）、ボロン酸エステル２２－１ａ（２．４ｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．０６ｇ）、炭酸ナトリウム（４ｇ）、ジオキサン２００ｍＬ、水２０ｍＬを、窒素保護下、１００℃で１７時間反応し、ＴＬＣで出発材料の消失を示し、濾過し、ジクロロメタンで濾過ケーキを洗浄し、濾液に水／ジクロロメタンを添加し、分液し、乾燥し、回転蒸発した後、カラムクロマトグラフィーにより生成物ＳＰ－１３を得た。ＬＣ－ＭＳ：３４１．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

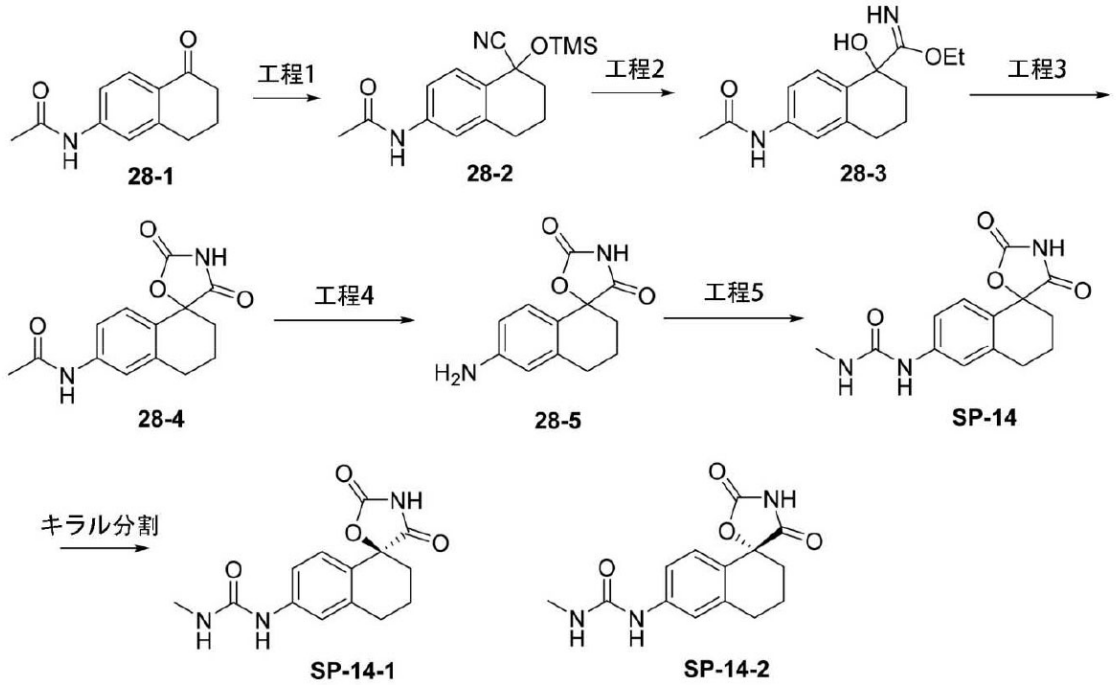
【０２５９】

実施例２８

スピロ環ＳＰ－１４の合成：

【０２６０】

【化４３】



【０２６１】

工程１：

得られた粗品２８－１を、トルエンに溶解し、アセトニトリルを添加し、室温でトリメチルシアノシラン及びヨウ化亜鉛を添加し、混合物を７５℃まで昇温し４時間撹拌した。ＴＬＣで反応完了を示した後、反応液を室温まで冷却し、氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により生成物２８－２を得た。

【０２６２】

工程２：

基質２８－２を、無水エタノールに溶解し、０℃で徐々に乾燥の塩化水素ガスを５時間導入し、その後大部分のエタノールを減圧留去した後、エチルエーテルで洗浄し、回転蒸発した後、粗品２８－３を得て、そのまま次の工程に用いた。

【０２６３】

工程３：

粗品２８－３を、無水ＴＨＦに溶解し、０℃で徐々にトリエチルアミンを滴下し、滴下完成後、トリホスゲンを、ＴＨＦに溶解し、そして、滴下反応中；反応を０℃で１時間撹拌した後、１Ｎ　ＨＣｌを添加し、そして引き続き０．５時間撹拌し；ＴＬＣで反応完了を示した後、反応液を氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、水相を少量の酢酸エチルで抽出した後、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ３～４程度となるまで調節し、さらに酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品２８－４を得た。

【０２６４】

工程４：

基質２８－４を、メタノールに溶解し、６Ｎ　ＨＣｌ反応液を添加し、７５℃で３時間撹拌し；ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウムでｐＨが中性となるまで調節し；酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により生成物２８－５を得た。ＬＣ－ＭＳ：２３３．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

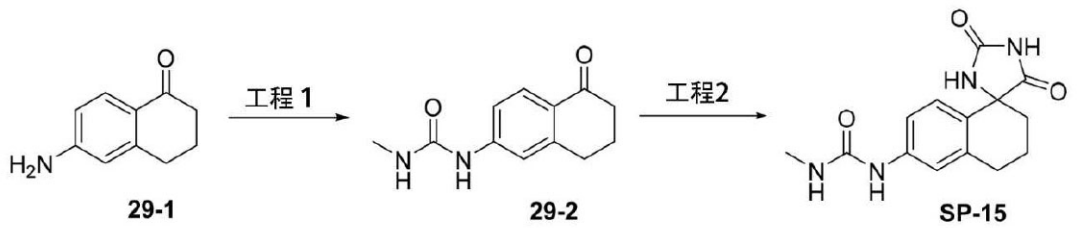
【０２６５】

工程５：
基質２８－５を、無水ＴＨＦに溶解し、ｐ－ニトロクロロギ酸フェニルエステルを添加し、反応を室温で０．５時間撹拌した。メチルアミン塩酸塩を、メタノールに溶解し、ＴＥＡを添加し、１０分間撹拌した後、上記の反応液を添加し、混合物を室温で引き続き１時間撹拌した後、ＴＬＣで反応完了を示し；反応液を氷水に傾倒し、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ３～４となるまで調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離によりＳＰ－１４を得た。ＬＣ－ＭＳ：２９０．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６６】
それをキラル分割して、中間体ＳＰ－１４－１及びＳＰ－１４－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈを採用し、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相８０％ｎ－ヘキサン＋２０％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１６．８２分間；ピーク２のピーク出現時間：３０．６８分間。

【０２６７】
実施例２９
スピロ環ＳＰ－１５の合成：

【０２６８】
【化４４】

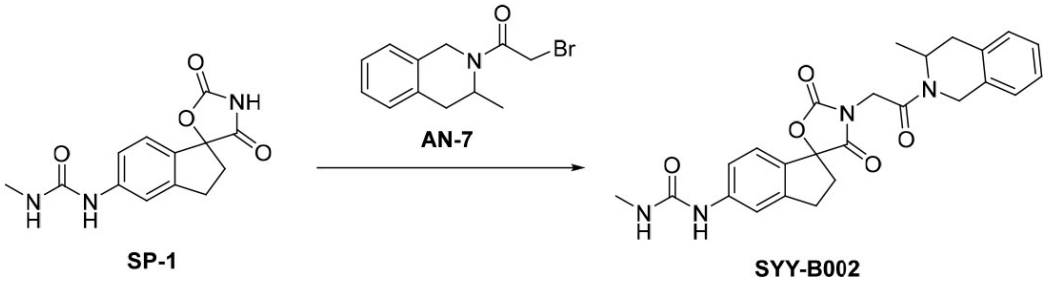


【０２６９】
工程１：
化合物２９－１（１７．５２ｇ）を秤量し、２５０ｍＬテトラヒドロフランに溶解し、その中にｐ－ニトロクロロギ酸フェニルエステル（１０．０ｇ、事前に２５０ｍＬテトラヒドロフランに溶解した。）溶液を滴下し、そして室温で２時間反応し、試料を取って反応完全であったと分析した。その中に塩酸メチルアミン（８．４ｇ）を添加し、室温で１時間撹拌し、その中にトリエチルアミン（１９．０ｇ）を添加し、室温で２時間撹拌し、試料を取って反応完全であったと分析した。反応液を乾燥まで濃縮して、その中に水を添加し、及び酢酸エチルで抽出し分液した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液で有機相を洗浄し、大量の固体が析出し、濾過し、固体を乾燥し５．１ｇを得た。有機相を乾燥まで濃縮して、その中に（石油エーテル／酢酸エチル＝２／１）２０ｍＬを添加し、スラリー化し、濾過し、水で固体をリンスし、乾燥して固体２９－２（３．２ｇ）を得た。

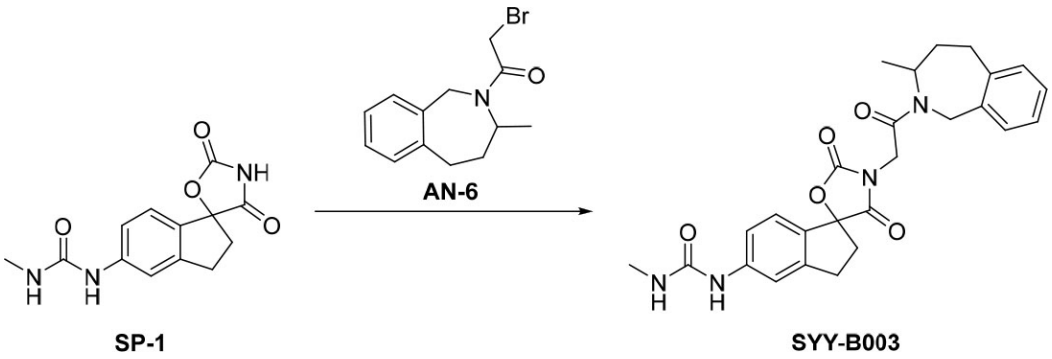
【０２７０】
工程２：
２５０ｍＬ単口フラスコに順次に２９－２（８．３ｇ）、無水エタノール（５００ｍＬ）、ＴＭＳＣＮ（３７．７ｇ）、NH_4F（１４．１ｇ）、炭酸アンモニウム（５５ｇ）及びアンモニア水（３０ｍＬ）を添加し、８０℃で１０時間撹拌し、ＴＬＣで反応が基本的に完了したことを示し、反応液を室温まで冷却し、水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、乾燥し、回転蒸発して、カラムクロマトグラフィーにより固体ＳＰ－１５を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８９．１。

【０２７１】
実施例３０
ＳＹＹ－Ｂ００２の合成：

【０２７２】
【化４５】

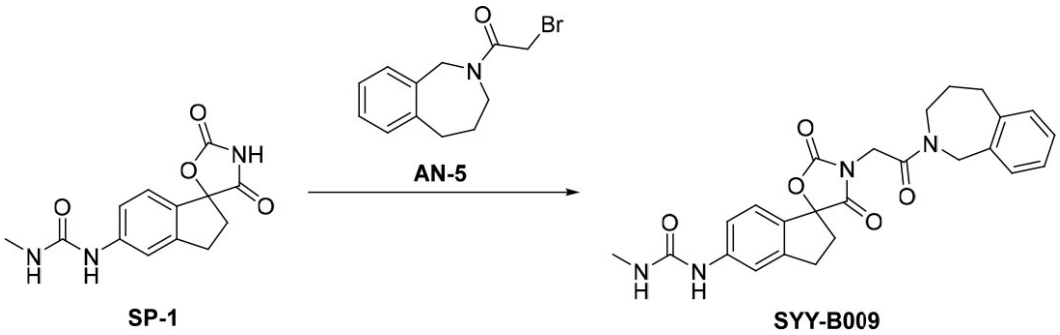


【０２７３】
基質ＳＰ－１（１００ｍｇ）を、乾燥ＤＭＦ（１５ｍＬ）に溶解し、室温で炭酸カリウム（１３８ｍｇ）及びアミド断片ＡＮ－７（１３４ｍｇ）を添加し、反応液を室温で１時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をカラムクロマトグラフィー分離により最終生成物ＳＹＹ－Ｂ００２（４５ｍｇ）を得た。
【０２７４】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．７１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．５６（ｍ，１Ｈ），７．３５（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，５Ｈ），６．０８（ｍ，１Ｈ），４．９７－４．４８（ｍ，５Ｈ），４．３０－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．００（ｍ，３Ｈ），２．６５－２．４９（ｍ，５Ｈ），１．１５－０．９９（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［２Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９２５．３。
【０２７５】
実施例３１
ＳＹＹ－Ｂ００３の合成：
【０２７６】
【化４６】

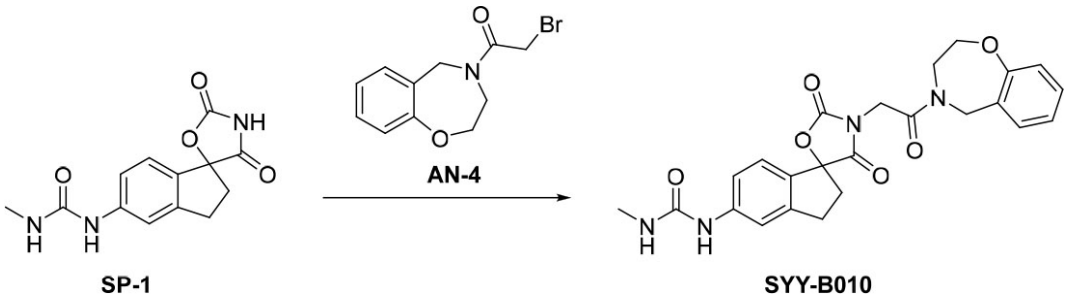


【０２７７】
ＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－６を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ００３を製造した。
【０２７８】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．７１（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．１１（ｍ，６Ｈ），６．０８（ｍ，１Ｈ），４．９２－４．５８（ｍ，３Ｈ），４．４２－３．７７（ｍ，３Ｈ），３．１７－２．９６（ｍ，３Ｈ），２．６５－２．４９（ｍ，５Ｈ），２．０７－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．１８（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４７７．２。
【０２７９】
実施例３２
ＳＹＹ－Ｂ００９の合成：
【０２８０】

【化４７】

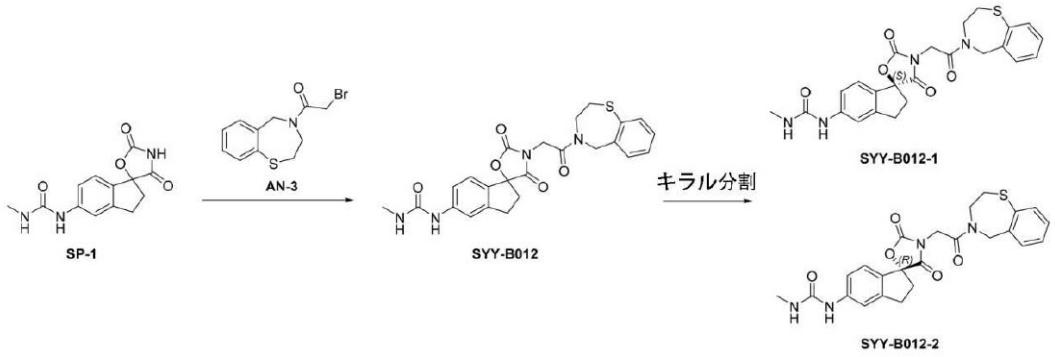


【０２８１】
ＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－５を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ００９を製造した。
【０２８２】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．６９（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．１１（ｍ，６Ｈ），６．０７（ｍ，１Ｈ），４．７３（ｍ，１Ｈ），４．５７－４．４４（ｍ，３Ｈ），３．８２－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．１４－２．９４（ｍ，４Ｈ），２．６５－２．５７（ｍ，４Ｈ），２．４４（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．６７（ｍ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［２Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９２５．３。
【０２８３】
実施例３３
ＳＹＹ－Ｂ０１０の合成：
【０２８４】
【化４８】

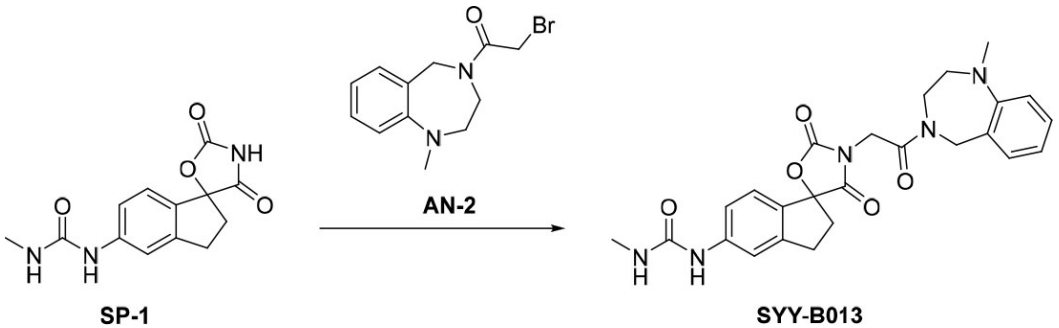


【０２８５】
ＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－４を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０１０を製造した。
【０２８６】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．７１（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．２０（ｍ，４Ｈ），７．０９－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．０８（ｍ，１Ｈ），４．７７（ｓ，１Ｈ），４．６７（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｍ，２Ｈ），４．２２（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．１５－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．４９（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６５．２。
【０２８７】
実施例３４
ＳＹＹ－Ｂ０１２－１及びＳＹＹ－Ｂ０１２－２の合成：
【０２８８】

【化４９】



【０２８９】
ＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－３を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０１２を製造した。
【０２９０】
ＳＹＹ－Ｂ０１２をキラル分割して、キラル生成物ＳＹＹ－Ｂ０１２－１及びＳＹＹ－Ｂ０１２－２を得た。
【０２９１】
キラル分割条件：半分取カラム　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ@　ＯＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ、移動相７５％ｎ－ヘキサン＋２５％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；合計時間６０分間；ピーク１、ピーク出現時間３６分間；ピーク２、ピーク出現時間４５分間。
【０２９２】
ＳＹＹ－Ｂ０１２－１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７２（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．４４（ｍ，３Ｈ），７．３５－７．２２（ｍ，４Ｈ），６．１０（ｍ，１Ｈ），４．８７（ｓ，１Ｈ），４．６６（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．４８（ｍ，２Ｈ），４．００（ｍ，２Ｈ），３．０８－２．９２（ｍ，４Ｈ），２．６４（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．４４（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８１．１。
【０２９３】
ＳＹＹ－Ｂ０１２－２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７１（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．４４（ｍ，３Ｈ），７．３５－７．２１（ｍ，４Ｈ），６．０９（ｍ，１Ｈ），４．８８（ｓ，１Ｈ），４．６６（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．０１（ｍ，２Ｈ），３．０４－２．９２（ｍ，４Ｈ），２．６４（ｍ，４Ｈ），２．４０－２．４４（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８１．１。
【０２９４】
実施例３５
ＳＹＹ－Ｂ０１３の合成：
【０２９５】
【化５０】



【０２９６】

ＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０１３を製造した。

【０２９７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．８５（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２１（ｍ，４Ｈ），６．９７－６．８３（ｍ，２Ｈ），６．１８（ｍ，１Ｈ），４．６４－４．４９（ｍ，４Ｈ），３．７２（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０７（ｍ，４Ｈ），２．８８（ｓ，３Ｈ），２．６４（ｍ，４Ｈ），２．４８（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４７８．２。

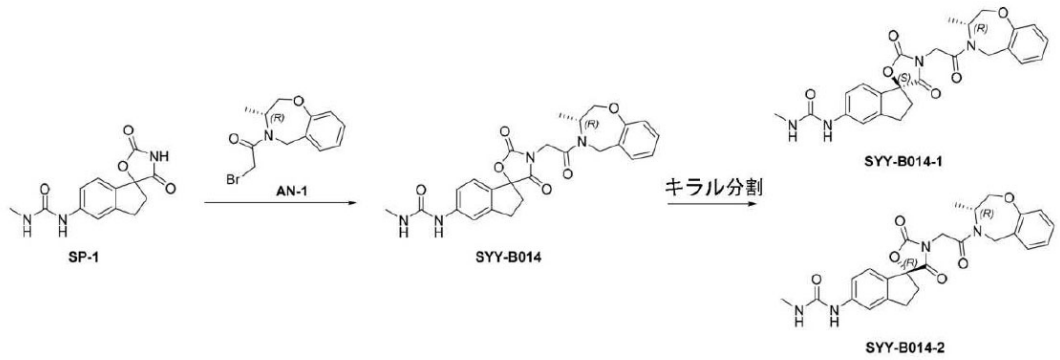
【０２９８】

実施例３６

ＳＹＹ－Ｂ０１４－１及びＳＹＹ－Ｂ０１４－２の合成：

【０２９９】

【化５１】



【０３００】

ＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０１４を製造した。

【０３０１】

ＳＹＹ－Ｂ０１４をキラル分割して、キラル生成物ＳＹＹ－Ｂ０１４－１及びＳＹＹ－Ｂ０１４－２を得た。

【０３０２】

キラル分割条件：半分取カラム ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ@ＡＹ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（２０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：１２ｍＬ／ｍｉｎ、移動相８５％ｎ－ヘキサン＋１５％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；合計時間５０分間；ピーク１、ピーク出現時間１８．５分間；ピーク２、ピーク出現時間３０分間。

【０３０３】

ＳＹＹ－Ｂ０１４－１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．７１（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２０（ｍ，４Ｈ），７．００－６．８５（ｍ，２Ｈ），６．０８（ｍ，１Ｈ），５．００－４．５９（ｍ，３Ｈ），４．３９－４．１７（ｍ，３Ｈ），３．８３（ｍ，１Ｈ），３．０９－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．４７（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．１１（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４７９．２。［α］$_{D}^{20}$－２４．９°（ｃ ０．６１，ＤＣＭ:ＭｅＯＨ＝９:１）。

【０３０４】

ＳＹＹ－Ｂ０１４－２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．７１（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２０（ｍ，４Ｈ），７．００－６．８５（ｍ，２Ｈ），６．０８（ｍ，１Ｈ），５．００－４．５９（ｍ，３Ｈ），４．３９－４．１７（ｍ，３Ｈ），３．８２（ｍ，１Ｈ），３．０９－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．４７（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．１１（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４７９．２。［α］$_{D}^{20}$＋２６．８°（ｃ ０．５７，

ＤＣＭ:ＭｅＯＨ＝９:１）。

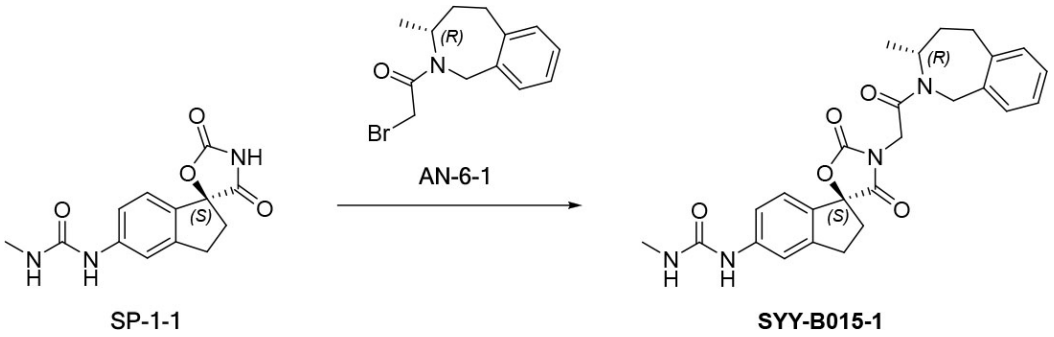
【０３０５】

実施例３７

ＳＹＹ－Ｂ０１５－１の合成：

【０３０６】

【化５２】



【０３０７】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－６－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０１５－１を製造した。

【０３０８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，１１０℃）　δ８．４０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２６（ｍ，３Ｈ），７．１５（ｍ，３Ｈ），５．９４（ｍ，１Ｈ），４．７０－３．９３（ｍ，５Ｈ），３．１４－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．６３（ｍ，５Ｈ），２．４８－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．２７（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［２Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝９５３．３．［α］$_{D}^{20}$－３５．６°（ｃ　０．７２，ＤＭＳＯ）。

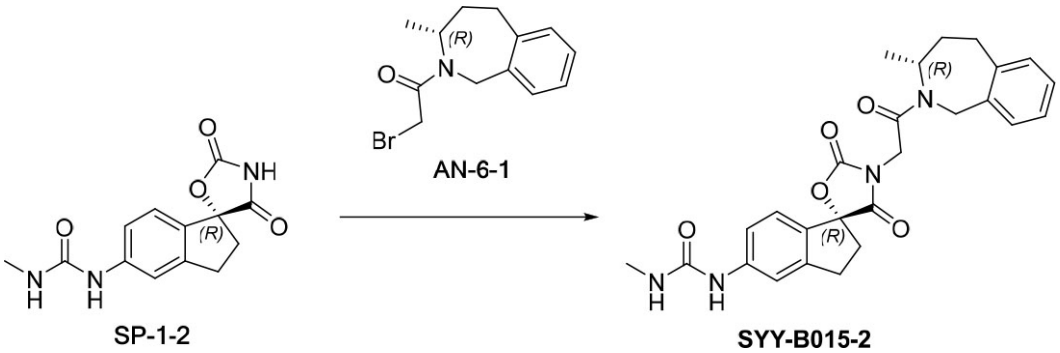
【０３０９】

実施例３８

ＳＹＹ－Ｂ０１５－２の合成：

【０３１０】

【化５３】



【０３１１】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－６－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０１５－２を製造した。

【０３１２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，１１０℃）　δ８．３３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．２６（ｍ，３Ｈ），７．１５（ｍ，３Ｈ），５．９０（ｍ，１Ｈ），４．８０－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．１４－３．０９（ｍ，１Ｈ），３

．０４－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．６３（ｍ，５Ｈ），２．４８－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４７７．２。［α］$_{D}^{20}$＋３１．６°（ｃ　０．８６，ＤＭＳＯ）。

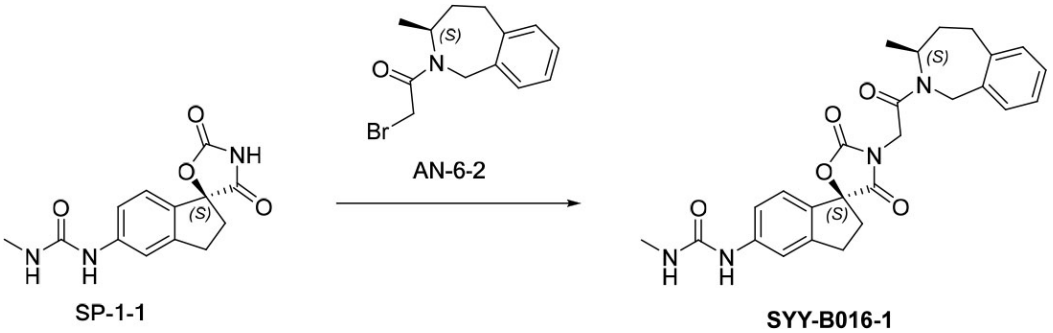
【０３１３】

実施例３９

ＳＹＹ－Ｂ０１６－１の合成：

【０３１４】

【化５４】



【０３１５】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－６－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０１６－１を製造した。

【０３１６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７１（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３０－７．１３（ｍ，６Ｈ），６．０９（ｍ，１Ｈ），４．８９－４．６４（ｍ，３Ｈ），４．４２－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｍ，１Ｈ），３．１３－２．７８（ｍ，３Ｈ），２．６４－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．４５（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．２０（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４７７．２。［α］$_{D}^{20}$－３５．７°（ｃ　０．８３，ＭｅＯＨ）。

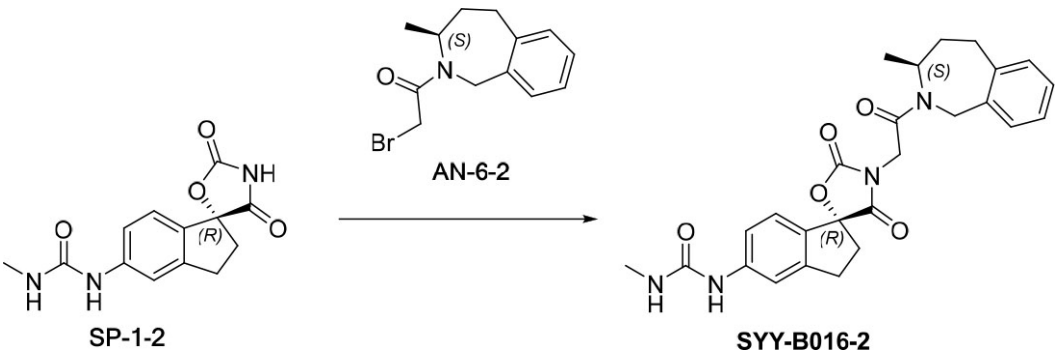
【０３１７】

実施例４０

ＳＹＹ－Ｂ０１６－２の合成：

【０３１８】

【化５５】



【０３１９】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－６－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０１６－２を製造した。

【０３２０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７２（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｍ

，１Ｈ），７．３０－７．１２（ｍ，６Ｈ），６．１０（ｍ，１Ｈ），４．９１－４．５８（ｍ，３Ｈ），４．３８－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．８０（ｍ，１Ｈ），３．１３－２．７８（ｍ，３Ｈ），２．６４－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．４５（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．２０（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４７７．２。［α］$_{D}^{20}$＋４０．６°（ｃ　０．５８，ＤＭＳＯ）。

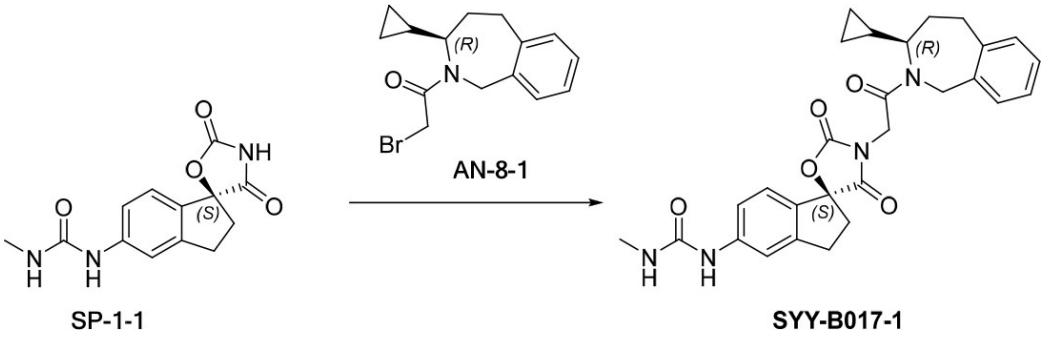
【０３２１】

実施例４１

ＳＹＹ－Ｂ０１７－１の合成：

【０３２２】

【化５６】



【０３２３】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－８－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０１７－１を製造した。

【０３２４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７０（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．１２（ｍ，６Ｈ），６．０７（ｍ，１Ｈ），４．９３－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．５０－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．１０－２．９２（ｍ，３Ｈ），２．７３－２．５６（ｍ，５Ｈ），２．４５（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｍ，１Ｈ），０．５７－０．２９（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０３．２。［α］$_{D}^{20}$－５８．３°（ｃ　０．５１，ＭｅＯＨ）。

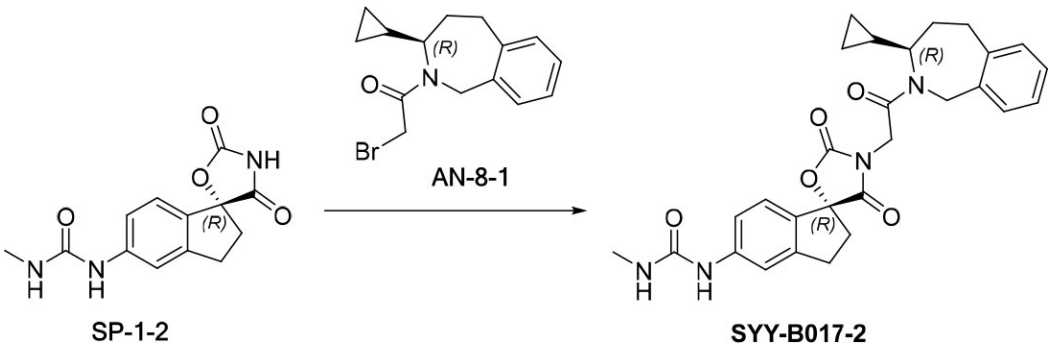
【０３２５】

実施例４２

ＳＹＹ－Ｂ０１７－２の合成：

【０３２６】

【化５７】



【０３２７】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－８－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹ

Ｙ－Ｂ０１７－２を製造した。

【０３２８】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ８．７０（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．１２（ｍ，６Ｈ），６．０７（ｍ，１Ｈ），４．９３－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．５０－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．１０－２．９２（ｍ，３Ｈ），２．７３－２．５６（ｍ，５Ｈ），２．４５（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｍ，２Ｈ），１．４７－１．２５（ｍ，１Ｈ），０．５７－０．２９（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０３．２。［α］$_D^{20}$＋５３．６°（ｃ ０．５３，ＭｅＯＨ）。

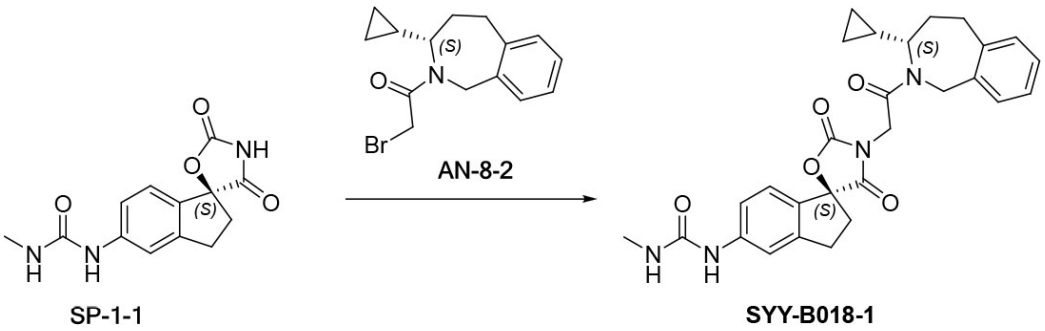
【０３２９】

実施例４３

ＳＹＹ－Ｂ０１８－１の合成：

【０３３０】

【化５８】



【０３３１】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－８－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０１８－１を製造した。

【０３３２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，１１０℃） δ８．３３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３０－７．１７（ｍ，６Ｈ），５．９０（ｍ，１Ｈ），４．７６－３．５８（ｍ，５Ｈ），３．１４－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０４－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．６２（ｍ，５Ｈ），２．４７－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．００（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｍ，１Ｈ），０．６２－０．３７（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０３．２。［α］$_D^{20}$－３８．６°（ｃ ０．４２，ＤＭＳＯ）。

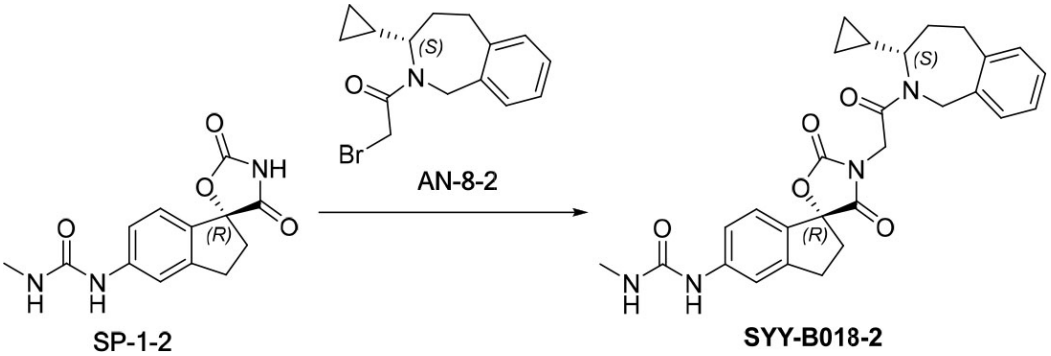
【０３３３】

実施例４４

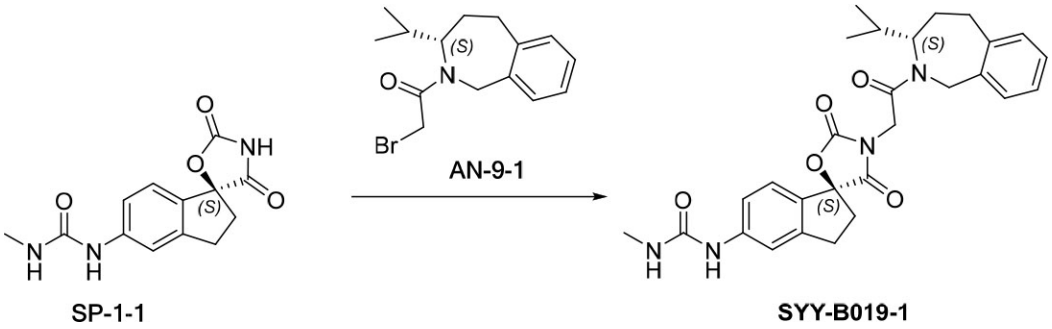
ＳＹＹ－Ｂ０１８－２の合成：

【０３３４】

【化５９】

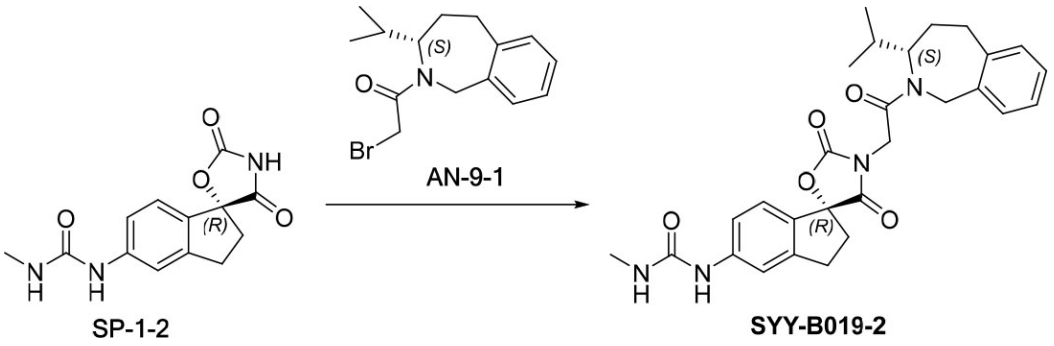


【０３３５】
ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－８－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０１８－２を製造した。
【０３３６】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，１１０℃） δ８．３１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３０－７．１７（ｍ，６Ｈ），５．８９（ｍ，１Ｈ），４．７６－３．５８（ｍ，５Ｈ），３．１４－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０４－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．６１（ｍ，５Ｈ），２．４７－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．００（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｍ，１Ｈ），０．６３－０．３８（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０３．２。［α］$_D^{20}$＋４６．３°（ｃ ０．４４，ＤＭＳＯ）。
【０３３７】
実施例４５
ＳＹＹ－Ｂ０１９－１の合成：
【０３３８】
【化６０】



【０３３９】
ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－９－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０１９－１を製造した。
【０３４０】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，１１０℃） δ８．３５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３０－７．１０（ｍ，６Ｈ），５．９１（ｍ，１Ｈ），４．９０－４．２４（ｍ，４Ｈ），３．８６－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．７９－２．６２（ｍ，５Ｈ），２．４７－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．０８－０．８８（ｍ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０５．２。［α］$_D^{20}$－３４．４°（ｃ ０．８２，ＤＣＭ:ＭｅＯＨ＝１０:１）。
【０３４１】
実施例４６
ＳＹＹ－Ｂ０１９－２の合成：
【０３４２】

【化６１】



【０３４３】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－９－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０１９－２を製造した。

【０３４４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，１１０℃）　δ８．３２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３０－７．１１（ｍ，６Ｈ），５．８９（ｍ，１Ｈ），４．９０－４．２４（ｍ，４Ｈ），３．８６－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０１－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．６０（ｍ，５Ｈ），２．４７－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．０２－０．９０（ｍ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０５．２。［α］$_{D}^{20}$＋６２．９°（ｃ　０．７６，ＤＣＭ:ＭｅＯＨ＝１０:１）。

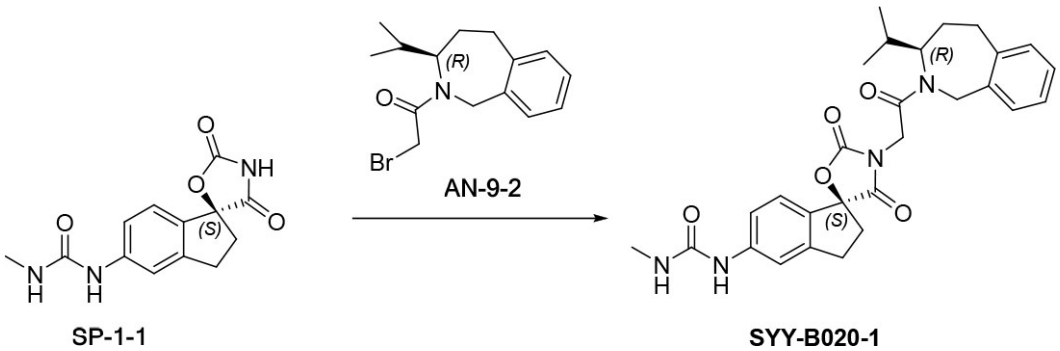
【０３４５】

実施例４７

ＳＹＹ－Ｂ０２０－１の合成：

【０３４６】

【化６２】



【０３４７】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－９－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０２０－１を製造した。

【０３４８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７３（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３０－７．１１（ｍ，６Ｈ），６．１１（ｍ，１Ｈ），４．９１－４．２０（ｍ，４Ｈ），３．８１－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．１７－２．８９（ｍ，３Ｈ），２．７３－２．５３（ｍ，５Ｈ），２．４７－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．８５（ｍ，３Ｈ），０．９９－０．８５（ｍ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$＝５２７．３。［α］$_{D}^{20}$－６１．５°（ｃ　０．７８，ＭｅＯＨ）。

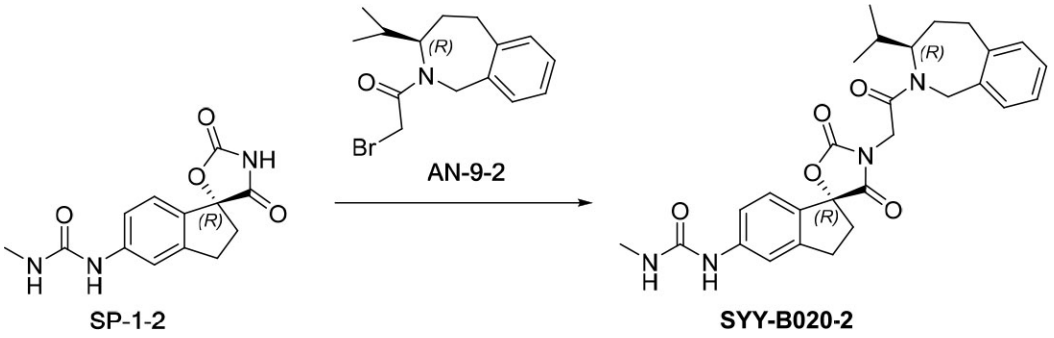
【０３４９】

実施例４８

ＳＹＹ－Ｂ０２０－２の合成：

【０３５０】

【化６３】



【０３５１】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－９－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０２０－２を製造した。

【０３５２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．７０（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．１０（ｍ，６Ｈ），６．０８（ｍ，１Ｈ），４．９３－４．０２（ｍ，４Ｈ），３．７７（ｍ，１Ｈ），３．０９－２．８９（ｍ，３Ｈ），２．７４－２．５３（ｍ，５Ｈ），２．４７－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．８５（ｍ，３Ｈ），０．９９－０．８５（ｍ，６Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０５．２。［α］$_{D}^{20}$＋２３．３°（ｃ　０．６４，ＭｅＯＨ）。

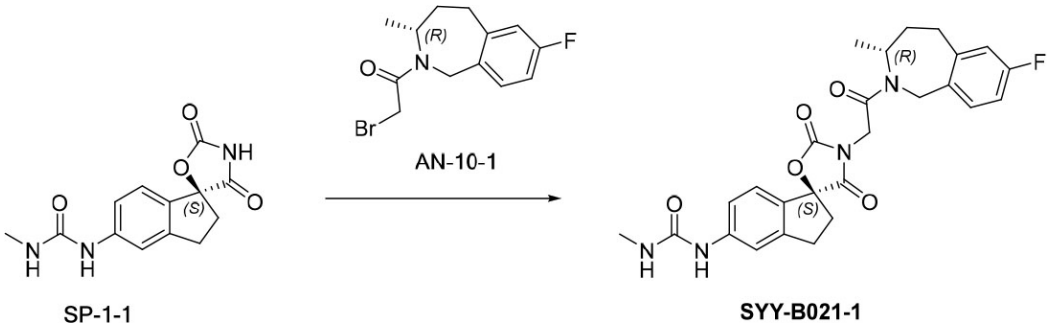
【０３５３】

実施例４９

ＳＹＹ－Ｂ０２１－１の合成：

【０３５４】

【化６４】



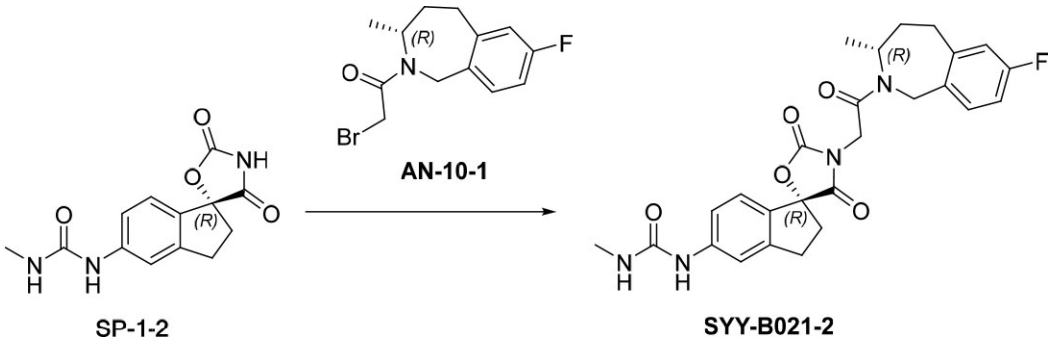
【０３５５】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１０－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０２１－１を製造した。

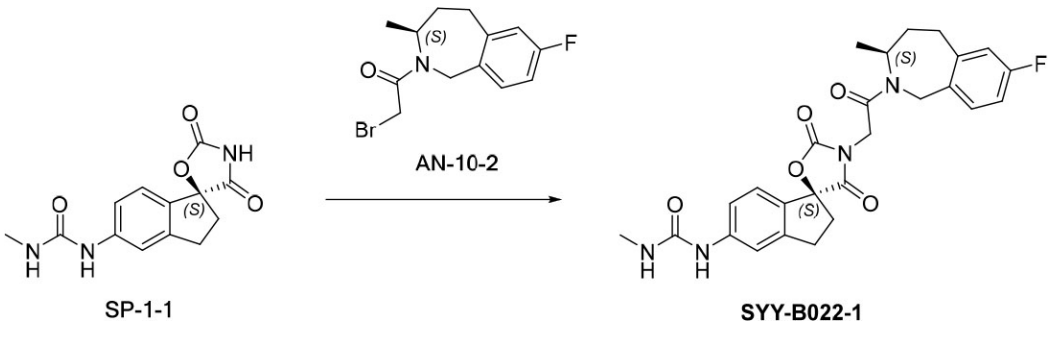
【０３５６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．８３（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．２１（ｍ，３Ｈ），７．０７－６．９４（ｍ，２Ｈ），６．１７（ｍ，１Ｈ），４．９０－４．６４（ｍ，３Ｈ），４．３８－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．１３－２．９４（ｍ，３Ｈ），２．６４－２．５７（ｍ，５Ｈ），２．４４（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．１９（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４９５．２。［α］$_{D}^{20}$－１１．４°（ｃ　０．６４，ＭｅＯＨ）。

【０３５７】
実施例５０
ＳＹＹ－Ｂ０２１－２の合成：
【０３５８】
【化６５】



【０３５９】
ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１０－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０２１－２を製造した。
【０３６０】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７１（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．２１（ｍ，３Ｈ），７．０７－６．９４（ｍ，２Ｈ），６．０９（ｍ，１Ｈ），４．８８－４．６４（ｍ，３Ｈ），４．４１－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．１３－２．９４（ｍ，３Ｈ），２．６４－２．５７（ｍ，５Ｈ），２．４５（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．１９（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４９５．２。［α］$_{D}^{20}$＋３１．６°（ｃ　０．６８，ＭｅＯＨ）。
【０３６１】
実施例５１
ＳＹＹ－Ｂ０２２－１の合成：
【０３６２】
【化６６】



【０３６３】
ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１０－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０２２－１を製造した。
【０３６４】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７０（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．１９（ｍ，３Ｈ），７．０７－６．９１（ｍ，２Ｈ），６．０９（ｍ，１Ｈ），４．８８－４．６４（ｍ，３Ｈ），４．４２－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．１３－２．９４（ｍ，３Ｈ），２．６４－２．５７（ｍ，５Ｈ），２．４５（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．１９（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ

：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４９５．２。［α］$_{D}^{20}$－３７．８°（ｃ　０．４１，ＭｅＯＨ）。

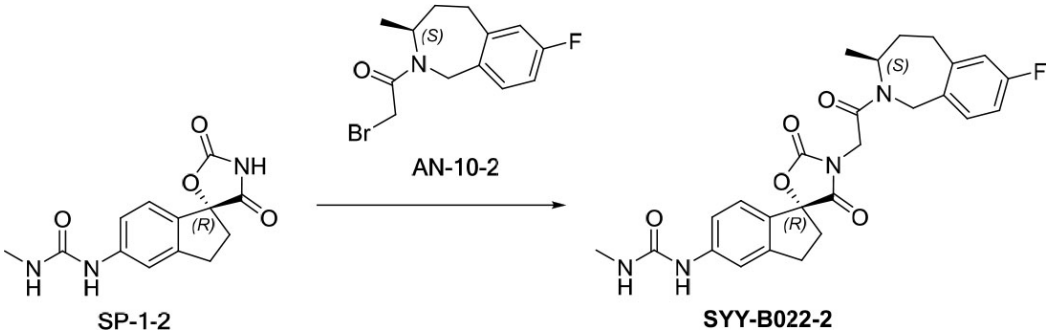
【０３６５】

実施例５２

ＳＹＹ－Ｂ０２２－２の合成：

【０３６６】

【化６７】



【０３６７】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１０－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０２２－２を製造した。

【０３６８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７１（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．２０（ｍ，３Ｈ），７．０８－６．９１（ｍ，２Ｈ），６．０８（ｍ，１Ｈ），４．９０－４．６４（ｍ，３Ｈ），４．３７－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．１５－２．９４（ｍ，３Ｈ），２．６４－２．５７（ｍ，５Ｈ），２．４５（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．１９（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４９５．２。

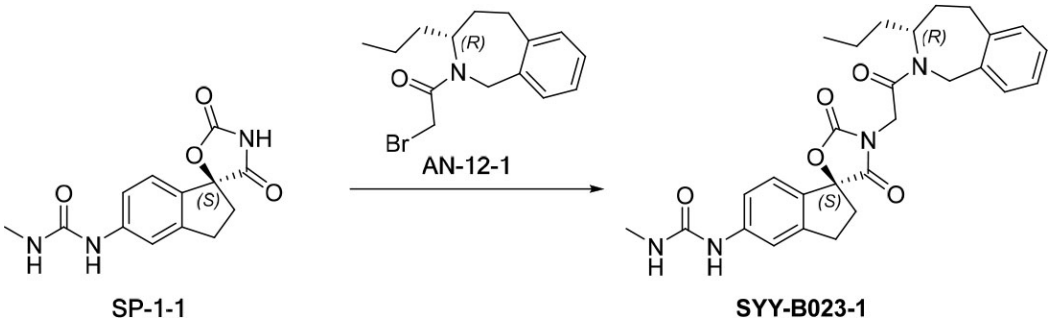
【０３６９】

実施例５３

ＳＹＹ－Ｂ０２３－１の合成：

【０３７０】

【化６８】



【０３７１】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１２－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０２３－１を製造した。

【０３７２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，１１０℃）　δ８．３４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３１－７．１２（ｍ，６Ｈ），５．９１（ｍ，１Ｈ），４．８６－３．８６（ｍ，５Ｈ），３．１４－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．７９－２．６２（ｍ，５Ｈ），２．４７－２．４３（ｍ，１Ｈ）

，２．１１－１．４４（ｍ，６Ｈ），１．０１（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０５．２。

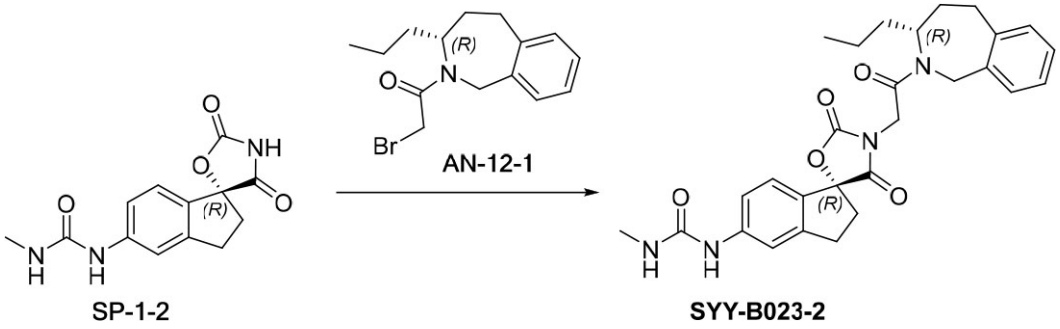
【０３７３】

実施例５４

ＳＹＹ－Ｂ０２３－２の合成：

【０３７４】

【化６９】



【０３７５】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１２－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０２３－２を製造した。

【０３７６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７２（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．１２（ｍ，６Ｈ），６．０７（ｍ，１Ｈ），４．９０－４．５８（ｍ，３Ｈ），４．３９－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．１２－２．９４（ｍ，３Ｈ），２．６６－２．５６（ｍ，５Ｈ），２．４４（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．４２（ｍ，６Ｈ），０．９９－０．９０（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０５．２。［α］$_{D}^{20}$＋２８．９°（ｃ　０．８１，ＤＣＭ:ＭｅＯＨ＝１０:１）。

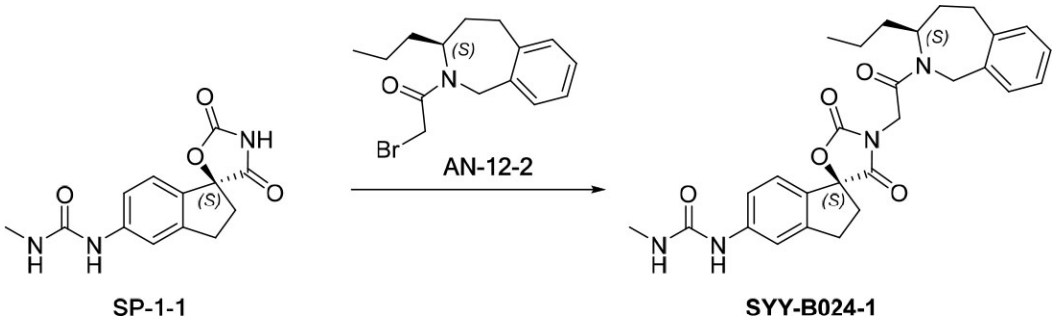
【０３７７】

実施例５５

ＳＹＹ－Ｂ０２４－１の合成：

【０３７８】

【化７０】



【０３７９】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１２－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０２４－１を製造した。

【０３８０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７７（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．１２（ｍ，６Ｈ），６．１４（ｍ，１Ｈ），４．８９－４．５８（ｍ，３Ｈ），４．３９－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．１１－２．９５（ｍ，３Ｈ），２．６６－２．５６（ｍ，５Ｈ），２．４４（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．４２（ｍ，６

Ｈ），０．９９－０．９０（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０５．３。［α］$_{D}^{20}$－３３．３°（ｃ　０．４２，ＭｅＯＨ）。

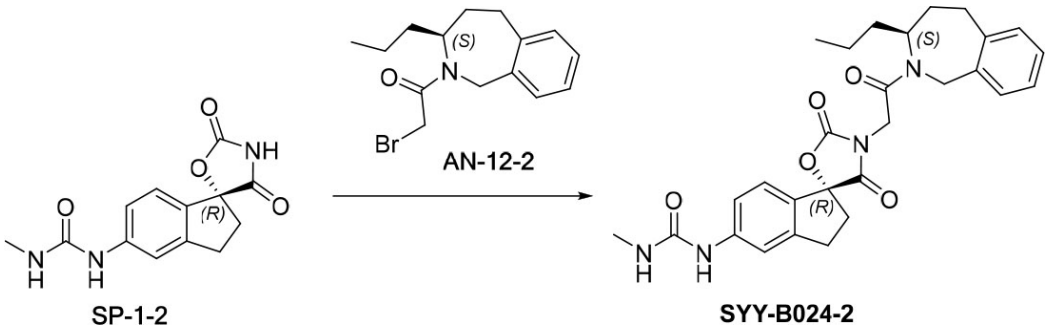
【０３８１】

実施例５６

ＳＹＹ－Ｂ０２４－２の合成：

【０３８２】

【化７１】



【０３８３】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１２－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０２４－２を製造した。

【０３８４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７３（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．１２（ｍ，６Ｈ），６．１０（ｍ，１Ｈ），４．９２－４．６１（ｍ，３Ｈ），４．３６－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．１２－２．９４（ｍ，３Ｈ），２．６６－２．５６（ｍ，５Ｈ），２．４４（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．３８（ｍ，６Ｈ），１．００－０．８９（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０５．２。［α］$_{D}^{20}$＋４８．６°（ｃ　０．５７，ＭｅＯＨ）。

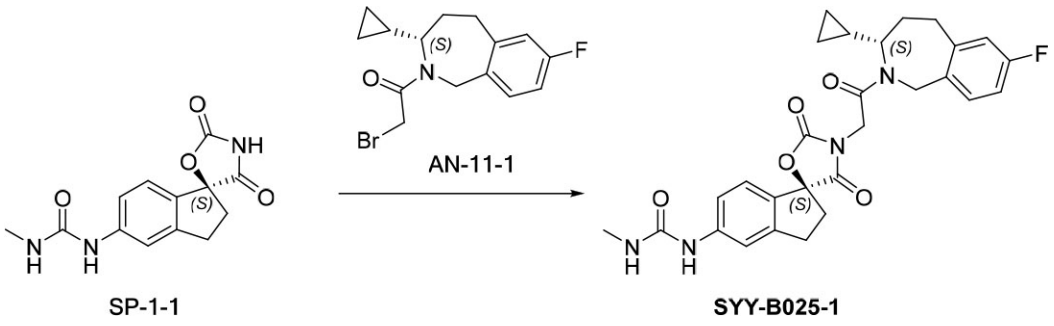
【０３８５】

実施例５７

ＳＹＹ－Ｂ０２５－１の合成：

【０３８６】

【化７２】



【０３８７】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０２５－１を製造した。

【０３８８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，１１０℃）　δ８．３４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３３－７．２１（ｍ，３Ｈ），６．９８（ｍ，２Ｈ），５．９１（ｍ，１Ｈ），４．７５－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．１４－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０２－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．６２（ｍ，５Ｈ），２．４８

－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｍ，２Ｈ），１．３０（ｍ，１Ｈ），０．６２－０．４０（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２１．２。

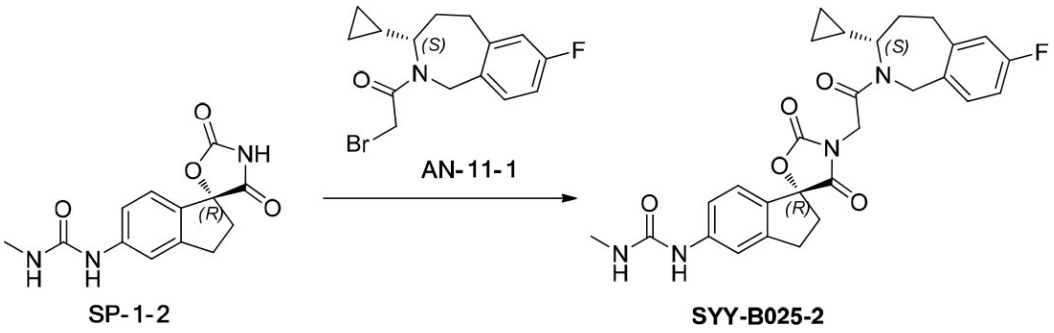
【０３８９】

実施例５８

ＳＹＹ－Ｂ０２５－２の合成：

【０３９０】

【化７３】



【０３９１】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０２５－２を製造した。

【０３９２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，１１０℃） δ８．３２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，３Ｈ），６．９６（ｍ，２Ｈ），５．９１（ｍ，１Ｈ），４．７５－３．７９（ｍ，５Ｈ），３．１４－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．６２（ｍ，５Ｈ），２．４６－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｍ，１Ｈ），０．６３－０．３７（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２１．２。［α］$_{D}^{20}$＋４１．６°（ｃ ０．７８，ＭｅＯＨ）。

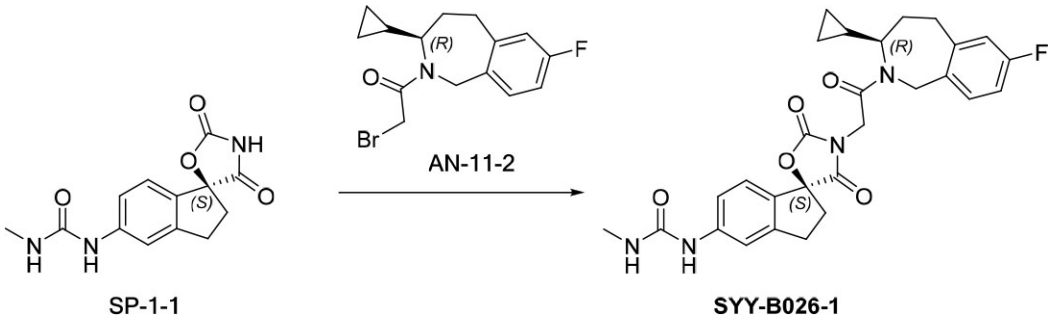
【０３９３】

実施例５９

ＳＹＹ－Ｂ０２６－１の合成：

【０３９４】

【化７４】



【０３９５】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０２６－１を製造した。

【０３９６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．７２（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３９－６．９２（ｍ，５Ｈ），６．０９（ｍ，１Ｈ），４．９１－４．３２（ｍ，３Ｈ），３．８９－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．１５－２．９１（ｍ，３Ｈ），

２．６５－２．５４（ｍ，５Ｈ），２．４７－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．３２（ｍ，１Ｈ），０．６６－０．４１（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２１．２。［α］$_{D}^{20}$－３８．６°（ｃ　０．６，ＭｅＯＨ）。

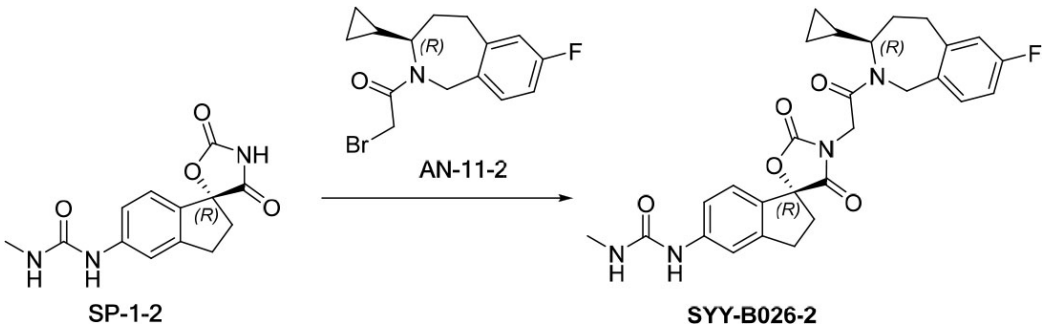
【０３９７】

実施例６０

ＳＹＹ－Ｂ０２６－２の合成：

【０３９８】

【化７５】



【０３９９】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０２６－２を製造した。

【０４００】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．６９（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｍ，１Ｈ），７．３７－６．９９（ｍ，５Ｈ），６．０８（ｍ，１Ｈ），４．９４－４．３０（ｍ，３Ｈ），３．８９－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．１３－２．９３（ｍ，３Ｈ），２．６５－２．５４（ｍ，５Ｈ），２．４７－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．３３（ｍ，１Ｈ），０．６３－０．３９（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２１．２。

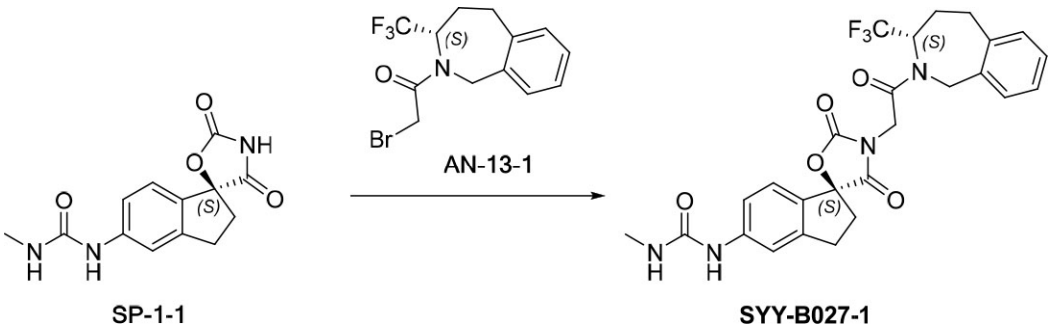
【０４０１】

実施例６１

ＳＹＹ－Ｂ０２７－１の合成：

【０４０２】

【化７６】



【０４０３】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１３－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０２７－１を製造した。

【０４０４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７４（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．１６（ｍ，６Ｈ），６．０９（ｍ，１Ｈ），５．２６－４．３

２（ｍ，４Ｈ），３．８０（ｍ，１Ｈ），３．１３－２．８９（ｍ，３Ｈ），２．７３－２．５４（ｍ，５Ｈ），２．５０－２．３０（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３１．２。

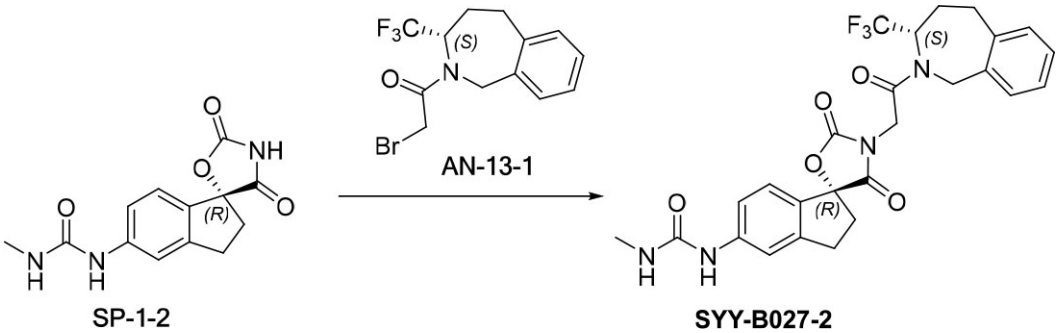
【０４０５】

実施例６２

ＳＹＹ－Ｂ０２７－２の合成：

【０４０６】

【化７７】



【０４０７】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１３－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０２７－２を製造した。

【０４０８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７１（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．１７（ｍ，６Ｈ），６．１０（ｍ，１Ｈ），５．２９－３．８１（ｍ，４Ｈ），３．１３－２．９１（ｍ，４Ｈ），２．７９－２．５６（ｍ，５Ｈ），２．４９－２．３１（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３１．２。［α］$_{D}^{20}$＋１０１．３°（ｃ　０．６７，ＭｅＯＨ）。

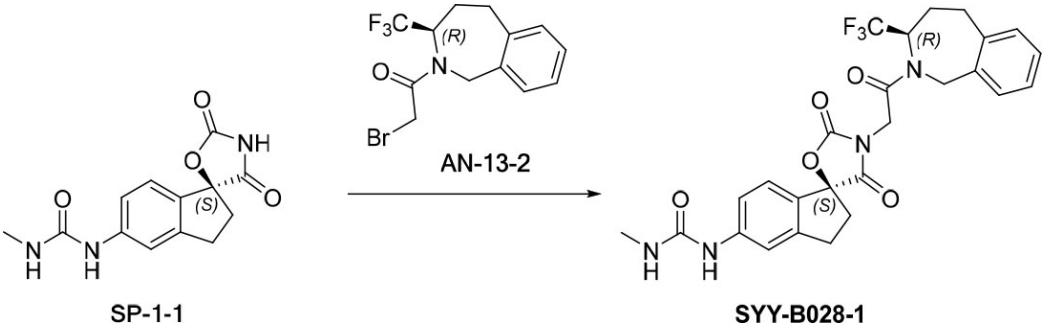
【０４０９】

実施例６３

ＳＹＹ－Ｂ０２８－１の合成：

【０４１０】

【化７８】



【０４１１】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１３－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０２８－１を製造した。

【０４１２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７１（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．１７（ｍ，６Ｈ），６．０８（ｍ，１Ｈ），５．２７－３．８１（ｍ，５Ｈ），３．１２－２．９１（ｍ，３Ｈ），２．７４－２．５６（ｍ，５Ｈ），

２．５０－２．３１（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３１．２。［α］$_{D}^{20}$－１０２．６°（ｃ　１．０，ＭｅＯＨ）。

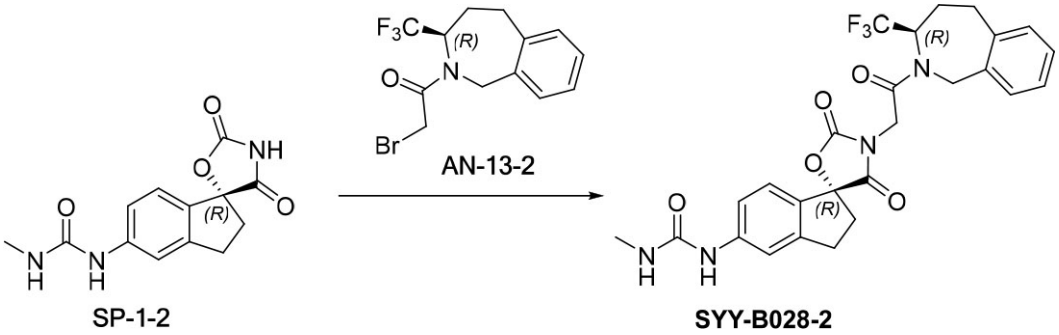
【０４１３】

実施例６４

ＳＹＹ－Ｂ０２８－２の合成：

【０４１４】

【化７９】



【０４１５】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１３－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０２８－２を製造した。

【０４１６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７１（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．１７（ｍ，６Ｈ），６．１０（ｍ，１Ｈ），５．２９－３．７８（ｍ，５Ｈ），３．１４－２．８９（ｍ，３Ｈ），２．７９－２．５６（ｍ，５Ｈ），２．４９－２．３１（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３１．２。

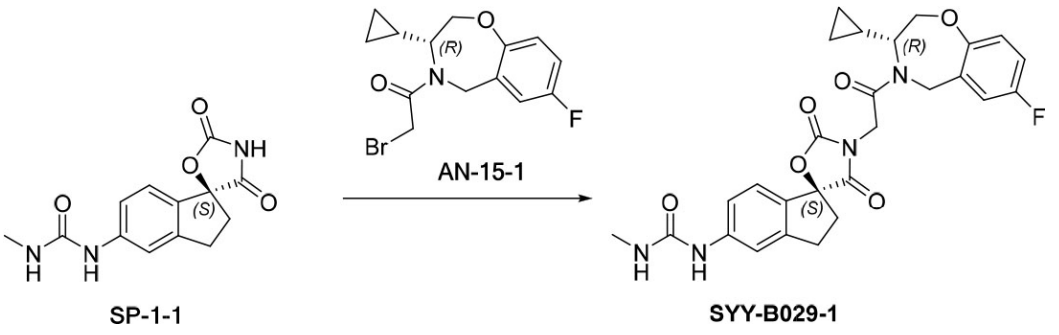
【０４１７】

実施例６５

ＳＹＹ－Ｂ０２９－１の合成：

【０４１８】

【化８０】



【０４１９】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０２９－１を製造した。

【０４２０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７２（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｍ，１Ｈ），７．２６－６．９２（ｍ，５Ｈ），６．１０（ｍ，１Ｈ），５．０７－４．０６（ｍ，６Ｈ），３．８３（ｍ，１Ｈ），３．１５－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，１Ｈ），１．１５（ｍ，１Ｈ），０．６５－０．３３（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２３．２。［α］$_{D}^{20}$－４

６．１°（ｃ　０．８１，ＭｅＯＨ）。

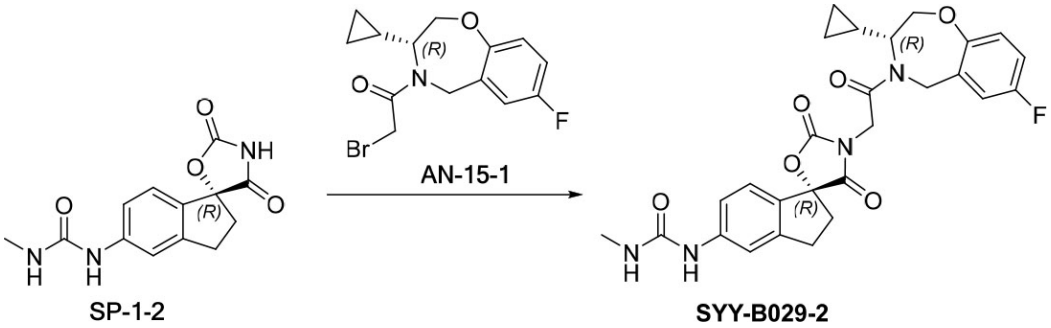
【０４２１】

実施例６６

ＳＹＹ－Ｂ０２９－２の合成：

【０４２２】

【化８１】



【０４２３】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０２９－２を製造した。

【０４２４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７２（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｍ，１Ｈ），７．２５－６．９１（ｍ，５Ｈ），６．１０（ｍ，１Ｈ），５．０７－４．０５（ｍ，６Ｈ），３．８５（ｍ，１Ｈ），３．１４－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．４２（ｍ，１Ｈ），１．１６（ｍ，１Ｈ），０．６３－０．３３（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２３．２。［α］$_{D}^{20}$＋４０．２°（ｃ　０．７４，ＭｅＯＨ）。

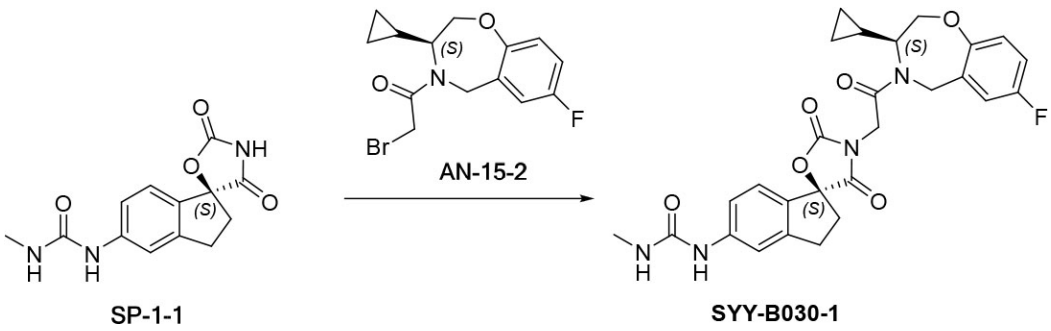
【０４２５】

実施例６７

ＳＹＹ－Ｂ０３０－１の合成：

【０４２６】

【化８２】



【０４２７】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０３０－１を製造した。

【０４２８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７２（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｍ，１Ｈ），７．２６－６．９２（ｍ，５Ｈ），６．１０（ｍ，１Ｈ），５．０７－４．０６（ｍ，６Ｈ），３．８３（ｍ，１Ｈ），３．１５－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．１２（ｍ，１Ｈ），０．６５－０．３３（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２３．２。［α

]$_D^{20}$－４４．８°（ｃ　０．６１，ＭｅＯＨ）。

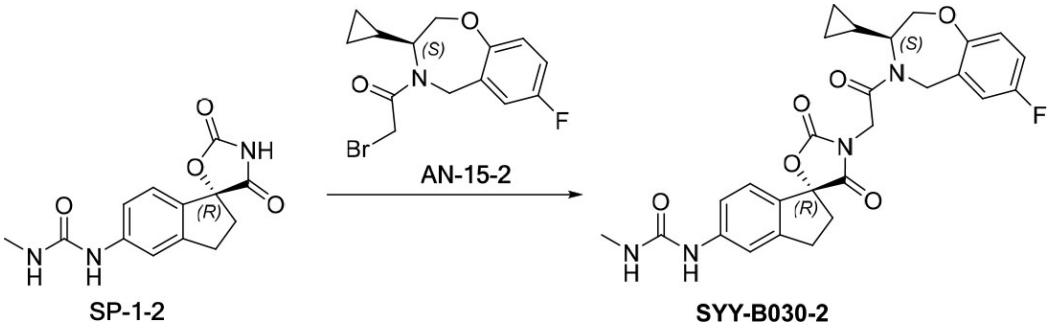
【０４２９】

実施例６８

ＳＹＹ－Ｂ０３０－２の合成：

【０４３０】

【化８３】



【０４３１】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０３０－２を製造した。

【０４３２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ８．７３（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｍ，１Ｈ），７．２６－６．９０（ｍ，５Ｈ），６．１０（ｍ，１Ｈ），５．０７－４．０６（ｍ，６Ｈ），３．８３（ｍ，１Ｈ），３．１５－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．１２（ｍ，１Ｈ），０．６５－０．３３（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５２３．２。［α］$_D^{20}$＋４５．４°（ｃ　０．６１，ＭｅＯＨ）。

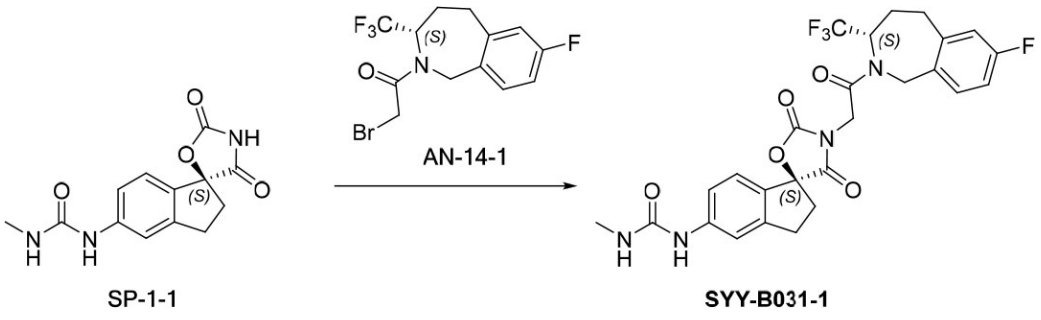
【０４３３】

実施例６９

ＳＹＹ－Ｂ０３１－１の合成：

【０４３４】

【化８４】



【０４３５】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１４－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０３１－１を製造した。

【０４３６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，１１０℃）　δ８．３８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３４－７．２０（ｍ，３Ｈ），７．０２（ｍ，２Ｈ），５．９３（ｍ，１Ｈ），５．２６－３．９１（ｍ，５Ｈ），３．１６－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０２－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．６２（ｍ，５Ｈ），２．４８－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３６（ｍ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５４９．

２。

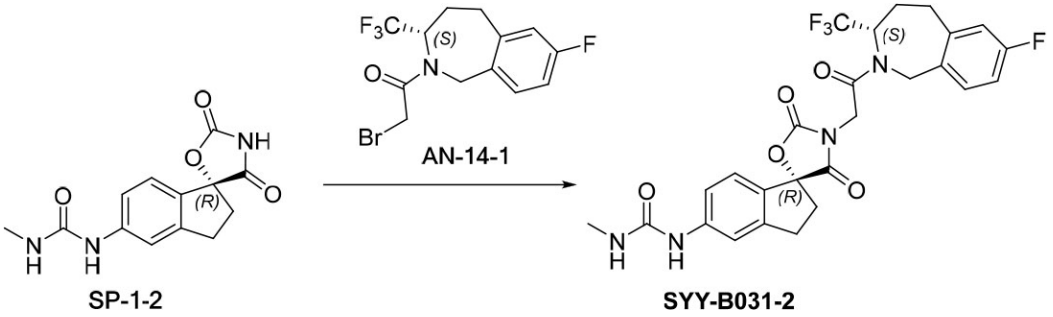
【０４３７】

実施例７０

ＳＹＹ－Ｂ０３１－２の合成：

【０４３８】

【化８５】



【０４３９】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１４－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０３１－２を製造した。

【０４４０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７３（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．０３（ｍ，５Ｈ），６．０９（ｍ，１Ｈ），５．２４－３．７９（ｍ，５Ｈ），３．１２－２．９１（ｍ，３Ｈ），２．７３－２．５６（ｍ，５Ｈ），２．４９－２．２５（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５４９．２。［α］$_{D}^{20}$＋９２．８°（ｃ　０．７１，ＭｅＯＨ）。

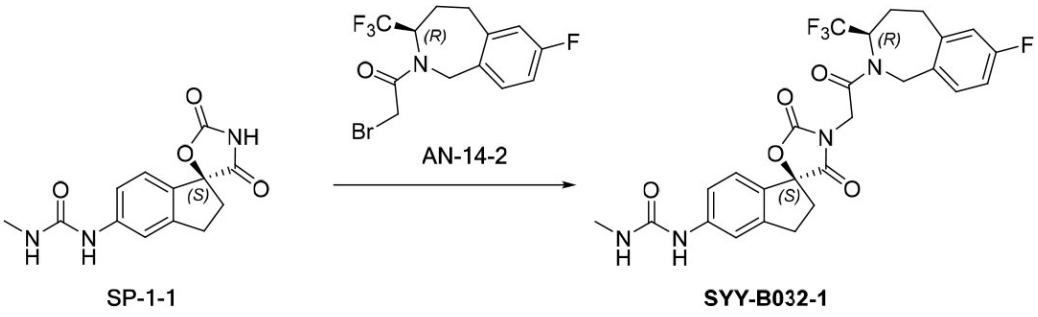
【０４４１】

実施例７１

ＳＹＹ－Ｂ０３２－１の合成：

【０４４２】

【化８６】



【０４４３】

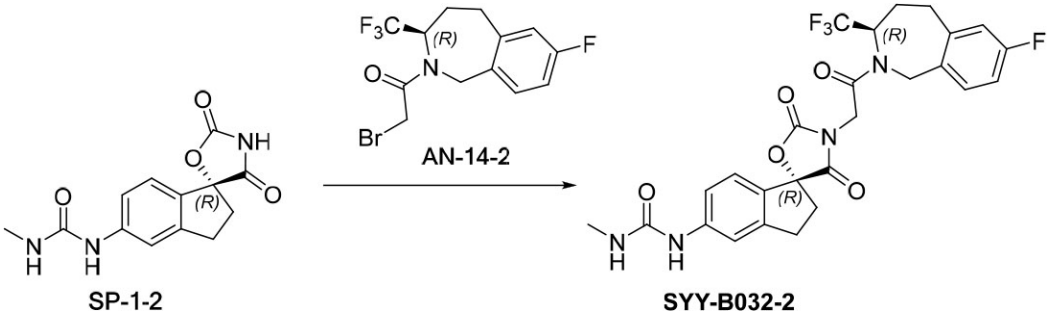
ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１４－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０３２－１を製造した。

【０４４４】

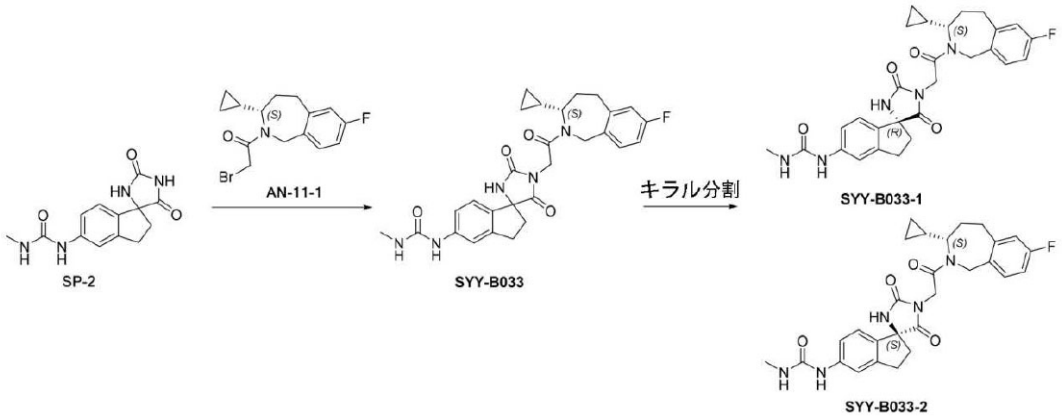
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７１（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３５－６．９６（ｍ，５Ｈ），６．０９（ｍ，１Ｈ），５．２５－３．８０（ｍ，５Ｈ），３．１４－２．９１（ｍ，３Ｈ），２．７３－２．５６（ｍ，５Ｈ），２．４９－２．２７（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５４９．２。［α］$_{D}^{20}$－８８．７°（ｃ　０．６７，ＭｅＯＨ）。

【０４４５】

実施例７２
ＳＹＹ－Ｂ０３２－２の合成：
【０４４６】
【化８７】



【０４４７】
ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１４－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０３２－２を製造した。
【０４４８】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．７６（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｍ，１Ｈ），７．３４－６．９６（ｍ，５Ｈ），６．１０（ｍ，１Ｈ），５．２９－３．８０（ｍ，５Ｈ），３．１５－２．９３（ｍ，３Ｈ），２．７５－２．５６（ｍ，５Ｈ），２．４９－２．２９（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５４９．２。
【０４４９】
実施例７３
ＳＹＹ－Ｂ０３３－１及びＳＹＹ－Ｂ０３３－２の合成：
【０４５０】
【化８８】



【０４５１】
ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０３３を製造した。
【０４５２】
ＳＹＹ－Ｂ０３３をキラル分割して、キラル生成物ＳＹＹ－Ｂ０３３－１及びＳＹＹ－Ｂ０３３－２を得た。
【０４５３】
キラル分割条件：半分取カラム ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ@ ＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（２０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：１２ｍＬ／ｍｉｎ、移動相６０

％ｎ－ヘキサン＋４０％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ；合計時間６０分間；ピーク１、ピーク出現時間１５．２分間；ピーク２、ピーク出現時間２０．５分間。

【０４５４】

ＳＹＹ－Ｂ０３３－１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．６６（ｍ，１Ｈ），８．５５（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．１４（ｍ，３Ｈ），７．０６－６．９４（ｍ，３Ｈ），６．０２（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．６５（ｍ，２Ｈ），４．４０－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．１７－２．８８（ｍ，３Ｈ），２．７５－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．４４（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９２（ｍ，３Ｈ），１．３３（ｍ，１Ｈ），０．６５－０．２３（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２０．２。

【０４５５】

ＳＹＹ－Ｂ０３３－２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．６６（ｍ，１Ｈ），８．５４（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．１４（ｍ，３Ｈ），７．０６－６．８９（ｍ，３Ｈ），６．０１（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．６６（ｍ，２Ｈ），４．４０－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．１７－２．８８（ｍ，３Ｈ），２．７４－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．４４（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９２（ｍ，３Ｈ），１．３３（ｍ，１Ｈ），０．６５－０．２３（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２０．２。

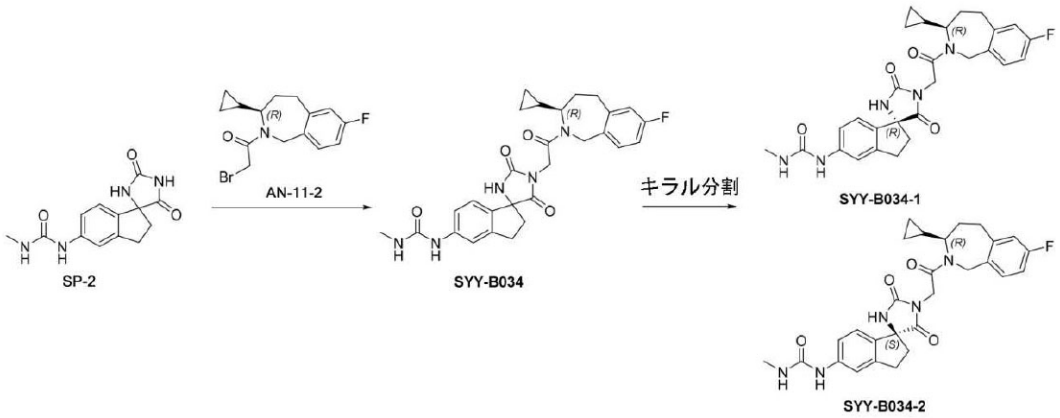
【０４５６】

実施例７４

ＳＹＹ－Ｂ０３４－１及びＳＹＹ－Ｂ０３４－２の合成：

【０４５７】

【化８９】



【０４５８】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０３４を製造した。

【０４５９】

ＳＹＹ－Ｂ０３４をキラル分割して、キラル生成物ＳＹＹ－Ｂ０３４－１及びＳＹＹ－Ｂ０３４－２を得た。

【０４６０】

キラル分割条件：半分取カラム ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ＠ＯＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ、移動相７０％ｎ－ヘキサン＋３０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；合計時間６０分間；ピーク１、ピーク出現時間４１．６分間；ピーク２、ピーク出現時間５１．４分間。

【０４６１】

ＳＹＹ－Ｂ０３４－１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．６６（ｍ，１Ｈ），８．５４（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．１４（ｍ，３Ｈ），７．０６－６．８９（ｍ，３Ｈ），６．０１（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．６６（ｍ，２Ｈ），４．４０－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．１７－２．８８（ｍ，３Ｈ），２．７５－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．４４（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９２（ｍ，３Ｈ），１．３３（ｍ，１Ｈ），０．６５－０．２３（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２０．３。

【０４６２】

ＳＹＹ－Ｂ０３４－２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．６６（ｍ，１Ｈ），８．５４（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．１４（ｍ，３Ｈ），７．０６－６．８９（ｍ，３Ｈ），６．０１（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．６６（ｍ，２Ｈ），４．４０－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．１７－２．８８（ｍ，３Ｈ），２．７５－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．４４（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９２（ｍ，３Ｈ），１．３３（ｍ，１Ｈ），０．６５－０．２３（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２０．２。

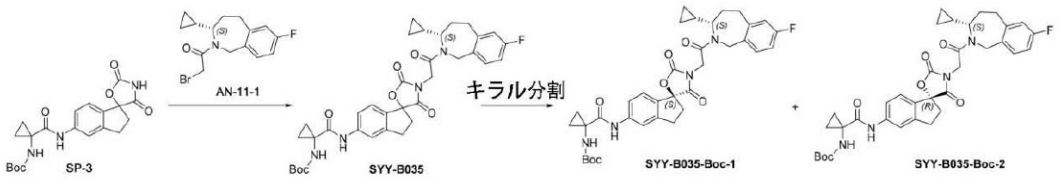
【０４６３】

実施例７５

ＳＹＹ－Ｂ０３５－Ｂｏｃ－１及びＳＹＹ－Ｂ０３５－Ｂｏｃ－２の合成：

【０４６４】

【化９０】



【０４６５】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－３を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０３５を製造した。

【０４６６】

ＳＹＹ－Ｂ０３５をキラル分割して、キラル生成物ＳＹＹ－Ｂ０３５－Ｂｏｃ－１及びＳＹＹ－Ｂ０３５－Ｂｏｃ－２を得た。

【０４６７】

キラル分割条件：半分取カラム ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ＠ＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ、移動相７０％ｎ－ヘキサン＋３０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；合計時間６５分間；ピーク１、ピーク出現時間４３．７分間；ピーク２、ピーク出現時間５５．２分間。

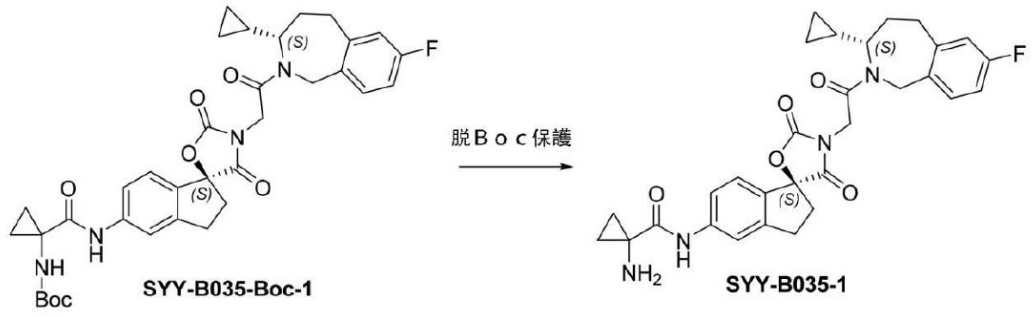
【０４６８】

実施例７６

ＳＹＹ－Ｂ０３５－１の合成：

【０４６９】

【化９１】



【０４７０】

ＳＹＹ－Ｂ０３５－Ｂｏｃ－１を、ＴＦＡ（５ｍＬ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に溶解し、室温で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した後、回転蒸発してトリフルオロ酢酸塩として生成物ＳＹＹ－Ｂ０３５－１を得た；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ７．６８（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．２８（ｍ，３Ｈ），６．９８－６．８３（ｍ，２Ｈ），４．８９（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．４７（ｍ，２Ｈ），４．０９－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．０４（ｍ，３Ｈ），２．８８－２．５０（ｍ，３Ｈ），２．１３（ｍ，２Ｈ），１．７６（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｍ，１Ｈ），０．６９－０．４２（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^{+}$＝５４７．３。

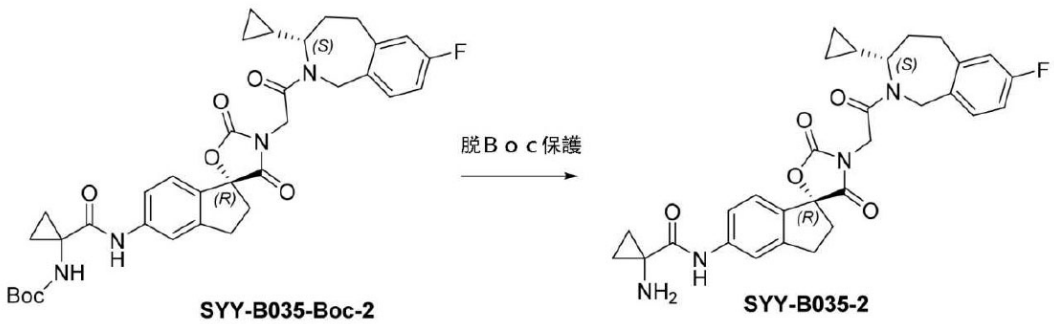
【０４７１】

実施例７７

ＳＹＹ－Ｂ０３５－２の合成

【０４７２】

【化９２】



【０４７３】

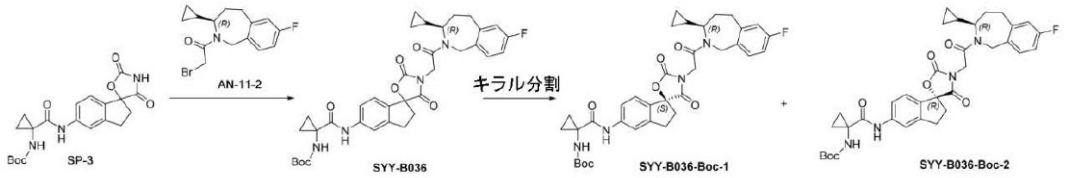
ＳＹＹ－Ｂ０３５－Ｂｏｃ－２を、ＴＦＡ（５ｍＬ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に溶解し、室温で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した後、回転蒸発してトリフルオロ酢酸塩として生成物ＳＹＹ－Ｂ０３５－２を得た；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ７．６８（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．２８（ｍ，３Ｈ），６．９８－６．８３（ｍ，２Ｈ），４．９２（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．４０（ｍ，２Ｈ），４．０９－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．０４（ｍ，３Ｈ），２．８８－２．５０（ｍ，３Ｈ），２．１３（ｍ，２Ｈ），１．７６（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｍ，１Ｈ），０．６９－０．４１（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^{+}$＝５４７．３。

【０４７４】

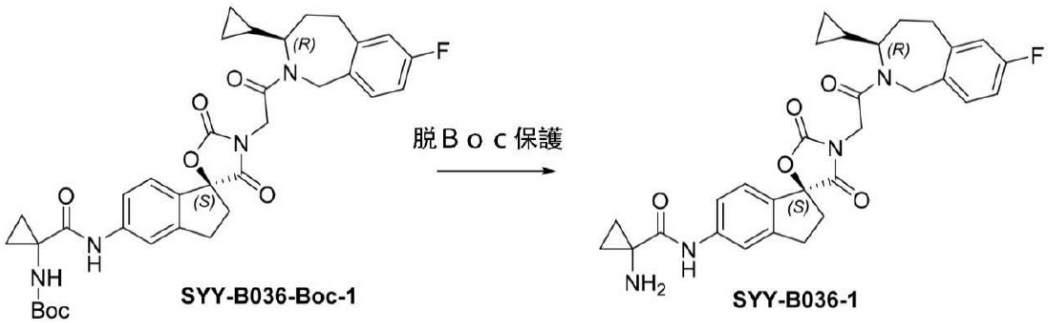
実施例７８

ＳＹＹ－Ｂ０３６－Ｂｏｃ－１及びＳＹＹ－Ｂ０３６－Ｂｏｃ－２の合成：

【０４７５】
【化９３】

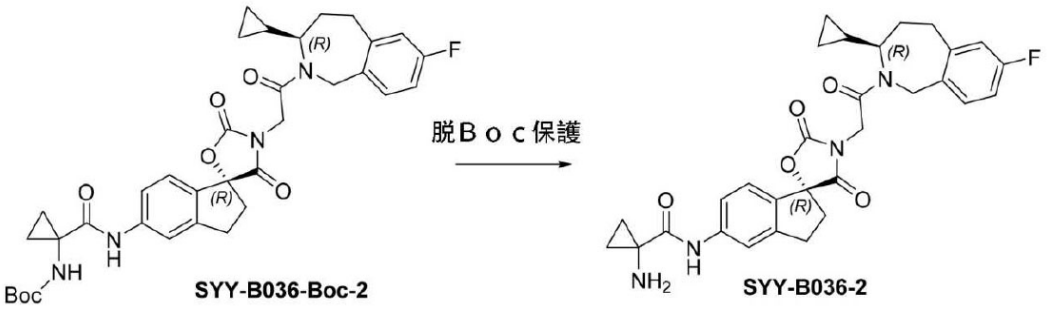


【０４７６】
ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－３を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０３６を製造した。
【０４７７】
ＳＹＹ－Ｂ０３６をキラル分割して、キラル生成物ＳＹＹ－Ｂ０３６－Ｂｏｃ－１及びＳＹＹ－Ｂ０３６－Ｂｏｃ－２を得た。
【０４７８】
キラル分割条件：半分取カラム　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ@ＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：４０ｍＬ／ｍｉｎ、移動相６５％ｎ－ヘキサン＋３５％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；合計時間３５分間；ピーク１、ピーク出現時間２１．３分間；ピーク２、ピーク出現時間２８．７分間。
【０４７９】
実施例７９
ＳＹＹ－Ｂ０３６－１の合成：
【０４８０】
【化９４】



【０４８１】
ＳＹＹ－Ｂ０３６－Ｂｏｃ－１を、ＴＦＡ（５ｍＬ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に溶解し、室温で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した後、回転蒸発してトリフルオロ酢酸塩として生成物ＳＹＹ－Ｂ０３６－１を得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ７．６８（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．２８（ｍ，３Ｈ），６．９８－６．８３（ｍ，２Ｈ），４．９２（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．４７（ｍ，２Ｈ），４．０９－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．０４（ｍ，３Ｈ），２．８８－２．５０（ｍ，３Ｈ），２．１３（ｍ，２Ｈ），１．７６（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｍ，１Ｈ），０．６９－０．４１（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^{+}$＝５４７．３。
【０４８２】
実施例８０
ＳＹＹ－Ｂ０３６－２の合成：
【０４８３】

【化９５】



【０４８４】

ＳＹＹ－Ｂ０３６－Ｂｏｃ－２を、ＴＦＡ（５ｍＬ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に溶解し、室温で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した後、回転蒸発してトリフルオロ酢酸塩として生成物ＳＹＹ－Ｂ０３６－２を得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ７．６８（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．２８（ｍ，３Ｈ），６．９８－６．８３（ｍ，２Ｈ），４．９２（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．４７（ｍ，２Ｈ），４．０６－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．０４（ｍ，３Ｈ），２．８７－２．５０（ｍ，３Ｈ），２．１３（ｍ，２Ｈ），１．７６（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｍ，１Ｈ），０．６９－０．４１（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５４７．３。

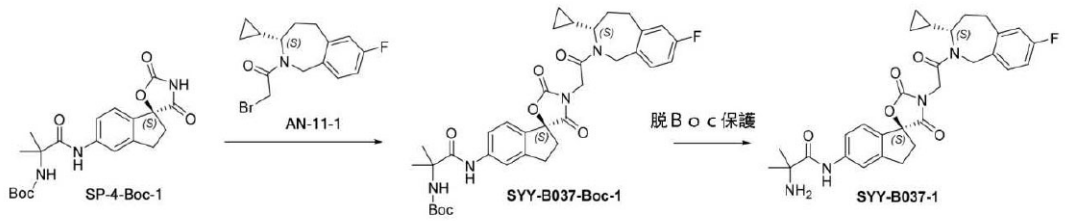
【０４８５】

実施例８１

ＳＹＹ－Ｂ０３７－１の合成：

【０４８６】

【化９６】



【０４８７】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－４－Ｂｏｃ－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０３７－Ｂｏｃ－１を製造した。

【０４８８】

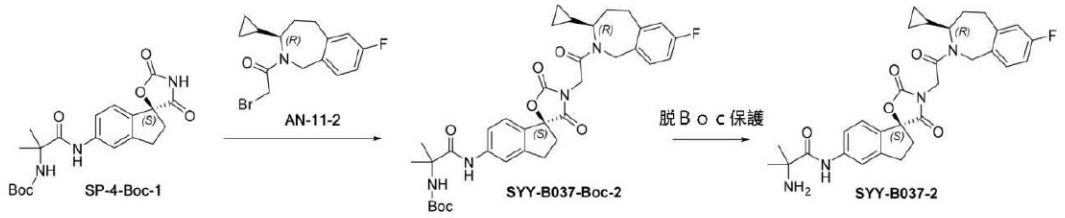
ＳＹＹ－Ｂ０３７－Ｂｏｃ－１を、ＴＦＡ（５ｍＬ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に溶解し、室温で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した後、回転蒸発してトリフルオロ酢酸塩として生成物ＳＹＹ－Ｂ０３７－１を得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ７．７３（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．２７（ｍ，３Ｈ），６．９８－６．８１（ｍ，２Ｈ），４．９２（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．４０（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．０５（ｍ，３Ｈ），２．８７－２．５０（ｍ，３Ｈ），２．１３（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｓ，６Ｈ），１．３１（ｍ，１Ｈ），０．６８－０．４１（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５４９．３。［α］$_{D}^{20}$－４３．５°（ｃ　０．９１，ＭｅＯＨ）。

【０４８９】

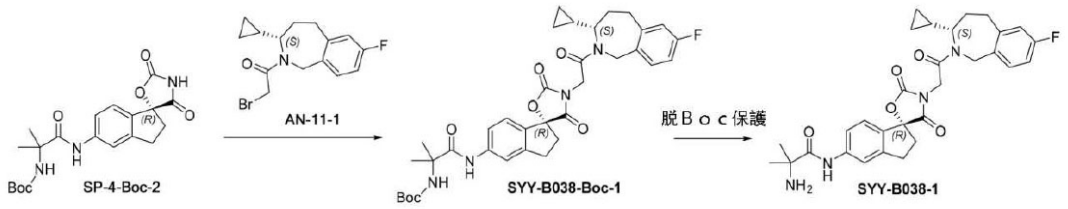
実施例８２

ＳＹＹ－Ｂ０３７－２の合成：

【０４９０】
【化９７】



【０４９１】
ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－４－Ｂｏｃ－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０３７－Ｂｏｃ－２を製造した。
【０４９２】
ＳＹＹ－Ｂ０３７－Ｂｏｃ－２を、ＴＦＡ（５ｍＬ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に溶解し、室温で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した後、回転蒸発してトリフルオロ酢酸塩として生成物ＳＹＹ－Ｂ０３７－２を得た；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ７．７３（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．２７（ｍ，３Ｈ），６．９８－６．８１（ｍ，２Ｈ），４．９３（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．４６（ｍ，２Ｈ），４．０８－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．０５（ｍ，３Ｈ），２．８７－２．５０（ｍ，３Ｈ），２．１３（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｓ，６Ｈ），１．３０（ｍ，１Ｈ），０．６８－０．４２（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^{+}$＝５４９．３。$[\alpha]_D^{20}$ －３２．６°（ｃ ０．７９，ＭｅＯＨ）。
【０４９３】
実施例８３
ＳＹＹ－Ｂ０３８－１の合成：
【０４９４】
【化９８】



【０４９５】
ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－４－Ｂｏｃ－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０３８－Ｂｏｃ－１を製造した。
【０４９６】
ＳＹＹ－Ｂ０３８－Ｂｏｃ－１を、ＴＦＡ（５ｍＬ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に溶解し、室温で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した後、回転蒸発してトリフルオロ酢酸塩として生成物ＳＹＹ－Ｂ０３８－１を得た；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ７．７３（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．２７（ｍ，３Ｈ），６．９８－６．８１（ｍ，２Ｈ），４．９７－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．４７（ｍ，２Ｈ），４．０９－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．０５（ｍ，３Ｈ），２．８７－２．５０（ｍ，３Ｈ），２．１３（ｍ，２Ｈ），１．７０（ｓ，６Ｈ），１．３１（ｍ，１Ｈ），０．６８－０．４１（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^{+}$＝５４９．３。$[\alpha]_D$

^{20}＋２８．２°（ｃ　０．５４，ＭｅＯＨ）。

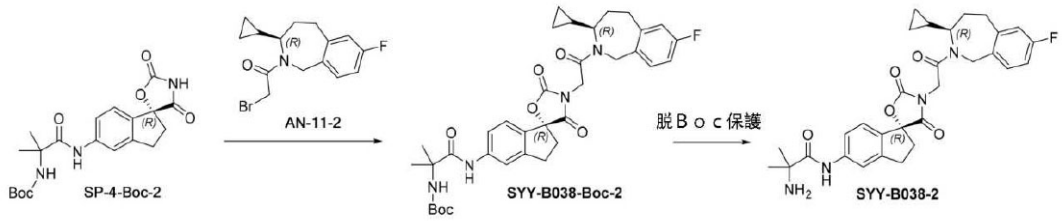
【０４９７】

実施例８４

ＳＹＹ－Ｂ０３８－２の合成：

【０４９８】

【化９９】



【０４９９】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－４－Ｂｏｃ－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０３８－Ｂｏｃ－２を製造した。

【０５００】

ＳＹＹ－Ｂ０３８－Ｂｏｃ－２を、ＴＦＡ（５ｍＬ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に溶解し、室温で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した後、回転蒸発してトリフルオロ酢酸塩として生成物ＳＹＹ－Ｂ０３８－２を得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ７．７３（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．２７（ｍ，３Ｈ），６．９８－６．８１（ｍ，２Ｈ），４．９２（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．４０（ｍ，２Ｈ），４．０６－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．０５（ｍ，３Ｈ），２．８７－２．５０（ｍ，３Ｈ），２．１３（ｍ，２Ｈ），１．７１（ｓ，６Ｈ），１．３１（ｍ，１Ｈ），０．６８－０．４１（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^+$＝５４９．３。$[\alpha]_D^{20}$＋３５．３°（ｃ　０．６１，ＭｅＯＨ）。

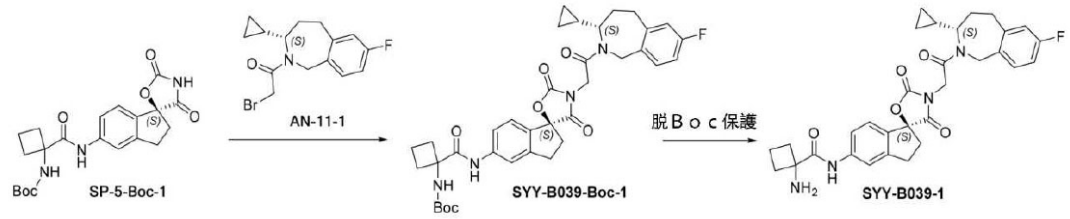
【０５０１】

実施例８５

ＳＹＹ－Ｂ０３９－１の合成：

【０５０２】

【化１００】



【０５０３】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－５－Ｂｏｃ－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０３９－Ｂｏｃ－１を製造した。

【０５０４】

ＳＹＹ－Ｂ０３９－Ｂｏｃ－１を、ＴＦＡ（５ｍＬ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に溶解し、室温で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した後、回転蒸発してトリフルオロ酢酸塩として生成物ＳＹＹ－Ｂ０３９－１を得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ７．７５（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．２７（ｍ，３Ｈ），６．９８－６．

８１（ｍ，２Ｈ），４．９２（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．０６－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．０７（ｍ，３Ｈ），２．９４－２．７１（ｍ，４Ｈ），２．６１－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．３４（ｍ，３Ｈ），２．３１－２．１１（ｍ，３Ｈ），１．３１（ｍ，１Ｈ），０．６８－０．４１（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５６１．３。

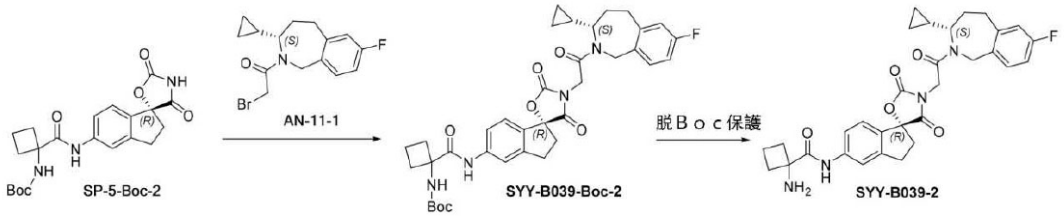
【０５０５】

実施例８６

ＳＹＹ－Ｂ０３９－２の合成：

【０５０６】

【化１０１】



【０５０７】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－５－Ｂｏｃ－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０３９－Ｂｏｃ－２を製造した。

【０５０８】

ＳＹＹ－Ｂ０３９－Ｂｏｃ－２を、ＴＦＡ（５ｍＬ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に溶解し、室温で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した後、回転蒸発してトリフルオロ酢酸塩として生成物ＳＹＹ－Ｂ０３９－２を得た；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ７．７６（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．２７（ｍ，３Ｈ），６．９８－６．８１（ｍ，２Ｈ），４．９３（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．４７（ｍ，２Ｈ），４．０９－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．０７（ｍ，３Ｈ），２．９４－２．７１（ｍ，４Ｈ），２．６１－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．３４（ｍ，３Ｈ），２．３１－２．１１（ｍ，３Ｈ），１．３１（ｍ，１Ｈ），０．６８－０．４１（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５６１．３。

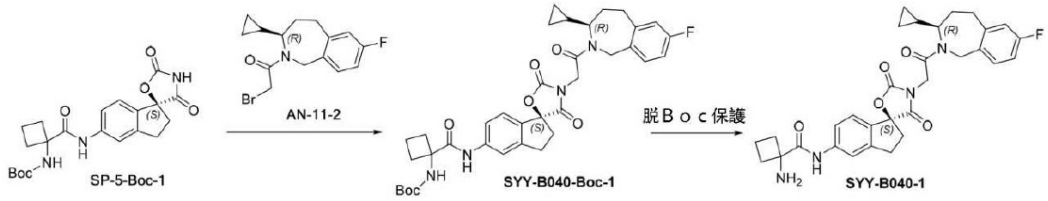
【０５０９】

実施例８７

ＳＹＹ－Ｂ０４０－１の合成：

【０５１０】

【化１０２】



【０５１１】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－５－Ｂｏｃ－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０４０－Ｂｏｃ－１を製造した。

【０５１２】

ＳＹＹ－Ｂ０４０－Ｂｏｃ－１を、ＴＦＡ（５ｍＬ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に溶解し、室温で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した後、回転蒸発してトリフル

オロ酢酸塩として生成物ＳＹＹ－Ｂ０４０－１を得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ７．７４（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．２７（ｍ，３Ｈ），６．９８－６．８１（ｍ，２Ｈ），４．９２（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．０９－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．０７（ｍ，３Ｈ），２．９４－２．７１（ｍ，４Ｈ），２．６１－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．３４（ｍ，３Ｈ），２．３１－２．１１（ｍ，３Ｈ），１．３１（ｍ，１Ｈ），０．６８－０．４１（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５６１．３。

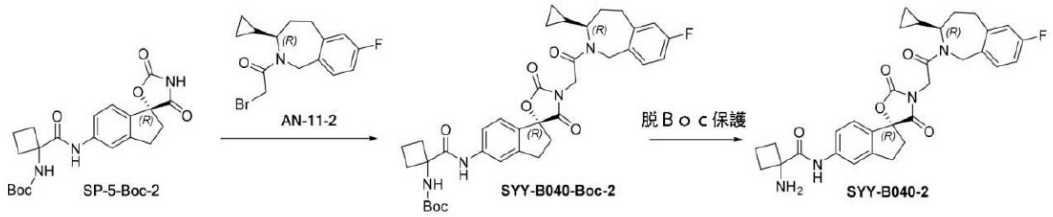
【０５１３】

実施例８８

ＳＹＹ－Ｂ０４０－２の合成：

【０５１４】

【化１０３】



【０５１５】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－５－Ｂｏｃ－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０４０－Ｂｏｃ－２を製造した。

【０５１６】

ＳＹＹ－Ｂ０４０－Ｂｏｃ－２を、ＴＦＡ（５ｍＬ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に溶解し、室温で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した後、回転蒸発してトリフルオロ酢酸塩として生成物ＳＹＹ－Ｂ０４０－２を得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ７．７５（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．２７（ｍ，３Ｈ），６．９８－６．８１（ｍ，２Ｈ），４．９２（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．０９－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．０７（ｍ，３Ｈ），２．９４－２．７１（ｍ，４Ｈ），２．６１－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．３４（ｍ，３Ｈ），２．３１－２．１１（ｍ，３Ｈ），１．３１（ｍ，１Ｈ），０．６８－０．４１（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５６１．３。

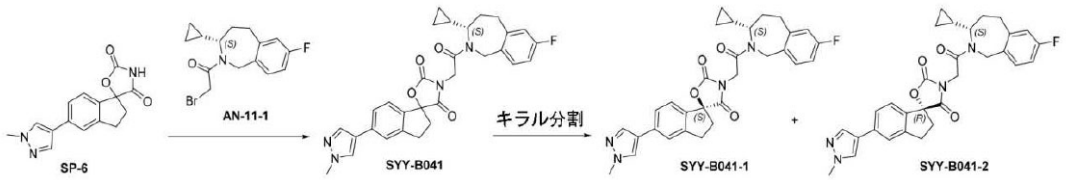
【０５１７】

実施例８９

ＳＹＹ－Ｂ０４１－１及びＳＹＹ－Ｂ０４１－２の合成：

【０５１８】

【化１０４】



【０５１９】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－６を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０４１を製造した。

【０５２０】

ＳＹＹ－Ｂ０４１をキラル分割して、キラル生成物ＳＹＹ－Ｂ０４１－１及びＳＹＹ－Ｂ０４１－２。

【０５２１】

キラル分割条件：半分取カラム　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ@ＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ、移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ；合計時間６０分間；ピーク１、ピーク出現時間３７．０分間；ピーク２、ピーク出現時間４１．７分間。

【０５２２】

ＳＹＹ－Ｂ０４１－１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．１７（ｍ，１Ｈ），７．８９（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．０８－６．８９（ｍ，２Ｈ），４．９４－４．２９（ｍ，４Ｈ），３．８７－３．４５（ｍ，４Ｈ），３．１８－２．９８（ｍ，３Ｈ），２．７６－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｍ，１Ｈ），０．５５－０．２３（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２９．３。［α］$_{D}^{20}$－６０．１°（ｃ　０．９６，ＭｅＯＨ）。

【０５２３】

ＳＹＹ－Ｂ０４１－２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．１７（ｍ，１Ｈ），７．８９（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．０８－６．８９（ｍ，２Ｈ），４．９１－４．３２（ｍ，４Ｈ），３．８７－３．４５（ｍ，４Ｈ），３．１８－２．９８（ｍ，３Ｈ），２．７６－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｍ，１Ｈ），０．５５－０．２３（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２９．３。［α］$_{D}^{20}$＋４５．９　（ｃ　０．８１，ＭｅＯＨ）。

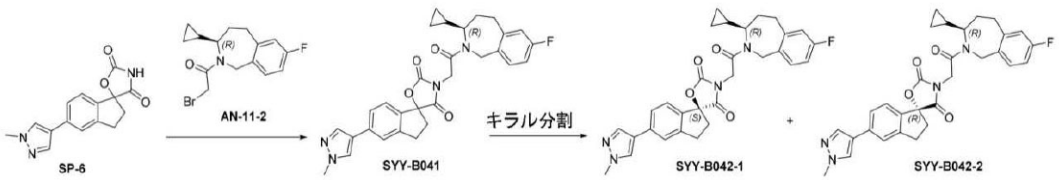
【０５２４】

実施例９０

ＳＹＹ－Ｂ０４２－１及びＳＹＹ－Ｂ０４２－２の合成：

【０５２５】

【化１０５】



【０５２６】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－６を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０４２を製造した。

【０５２７】

ＳＹＹ－Ｂ０４２をキラル分割して、キラル生成物ＳＹＹ－Ｂ０４２－１及びＳＹＹ－Ｂ０４２－２を得た。

【０５２８】

キラル分割条件：半分取カラム　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ@ＡＳ－Ｈ、フィラー粒子径（１０μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３５ｍＬ／ｍｉｎ、移動相７０％ｎ－ヘキサン＋３０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；合計時間６５分間；ピーク１、ピーク出現時間５２．４分間；ピーク２、ピーク出現時間５８．２分間。

【０５２９】

ＳＹＹ－Ｂ０４２－１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．１８（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．５９－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．

２７（ｍ，２Ｈ），７．０９－６．９０（ｍ，２Ｈ），４．９６－４．３１（ｍ，４Ｈ），３．８７－３．４５（ｍ，４Ｈ），３．１８－２．９８（ｍ，３Ｈ），２．７６－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｍ，２Ｈ），０．８６（ｍ，１Ｈ），０．５５－０．２３（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２９．２。

【０５３０】

ＳＹＹ－Ｂ０４２－２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．１７（ｍ，１Ｈ），７．８９（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．０８－６．８９（ｍ，２Ｈ），４．９１－４．３３（ｍ，４Ｈ），３．８７－３．４５（ｍ，４Ｈ），３．１８－２．９８（ｍ，３Ｈ），２．７６－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｍ，２Ｈ），０．８６（ｍ，１Ｈ），０．５５－０．２３（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２９．２。

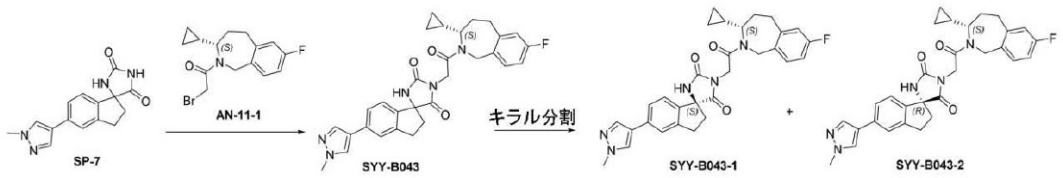
【０５３１】

実施例９１

ＳＹＹ－Ｂ０４３－１及びＳＹＹ－Ｂ０４３－２の合成：

【０５３２】

【化１０６】



【０５３３】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－７を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０４３を製造した：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．７０（ｍ，１Ｈ），８．１０（ｍ，１Ｈ），７．８３（ｍ，１Ｈ），７．４７－６．９２（ｍ，６Ｈ），４．７３－４．１４（ｍ，３Ｈ），３．８７－３．４５（ｍ，５Ｈ），２．９８（ｍ，３Ｈ），２．６８（ｍ，２Ｈ），２．１５－１．９０（ｍ，３Ｈ），１．３５（ｍ，１Ｈ），０．５５－０．２７（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２８．２。

【０５３４】

ＳＹＹ－Ｂ０４３をキラル分割して、キラル生成物ＳＹＹ－Ｂ０４３－１及びＳＹＹ－Ｂ０４３－２を得た。

【０５３５】

キラル分割条件：分析カラム ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ@ ＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（４．６ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：１ｍＬ／ｍｉｎ、移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ；合計時間２０分間、ピーク１、ピーク出現時間：１０．４５分間；ピーク２、ピーク出現時間：１２．０８分間。

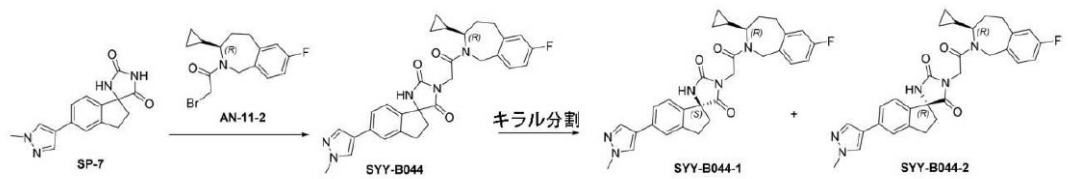
【０５３６】

実施例９２

ＳＹＹ－Ｂ０４４－１及びＳＹＹ－Ｂ０４４－２の合成：

【０５３７】

【化１０７】



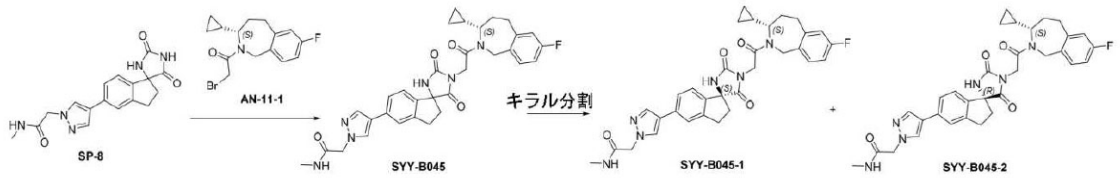
【０５３８】
ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－７を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０４４を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７２（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｍ，１Ｈ），７．８５（ｍ，１Ｈ），７．４９－６．９０（ｍ，６Ｈ），４．８５－４．１５（ｍ，３Ｈ），３．８７－３．４５（ｍ，５Ｈ），３．１８－２．９８（ｍ，３Ｈ），２．７６－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．２１－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．３４（ｍ，１Ｈ），０．５５－０．２３（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２８．２。

【０５３９】
ＳＹＹ－Ｂ０４４をキラル分割して、キラル生成物ＳＹＹ－Ｂ０４４－１及びＳＹＹ－Ｂ０４４－２を得た。

【０５４０】
キラル分割条件：半分取カラム　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ@ＡＳ－Ｈ、フィラー粒子径（１０μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ、移動相７０％ｎ－ヘキサン＋３０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；合計時間６５分間；ピーク１、ピーク出現時間１２．１分間；ピーク２、ピーク出現時間３０．６分間。

【０５４１】
実施例９３
ＳＹＹ－Ｂ０４５の合成：

【０５４２】
【化１０８】



【０５４３】
ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－８を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０４５を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７２（ｍ，１Ｈ），８．１４－７．８９（ｍ，３Ｈ），７．５２－７．０１（ｍ，６Ｈ），４．７６－４．７０（ｍ，５Ｈ），４．３９－３．４５（ｍ，３Ｈ），３．１２－２．９８（ｍ，３Ｈ），２．７３－２．５３（ｍ，４Ｈ），２．２１－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．４２（ｍ，１Ｈ），０．５５－０．２５（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８５．３。

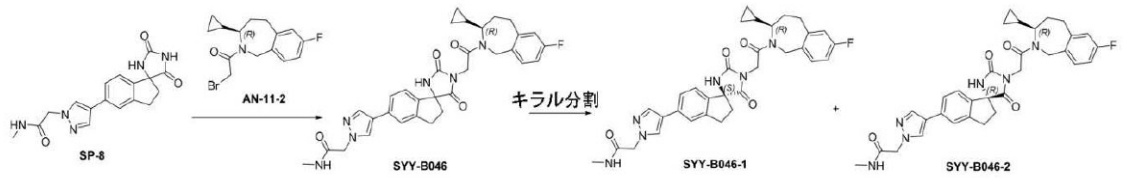
【０５４４】
ＳＹＹ－Ｂ０４５をキラル分割して、キラル生成物ＳＹＹ－Ｂ０４５－１及びＳＹＹ－Ｂ０４５－２を得た。

【０５４５】
キラル分割条件：分析カラム子ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ@　ＯＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ），内径（４．６ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：１．０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン　＋４０％エタノール均一勾配、波長２１０ｎｍ；　合計時間３０分間、ピーク１、ピーク出現時間：１０．２３分間；ピーク２、ピーク出現時間：１６．０８分間。

【０５４６】
実施例９４
ＳＹＹ－Ｂ０４６－１及びＳＹＹ－Ｂ０４６－２の合成：

【０５４７】

【化１０９】



【０５４８】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－８を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０４６を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７３（ｍ，１Ｈ），８．１４－７．９０（ｍ，３Ｈ），７．５２－６．９８（ｍ，６Ｈ），４．８５－４．６８（ｍ，５Ｈ），４．４１－３．４５（ｍ，３Ｈ），３．１２－２．９８（ｍ，３Ｈ），２．７３－２．５３（ｍ，４Ｈ），２．２１－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．４７（ｍ，１Ｈ），０．５５－０．２５（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８５．３。

【０５４９】

ＳＹＹ－Ｂ０４６をキラル分割して、キラル生成物ＳＹＹ－Ｂ０４６－１及びＳＹＹ－Ｂ０４６－２を得た。

【０５５０】

キラル分割条件：分析カラム　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ＠　ＡＳ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（４．６ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：１ｍＬ／ｍｉｎ、移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２１０ｎｍ；合計時間３０分間、ピーク１、ピーク出現時間：６．４４分間；ピーク２、ピーク出現時間：１１．３３分間。

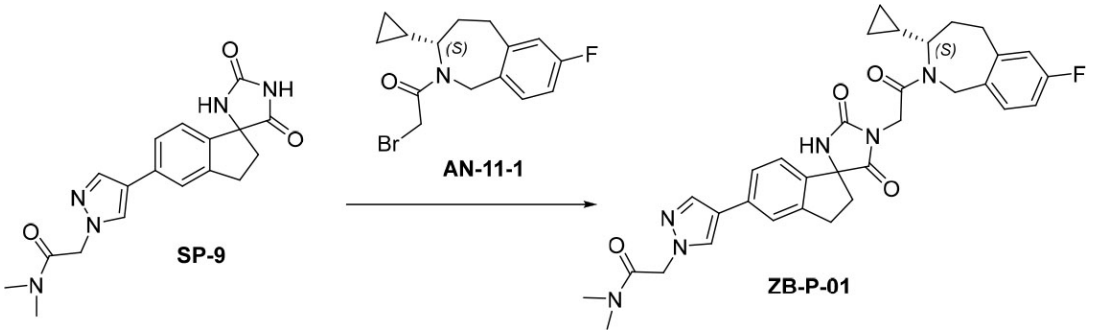
【０５５１】

実施例９５

ＺＢ－Ｐ－０１の合成：

【０５５２】

【化１１０】



【０５５３】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－９を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－０１を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５９９．２。

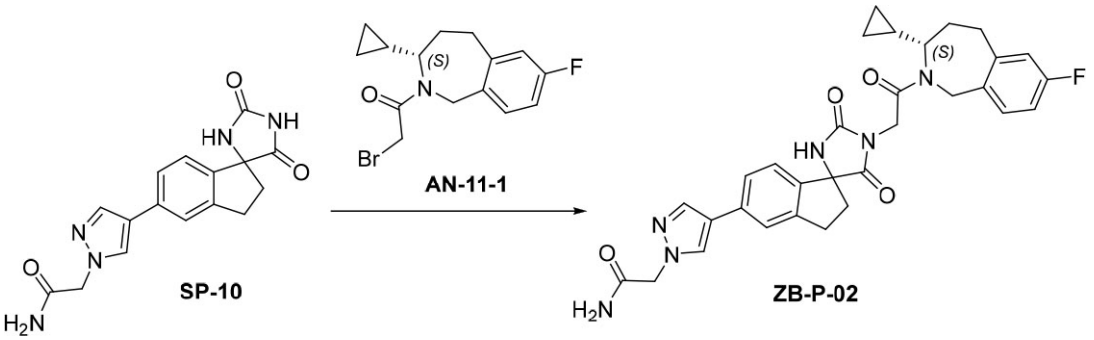
【０５５４】

実施例９６

ＺＢ－Ｐ－０２の合成：

【０５５５】

【化１１１】



【０５５６】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１０を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－０２を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５７１．２。

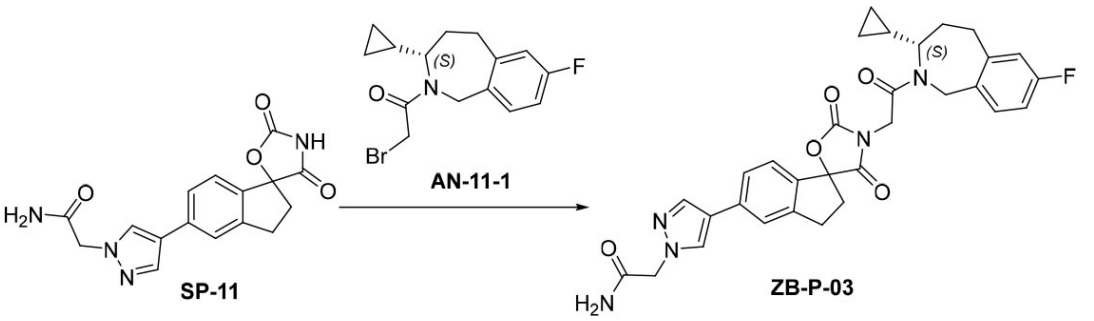
【０５５７】

実施例９７

ＺＢ－Ｐ－０３の合成：

【０５５８】

【化１１２】



【０５５９】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－０３を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５７２．２。

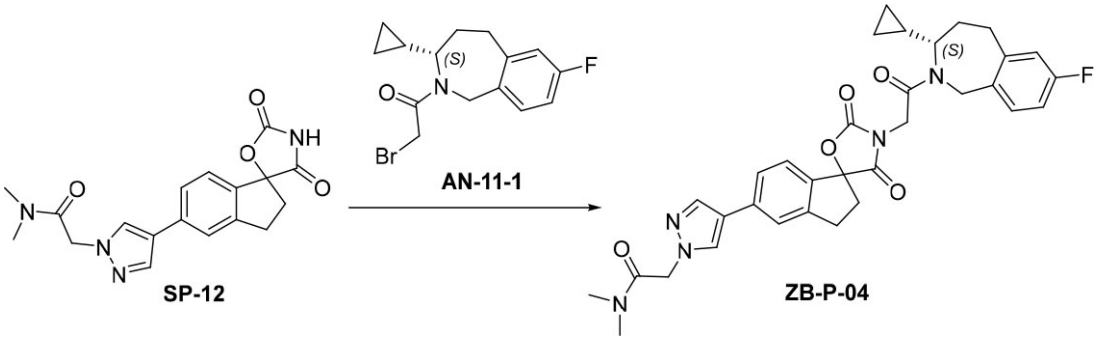
【０５６０】

実施例９８

ＺＢ－Ｐ－０４の合成：

【０５６１】

【化１１３】



【０５６２】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド

断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－０４を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６００．２。

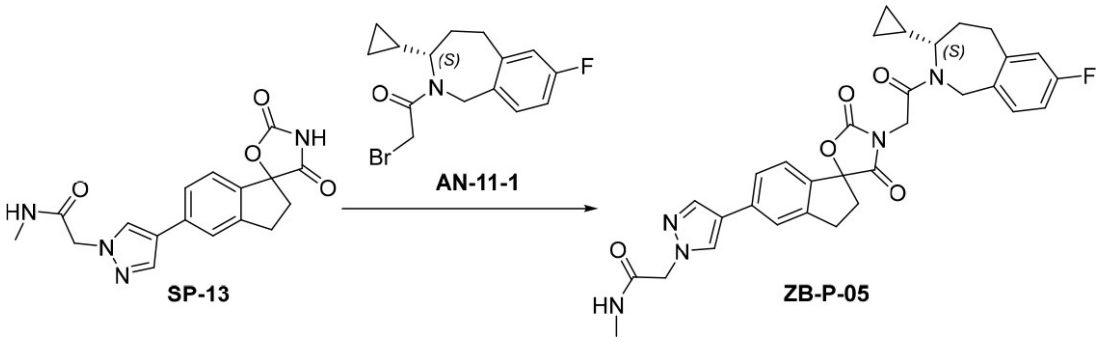
【０５６３】

実施例９９

ＺＢ－Ｐ－０５の合成：

【０５６４】

【化１１４】



【０５６５】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１３を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－０５を製造した：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．２０（ｍ，１Ｈ），８．０４（ｍ，１Ｈ），７．９４（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．１０－６．９１（ｍ，２Ｈ），４．９６－３．４７（ｍ，７Ｈ），３．２０－２．９８（ｍ，３Ｈ），２．７９－２．５１（ｍ，６Ｈ），２．０７－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．２３（ｍ，１Ｈ），０．５９－０．２７（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８６．２。

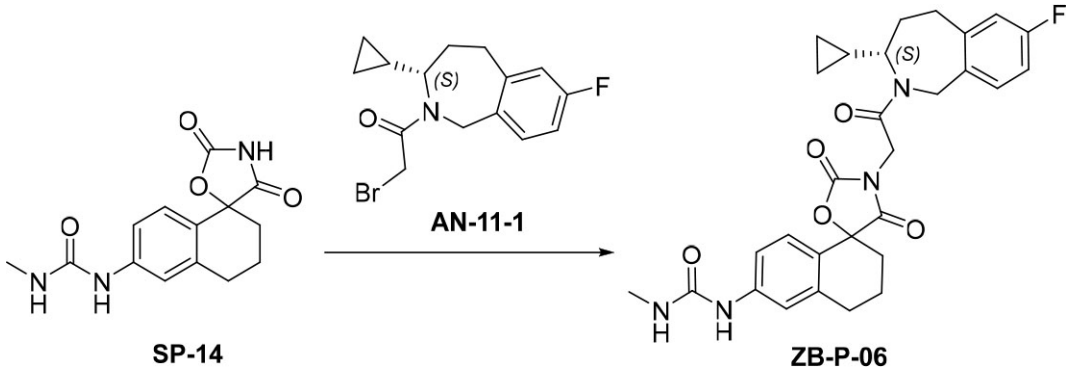
【０５６６】

実施例１００

ＺＢ－Ｐ－０６の合成：

【０５６７】

【化１１５】



【０５６８】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１４を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－０６を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３５．２。

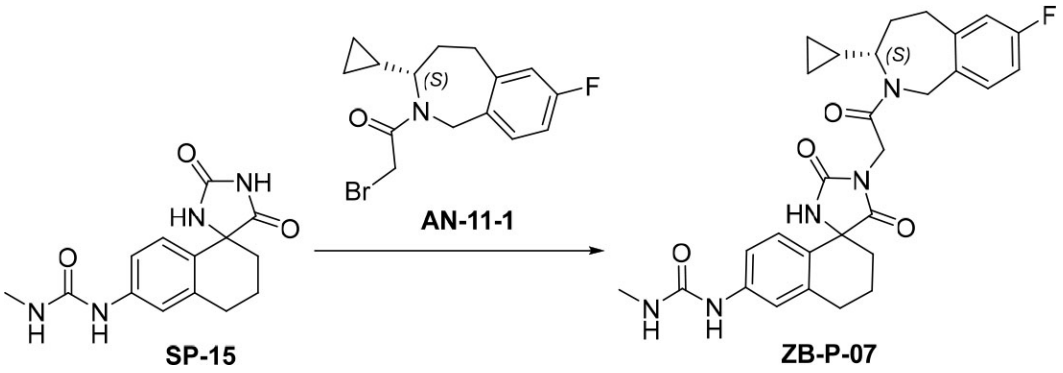
【０５６９】

実施例１０１

ＺＢ－Ｐ－０７の合成：

【０５７０】

【化１１６】



【０５７１】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１５を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－０７を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５３４．２。

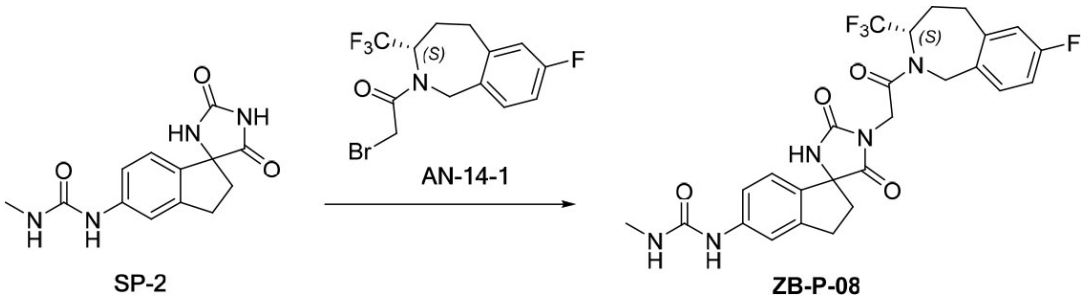
【０５７２】

実施例１０２

ＺＢ－Ｐ－０８の合成：

【０５７３】

【化１１７】



【０５７４】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１４－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－０８を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５４８．２。

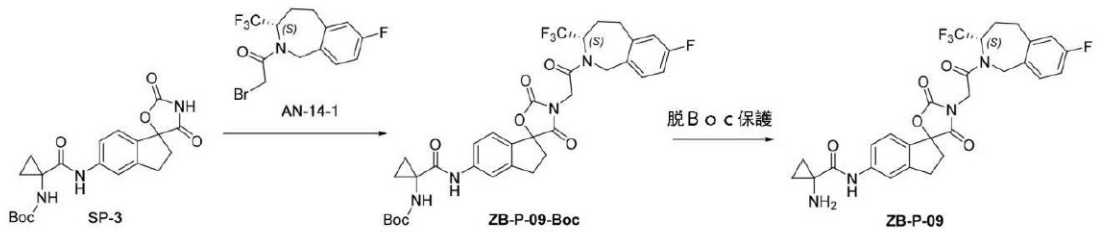
【０５７５】

実施例１０３

ＺＢ－Ｐ－０９の合成：

【０５７６】

【化１１８】



【０５７７】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－３を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１４－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－０９－Ｂｏｃを製造した。ＺＢ－Ｐ－０９－Ｂｏｃを、ジクロロメタン（３ｍＬ）に

溶解し、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加し、室温で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示し、反応液を回転蒸発して生成物ＺＢ－Ｐ－０９を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５７５．２。

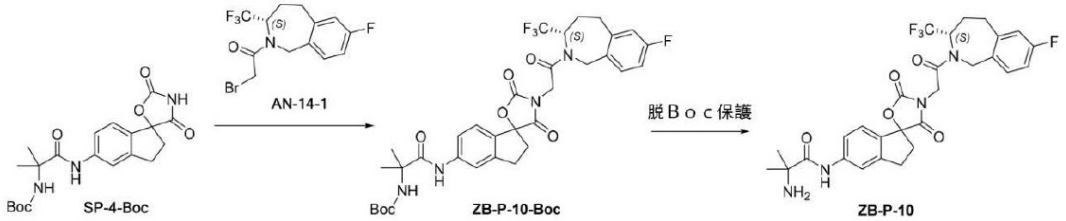
【０５７８】

実施例１０４

ＺＢ－Ｐ－１０の合成：

【０５７９】

【化１１９】



【０５８０】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－４－Ｂｏｃを使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１４－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－１０－Ｂｏｃを製造した。ＺＢ－Ｐ－１０－Ｂｏｃを、ジクロロメタン（３ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加し、室温で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示し、反応液を回転蒸発して生成物ＺＢ－Ｐ－１０を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５７７．２。

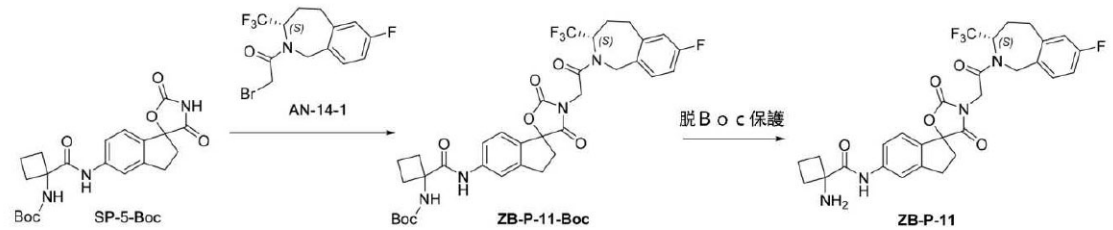
【０５８１】

実施例１０５

ＺＢ－Ｐ－１１の合成：

【０５８２】

【化１２０】



【０５８３】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－５－Ｂｏｃを使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１４－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－１１－Ｂｏｃを製造した。ＺＢ－Ｐ－１１－Ｂｏｃを、ジクロロメタン（３ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加し、室温で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示し、反応液を回転蒸発して生成物ＺＢ－Ｐ－１１を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８９．２。

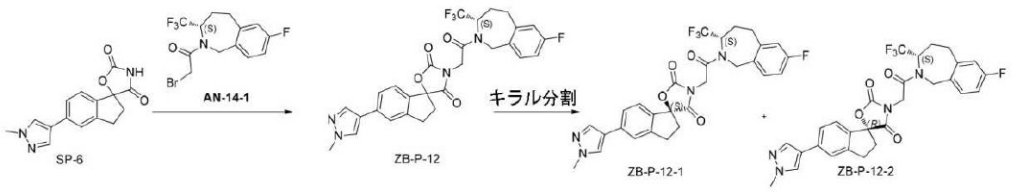
【０５８４】

実施例１０６

ＺＢ－Ｐ－１２の合成：

【０５８５】

【化１２１】



【０５８６】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－６を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１４－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－１２を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．１９（ｍ，１Ｈ），７．９１（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．１１－６．９８（ｍ，２Ｈ），５．２３－４．３１（ｍ，５Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．１５－３．０６（ｍ，３Ｈ），２．７５－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．２８（ｍ，３Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５５７．２。

【０５８７】

ＺＢ－Ｐ－１２をキラル分割して、キラル生成物ＺＢ－Ｐ－１２－１及びＺＢ－Ｐ－１２－２。

【０５８８】

キラル分割条件：分析カラム、ＮａｎｏＭｉｃｒｏ　ＯＤ－５Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（４．６ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：１ｍＬ／ｍｉｎ、移動相７０％ｎ－ヘキサン＋３０％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ；合計時間６０分間、ピーク１、ピーク出現時間：２９．１２分間；ピーク２、ピーク出現時間：３３．９７分間。

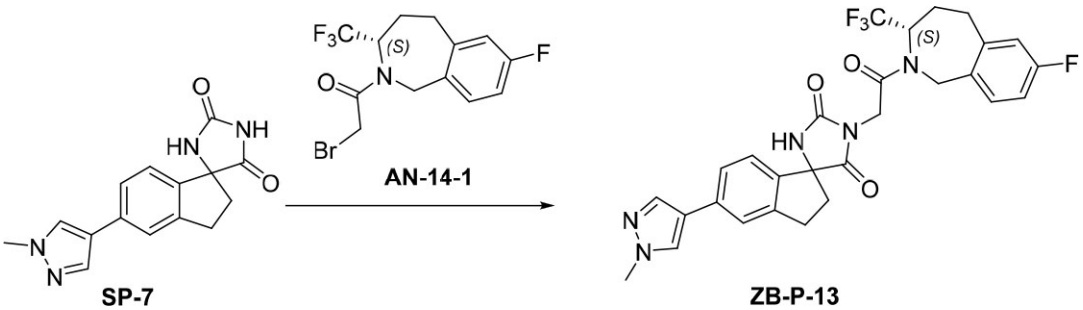
【０５８９】

実施例１０７

ＺＢ－Ｐ－１３の合成：

【０５９０】

【化１２２】



【０５９１】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－７を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１４－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－１３を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５５６．２。

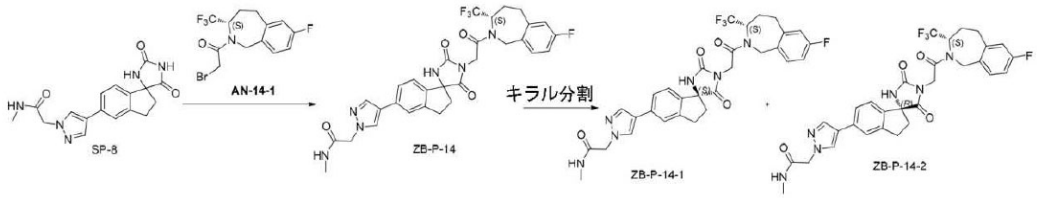
【０５９２】

実施例１０８

ＺＢ－Ｐ－１４の合成：

【０５９３】

【化１２３】



【０５９４】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－８を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１４－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－１４を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．８０（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｍ，１Ｈ），８．０４（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０２（ｍ，２Ｈ），５．２２－３．６７（ｍ，７Ｈ），３．０２－２．９８（ｍ，３Ｈ），２．７５－２．５２（ｍ，４Ｈ），２．４２－２．１５（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６１３．２。

【０５９５】

ＺＢ－Ｐ－１４をキラル分割して、キラル生成物ＺＢ－Ｐ－１４－１及びＺＢ－Ｐ－１４－２を得た。

【０５９６】

キラル分割条件：分析カラム　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ＠　ＯＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（４．６ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：１ｍＬ／ｍｉｎ、移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２１０ｎｍ；合計時間３０分間、ピーク１、ピーク出現時間：７．９８分間；ピーク２、ピーク出現時間：１０．６９分間。

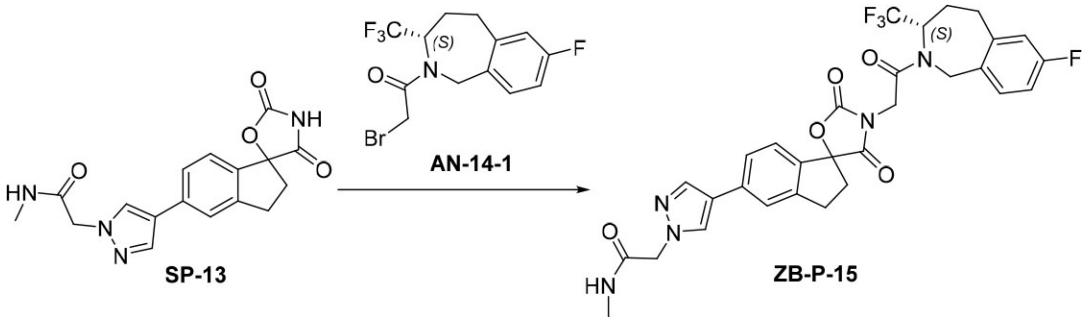
【０５９７】

実施例１０９

ＺＢ－Ｐ－１５の合成：

【０５９８】

【化１２４】



【０５９９】

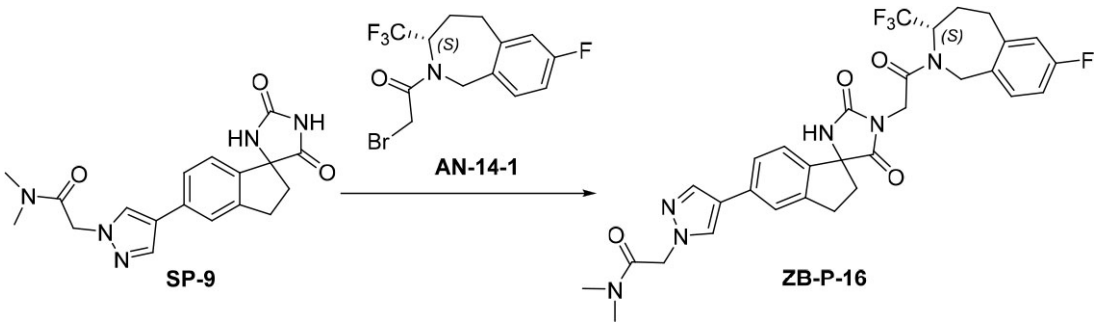
ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１３を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１４－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－１５を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．２０（ｍ，１Ｈ），８．０４（ｍ，１Ｈ），７．９４（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．１３－６．９２（ｍ，２Ｈ），５．２６－３．７８（ｍ，７Ｈ），３．２１－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．７８－２．５２（ｍ，６Ｈ），２．４５－２．２７（ｍ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６１４．２。

【０６００】

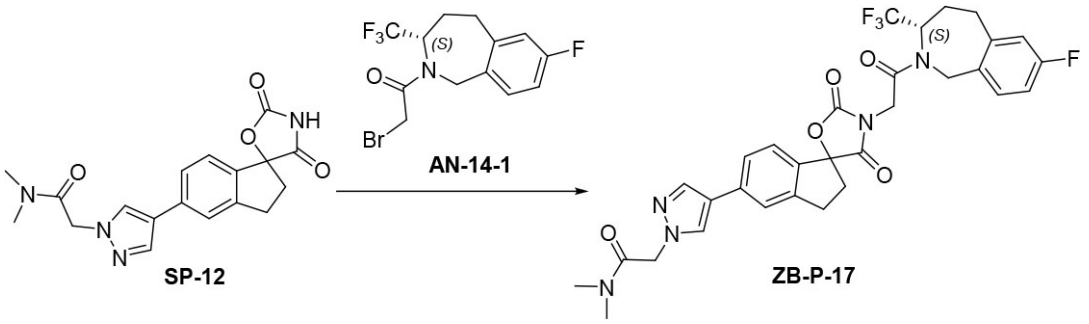
実施例１１０

ＺＢ－Ｐ－１６の合成：

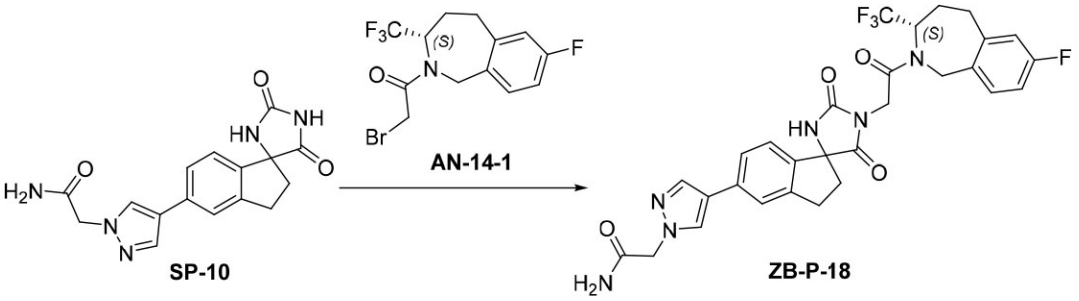
【０６０１】
【化１２５】



【０６０２】
ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－９を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１４－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－１６を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６２７．２。
【０６０３】
実施例１１１
ＺＢ－Ｐ－１７の合成：
【０６０４】
【化１２６】



【０６０５】
ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１４－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－１７を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６２８．２。
【０６０６】
実施例１１２
ＺＢ－Ｐ－１８の合成：
【０６０７】
【化１２７】



【０６０８】
ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１０を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１４－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ

－Ｐ－１８を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５９９．２。

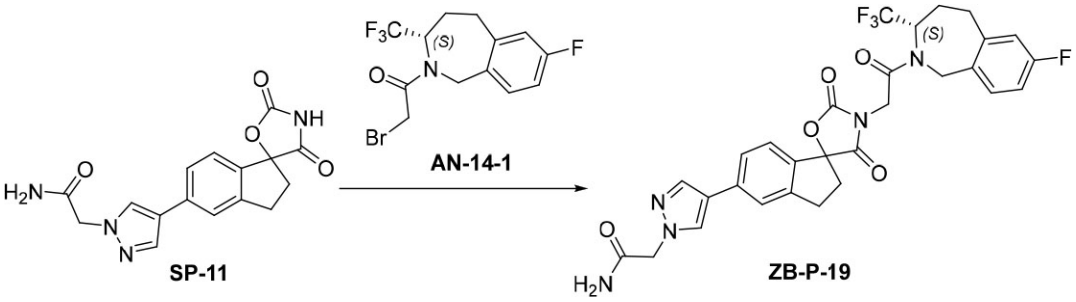
【０６０９】

実施例１１３

ＺＢ－Ｐ－１９の合成：

【０６１０】

【化１２８】



【０６１１】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１４－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－１９を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６００．２。

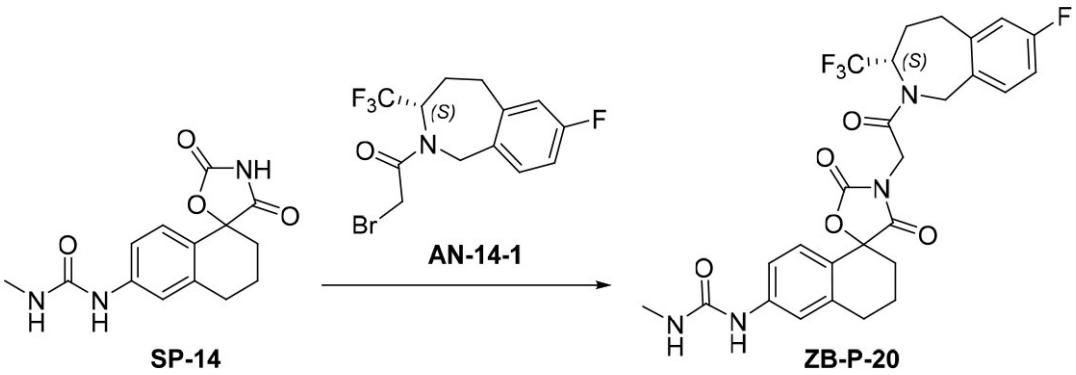
【０６１２】

実施例１１４

ＺＢ－Ｐ－２０の合成：

【０６１３】

【化１２９】



【０６１４】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１４を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１４－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－２０を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５６３．２。

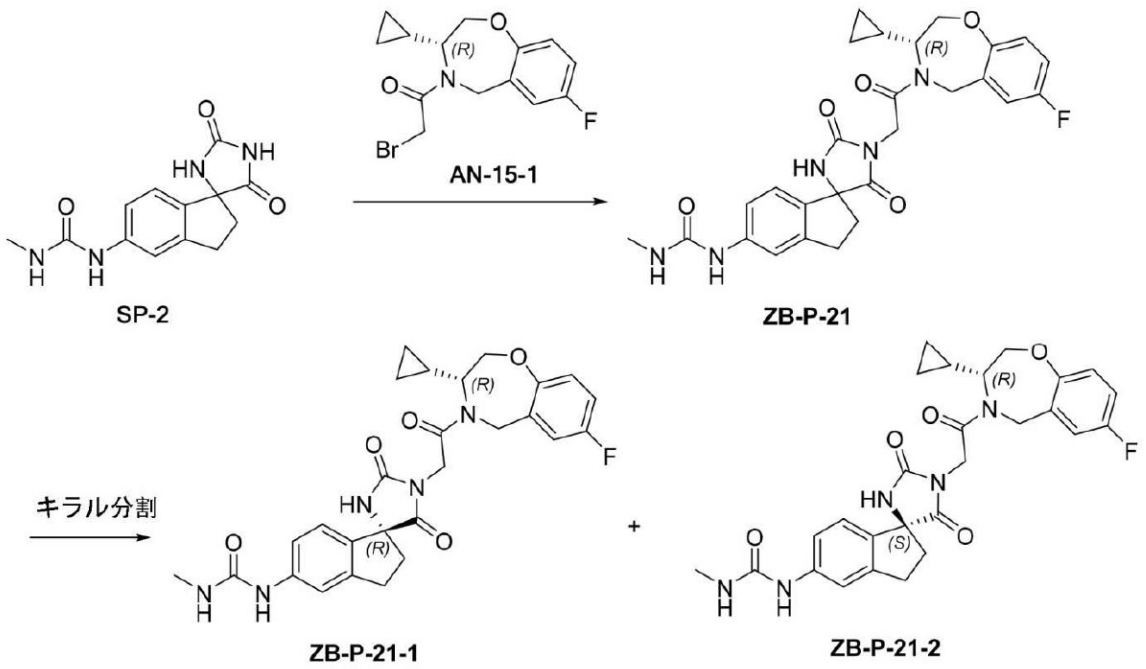
【０６１５】

実施例１１５

ＺＢ－Ｐ－２１の合成：

【０６１６】

【化１３０】



【０６１７】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－２１を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７０（ｍ，１Ｈ），８．５５（ｍ，１Ｈ），７．４１（ｍ，１Ｈ），７．２４－６．８８（ｍ，５Ｈ），６．０１（ｍ，１Ｈ），５．０１－３．７０（ｍ，７Ｈ），２．９３（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｍ，３Ｈ），２．４４（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｍ，１Ｈ），０．５５－０．３０（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２２．２。

【０６１８】

それをキラル分割した後、ＺＢ－Ｐ－２１－１及びＺＢ－Ｐ－２１－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈを採用し、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ、ピーク１のピーク出現時間：１２．５４分間；ピーク２のピーク出現時間：３８．６９分間。

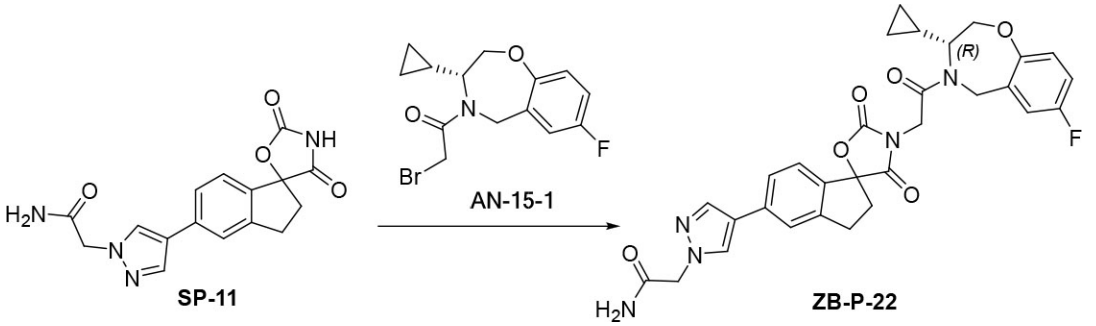
【０６１９】

実施例１１６

ＺＢ－Ｐ－２２の合成：

【０６２０】

【化１３１】



【０６２１】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－２２を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５７４．２。

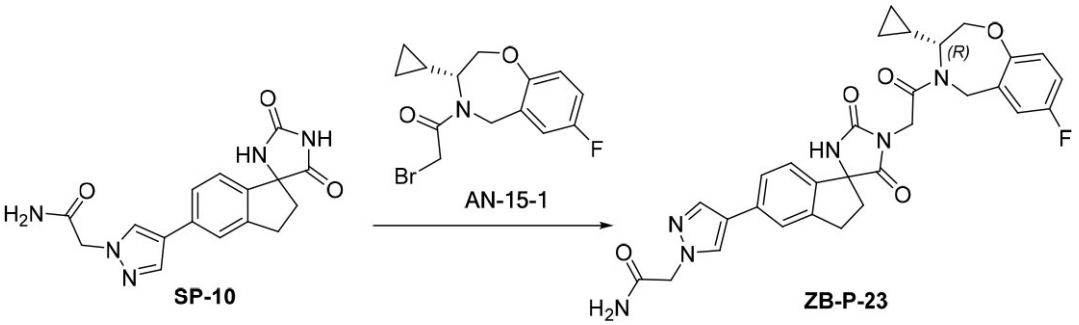
【０６２２】

実施例１１７

ＺＢ－Ｐ－２３の合成：

【０６２３】

【化１３２】



【０６２４】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１０を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－２３を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５７３．２。

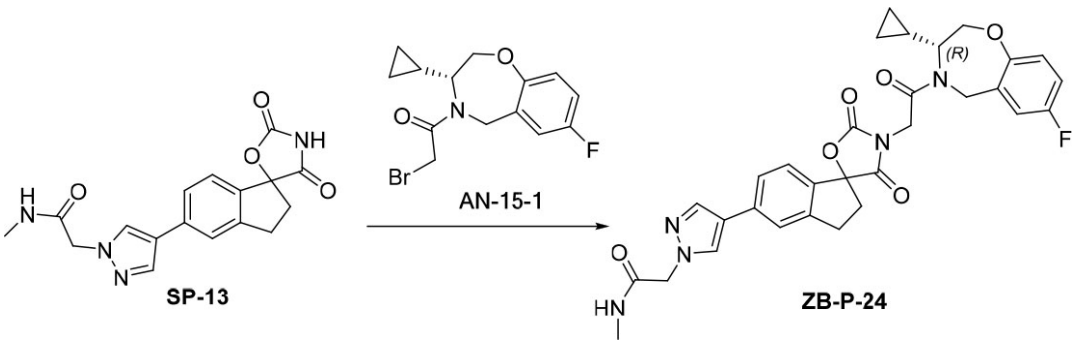
【０６２５】

実施例１１８

ＺＢ－Ｐ－２４の合成：

【０６２６】

【化１３３】



【０６２７】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１３を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－２４を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８８．２。

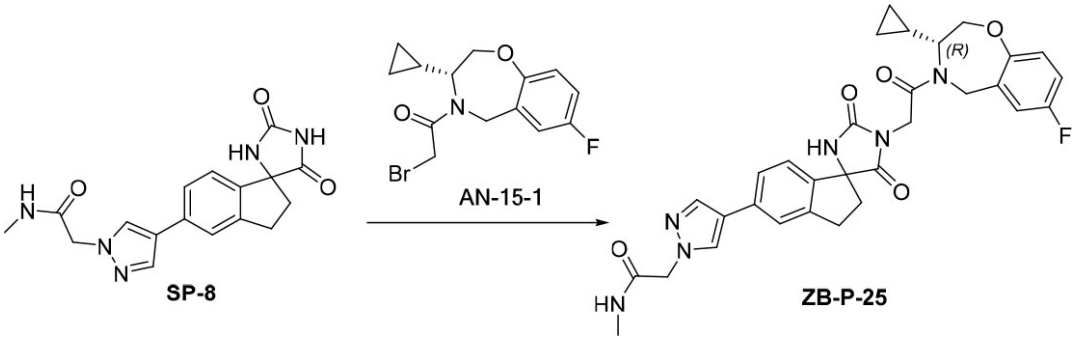
【０６２８】

実施例１１９

ＺＢ－Ｐ－２５の合成：

【０６２９】

【化１３４】



【０６３０】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－８を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－２５を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８７．２。

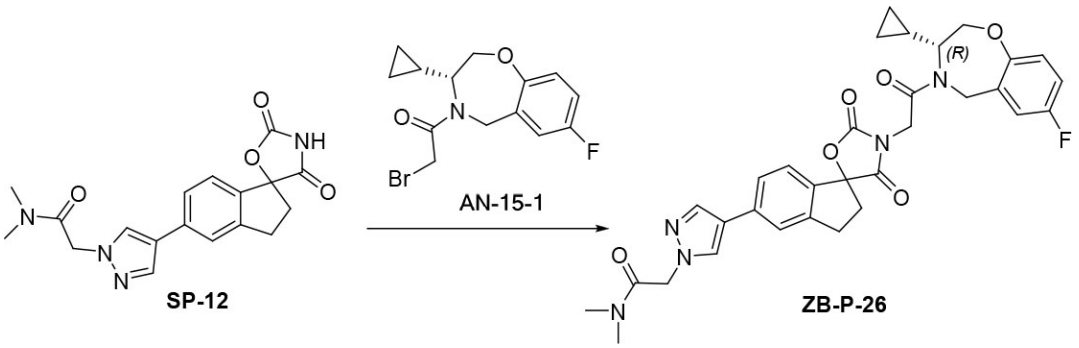
【０６３１】

実施例１２０

ＺＢ－Ｐ－２６の合成：

【０６３２】

【化１３５】



【０６３３】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１３を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－２６を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６０２．２。

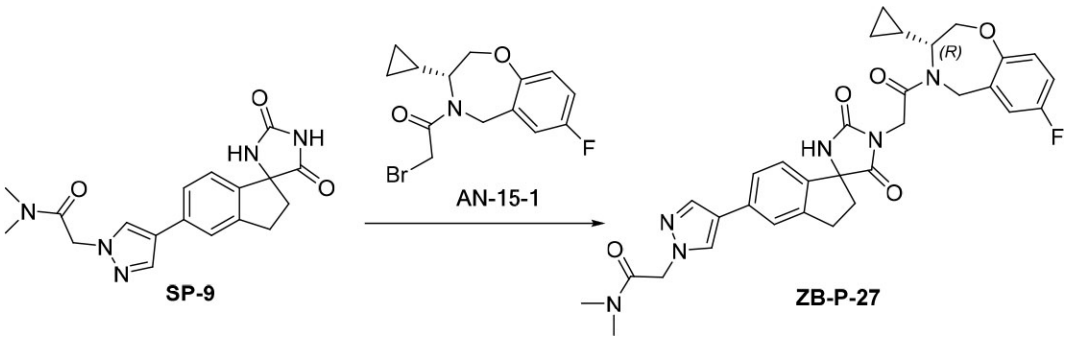
【０６３４】

実施例１２１

ＺＢ－Ｐ－２７の合成：

【０６３５】

【化１３６】



【０６３６】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－９を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－２７を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６０１．２。

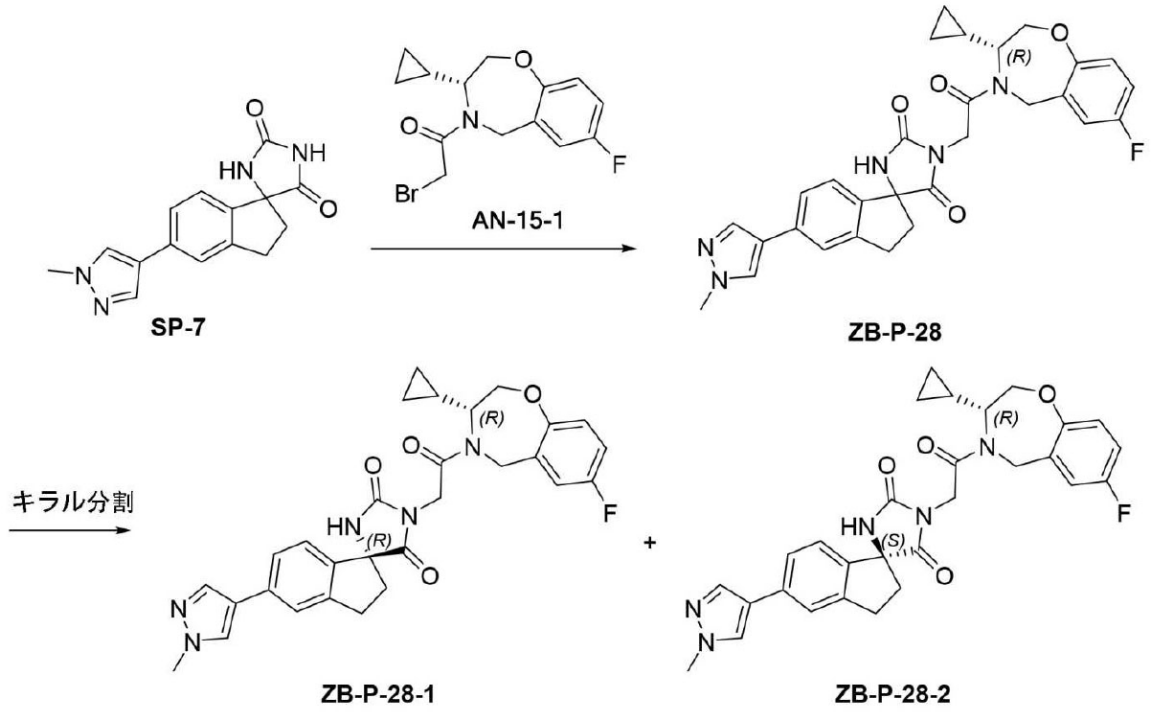
【０６３７】

実施例１２２

ＺＢ－Ｐ－２８の合成：

【０６３８】

【化１３７】



【０６３９】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－７を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－２８を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７６（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｍ，１Ｈ），７．４６（ｍ，２Ｈ），７．２５－６．９０（ｍ，４Ｈ），５．０２－３．７３（ｍ，１０Ｈ），３．０１（ｍ，２Ｈ），２．５３（ｍ，１Ｈ），２．２２－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．１８（ｍ，１Ｈ），０．６０－０．３５（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３０．２。

【０６４０】

それをキラル分割した後、ＺＢ－Ｐ－２８－１及びＺＢ－Ｐ－２８－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈを採用し、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ、ピーク１のピーク出現時間：２５．８２分間；ピーク２のピーク出現時間：２８．１８分間。

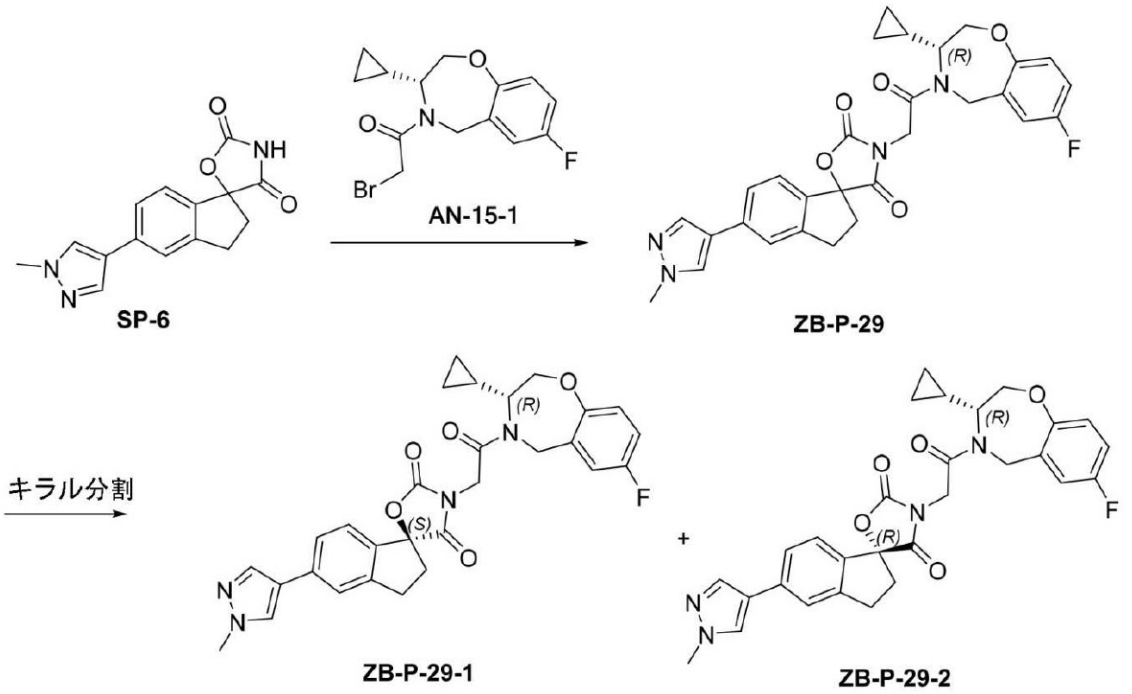
【０６４１】

実施例１２３

ＺＢ－Ｐ－２９の合成：

【０６４２】

【化１３８】



【０６４３】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－６を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－２９を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．１９（ｍ，１Ｈ），７．９１（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｍ，１Ｈ），７．２４－６．９２（ｍ，３Ｈ），５．０７－４．０６（ｍ，６Ｈ），３．８５（ｍ，４Ｈ），３．２１－２．９６（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．５３（ｍ，２Ｈ），１．３３－１．１８（ｍ，１Ｈ），０．６０－０．３５（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３１．２。

【０６４４】

それをキラル分割した後、ＺＢ－Ｐ－２９－１及びＺＢ－Ｐ－２９－２を得た：分取カラムにＮａｎｏＭｉｃｒｏ　ＯＤ－５Ｈを採用し、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ、ピーク１のピーク出現時間：２９．５１分間；ピーク２のピーク出現時間：３３．９９分間。

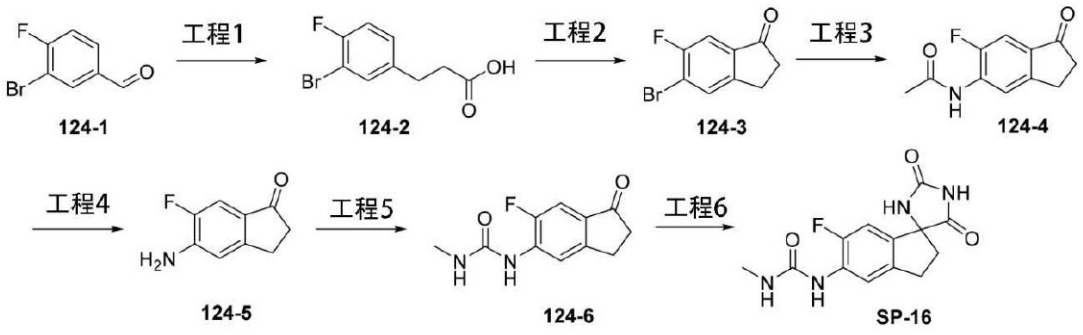
【０６４５】

実施例１２４

スピロ環ＳＰ－１６の合成：

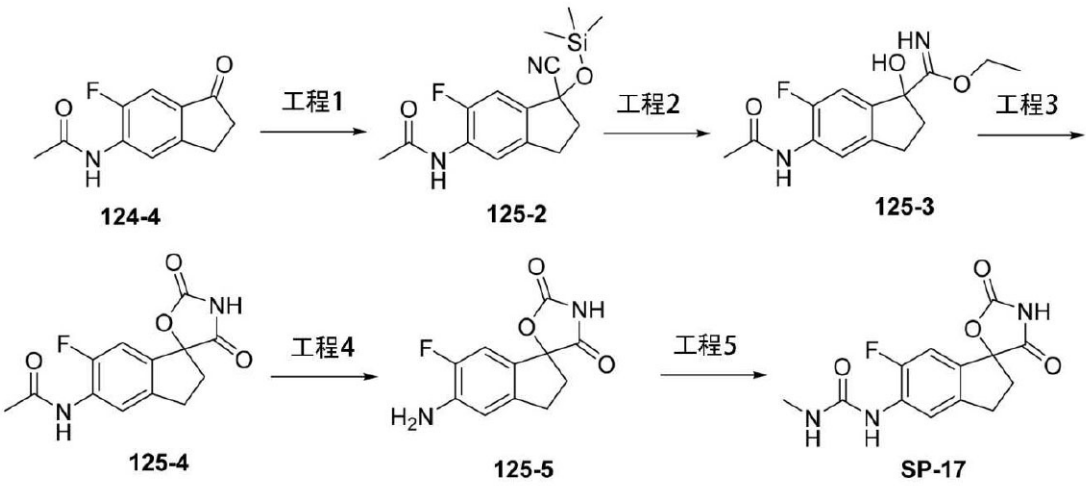
【０６４６】

【化１３９】



【０６４７】
工程１：
０℃で、トリエチルアミン（３３．２ｍＬ）を徐々にギ酸（２２．４ｍＬ）に滴下し、１５分間撹拌し、その後、徐々に３－ブロモ－４－フルオロベンズアルデヒド（１２４－１、４０．０ｇ）及びマロン酸シクロイソプロピル（プロピレン）エステル（２８．４ｇ）のＤＭＦ（２００ｍＬ）溶液に添加し、反応液を徐々に１００℃まで昇温し、２４時間撹拌した。ＴＬＣで出発材料の消失を示し、反応液を室温まで冷却し、氷水浴で冷却した条件下１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液を添加し塩基性となるまで調節し、酢酸エチルで抽出し、水層をさらに４Ｎ　ＨＣｌでｐＨ１－２となるまで調節し、酢酸エチルで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により標的生成物１２４－２（２５．１ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ－Ｈ］$^{-}$＝２４５．０。
【０６４８】
工程２：
出発材料１２４－２（２４．７ｇ）を、１，２－ジクロロエタン（１００ｍＬ）に溶解し、室温条件下徐々に塩化スルホキシド（１０ｍＬ）及び乾燥ＤＭＦ（０．５ｍＬ）を添加し、反応液を７０℃で３時間撹拌し、その後、そのまま回転蒸発した。粗品を、乾燥ジクロロメタン（１００ｍＬ）に溶解し、室温条件下徐々に、無水塩化アルミニウム（４０．０ｇ）のジクロロメタン溶液に滴下し、混合液を４０℃で３時間反応し、反応液を室温まで冷却し、その後徐々に冷却された氷塩酸に傾倒し、ジクロロメタンで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により標的生成物１２４－３（１３．２ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２２９．０。
【０６４９】
工程３：
出発材料１２４－３（８．０ｇ）、乙アミド（４．０ｇ），炭酸セシウム（２２．０ｇ）を、乾燥の１、４－ジオキサン（２００ｍＬ）に溶解し、窒素保護の条件下、トリ（ジベンザルアセトン）ジパラジウム（$Pd_2(dba)_3$、３００ｍｇ）；４，５－ビスジフェニルホスフィン－９，９－ジメチルキサンテン（Ｘａｎｔｐｈｏｓ、４００ｍｇ）を添加し；反応液を窒素ガスの保護下、１００℃で３時間反応した。ＴＬＣで出発材料の消失を示し、反応液を室温まで冷却し、氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品１２４－４を得て、そのまま次の工程に用いた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２０８．１。
【０６５０】
工程４：
粗品１２４－４を、６Ｎ　ＨＣｌ（４０ｍＬ）／メタノール（１００ｍＬ）に溶解し、反応液を７０℃で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した後、反応液を室温まで冷却し、氷水浴条件下、１Ｎ　ＮａＯＨで中性となるまで調節し、酢酸エチルで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品１２４－５（３．２ｇ，粗品）を得て、そのまま次の工程に用いた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１６６．１。
【０６５１】
工程５：
粗品１２４－５を、ＴＨＦ（５０ｍＬ）に溶解し、室温条件下ｐ－ニトロフェニルクロロギ酸エステル（４．２８ｇ）を添加し、室温で１時間反応した。メチルアミン塩酸塩（２．６ｇ）を、メタノール（１００ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（５ｍＬ）を添加し、１０分間撹拌した後、上記の反応液徐々にを添加し、反応液を室温で１時間反応し、反応液を氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により標的生成物１２４－６（３．１１ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２

２３．１。
【０６５２】
工程６：
出発材料１２４－６（１．５０ｇ）、ＴＭＳＣＮ（３．０ｇ）；NH_4F（３．０ｇ）、$(NH_4)_2CO_3$（６．０ｇ）を、アンモニア水（２０ｍＬ）／エタノール（５０ｍＬ）に溶解し、反応液を７０℃で加熱しながら７０時間反応し、ＬＣＭＳで反応完了を示し、反応液を室温まで冷却し、エタノールを回転蒸発して、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を添加し、水相を酢酸エチルで抽出した後、１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ３～４となるまで調節し、さらに酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、固体を析出し濾過し白色固体ＳＰ－１６（１．５３ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２９３．１。
【０６５３】
実施例１２５
スピロ環ＳＰ－１７の合成：
【０６５４】
【化１４０】



【０６５５】
工程１：
出発材料１２４－４（６．１０ｇ）；ＴＭＳＣＮ（３．１ｇ）；ヨウ化亜鉛（０．４ｇ）を、トルエン（５０ｍＬ）／アセトニトリル（５０ｍＬ）に溶解し、反応液を７５℃４時間撹拌した。ＴＬＣで反応完了を示した後、反応液をそのまま回転蒸発して、粗品カラムクロマトグラフィー油状物１２５－２（４．７ｇ）を得た。
【０６５６】
工程２：
出発材料１２５－２（４．７１ｇ）を、無水エタノール（７０ｍＬ）に溶解し、０℃で乾燥された塩化水素ガスを５時間導入し、回転蒸発して、油状物を得て、２０ｍＬ　ＴＨＦを添加し超音波処理し、上澄みを捨てて、油状物１２５－３を得て、次の工程に用いた。
【０６５７】
工程３：
粗品１２５－３を、無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）に溶解し、０℃で徐々にＴＥＡ（１．５ｇ）を滴下し、滴下完成後、トリホスゲン（８．９０ｇ）を、ＴＨＦ（５０ｍＬ）に溶解し、そして、滴下反応中；反応を０℃で１時間撹拌した後、１Ｎ　ＨＣｌ（２０ｍＬ）を添加し、そして引き続き０．５時間撹拌し；ＴＬＣで反応完了を示した後、反応液を氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウムで２回洗浄し、水相を少量の酢酸エチルで２回抽出した後、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ３～４程度となるまで調節し、酢酸エチルで３回抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾

燥し、濃縮した。粗品１２５－４（１．１１ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７９．１。

【０６５８】

工程４：

出発材料１２５－４（１．１ｇ）に、６Ｎ　ＨＣｌ３０ｍＬ、メタノール３０ｍＬを添加し、７５℃まで昇温し、３時間撹拌し体系が混濁から澄みとなり、ＴＬＣで出発材料の消失を示し、ＮａＯＨで中性となるまで調節し、酢酸エチルで抽出し、分液し、乾燥し、回転蒸発して生成物１２５－５（０．９ｇ）を得て、粗品をそのまま次の工程に用いた、ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２３７．１。

【０６５９】

工程５：

粗品１２５－５を、無水ＴＨＦ（３０ｍＬ）に溶解し、ｐ－ニトロクロロギ酸フェニルエステル（０．９２ｇ、４．１ｍｍｏｌ）を添加し、反応を室温で０．５時間撹拌し、用意した。メチルアミン塩酸塩（０．５２ｇ）を、メタノール（５０ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（０．７０ｇ）を添加し、１０分間撹拌した後、上記の反応液を添加し、混合物を室温で引き続き１時間撹拌した後、ＴＬＣで反応完了を示し；反応液を氷水に傾倒し、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ３～４となるまでを調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離によりＳＰ－１７（６８０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２９４．１。

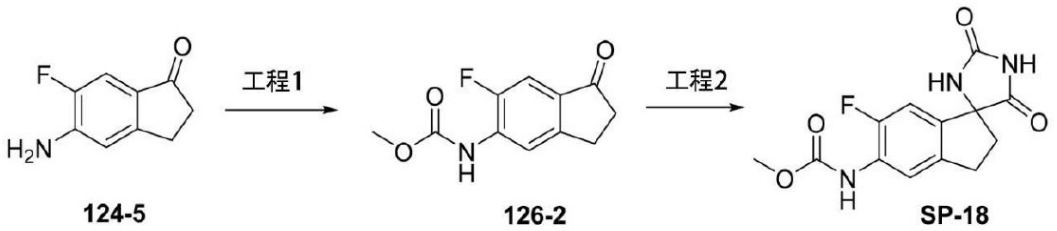
【０６６０】

実施例１２６

スピロ環ＳＰ－１８の合成：

【０６６１】

【化１４１】



124-5　126-2　SP-18

【０６６２】

工程１：

出発材料１２４－５（１ｇ）を、酢酸エチル／水の混合溶液（体積比2:1）に溶解し、炭酸水素ナトリウムを添加し固体（１．１４ｇ）を得て、０℃まで冷却し撹拌し、クロロギ酸メチルエステル（０．５２ｍＬ）を滴下し、引き続き０℃で保持しながら１５分間撹拌し、室温まで戻って一晩反応し、酢酸エチルを添加して反応液を希釈し、１Ｍ希塩酸で洗浄し、分液し、飽和食塩水で洗浄し、分液し、乾燥濃縮した。カラムクロマトグラフィー分離により生成物１２６－２（０．８ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２２４．１。

【０６６３】

工程２：

出発材料１２６－２（１．５０ｇ）、ＴＭＳＣＮ（３．０ｇ）；NH_4F（３．０ｇ）、$(NH_4)_2CO_3$（６．０ｇ）を、アンモニア水（２０ｍＬ）／エタノール（５０ｍＬ）に溶解し、反応液を７０℃で加熱しながら７０時間反応し、ＬＣＭＳで反応完了を示し、反応液を室温まで冷却し、エタノールを回転蒸発して、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を添加し、水相を酢酸エチルで抽出した後、１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ３～４となるまで調節し、さらに酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウ

ムで乾燥し、濃縮して、固体を析出し濾過し、白色固体ＳＰ－１８を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２９４．１。

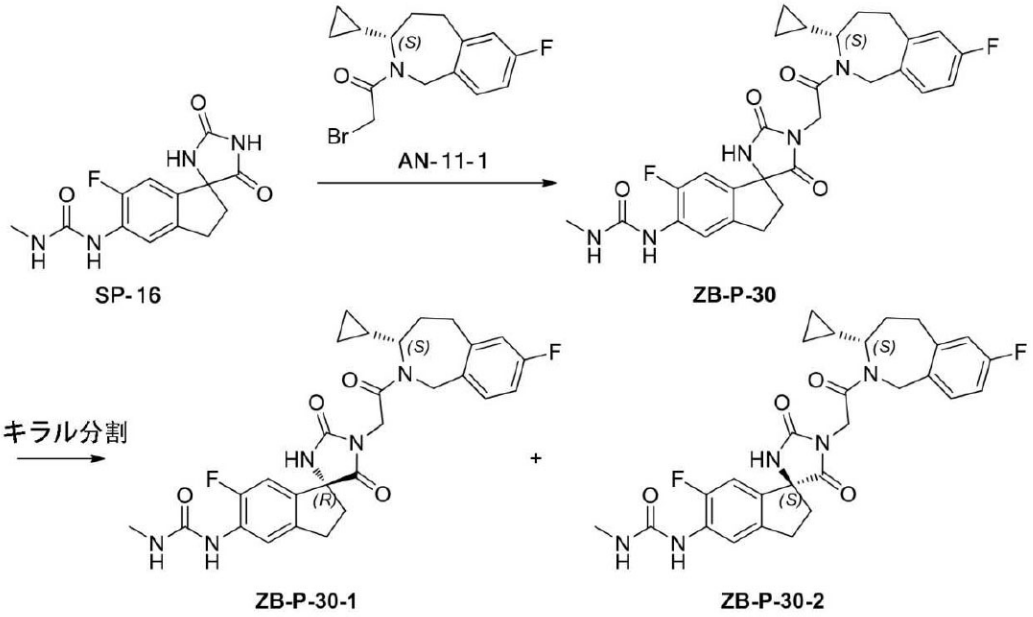
【０６６４】

実施例１２７

ＺＢ－Ｐ－３０の合成：

【０６６５】

【化１４２】



【０６６６】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１６を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－３０を製造した：

【０６６７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．７４（ｍ，１Ｈ），８．３２（ｍ，１Ｈ），８．０５（ｍ，１Ｈ），７．３９－６．８８（ｍ，４Ｈ），６．５０（ｍ，１Ｈ），４．９２－３．４１（ｍ，５Ｈ），３．１０－１．９０（ｍ，１１Ｈ），１．３０（ｍ，１Ｈ），０．６０－０．２４（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３８．２。

【０６６８】

それをキラル分割してＺＢ－Ｐ３０－１及びＺＢ－Ｐ３０－２を得た：分取カラムにＮａｎｏＭｉｃｒｏ ＯＤ－５Ｈを採用しフィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相８５％ｎ－ヘキサン＋１５％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：６２．１８分間；ピーク２のピーク出現時間：７８．６５分間。

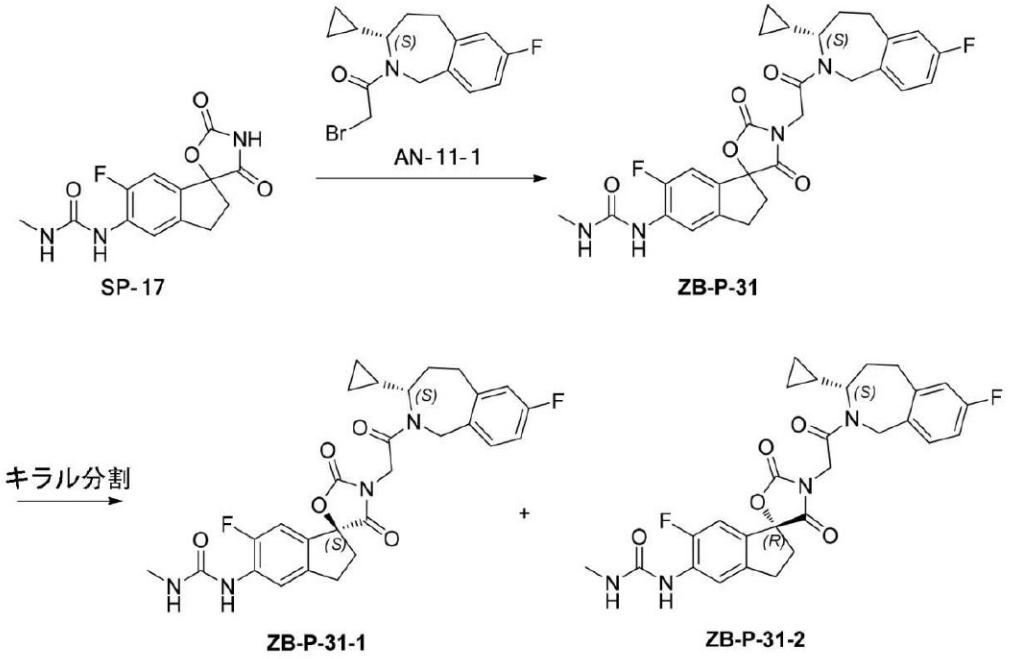
【０６６９】

実施例１２８

ＺＢ－Ｐ－３１の合成：

【０６７０】

【化１４３】



【０６７１】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１７を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－３１を製造した：

【０６７２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．４６（ｍ，１Ｈ），８．１８（ｍ，１Ｈ），７．３８－６．９０（ｍ，４Ｈ），６．５８（ｍ，１Ｈ），４．９５－３．４８（ｍ，５Ｈ），３．１０－１．９８（ｍ，１１Ｈ），１．３０（ｍ，１Ｈ），０．６０－０．２４（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３９．２。

【０６７３】

それをキラル分割してＺＢ－Ｐ３１－１及びＺＢ－Ｐ３１－２を得た：分取カラムにＮａｎｏＭｉｃｒｏ ＯＤ－５Ｈを採用しフィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相８０％ｎ－ヘキサン＋２０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：２８．１０分間；ピーク２のピーク出現時間：３１．５９分間。

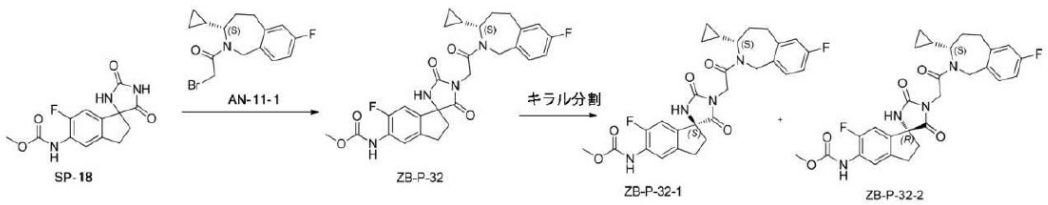
【０６７４】

実施例１２９

ＺＢ－Ｐ－３２の合成：

【０６７５】

【化１４４】



【０６７６】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１８を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ

－Ｐ－３２を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ９．３６（ｍ，１Ｈ），８．８０（ｍ，１Ｈ），７．５５（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．０８－６．９０（ｍ，２Ｈ），４．８５－３．４５（ｍ，８Ｈ），３．２０－２．９３（ｍ，３Ｈ），２．７４－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．２１－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．４８－１．３１（ｍ，１Ｈ），０．６３－０．２２（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３９．２。

【０６７７】

ＺＢ－Ｐ－３２をキラル分割して、キラル生成物ＺＢ－Ｐ－３２－１及びＺＢ－Ｐ－３２－２を得た。

【０６７８】

キラル分割条件：分析カラム　ＮａｎｏＭｉｃｒｏ　ＯＤ－５Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（４．６ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：１ｍＬ／ｍｉｎ、移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ；合計時間４０分間、ピーク１、ピーク出現時間：７．５４分間；ピーク２、ピーク出現時間：１４．９４分間。

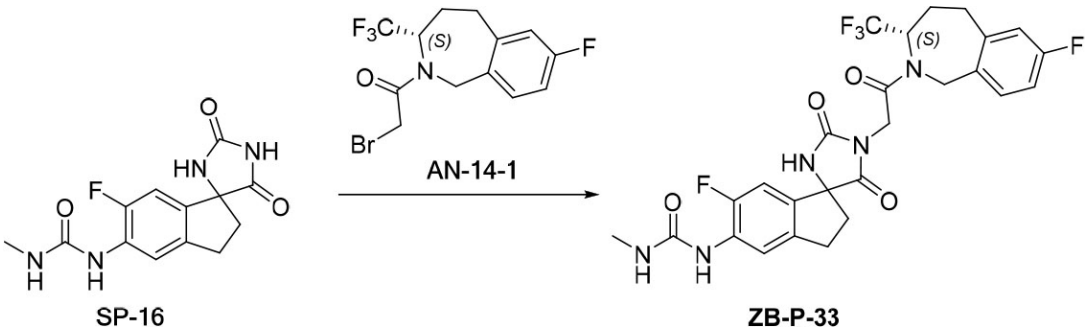
【０６７９】

実施例１３０

ＺＢ－Ｐ－３３の合成：

【０６８０】

【化１４５】



【０６８１】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１６を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１４－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－３３を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５６６．２。

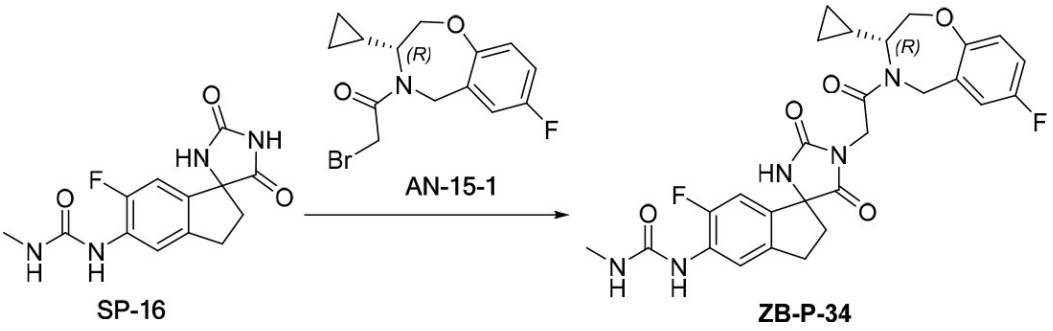
【０６８２】

実施例１３１

ＺＢ－Ｐ－３４の合成：

【０６８３】

【化１４６】



【０６８４】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１６を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ

－Ｐ－３４を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５４０．２。

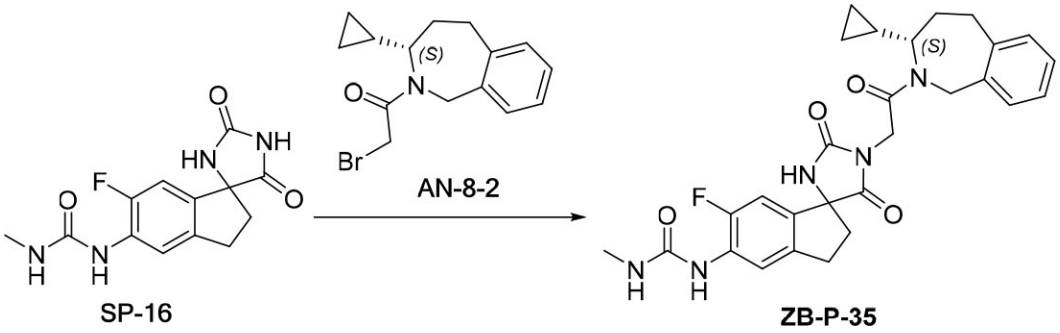
【０６８５】

実施例１３２

ＺＢ－Ｐ－３５の合成：

【０６８６】

【化１４７】



【０６８７】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１６を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－８－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－３５を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２０．２。

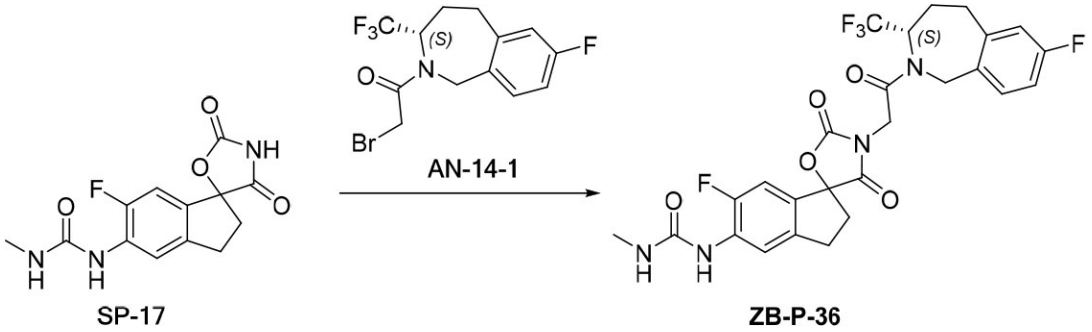
【０６８８】

実施例１３３

ＺＢ－Ｐ－３６の合成：

【０６８９】

【化１４８】



【０６９０】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１７を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１４－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－３６を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５６７．２。

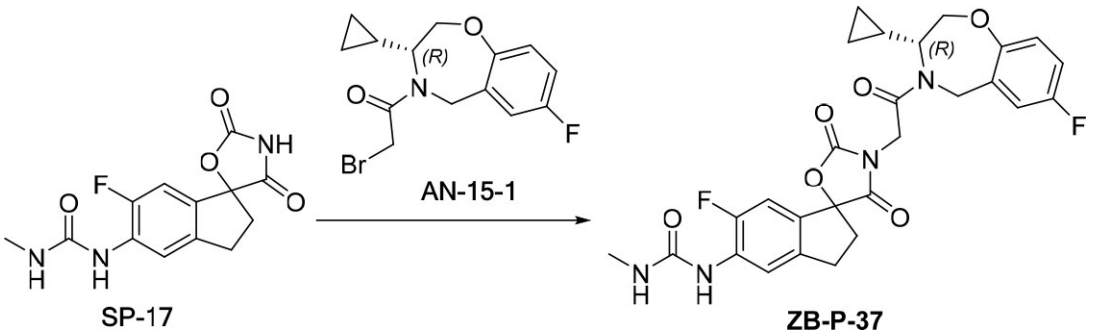
【０６９１】

実施例１３４

ＺＢ－Ｐ－３７の合成：

【０６９２】

【化１４９】



【０６９３】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１７を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－３７を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５４１．２。

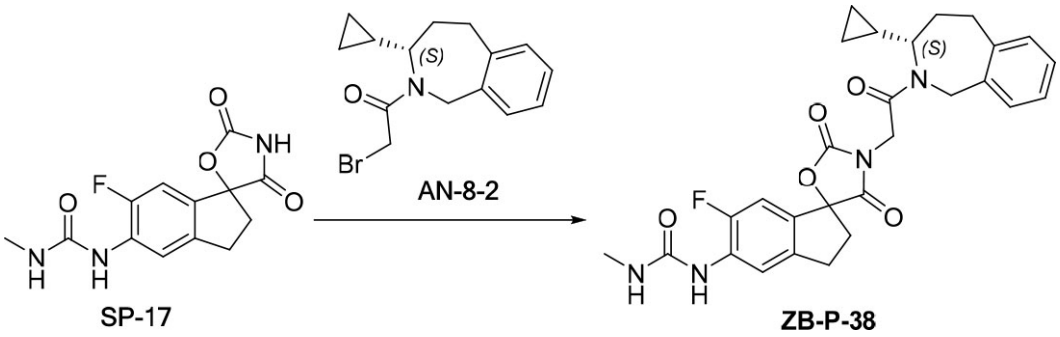
【０６９４】

実施例１３５

ＺＢ－Ｐ－３８の合成：

【０６９５】

【化１５０】



【０６９６】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１７を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－８－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－３８を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５２１．２。

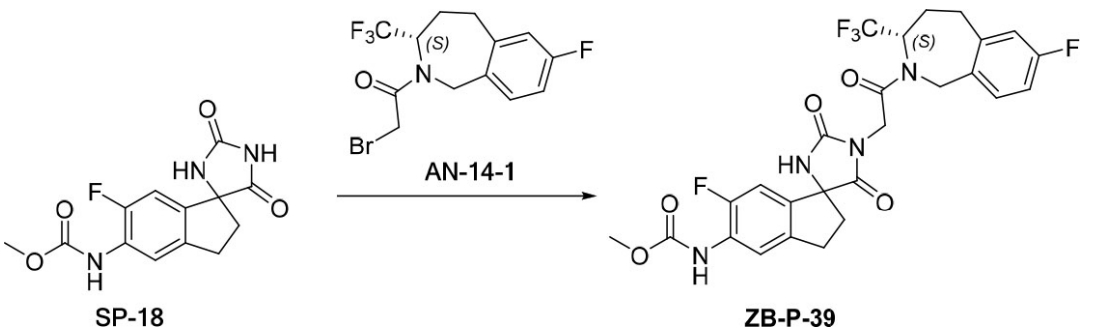
【０６９７】

実施例１３６

ＺＢ－Ｐ－３９の合成：

【０６９８】

【化１５１】



【０６９９】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１８を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド

断片ＡＮ－１４－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－３９を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５６７．２。

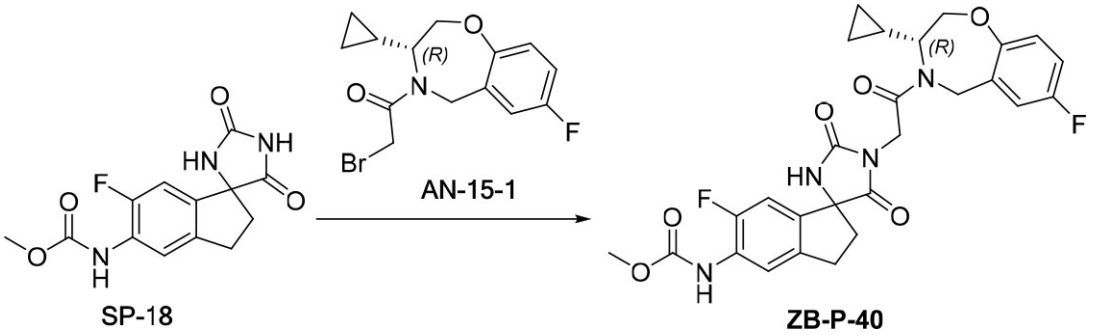
【０７００】

実施例１３７

ＺＢ－Ｐ－４０の合成：

【０７０１】

【化１５２】



【０７０２】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１８を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－４０を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５４１．２。

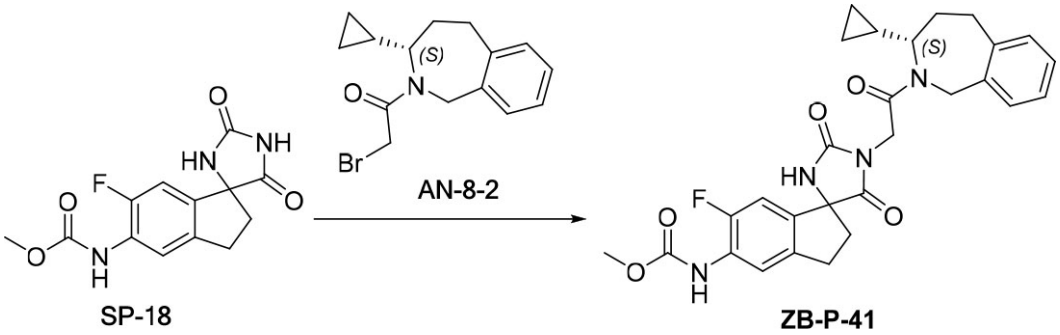
【０７０３】

実施例１３８

ＺＢ－Ｐ－４１の合成：

【０７０４】

【化１５３】



【０７０５】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１８を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－８－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－４１を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５２１．２。

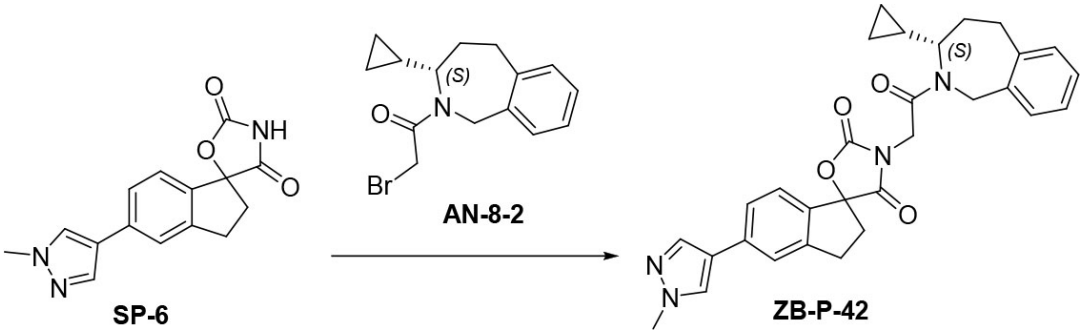
【０７０６】

実施例１３９

ＺＢ－Ｐ－４２の合成：

【０７０７】

【化１５４】



【０７０８】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－６を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－８－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－４２を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５１１．２。

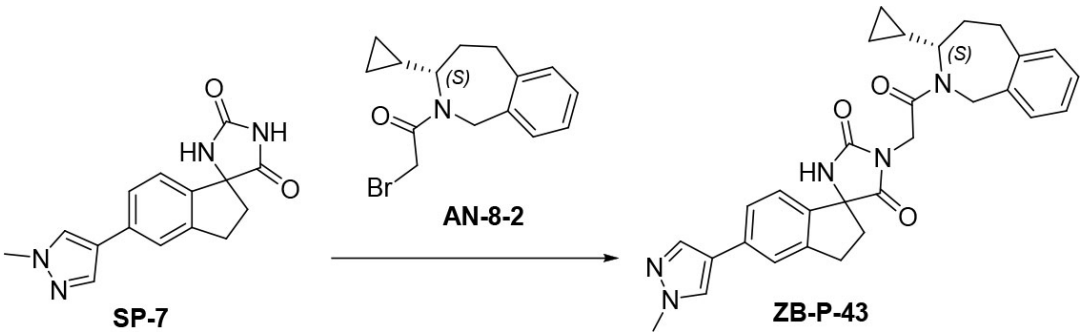
【０７０９】

実施例１４０

ＺＢ－Ｐ－４３の合成：

【０７１０】

【化１５５】



【０７１１】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－７を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－８－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－４３を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５１０．２。

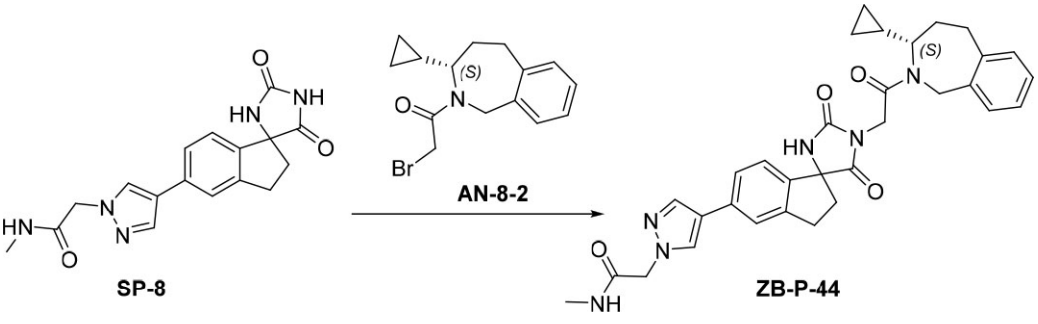
【０７１２】

実施例１４１

ＺＢ－Ｐ－４４の合成：

【０７１３】

【化１５６】



【０７１４】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－８を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断

片ＡＮ－８－２を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＺＢ－Ｐ－４４を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５６７．２。

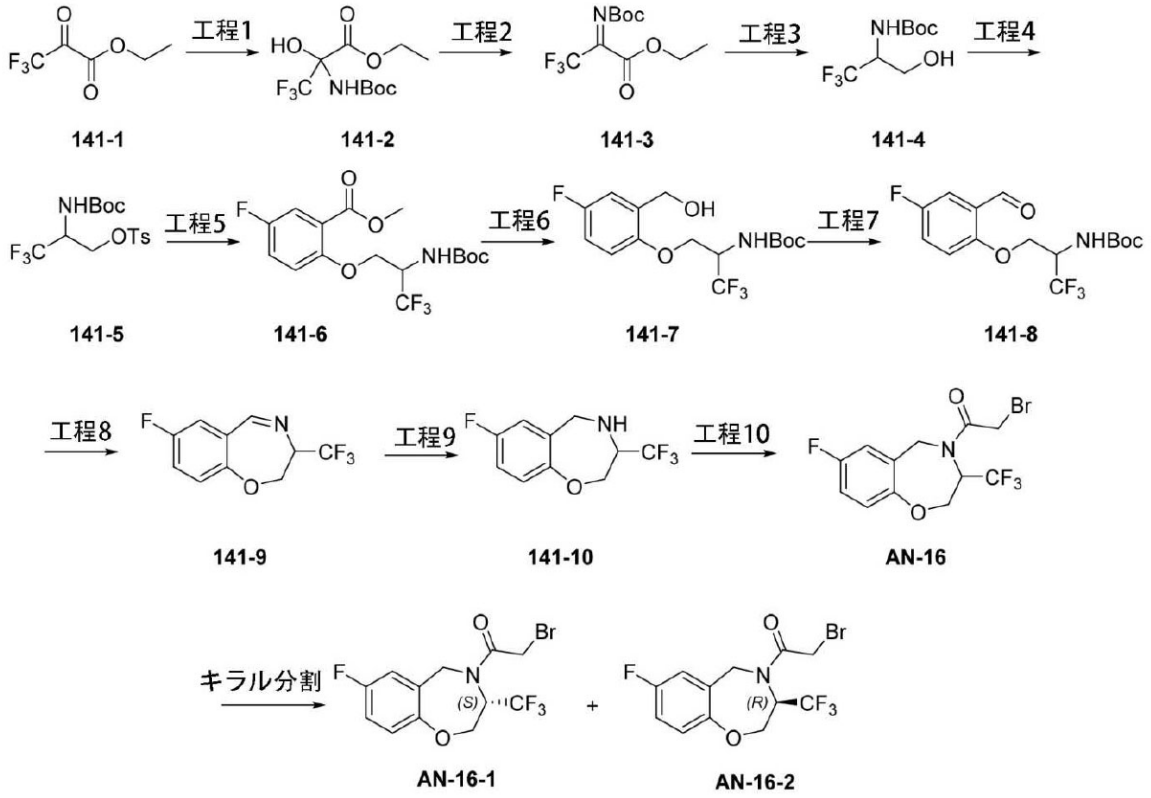
【０７１５】

実施例１４２

アミドＡＮ－１６の合成：

【０７１６】

【化１５７】



【０７１７】

工程１：

窒素保護下、３，３，３－トリフルオロピルピン酸エチルエステル（２５．０ｇ、０．１４７ｍｏｌ）を、ジクロロメタン（１００ｍＬ）に溶解し、カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１３．５ｇ、０．１１５ｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。濃縮して乾燥して白色固体粗品１４１－２（３２．４ｇ）を得た。

【０７１８】

工程２：

窒素保護下、基質１４１－２（３２．４ｇ）及びピリシン（５５ｍＬ、０．４５２ｍｏｌ）にエチルエーテル（４００ｍＬ）を添加し、氷浴で、徐々にトリフルオロ酢酸無水物（５６．７ｇ，０．２２６ｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を濾過し、濾過ケーキをエチルエーテルで洗浄した。固体を乾燥した後、ジクロロメタンに溶解し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して淡黄色半固体粗品１４１－３（３０ｇ）を得て、そのまま次の工程に用いた。

【０７１９】

工程３：

基質１４１－３（３０ｇ、粗品）を、無水テトラヒドロフラン（３００ｍＬ）に溶解し、氷水浴で冷却し、窒素保護条件下、複数回分けて水素化アルミニウムリチウム（７．７ｇ、０．２ｍｏｌ）を添加し、その後徐々に室温までに昇温して、引き続き１６時間撹拌した。ＴＬＣで反応完了を示した。反応液に氷水浴で徐々に１５％水酸化ナトリウム溶液

を添加してクエンチングし、その後、水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、淡黄色固体粗品１４１－４（１５ｇ）を得て、そのまま次の工程に用いた。

【０７２０】

工程４：

基質１４１－４（１１．０ｇ）を、ジクロロメタン（２００ｍＬ）に溶解し、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（１５．２ｇ，８０ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１２．３ｇ，１２２ｍｍｏｌ）及び４－ジメチルアミノピリシン（７．４４ｇ，６１ｍｍｏｌ）を添加し、そして引き続き３時間撹拌した。ＴＬＣで出発材料の反応完了を示し、反応液に徐々に水を添加してクエンチングし、ジクロロメタンで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物１４１－５（１０．２ｇ）を得た。

【０７２１】

工程５：

５－フルオロ－２－ヒドロキシ安息香酸メチルエステル（６．００ｇ，３５．３ｍｍｏｌ）を、乾燥ＤＭＦ（３０ｍＬ）に溶解し、１４１－５（１３．５ｇ，３５．３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（９．６７ｇ，７０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１２時間撹拌した。ＴＬＣで出発材料の反応完了を示した。反応液を氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物１４１－６（２．５２ｇ）を得た。

【０７２２】

工程６：

基質１４１－６（２．５２ｇ，３．９３ｍｍｏｌ）を、無水テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）に溶解し、室温で徐々に水素化アルミニウムリチウム（５００ｍｇ，１３．１６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間撹拌した後、ＴＬＣで反応完了を示した。徐々に１５％水酸化ナトリウム溶液を添加し、その後、水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して１４１－７（２．０５ｇ、粗品）を得て、そのまま次の工程に用いた。ＬＣ－ＭＳ：３７６．１　［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０７２３】

工程７：

基質１４１－７（１．６０ｇ，粗品）を、ジクロロメタン（２００ｍＬ）に溶解し、活性二酸化マンガン（８．０ｇ）を添加し、室温で２時間撹拌した後、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を濾過し、濃縮して粗品１４１－８（１．２ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３７４．１　［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０７２４】

工程８：

基質１４１－８（１．２ｇ）を、トリフルオロ酢酸（１５ｍＬ）に溶解し、室温で３０分間撹拌した後、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を濃縮して粗品１４１－９を得て、そのまま次の工程に用いた。

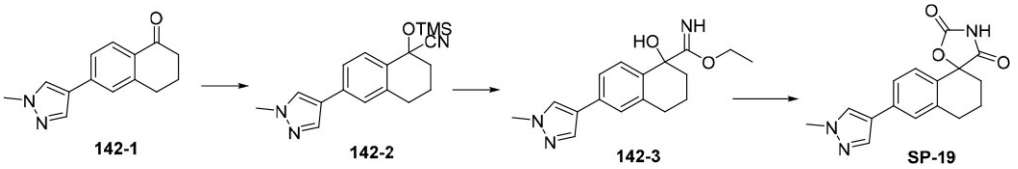
【０７２５】

工程９：

基質１４１－９を、ジクロロメタンに溶解し（２０ｍＬ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２０４ｍｇ，３．３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で３０分間撹拌した後、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を氷水に傾倒し、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により生成物１４１－１０（４４０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２３６．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

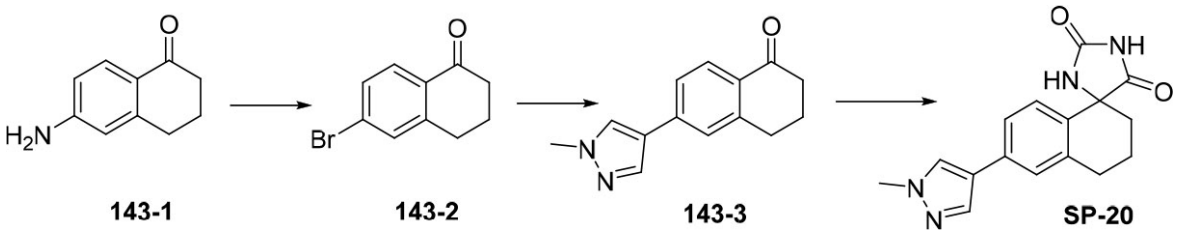
【０７２６】

工程：
基質１４１－１０（４４０ｍｇ，１．８７ｍｍｏｌ）を、無水ジクロロメタン（２０ｍＬ）に溶解し、ブロモアセチルブロマイドを添加し、室温で一晩撹拌した後、ＴＬＣで反応完了を示した。処理精製して、標的化合物ＡＮ－１６（５０６ｍｇ、収率７６％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３５６．０　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７２７】
ＡＮ－１６をキラル分割して、キラル生成物ＡＮ－１６－１及びＡＮ－１６－２を得た。
【０７２８】
キラル分割条件：分取カラム、ＮａｎｏＭｉｃｒｏ　ＯＤ－５Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ、移動相８０％ｎ－ヘキサン＋２０％エタノール均一勾配、波長２２０ｎｍ；合計時間２０分間、ピーク１のピーク出現時間：１２．９分間；ピーク２のピーク出現時間：１６．２分間;
【０７２９】
実施例１４３
スピロ環ＳＰ－１９の合成：
【０７３０】
【化１５８】



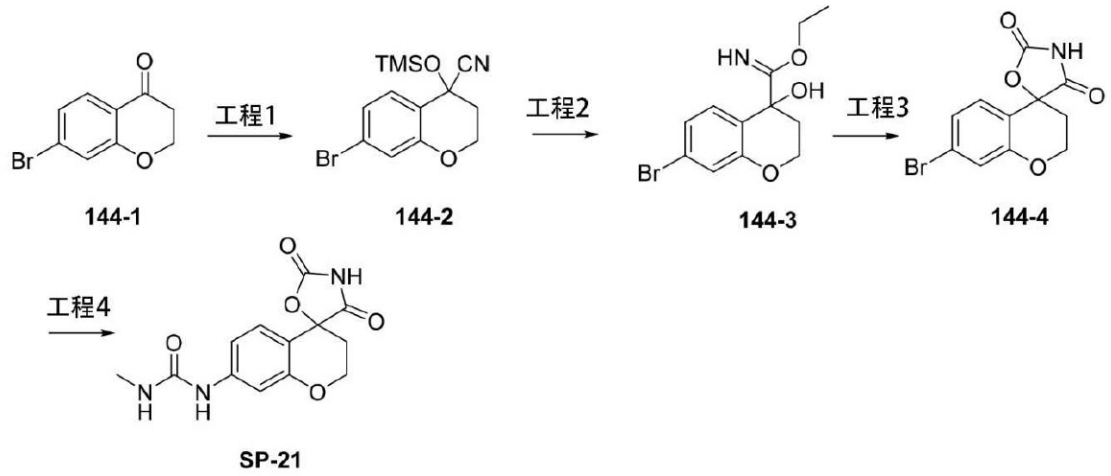
【０７３１】
工程１：
出発材料１４２－１（４．７ｇ、２０．７ｍｍｏｌ）を、トルエン／アセトニトリル（５０／５０ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、室温でＴＭＳＣＮ（６．２ｇ、４２．９ｍｍｏｌ）及びZnI_2（１．４ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を添加し、８０℃まで昇温し１８時間反応した。ＴＬＣで反応完了を示した後、反応液を室温まで冷却し、水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗品を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより１４２－２（６．２１ｇ）を得た。
【０７３２】
工程２：
基質１４２－２（６．２ｇ、１９．１ｍｍｏｌ）を、無水エタノール（３０ｍＬ）に溶解し、０℃まで冷却し、持続的に乾燥のＨＣｌガスを６時間導入した。その後３５℃で濃縮して、ＴＨＦを添加しスラリー化し、濾過し、濾過ケーキをオーブン乾燥し、１４２－３（粗品）を得て、そのまま次の工程に用いた。
【０７３３】
工程３：
粗品１４２－３を、無水テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（５．７９ｇ，５７．２ｍｍｏｌ）を添加し、氷浴で冷却条件下、トリホスゲン（２．２７ｇ、７．６４ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間撹拌反応し、ＴＬＣで反応完了を示した後、濃塩酸を添加し酸性５～６となるまで調節し、３０分間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した後、反応液を氷水に傾倒し、酢酸エチルで２回抽出し、有機相に４Ｎ　ＮａＯＨを添加し、１０分間撹拌し、有機相を分離し、水相を濃塩酸で弱酸性となるまで調節し、固体が析出し、固体をカラムクロマトグラフィーにより精製し標的生成物ＳＰ－１９（７５０ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ：２９８．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７３４】
実施例１４４
スピロ環ＳＰ－２０の合成：

【０７３５】
【化１５９】



【０７３６】
工程１：
６－アミノ－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフタノン１４３－１（１０．０ｇ、６２．０ｍｍｏｌ）を、４８％臭化水素酸水溶液（１２０ｍＬ）に溶解し、－５～５℃条件下、徐々に$NaNO_2$（４．７０ｇ、６８．２ｍｍｏｌ）／H_2O（５０ｍＬ）溶液を滴下し、その温度で３０分間反応した。その後反応液を徐々にＣｕＢｒ（１９．５ｇ、１３６．４ｍｍｏｌ）／ＨＢｒ（２０ｍＬ）の混合液に添加し、反応液を室温で３０分間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した後、酢酸エチルで抽出し、合併された有機相を、水で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより標的生成物１４３－２（５．２ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）：δ２．１３－２，１９（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４６－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．９０－７．９２（ｍ，１Ｈ）。
【０７３７】
工程２：
出発材料１４３－２（８．３ｇ、３６．９ｍｍｏｌ）及び１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－ボロン酸ピナコールエステル（１１．６２ｇ、５５．４ｍｍｏｌ）を、乾燥ＤＭＦ（５０ｍｌ）に溶解し、室温で水（５ｍＬ）、炭酸ナトリウム（７．８ｇ、７３．８ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（４００ｍｇ、３．６９ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で三回置換し、窒素保護下、７０℃で３時間反応した。ＴＬＣで反応完了を示した後、反応液を室温まで冷却し、氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより１４３－３（４．７ｇ）を得た。ＬＣＭＳ：２２７．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７３８】
工程３：
室温条件下、基質１４３－３（１．０ｇ、４．４ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）に溶解し、室温でＴＭＳＣＮ（４．４ｇ、４４ｍｍｏｌ）、フッ化アンモニウム（１．６ｇ、４４ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（６．４ｇ、６６ｍｍｏｌ）及びアンモニア水（１０ｍＬ）を添加し、その後６０℃まで昇温し１８時間反応した。ＴＬＣでまだ一部の出発材料が残ったことを示し、炭酸アンモニウム（３．２ｇ、３３ｍｍｏｌ）を追加し、引き続き６時間反応し、反応液を室温まで冷却した後、水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりＳＰ－２０（３４０ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ：２９５．１　［Ｍ－Ｈ］$^-$。
【０７３９】
実施例１４５
スピロ環ＳＰ－２１の合成：
【０７４０】

【化１６０】



【０７４１】

工程１：

基質１４４－１（１２．０ｇ、５２．８ｍｍｏｌ）を、トルエン（１００ｍＬ）及びアセトニトリル（１００ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、ＴＭＳＣＮ（５．７ｇ、５８．１ｍｍｏｌ）及びヨウ化亜鉛（０．８ｇ、２．６ｍｍｏｌ）を添加し、７５℃で３時間反応し、反応液を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより１４４－２（７．４ｇ）を得た

【０７４２】

工程２及び工程３：

基質１４４－２（７．４ｇ、２２．７ｍｎｍｏｌ）を、無水エタノール（１５０ｍＬ）に溶解し、０℃で乾燥ＨＣｌガスを導入し、５時間反応し、３８℃で濃縮して粗品白色固体１４４－３を得た。この１４４－３を、テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解し、５分間超音波処理し、濾過し、濾過ケーキをテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）に溶解し、氷浴でトリホスゲン（６．７ｇ、２２．７ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（６．８ｇ、６８．３ｍｍｏｌ）を添加し、反応完了し、希ＨＣｌを添加して弱酸性となるまで調節し、体系が澄みとなり、室温で３０分間撹拌し、濃縮して、水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、水相をさらに酢酸エチルで抽出し、水相を保留し、希塩酸を添加し酸性となるまで調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を保留し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮して白色固体１４４－４（８９０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２９６．０　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７４３】

工程４：

基質１４４－４（８９０ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）、メチルウレア（４４３ｍｇ、５．８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３．２７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、ｘａｎｔｐｈｏｓ（３４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２ｇ、５．８ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（５０ｍＬ）に溶解し、窒素保護下、反応した。反応が完了した後、水を添加し、酢酸エチルで抽出し、乾燥し、濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりＳＰ－２１、１６０ｍｇを得た。

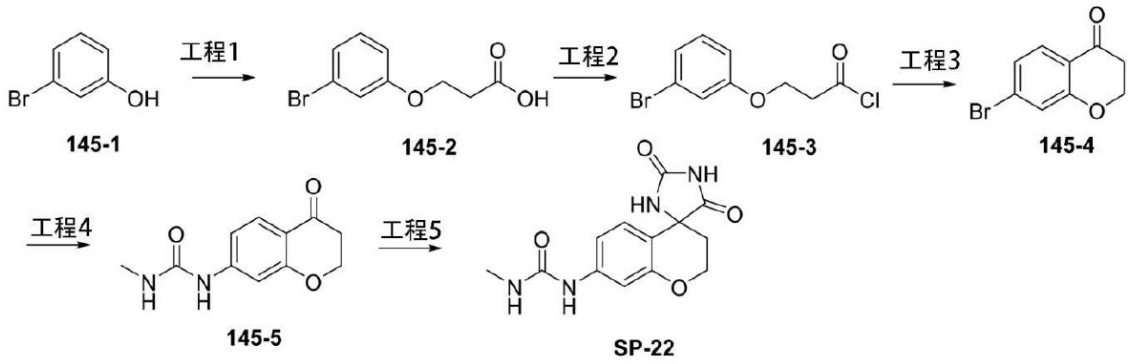
【０７４４】

実施例１４６

スピロ環ＳＰ－２２の合成：

【０７４５】

【化１６１】



【０７４６】

工程１：

ｍ－ブロモフェノール１４５－１（３４．６ｇ，０．２ｍｏｌ）を、３－クロロプロピオン酸（２１．７ｇ，０．２ｍｏｌ）に溶解し、水酸化ナトリウム（１９．２ｇ，０．４８ｍｏｌ）の水（１００ｍＬ）溶液を滴下した。７０℃で７２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、氷水浴で冷却した条件下希塩酸で弱酸性となるまで調節し、酢酸エチルを添加して抽出した。有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品カラムクロマトグラフィーにより１４５－２黄色固体（１３．６ｇ）を得た。ＬＣＭＳ：２４３．１　［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０７４７】

工程２：

基質１４５－２（１３．６ｇ、５５．５ｍｍｏｌ）を、塩化チオニル（１００ｍＬ）に溶解し、触媒量のＤＭＦを添加し、７０℃で２時間還流した。ＴＬＣ試料を取ってメタノールを添加し検出し、出発材料が完全反応した。濃縮して粗品１４５－３を得て、そのまま次の工程に用いた。

【０７４８】

工程３：

基質１４５－３を、ジクロロメタン（２００ｍＬ）に溶解し、徐々に三塩化アルミニウム（２２．４ｇ，０．１６７ｍｏｌ）を添加し、反応液を４０℃で３時間還流した後、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を氷希塩酸（２Ｎ，１００ｍＬ）に傾倒した。ジクロロメタンで抽出し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により淡黄色粗生成物１４５－４（８．４ｇ）を得た。

【０７４９】

工程４：

基質１４５－４（３．０ｇ，１３．２ｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５０ｍＬ）に溶解し、Ｎ－メチルウレア（１．９０ｇ，２６．４ｍｏｌ）、Cs_2CO_3（８．６ｇ，２６．４ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（１５３ｍｇ，０．２６４ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（１２０ｍｇ，０．１３２ｍｍｏｌ）を添加した。窒素保護下、１００℃で３時間反応した。ＴＬＣで出発材料が全部反応したことを検出した。酢酸エチルを添加して希釈した後濾過し、濾液を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより１．２２ｇ淡黄色固体１４５－５を得た。

【０７５０】

工程５：

基質１４５－５（１．８ｇ，８．１８ｍｍｏｌ）を、エタノール（６０ｍＬ）に溶解し、炭酸アンモニウム（９．１ｇ，９４．８ｍｏｌ）、フッ化アンモニウム（３．６ｇ，９７．３ｍｏｌ）、アンモニア水（２４ｍＬ）及びＴＭＳＣＮ（３．６ｇ，３６．４ｍｏｌ）を添加し、６５℃で２日間反応した。ＴＬＣで少量の出発材料が未反応であることを検出した。飽和食塩水を添加し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥濃縮して

、ジクロロメタンでスラリー化し濾過し、白色固体ＳＰ－２２（１．１ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２９１．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

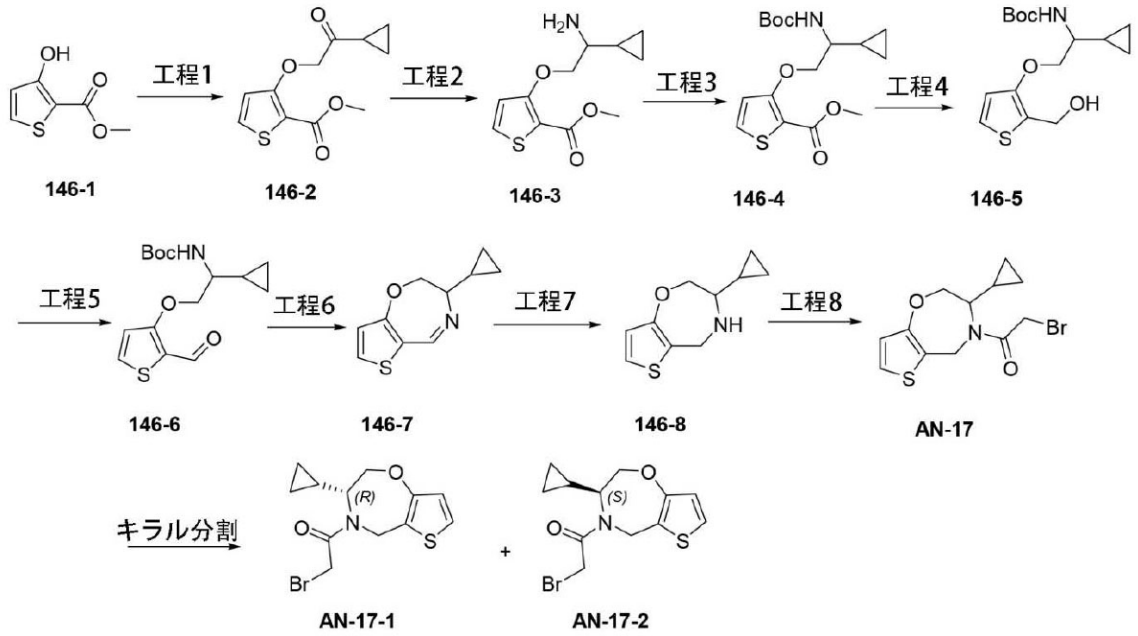
【０７５１】

実施例１４７

アミドＡＮ－１７の合成：

【０７５２】

【化１６２】



【０７５３】

工程１：

３－ヒドロキシ－２－チオフェンカルボン酸メチルエステル１４６－１（１０ｇ，６３．２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１００ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウムを添加し固体（１７．４ｇ、１２６．４ｍｍｏｌ）を得て、室温で１０分間撹拌反応した後、ブロモメチルシクロプロピルケトン（１５．４ｇ，９４．８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２時間撹拌反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、合併された有機相を、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。生成物１４６－２（１７．２ｇ）を得て、そのまま次の工程に用いた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（$CDCl_3$，４００ＭＨｚ）：１．０１－１．０５（ｍ，２Ｈ），１．１３－１．１７（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．５０（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ）、４．８１（ｓ，２Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）。

【０７５４】

工程２：

基質１４６－２（１７．２ｇ，粗品）を、ｎ－ブタノール（１２０ｍＬ）に溶解し、酢酸アンモニウム（４８．７ｇ、６３２ｍｍｏｌ）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１９．８ｇ、３１６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合液を６０℃まで加熱し１時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を室温まで冷却し、反応液を氷水に傾倒し、ジクロロメタンで抽出し、合併された有機相を、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をカラムクロマトグラフィー精製により白色固体１４６－３（１１．２ｇ）を得た。

【０７５５】

工程３：

１４６－３（３．０ｇ、１２．４３ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（６０ｍＬ）に溶解

し、ＴＥＡ（１．９ｇ、１８．６４ｍｍｏｌ）を添加し、０℃まで冷却し、Ｂｏｃ酸無水物（３．０ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液を滴下し、滴下完了後、室温まで戻り２時間撹拌反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を室温まで冷却し、反応液を氷水に傾倒し、ジクロロメタンで抽出し、合併された有機相を、１Ｎ塩酸溶液で洗浄し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して標的生成物１４６－４（４．０３ｇ）淡黄色油状物を得た。そのまま次の工程に用いた。ＬＣ－ＭＳ：３６４．１　［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０７５６】

工程４：

基質１４６－４（４．０３ｇ、粗品）を、ＴＨＦ（８０ｍＬ）に溶解し、窒素下、０℃程度まで冷却し、水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン溶液（７．４ｍＬ、１８．６４ｍｍｏｌ、２．５ｍｏｌ／Ｌ）滴下し、０℃で引き続き１時間撹拌反応した。ＴＬＣで反応の完了を検出した。０℃で、反応液に順次に水（０．７ｍＬ）、１５％の水酸化ナトリウム水溶液（０．７ｍＬ）及び水（２．１ｍＬ）を滴下し、強く０．５時間撹拌反応した後、濾過し、濾液を濃縮して粗品を得た。粗品を酢酸エチルで溶解し、有機相を、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮してやや黄色油として標的生成物１４６－５（２．７１ｇ）を得て、そのまま次の工程に用いた。

【０７５７】

工程５：

粗品１４６－５（２．７１ｇ）を、ジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解し、二酸化マンガン（１５．０ｇ、１７２．２５ｍｍｏｌ）を添加し、系内を２時間還流し加熱しながら反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を冷却し、濾過し、濃縮して、淡黄色油状物として１４６－６（２．３ｇ）を得て、そのまま次の工程に用いた。ＬＣ－ＭＳ：３３４．１　［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０７５８】

工程６：

粗品１４６－６（２．３ｇ）を、ジクロロメタン（３０ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）を添加し、反応液を室温で０．５時間撹拌反応し、ＬＣＭＳで反応の完了を検出した。そのまま濃縮して黄色固体として粗品１４６－７（１．８１ｇ）を得て、そのまま次の工程に用いた。ＬＣ－ＭＳ:１９４．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７５９】

工程７：

粗品１４６－７（１．８１ｇ）を、メタノール（５０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ホウ素水素化ナトリウム（３７８ｍｇ、１０ｍｍｏｌ）を添加し、引き続き０．５時間撹拌反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を１Ｎ塩酸水溶液に傾倒し、ジクロロメタンで抽出し、合併された有機相を、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をカラムクロマトグラフィー精製により生成物１４６－８（１．３１ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：０．３６－０．３９（ｍ，２Ｈ），０．５８－０．６４（ｍ，２Ｈ），０．８４－０．８８（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．３１（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｄ，Ｊ＝１５．２　Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，０．５Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，０．５Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）

【０７６０】

工程８：

１４６－８（７００ｍｇ、３．５８ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（３５ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（５４３ｍｇ、５．３７ｍｍｏｌ）を添加し、窒素下、０℃まで冷却し、ブロモアセチルブロマイド（８６７ｍｇ、４．３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液を滴下し、０℃で引き続き１時間反応し、ＴＬＣで反応が基本的に完了したことを検出した。反応液に氷水を添加してクエンチングし、ジクロロメタンで抽出し、水で洗浄し、食塩水で洗浄

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をカラムクロマトグラフィー精製によりアミドＡＮ－１７（６１０ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ：３１６．０　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７６１】

アミドＡＮ－１７をキラル分割して、分離条件：分取カラム　ＮａｎｏＭｉｃｒｏ　ＯＤ－５Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相９５％ｎ－ヘキサン＋５％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１、ピーク出現時間２０．１９分間；ピーク２、ピーク出現時間２４．６０分間。

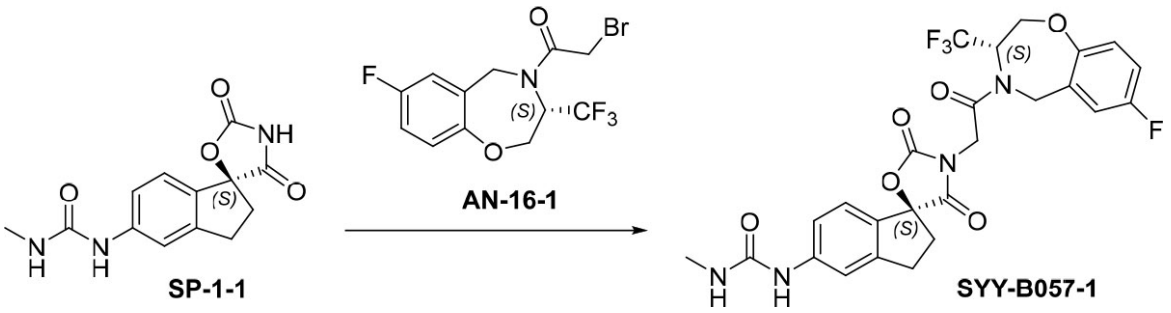
【０７６２】

実施例１４８

ＳＹＹ－Ｂ０５７－１の合成：

【０７６３】

【化１６３】



【０７６４】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１６－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０５７－１を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７０（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｍ，１Ｈ），７．２３－６．９７（ｍ，５Ｈ），６．０８（ｍ，１Ｈ），５．５８（ｍ，１Ｈ），５．１６－３．９１（ｍ，６Ｈ），３．１３－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５５１．１。

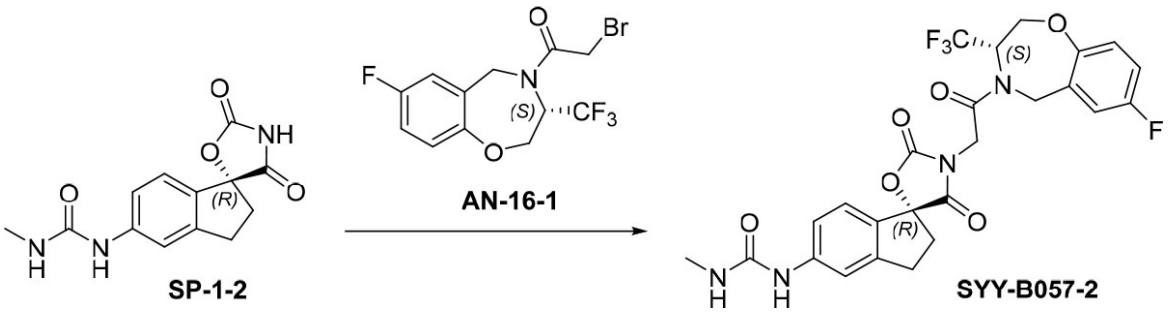
【０７６５】

実施例１４９

ＳＹＹ－Ｂ０５７－２の合成：

【０７６６】

【化１６４】



【０７６７】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１６－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０５７－２を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７５（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｍ，１Ｈ），７．２６－６．９６（ｍ，５Ｈ），６．１１（ｍ，１Ｈ），５．５９（ｍ，１Ｈ），５．１３－３．９３（ｍ，６Ｈ），３．１４－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，１Ｈ

）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５５１．２。

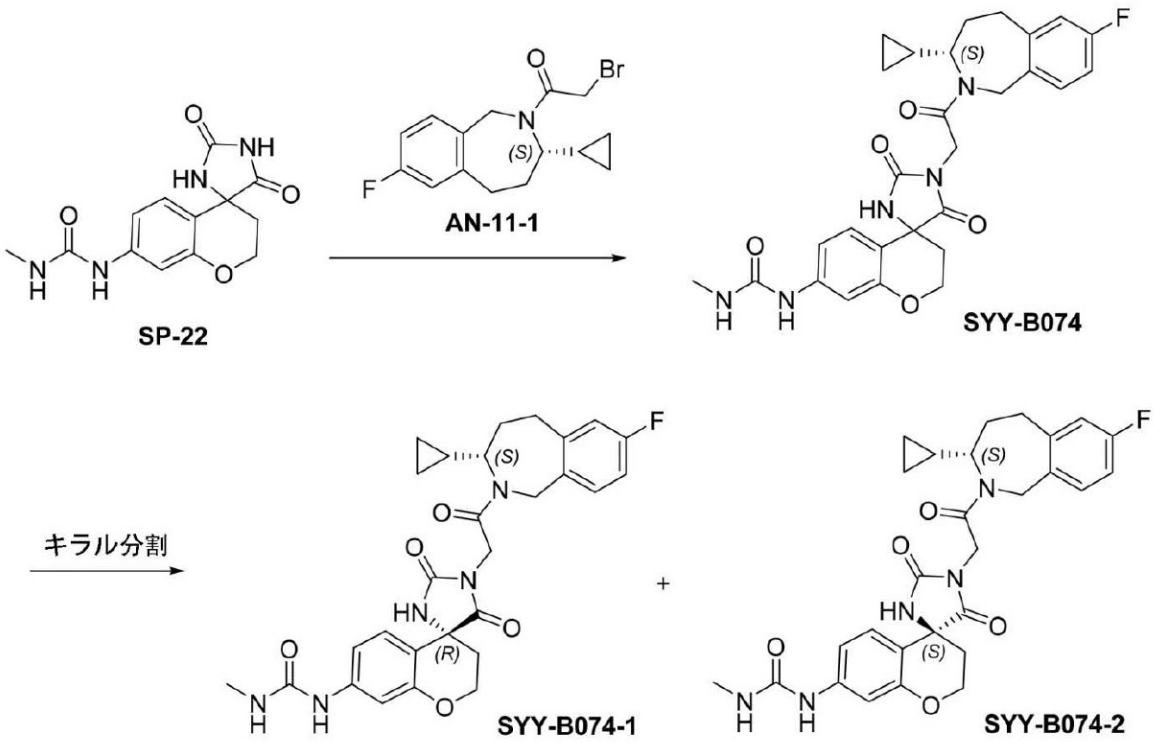
【０７６８】

実施例１５０

ＳＹＹ－Ｂ０７４の合成：

【０７６９】

【化１６５】



【０７７０】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－２２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０７４を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．８６（ｍ，１Ｈ），８．５４（ｍ，１Ｈ），７．４０－６．７９（ｍ，６Ｈ），６．０１（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．６８（ｍ，２Ｈ），４．４０－３．４３（ｍ，５Ｈ），３．１７－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．４４－２．００（ｍ，４Ｈ），１．４０－１．３３（ｍ，１Ｈ），０．６０－０．２４（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３６．２。

【０７７１】

それからキラル化合物　ＳＹＹ－Ｂ０７４－１及びＳＹＹ－Ｂ０７４－２を製造した：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈを採用し、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：８．２９分間；ピーク２のピーク出現時間：１７．１３分間。

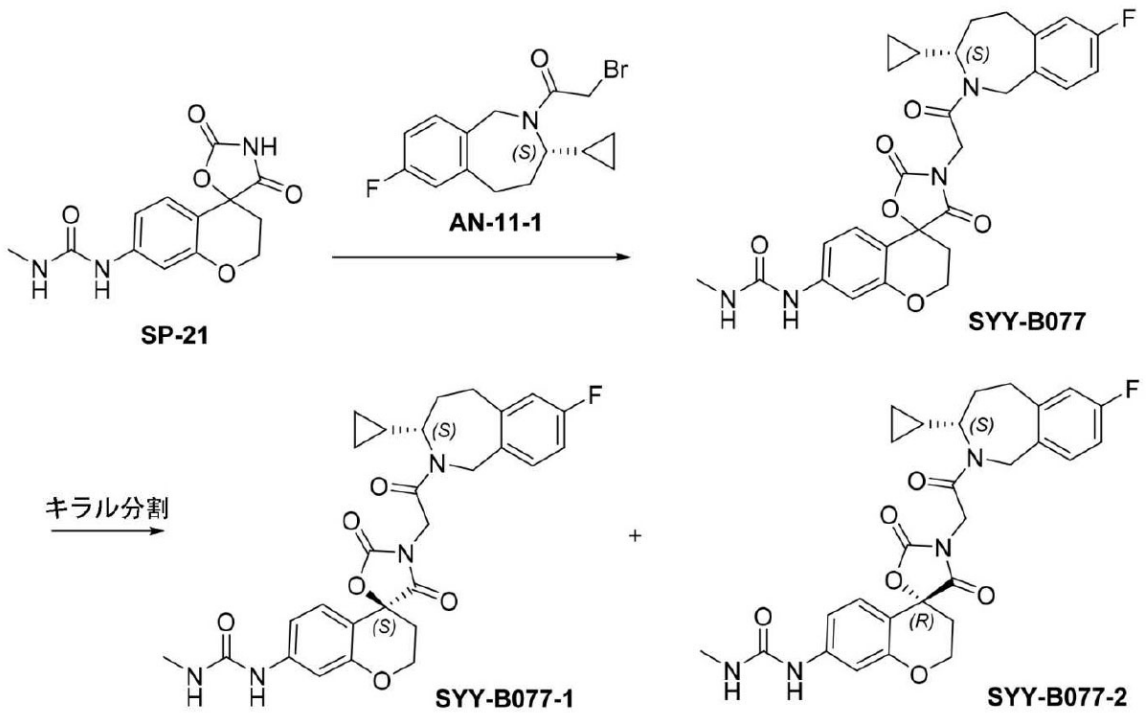
【０７７２】

実施例１５１

ＳＹＹ－Ｂ０７７の合成：

【０７７３】

【化１６６】



【０７７４】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－２１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１１－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０７７を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．６８（ｍ，１Ｈ），７．３８－６．８３（ｍ，６Ｈ），６．０９（ｍ，１Ｈ），４．９２－４．７８（ｍ，２Ｈ），４．４７－３．４３（ｍ，５Ｈ），３．１８－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．５４（ｍ，４Ｈ），２．３９－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．３３（ｍ，１Ｈ），０．６４－０．２６（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３７．２。

【０７７５】

それをキラル分割によりＳＹＹ－Ｂ０７７－１及びＳＹＹ－Ｂ０７７－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈを採用し、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相７０％ｎ－ヘキサン＋３０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；第１のピークのピーク出現時間：３４．３２分間；第２のピークのピーク時間：４８．６７分間。

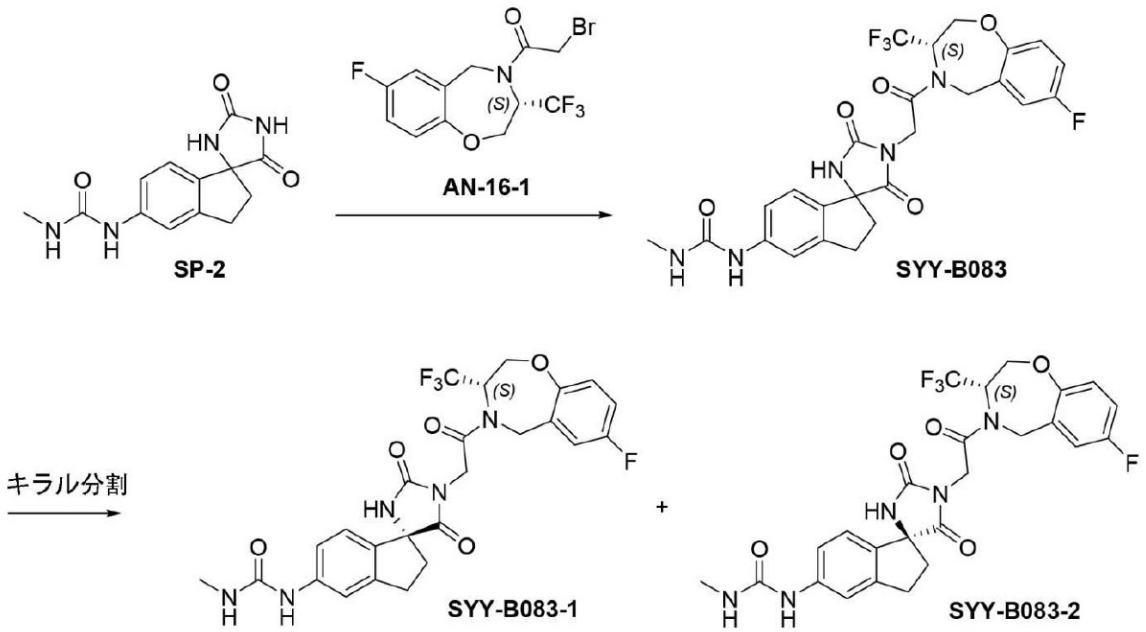
【０７７６】

実施例１５２

ＳＹＹ－Ｂ０８３の合成：

【０７７７】

【化１６７】



【０７７８】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１６－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０８３を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７５（ｍ，１Ｈ），８．５５（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｍ，１Ｈ），７．２４－６．９４（ｍ，５Ｈ），６．０１（ｍ，１Ｈ），５．５５（ｍ，１Ｈ），５．１０－４．４８（ｍ，５Ｈ），３．７８（ｍ，１Ｈ），２．９７－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｍ，３Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５５０．２。

【０７７９】

それをキラル分割した後、ＳＹＹ－Ｂ０８３－１及びＳＹＹ－Ｂ０８３－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈを採用し、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ、ピーク１のピーク出現時間：８．５６分間；ピーク２のピーク出現時間：２６．３３分間。

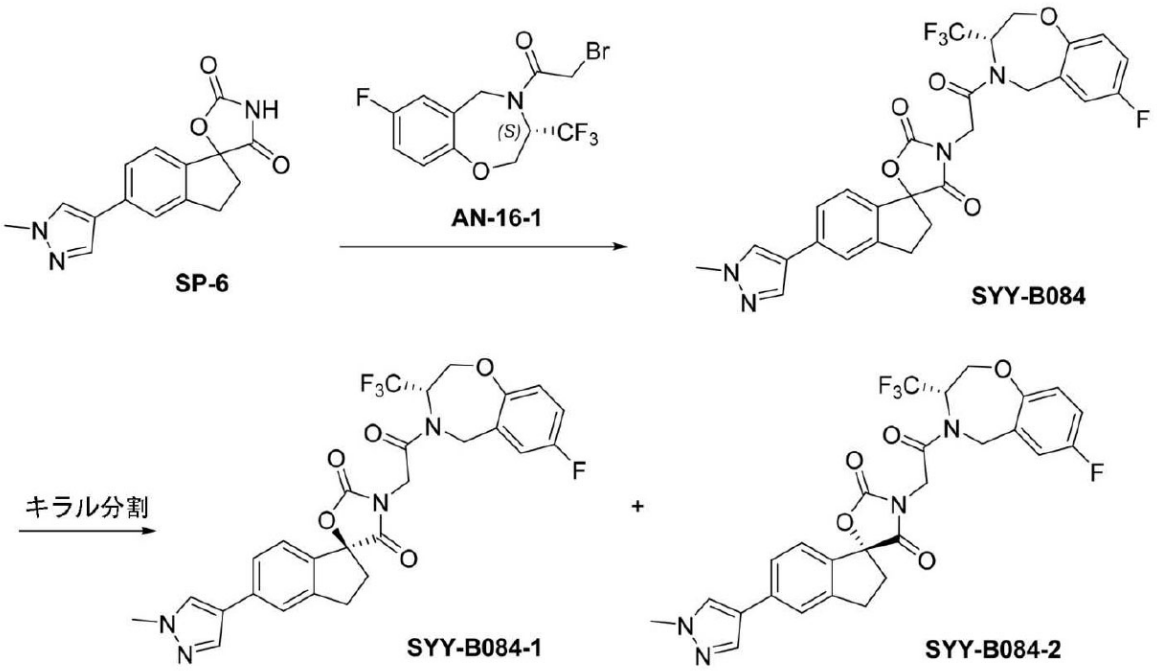
【０７８０】

実施例１５３

ＳＹＹ－Ｂ０８４の合成：

【０７８１】

【化１６８】



【０７８２】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－６を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１６－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０８４を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．１８（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｍ，１Ｈ），６．９９（ｍ，２Ｈ），５．５９（ｍ，１Ｈ），５．１０－３．８６（ｍ，９Ｈ），３．２１－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．５０（ｍ，２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５５９．２。

【０７８３】

それをキラル分割した後、ＳＹＹ－Ｂ０８４－１及びＳＹＹ－Ｂ０８４－２を得た：分取カラムにＮａｎｏＭｉｃｒｏ　ＯＤ－５Ｈを採用し、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相７０％ｎ－ヘキサン＋３０％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ、ピーク１のピーク出現時間：６８．２０分間；ピーク２のピーク出現時間：７７．２９分間。

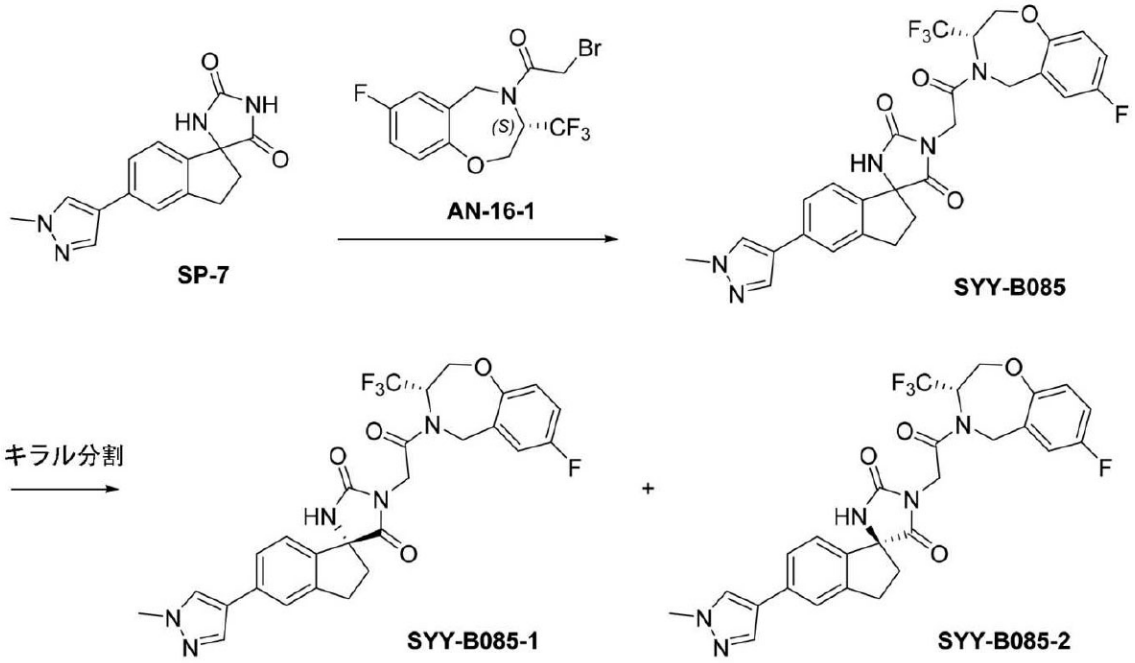
【０７８４】

実施例１５４

ＳＹＹ－Ｂ０８５の合成：

【０７８５】

【化１６９】



【０７８６】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－７を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１６－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０８５を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．８２（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｍ，１Ｈ），７．４７（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｍ，２Ｈ），７．１０－６．９２（ｍ，２Ｈ），５．５５（ｍ，１Ｈ），５．１２－３．８０（ｍ，９Ｈ），３．０２（ｍ，２Ｈ），２．５５（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５５８．２。

【０７８７】

それをキラル分割によりＳＹＹ－Ｂ０８５－１及びＳＹＹ－Ｂ０８５－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈを採用し、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ、ピーク１のピーク出現時間：３２．１１分間；ピーク２のピーク出現時間：４２．０８分間。

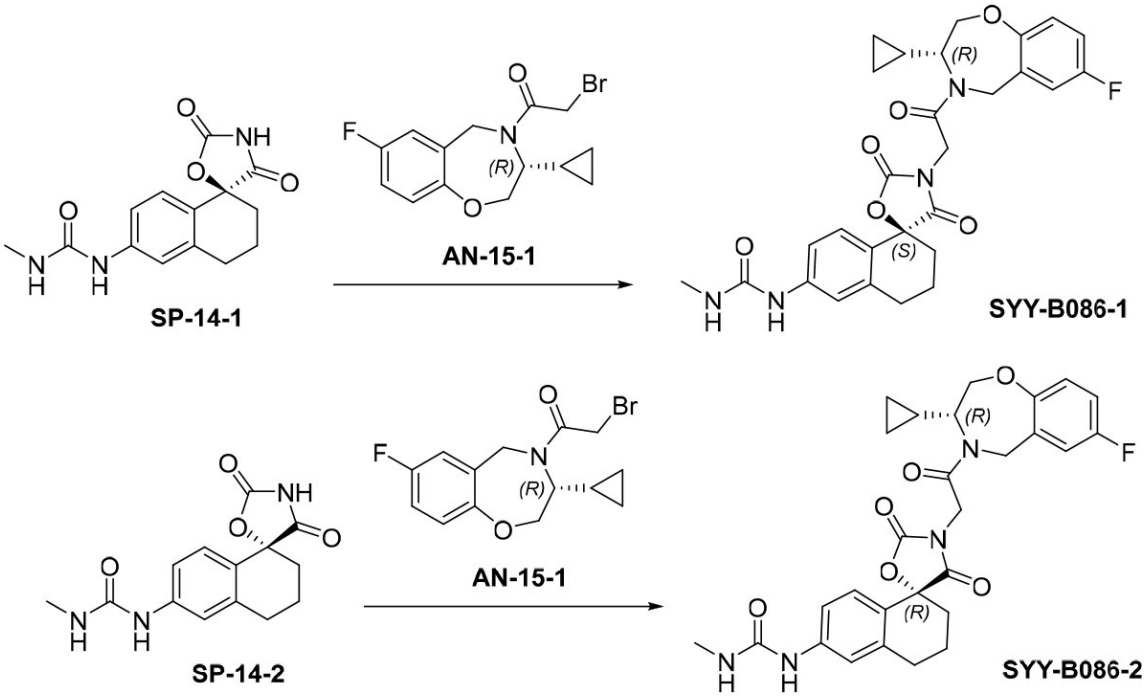
【０７８８】

実施例１５５

ＳＹＹ－Ｂ０８６－１及びＳＹＹ－Ｂ０８６－２の合成：

【０７８９】

【化１７０】



【０７９０】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１４－１及びＳＰ－１４－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、それぞれ化合物ＳＹＹ－Ｂ０８６－１及びＳＹＹ－Ｂ０８６－２を製造した：ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３７．２。

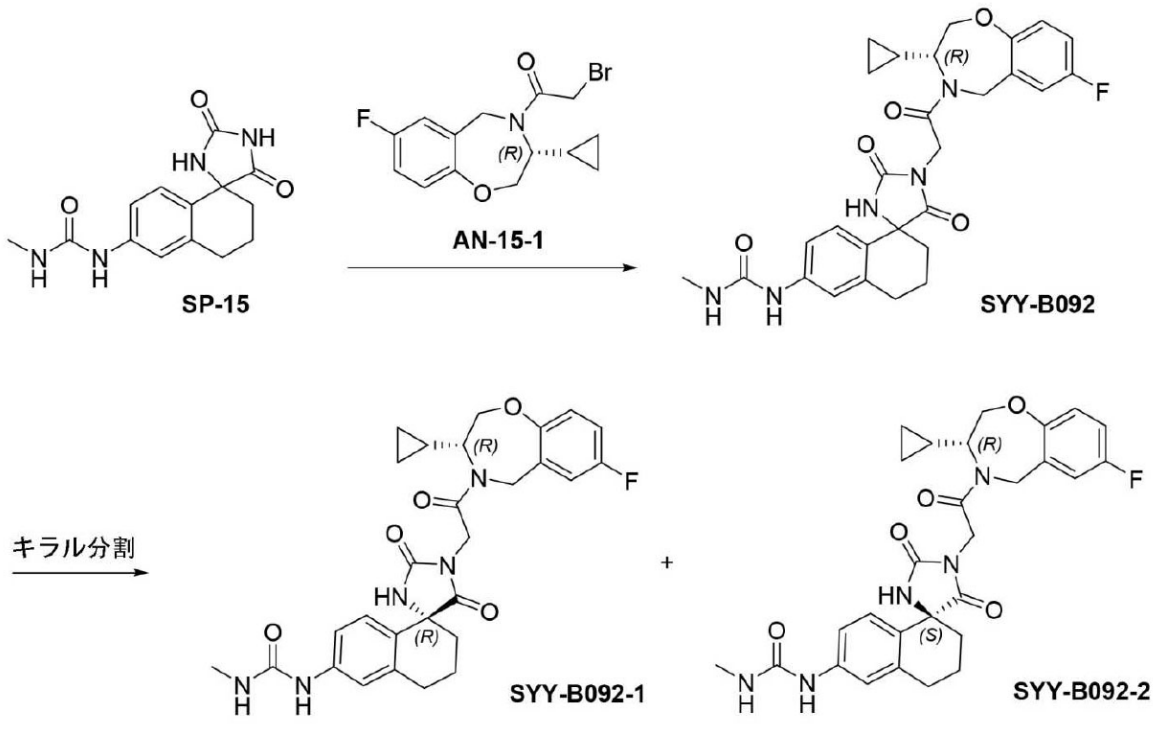
【０７９１】

実施例１５６

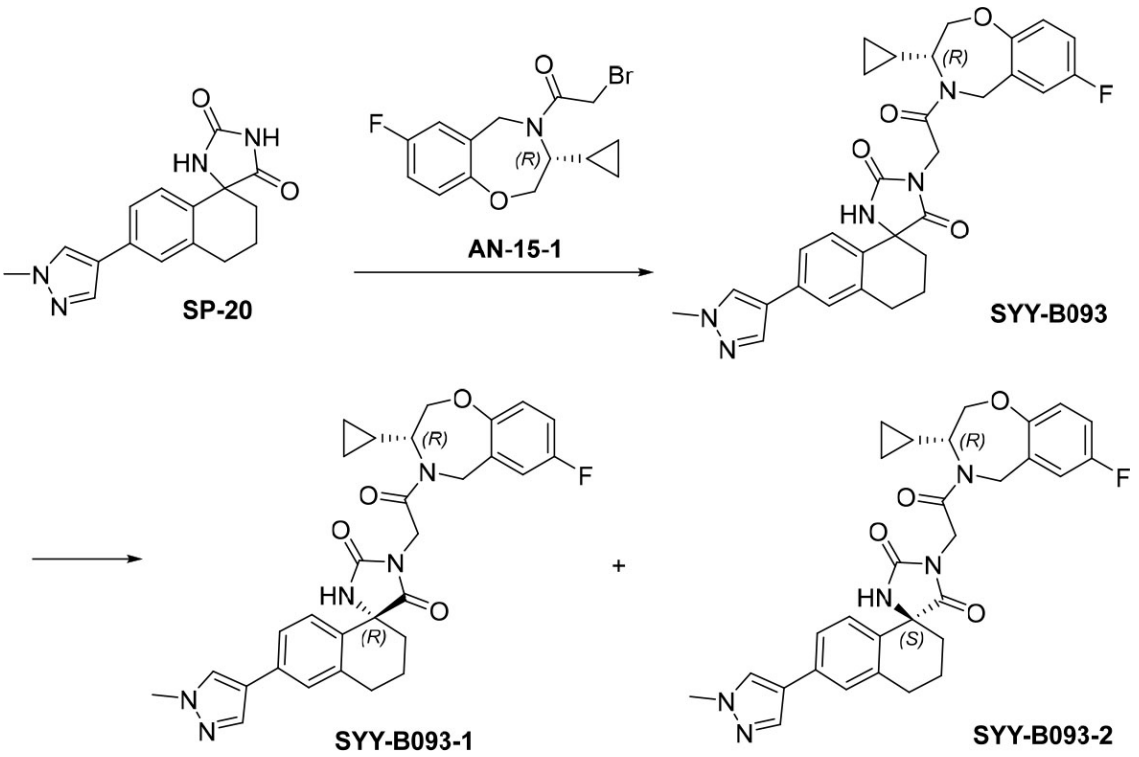
ＳＹＹ－Ｂ０９２の合成：

【０７９２】

【化１７１】



【０７９３】
ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１５を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０９２を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７９（ｍ，１Ｈ），８．４７（ｍ，１Ｈ），７．２５－６．８８（ｍ，６Ｈ），６．００（ｍ，１Ｈ），５．０２－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．６８（ｍ，２Ｈ），４．４５－３．７１（ｍ，４Ｈ），２．６８－２．６１（ｍ，５Ｈ），２．０２（ｍ，２Ｈ），１．８５（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．３３（ｍ，１Ｈ），０．５８－０．２４（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３６．２。
【０７９４】
それをキラル分割してＳＹＹ－Ｂ０９２－１及びＳＹＹ－Ｂ０９２－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈを採用し、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ、ピーク１のピーク出現時間：１１．２３分間；ピーク２のピーク出現時間：２１．８２分間。
【０７９５】
実施例１５７
ＳＹＹ－Ｂ０９３の合成：
【０７９６】
【化１７２】



【０７９７】
ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－２０を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０９３を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．８７（ｍ，１Ｈ），８．１２（ｍ，１Ｈ），７．８４（ｍ，１Ｈ），７．３９－６．８８（ｍ，６Ｈ），５．０２－４．０２（ｍ，６Ｈ），３．８４－３．７３（ｍ，４Ｈ），２．７７（ｍ，２Ｈ），２．０５（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｍ，２Ｈ），１．３３（ｍ，１Ｈ），０．６２－０．３１（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５４４．２。
【０７９８】
それをキラル分割してＳＹＹ－Ｂ０９３－１及びＳＹＹ－Ｂ０９３－２を得た：分取カ

ラムにＮａｎｏＭｉｃｒｏ　ＯＤ－５Ｈを採用し、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ、ピーク１のピーク出現時間：２１．２７分間；ピーク２のピーク出現時間：３１．２４分間。

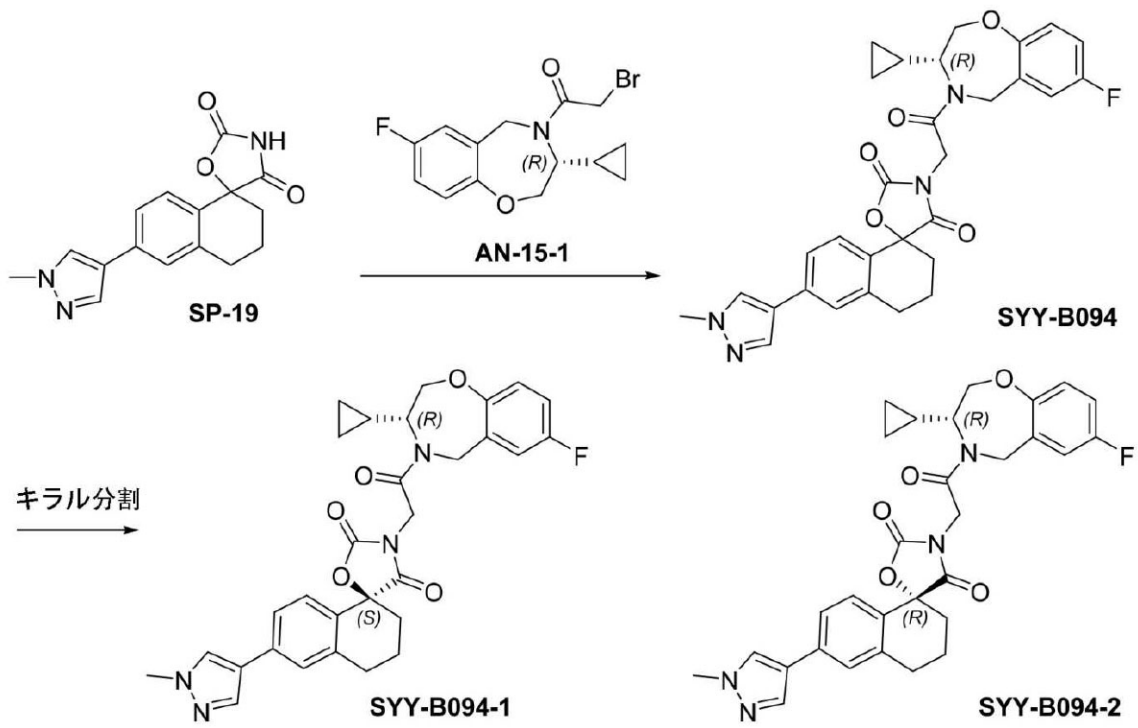
【０７９９】

実施例１５８

ＳＹＹ－Ｂ０９４の合成：

【０８００】

【化１７３】



【０８０１】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１９を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０９４を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．１９（ｍ，１Ｈ），７．８８（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．０７－６．８８（ｍ，２Ｈ），５．０７－４．５２（ｍ，３Ｈ），４．４８－４．０４（ｍ，３Ｈ），３．９９－３．７４（ｍ，４Ｈ），２．８５（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｍ，２Ｈ），２．００（ｍ，１Ｈ），１．８２（ｍ，１Ｈ），１．１８（ｍ，１Ｈ），０．５９－０．３６（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５４５．２。

【０８０２】

それをキラル分割してＳＹＹ－Ｂ０９４－１及びＳＹＹ－Ｂ０９４－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈを採用し、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：６０．８８分間；ピーク２のピーク出現時間：７６．１０分間。

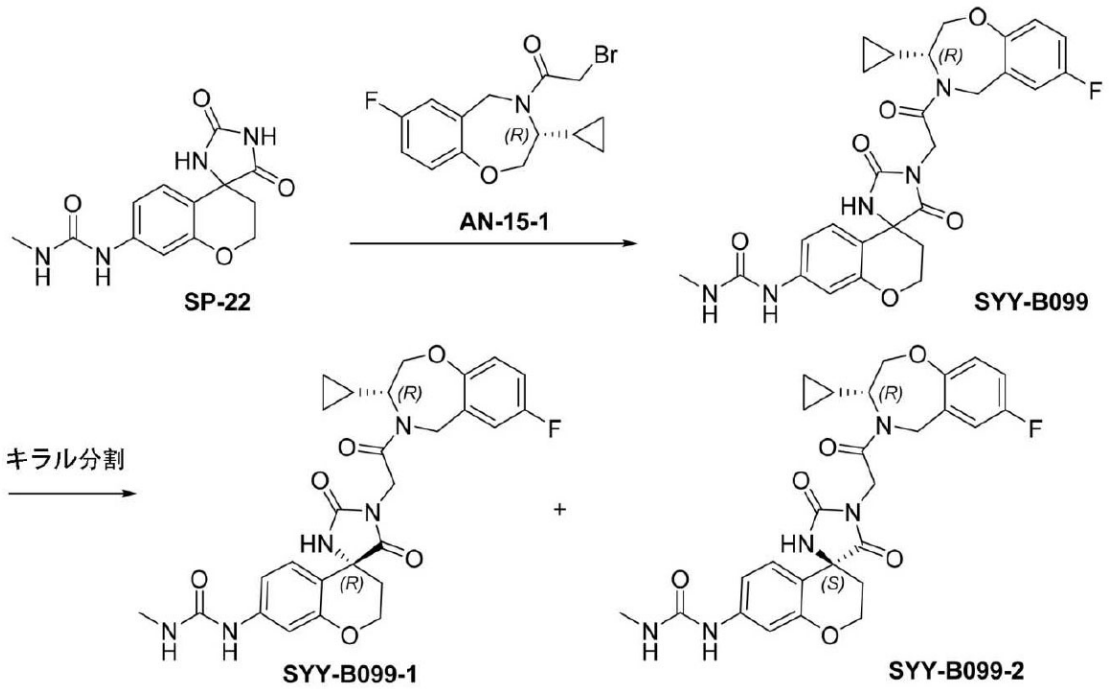
【０８０３】

実施例１５９

ＳＹＹ－Ｂ０９９の合成：

【０８０４】

【化１７４】



【０８０５】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－２２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１５－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ０９９を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．８８（ｍ，１Ｈ），８．５４（ｍ，１Ｈ），７．２４－６．７９（ｍ，６Ｈ），６．０１（ｍ，１Ｈ），５．０２－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．６８（ｍ，２Ｈ），４．４０－３．４３（ｍ，６Ｈ），２．６２（ｍ，３Ｈ），２．２５－２．００（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．３３（ｍ，１Ｈ），０．６０－０．２４（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３８．２。

【０８０６】

それをキラル分割してＳＹＹ－Ｂ０９９－１及びＳＹＹ－Ｂ０９９－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈを採用しフィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２２０ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１２．０分間；ピーク２のピーク出現時間：２１．１５分間。

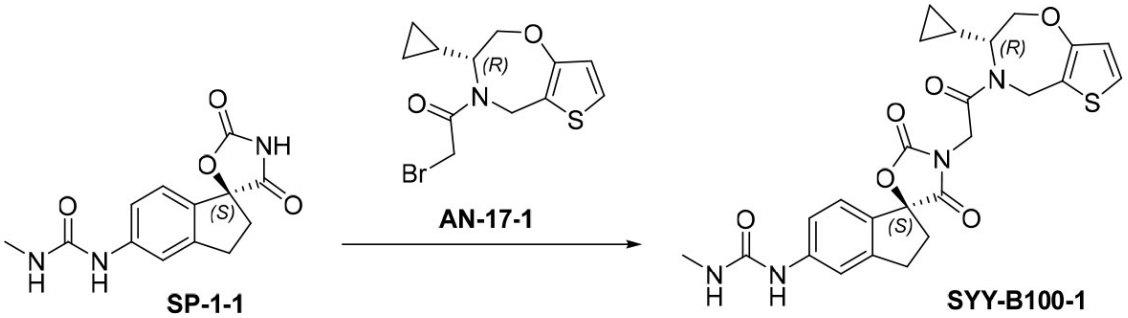
【０８０７】

実施例１６０

ＳＹＹ－Ｂ１００－１の合成：

【０８０８】

【化１７５】



【０８０９】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－１を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１７－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ１００－１を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７９（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｍ，１Ｈ），７．２７－７．２１（ｍ，３Ｈ），６．６６（ｍ，１Ｈ），６．１６（ｍ，１Ｈ），５．１２－３．９０（ｍ，７Ｈ），３．１４－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，１Ｈ），１．１０（ｍ，１Ｈ），０．６３－０．３２（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５１１．２。

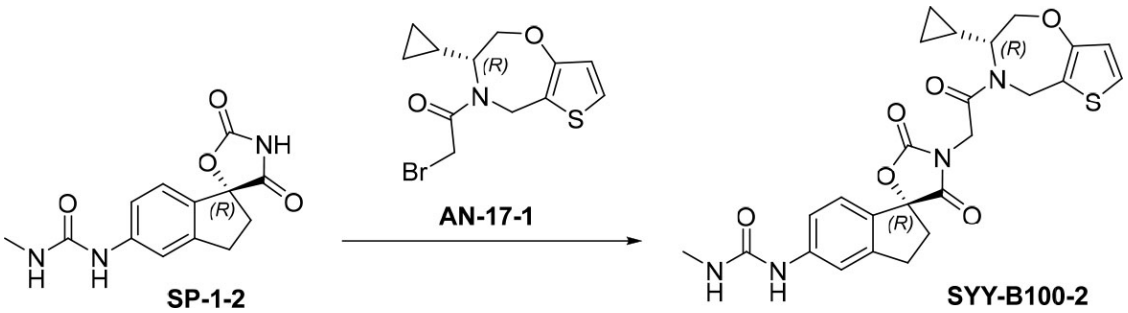
【０８１０】

実施例１６１

ＳＹＹ－Ｂ１００－２の合成：

【０８１１】

【化１７６】



【０８１２】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－１－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１７－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ１００－２を製造した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．８１（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．２１（ｍ，３Ｈ），６．６６（ｍ，１Ｈ），６．１５（ｍ，１Ｈ），５．１３－３．９３（ｍ，７Ｈ），３．１４－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，１Ｈ），１．０８（ｍ，１Ｈ），０．６３－０．３２（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５１１．２。

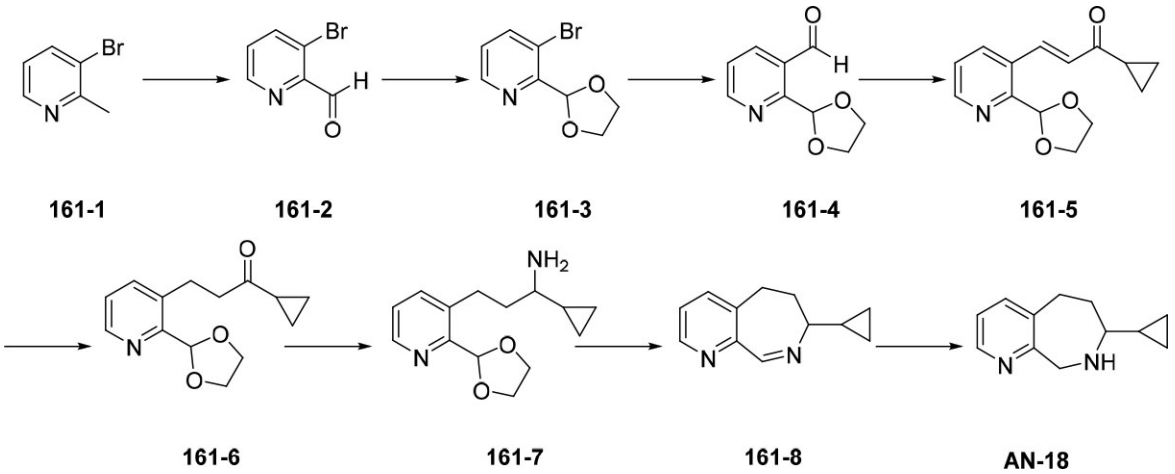
【０８１３】

実施例１６２

アミンＡＮ－１８の合成：

【０８１４】

【化１７７】



【０８１５】

工程１：
２－メチル－３－ブロモピリシン１６１－１（２０．０ｇ、１１６．３ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、二酸化セレン（２６．０ｇ、２３４．３ｍｍｏｌ）を添加し、反応系内を１１０℃まで加熱し７時間反応した後、二酸化セレン（１３．０ｇ，１１７．２ｍｍｏｌ）を追加し、引き続き加熱し一晩反応し、ＴＬＣで大部分の出発材料が反応完了したことを検出した。反応液を室温まで冷却し、濾過し、濾液を濃縮した後、酢酸エチルで溶解し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により淡黄色固体１６１－２（９．１２ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ１０．２３（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｄｄ，Ｊ１＝４．８Ｈｚ，Ｊ２＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄｄ，Ｊ１＝８．０Ｈｚ，Ｊ２＝１．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｑ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８１６】
工程２：
化合物１６１－２（２．８ｇ、１５．０５ｍｍｏｌ）を、トルエン（５０ｍＬ）に溶解し、順次にエチレングリコール（１．９ｇ、３０．１ｍｍｏｌ）及びｐ－トルエンスルホン酸（５００ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を１３０℃まで加熱し３時間水分離し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を室温まで冷却し、氷冷された炭酸ナトリウム水溶液に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、洗浄し、乾燥し、濃縮して、３．２ｇ黄色油状物１６１－３を得て、そのまま次の工程に用いて反応した。

【０８１７】
工程３：
出発材料１６１－３（３．２ｇ、粗品）を、テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）に溶解し、窒素下、－７０℃程度まで冷却し、ｎ－ブチルリチウム溶液（６．１ｍＬ、１５．３ｍｍｏｌ）を滴下し、添加完了後、－７０℃で１時間撹拌反応し、ＤＭＦ（５．１ｇ、６９．５５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液を滴下し、添加完了後、引き続き１時間撹拌反応し、ＴＬＣで反応が基本的に完了したことを検出した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチングし、抽出し、洗浄し、乾燥し、濃縮して、粗品をカラムクロマトグラフィー精製により黄色油状物１６１－４（５１２ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ１０．５７（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｄｄ，Ｊ１＝４．８Ｈｚ，Ｊ２＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｄｄ，Ｊ１＝８．０Ｈｚ，Ｊ２＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｑ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．１６（ｓ，１Ｈ），４．２８－４．２４（ｍ，２Ｈ），４．１６－４．１２（ｍ，２Ｈ）．

【０８１８】
工程４：
基質１６１－４（３．６ｇ、２０．１ｍｍｏｌ）及びｗｉｔｔｉｇ試薬（７．６ｇ、２２．１ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）で還流し加熱し１時間反応し、ＴＬＣで反応が基本的に完了したことを検出した。反応液を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により黄色油状物１６１－５（４．２ｇ）を得た。

【０８１９】
工程５：
基質１６１－５（３５０ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）を、メタノール（１０ｍＬ）に溶解し、パラジウムカーボン（１００ｍｇ）を添加し、水素ガスで三回置換した後、室温で２時間撹拌反応し、ＬＣ－ＭＳで反応の完了を検出し、濾過し、濃縮して、淡黄色油状物１６１－６（３００ｍｇ）を得た。

【０８２０】
工程６：
基質１６１－６（５００ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）を、ｎ－ブタノール（１０ｍＬ）に溶解し、酢酸アンモニウムを添加し、固体（１．６ｇ、２０．２ｍｍｏｌ）を得て、撹拌しながらシアノ水素化ホウ素ナトリウムを添加し、固体（６３８ｍｇ、１０．１ｍｍｏｌ

）を得て、ｎ－ブタノール（１０ｍＬ）を追加し、系内を８０℃まで加熱し１．５時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を乾燥まで濃縮した後、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、母液ジクロロメタン及びイソプロピルアルコールで二回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、無色油状物１６１－７（３９０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２４９．２　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０８２１】

工程７：

基質１６１－７（３９０ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）を濃塩酸（１０ｍＬ）において６０℃まで２時間加熱反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を少量まで濃縮した後、炭酸ナトリウムで、及び、ジクロロメタンとイソプロピルアルコールで二回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して黄色油状物１６１－８（１９０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：１８７．２　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０８２２】

工程８：

基質１６１－８（１９０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を、メタノール（５ｍＬ）に溶解し、パラジウムカーボン（１００ｍｇ）を添加し、水素ガスで三回置換した後、室温で１時間撹拌反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を濾過し、濾液を濃縮して淡黄色油状物アミンＡＮ－１８（１４０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：１８９．２　［Ｍ＋１］$^{+}$。

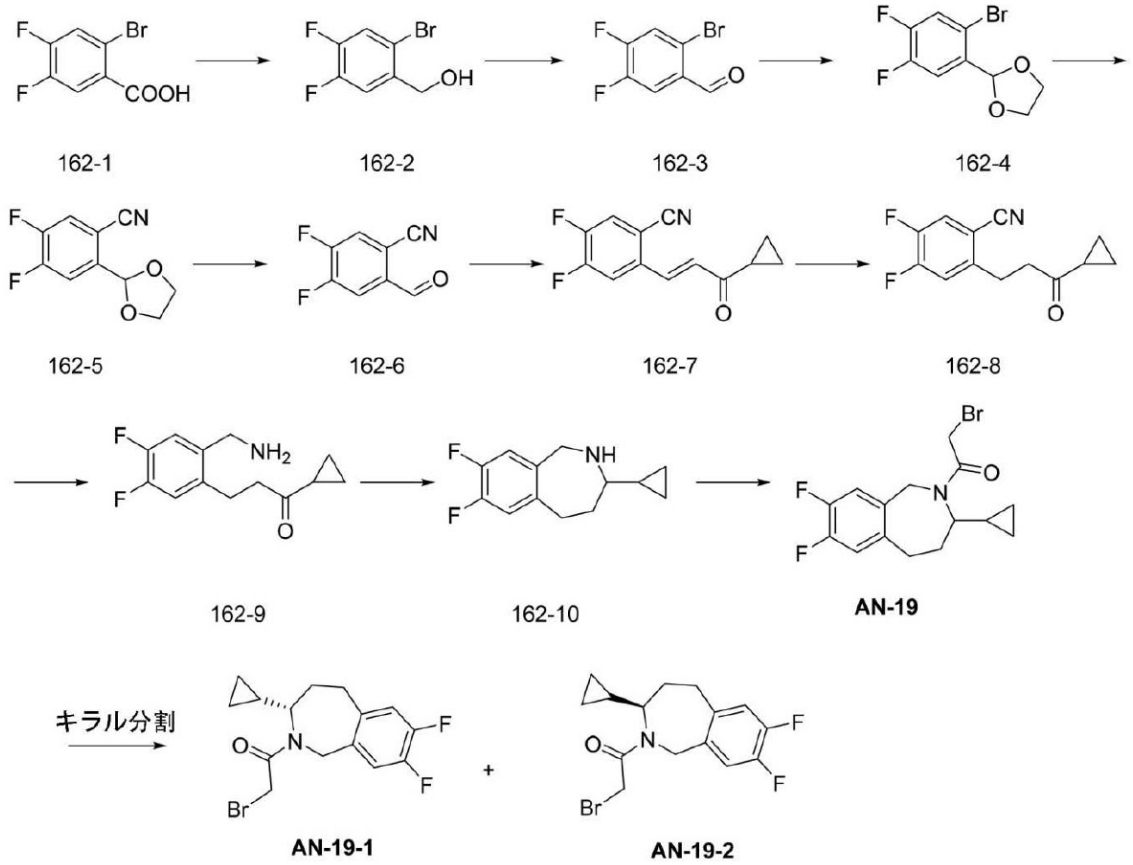
【０８２３】

実施例１６３

アミドＡＮ－１９の合成：

【０８２４】

【化１７８】



【０８２５】

工程１：

基質２－ブロモ－４，５－ジフルオロ安息香酸１６２－１（３０．０ｇ，０．１２７ｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）に溶解し、氷浴でボランのテトラヒドロフ

ラン溶液（１４０ｍＬ，０．１３９ｍｏｌ）を添加し、その後８０℃まで昇温し２時間還流し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を室温まで冷却した後、氷浴で２Ｎ水酸化カリウム溶液（６６ｍＬ）を滴下した。酢酸エチルを添加して希釈した後、濾過し、飽和食塩水で洗浄し、有機相を合併し、濃縮して乾燥して白色固体１６２－２（２８．２ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．４２－７．３８（ｍ，２Ｈ），４．７０（ｓ，２Ｈ），２．１８（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【０８２６】

工程２：

基質１６２－２（２８．２ｇ）を、ジクロロメタン（３００ｍＬ）に溶解し、室温で二酸化マンガン（１１０ｇ、１．２７ｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を珪藻土で濾過し、濾過ケーキをジクロロメタンで洗浄し、濾液を乾燥濃縮して白色固体１６２－３（２７．６ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．２４（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．５１（ｍ，１Ｈ），

【０８２７】

工程３：

基質１６２－３（２７．６ｇ、粗品）を、トルエン（２００ｍＬ）に溶解し、室温でエチレングリコール（２００ｍＬ）及びｐ－トルエンスルホン酸（１．０ｇ、５．８ｍｍｏｌ）を添加し、１００℃まで昇温し２４時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により黄色油状物として１６２－４（１８．１ｇ）を得た。

【０８２８】

工程４：

基質１６２－４（１８．１ｇ、６８．４ｍｏｌ）を、乾燥ＮＭＰ（１５０ｍＬ）に溶解し、室温で窒素保護下、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（１．８ｇ，２．０５ｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（１．８ｇ，６．８４ｍｏｌ）及びシアン化亜鉛（１６．０ｇ，０．１３７ｍｏｌ）を添加し、その後１００℃まで昇温し１６時間反応した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルを添加して希釈し、濾過し、濾液を、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により白色固体として１６２－５（５．０８ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．５８－７．４７（ｍ，２Ｈ），５．９８（ｓ，１Ｈ），４．２５－４．１０（ｍ，４Ｈ）．

【０８２９】

工程５：

基質１６２－５（５．００ｇ、２３．７ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（１００ｍＬ）に溶解し、室温で塩酸（３３ｍＬ、１２Ｎ）を添加し、室温で１時間撹拌し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して１６２－６を得て、そのまま次の工程に用いた。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．２９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９２－７．８８（ｍ，１Ｈ）、７．７３－７．６９（ｍ，１Ｈ）、

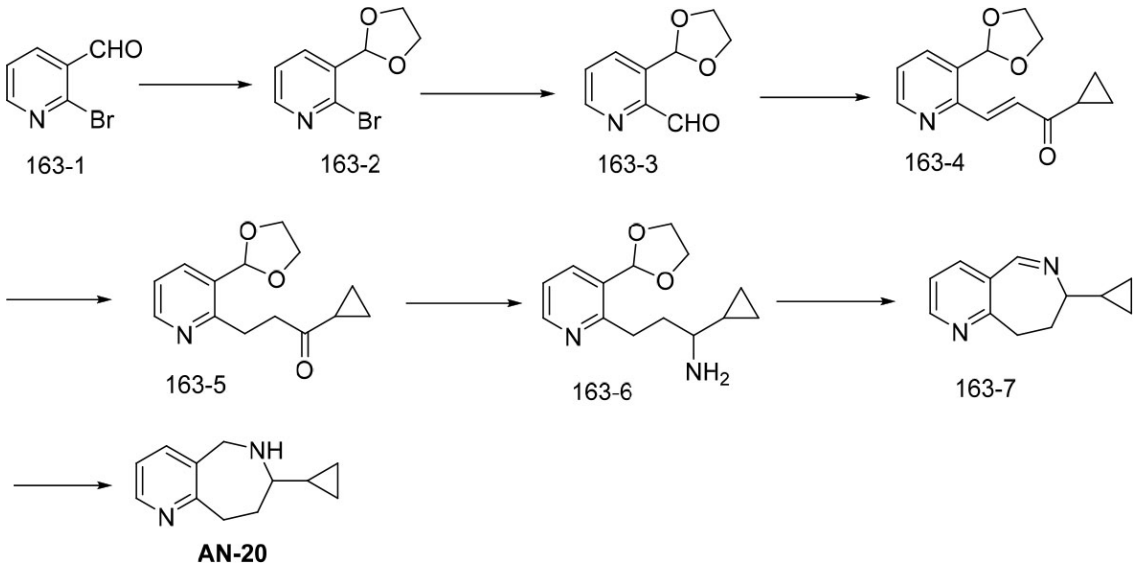
【０８３０】

工程６：

基質１６２－６を、テトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）に溶解し、室温でホスホラスイリド試薬（１２．３ｇ、３５．９ｍｍｏｌ）を添加し、８０℃まで昇温し２時間還流し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより黄色固体１６２－７（５．１ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７９（ｄｄ，Ｊ１＝１６．０Ｈｚ，Ｊ２＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．５５（ｍ，２Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３４－２．２８（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．２０（ｍ，２Ｈ），１．１０－１．０５（ｍ，２Ｈ）．ＬＣ

－ＭＳ：［Ｍ＋１］：２３４．１。
【０８３１】
工程７：
基質１６２－７（５．１ｇ，２１．９ｍｍｏｌ）を、メタノール（１００ｍＬ）に溶解し、室温で１０％Ｐｄ／Ｃ（１．０ｇ）を添加し、水素ガスで３回置換し、室温で３時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を濾過し、濾過ケーキをメタノールで洗浄し、濾液１６２－８を得てそのまま次の工程に用いた。
【０８３２】
工程８:
前記工程で得られた濾液１６２－８に、室温でラネーニッケル（８００ｍｇ）及びＴＥＡ（２ｍＬ、１４．４ｍｍｏｌ）を添加し、水素ガスで３回置換し、室温で１６時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を濾過し、濾過ケーキをメタノールで洗浄した、濾液１６２－９を得てそのまま次の工程に用いた。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋１］$^{+}$２４０．１。
【０８３３】
工程９：
前記工程で得られた濾液１６２－９に、室温で酢酸（１ｍＬ）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２．６ｇ，４３．８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。飽和食塩水を添加しクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して１６２－１０を得てそのまま次の工程に用いた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋１］$^{+}$２２４．２。
【０８３４】
工程１０
基質１６２－１０を、ジクロロメタン（１００ｍＬ）に溶解し、室温でブロモアセチルブロマイド（４ｍＬ，４７．４ｍｍｏｌ）を添加し、室温で３時間反応し、ＴＬＣで出発材料が全部反応したことを検出した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液（２０ｍＬ）を添加し、１０分間撹拌した後、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品ｐｒｅ－ＨＰＬＣ製造により黄色油状物ＡＮ－１９（１．５ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋１］：３４４．１。
【０８３５】
キラル分割によりＡＮ－１９－１及びＡＮ－１９－２を製造した、方法：ダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相９５％ｎ－ヘキサン＋５％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：２８．８５分間；ピーク２のピーク出現時間：３８．６５分間。
【０８３６】
実施例１６４
アミンＡＮ－２０の合成：
【０８３７】

【化１７９】



【０８３８】

工程１:

２－ブロモ－３－ピリシンホルムアルデヒド１６３－１（２０．０ｇ，１０８ｍｍｏｌ）、ｐ－トルエンスルホン酸（４．０ｇ）及びエチレングリコール（５０ｍＬ）を、トルエン（１５０ｍＬ）に溶解し、その後１００℃で加熱し４時間撹拌した。ＴＬＣで出発材料が基本的に全部反応したことを検出した。反応液を室温まで冷却した後、氷水に傾倒し、ＥｔＯＡｃで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により１６３－２（２１．５１ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２３０．０　［Ｍ＋１］$^{+}$

【０８３９】

工程２:

出発材料１６３－２（２１．５２ｇ，９３．５４ｍｍｏｌ）を、３００ｍＬテトラヒドロフランに溶解し、窒素で三回置換し、ドライアイス浴で－６５℃まで冷却し、その後徐々にブチルリチウム（５９ｍＬ，１４８ｍｍｏｌ）を滴下し、添加完了後、引き続き１時間撹拌した後、乾燥ＤＭＦ（１１ｍＬ，１４８ｍｍｏｌ）を添加した。その後、室温まで昇温し、引き続き３０分間撹拌した後、反応液を水でクエンチングした。水相をＥｔＯＡｃで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して１６３－３（１８．２ｇ）を得て、そのまま次の工程に用いた。ＬＣ－ＭＳ：１８０．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０８４０】

工程３:

１６３－３（１８．２ｇ）及びホスホラスイリド試薬（２７．０ｇ，８０ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（２００ｍＬ）に溶解し、反応液を７０℃まで加熱し１時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示し、反応液を室温まで冷却しそのまま濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより１６３－４（１０．６３ｇ）を得た。

【０８４１】

工程４:

出発材料１６３－４（１０．０ｇ，４０ｍｍｏｌ）を、酢酸エチル（２５０ｍＬ）に溶解し、１０％Ｐｄ／Ｃ（１．７ｇ）を添加し、水素ガスで置換し、水素ガス（１ａｔｍ）条件下、室温で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示し、反応液を珪藻土で濾過し、酢酸エチルで洗浄し、合併された有機相を乾燥し、濃縮して１６３－５（９．６５ｇ）を得て、そのまま次の工程に用いた生成物。

【０８４２】

工程５:
粗品１６３－５（９．６５ｇ）を、メタノール（１５０ｍＬ）に溶解し、酢酸アンモニウム（３１ｇ ，４００ｍｍｏｌ）を添加し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１２ｇ，２００ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間反応し、ＴＬＣで出発材料の反応完了を示した。反応液に水を添加してクエンチングし、ＥｔＯＡｃで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により１６３－６（４．１２ｇ）を得た。ＬＣＭＳ：２４９．２ ［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０８４３】

工程６:
基質１６３－６（４．１２ｇ、１６．６ｍｍｏｌ）を、４０ｍＬ ＴＦＡに溶解し、１０ｍＬ水を添加し、８０℃で４時間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した後、濃縮して、粗品を水に傾倒し、その後、１Ｎ ＮａＯＨで塩基性となるまで調節し、酢酸エチルで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して１６３－７（１．５１ｇ、粗品）を得て、そのまま次の工程に用いた。ＬＣ－ＭＳ：１８７．１ ［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０８４４】

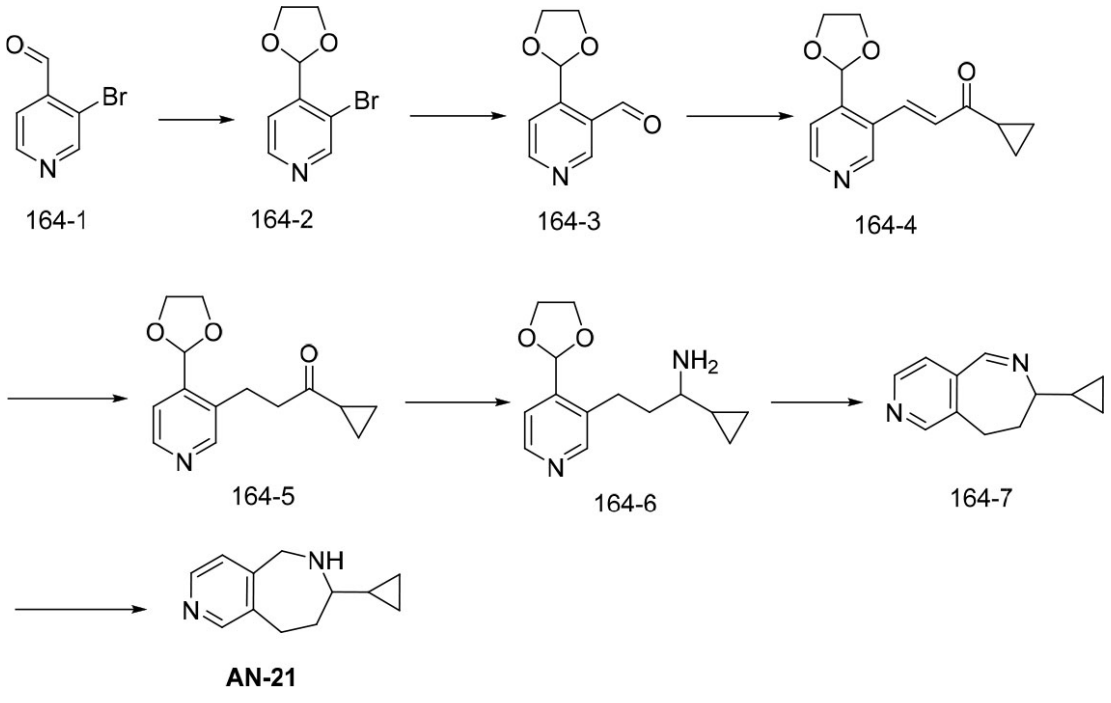
工程７:
基質１６３－７を、１５ｍＬメタノールに溶解し、０．５ｍＬ酢酸を添加し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２．０ｇ，３０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２時間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した後、濃縮して、粗品を水に傾倒し、その後、酢酸エチルで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して白色固体としてアミンＡＮ－２０（６２８ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：１８９．２［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０８４５】

実施例１６５
アミンＡＮ－２１の合成：

【０８４６】

【化１８０】



【０８４７】

工程１：

３－ブロモ－４－ピリシンホルムアルデヒド１６４－１（２２．０ｇ、１１８ｍｍｏｌ），エチレングリコール（１４．７ｇ、２３６ｍｍｏｌ）及びＴｓＯＨ（６．１ｇ、３５ｍｍｏｌ）を、トルエン（１５０ｍＬ）に添加し、反応液を還流し加熱しながら３時間分水反応し、ＴＬＣで出発材料の反応完了を示した。反応液を室温まで冷却した後、氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して黄色油として１６４－２（２６．７ｇ）を得て、そのまま次の工程に用いた。

【０８４８】

工程２：

窒素保護下、基質１６４－２（２６．７ｇ）を、無水ＴＨＦ（４００ｍＬ）に溶解し、－６５℃でｎ－ＢｕＬｉ（５１ｍｌ、０．１２ｍｏｌ）を滴下し、滴下完了後、引き続き１時間撹拌した。乾燥ＤＭＦ（４２．４ｇ、０．５８ｍｏｌ）に添加し、３０分間撹拌した後、その後徐々に室温まで昇温し引き続き３０分間撹拌した後、反応液を水でクエンチングした。水相をＥｔＯＡｃで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により１６４－３（８ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：１８０．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）:δ１０．４４（ｓ，１Ｈ），９．０９（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｓ，１Ｈ），４．１２（ｂｒ，４Ｈ），

【０８４９】

工程３：

窒素保護下、基質１６４－３（１０．８ｇ、６０．３３ｍｍｏｌ）及びホスホラスイリド試薬（２３ｇ、６６．３６ｍｍｏｌ）を、無水ＴＨＦ（２００ｍＬ）に溶解し、７５℃で１．５時間撹拌し、ＴＬＣで出発材料の反応完了を示した。反応液を室温まで冷却しそのまま濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより１６４－４（９．５ｇ）淡黄色油を得た。ＬＣ－ＭＳ：２４６．２　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０８５０】

工程４：

基質１６４－４（９．５ｇ、３８．７ｍｍｏｌ）を、メタノール（２００ｍＬ）に溶解し、１０％Ｐｄ／Ｃ（２．０ｇ）を添加し、水素ガスで置換し、水素ガス（１ａｔｍ）条件下、室温で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完全を示し、反応液を珪藻土で濾過し、酢酸エチルで洗浄し、合併された有機相を乾燥し、濃縮して１６４－５（９．４、粗品）を得て、そのまま次の工程の生成物に用いた。

【０８５１】

工程５：

基質１６４－５（９．４ｇ、粗品）を、メタノール（１５０ｍＬ）に溶解し、酢酸アンモニウム（３１ｇ，４００ｍｍｏｌ）を添加し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１２ｇ，２００ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間反応し、ＴＬＣで出発材料の反応完了を示した。反応液に水を添加してクエンチングし、ＥｔＯＡｃで抽出し、合併された有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により生成物１６４－６（１．６１ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２４９．２［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０８５２】

工程６：

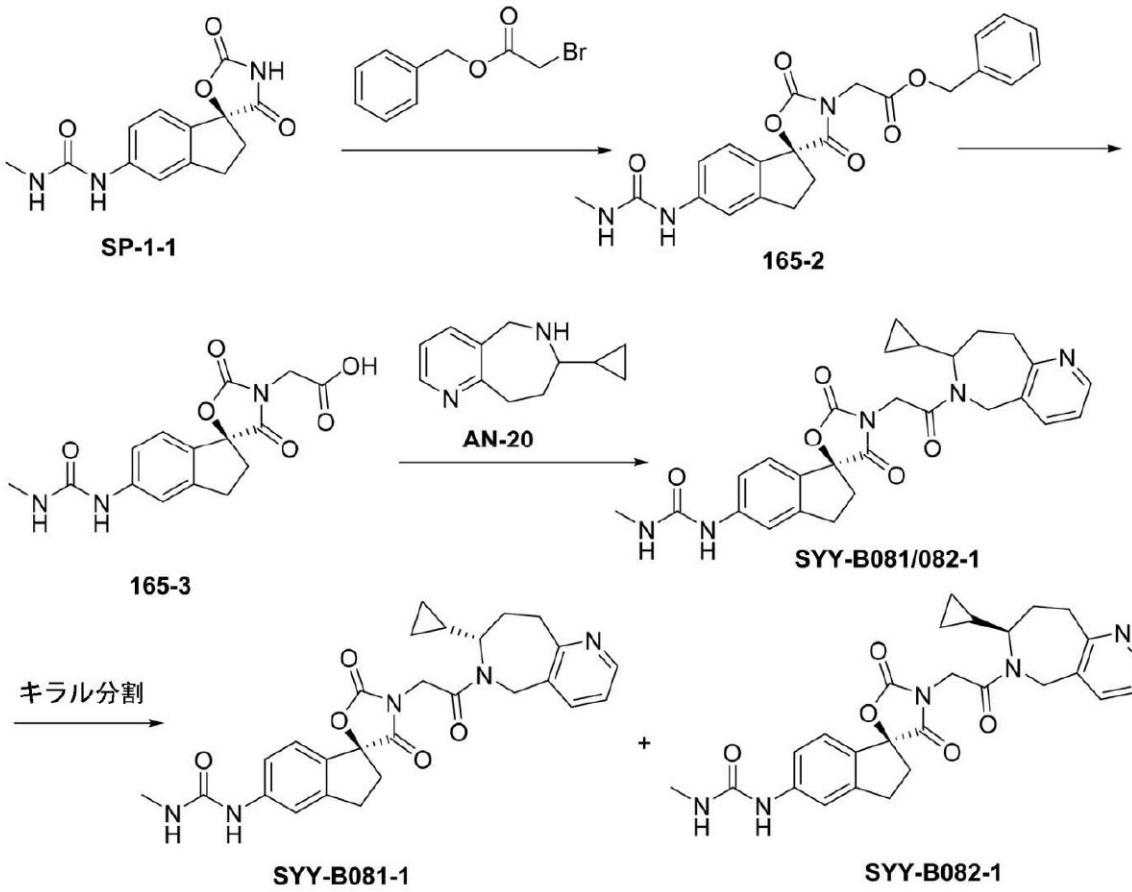
基質１６４－６（１．６１ｇ、６．４５ｍｍｏｌ）を、２０ｍＬ濃塩酸に溶解し、６０℃で２時間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した後、濃縮して、粗品を水に傾倒し、その後、飽和炭酸ナトリウムで塩基性となるまで調節し、抽出し、有機相塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥まで濃縮して１６４－７（１．０５ｇ、粗品）を得て、そのまま次の工程に用いた。

【０８５３】

工程７：
基質１６４－７（１．０５ｇ、粗品）を、メタノール（４０ｍｌ）に溶解し、さらに１０％Ｐｄ／Ｃ（６００ｍｇ）を添加し、水素ガスで３回置換し、その後、水素ガス（１ａｔｍ）条件下、室温で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完全を示し、反応液を珪藻土で濾過し、酢酸エチルで洗浄し、合併された有機相を乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物アミンＡＮ－２１（７３０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：１８９．２　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０８５４】
実施例１６６
ＳＹＹ－Ｂ０８１－１及びＳＹＹ－Ｂ０８２－１の合成：

【０８５５】
【化１８１】



【０８５６】
工程１：
基質ＳＰ－１－１（１３０ｍｇ，０．４７２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（４ｍＬ）に溶解し、室温で２－ブロモ酢酸ベンジルエステル（１６２ｍｇ、０．６９８ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１３０ｍｇ，０．９４２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した。水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより１６５－２（３００ｍｇ）を得た。

【０８５７】
工程２：
基質１６５－２（３００ｍｇ）を、メタノール（１０ｍＬ）に溶解し、室温でＰｄ／Ｃ（８２ｍｇ）を添加し、水素ガスで置換し、室温で２時間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した。珪藻土で濾過し、濾液を濃縮して１６５－３（１６０ｍｇ）を得た。

【０８５８】

工程３：

基質１６５－３（１６０ｍｇ，０．４８０ｍｍｏｌ）及びアミンＡＮ－２０（９０ｍｇ，０．４７８ｍｍｏｌ）を、乾燥ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、室温でＤＩＰＥＡ（１５０ｍｇ，０．９６ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（３００ｍｇ，０．７８９ｍｍｏｌ）を添加し、窒素保護下、室温で１時間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した。水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物ＳＹＹ－Ｂ０８１／０８２－１（４０ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ８．３７－８．２８（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．１８（ｍ，４Ｈ），５．０１－３．５７（ｍ，７Ｈ），３．２２－３．１０（ｍ，２Ｈ），３．０７－２．８５（ｍ，３Ｈ），２．７４－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｍ，１Ｈ），０．７２－０．３８（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^+$＝５０４．２。

【０８５９】

それをキラル分割してＳＹＹ－Ｂ０８１－１及びＳＹＹ－Ｂ０８２－１を得た。製造方法：キラルカラムダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ），内径（３０ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１５．０７分間；ピーク２のピーク出現時間：３０．５６分間。

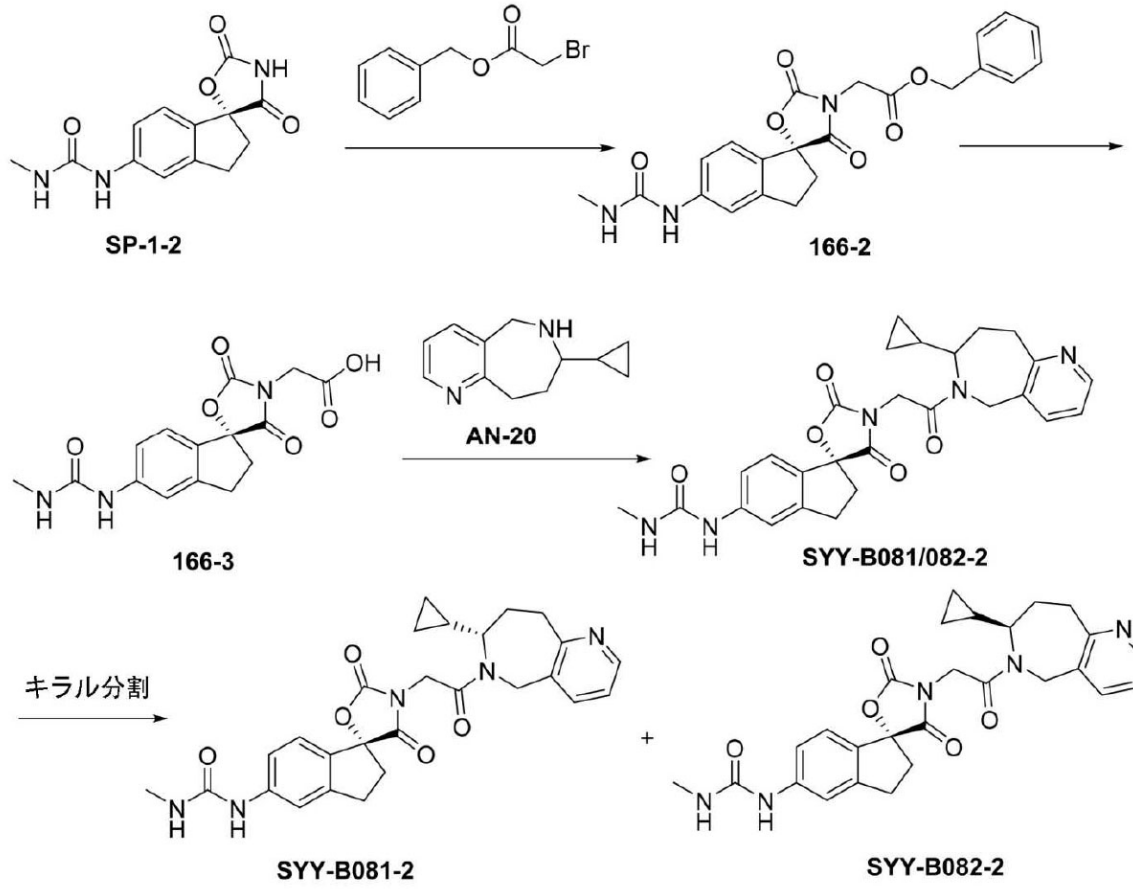
【０８６０】

実施例１６７

ＳＹＹ－Ｂ０８１－２及びＳＹＹ－Ｂ０８２－２の合成：

【０８６１】

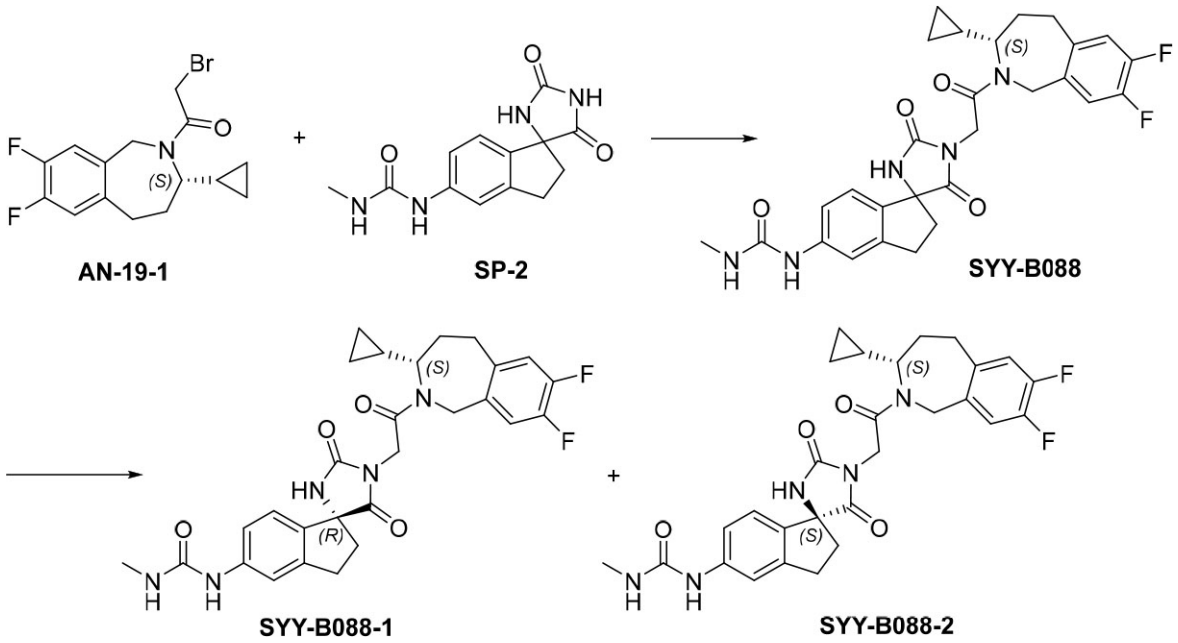
【化１８２】



【０８６２】

工程１：
基質ＳＰ－１－２（２００ｍｇ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、室温で２－ブロモ酢酸ベンジルエステル（１８３ｍｇ）及び炭酸カリウム（１５０ｍｇ）を添加し、室温で１時間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した。水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより１６６－２（２５０ｍｇ）を得た。
【０８６３】
工程２：
基質１６６－２（２５０ｍｇ）を、メタノール（１０ｍＬ）に溶解し、室温でＰｄ／Ｃ（１００ｍｇ）を添加し、水素ガスで置換し、室温で２時間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した。珪藻土で濾過し、濾液を濃縮して１６６－３（１６０ｍｇ）を得た。
【０８６４】
工程３：
基質１６６－３（１６０ｍｇ）及びアミンＡＮ－２０（９０ｍｇ）を、乾燥ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、室温でＤＩＰＥＡ（１５０ｍｇ）及びＨＡＴＵ（３００ｍｇ）を添加し、窒素保護下、室温で１時間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した。水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物ＳＹＹ－Ｂ０８１／０８２－２（３５ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD） δ８．３７－８．２８（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．１８（ｍ，４Ｈ），５．０１－３．５７（ｍ，７Ｈ），３．２２－３．１０（ｍ，２Ｈ），３．０７－２．８５（ｍ，３Ｈ），２．７４－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｍ，１Ｈ），０．７２－０．３８（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^+$＝５０４．２。
【０８６５】
それをキラル分割してＳＹＹ－Ｂ０８１－２及びＳＹＹ－Ｂ０８２－２を得た。製造方法：キラルカラムダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（２０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相８０％ｎ－ヘキサン＋２０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１４．１０分間；ピーク２のピーク出現時間：１８．９３分間。
【０８６６】
実施例１６８
ＳＹＹ－Ｂ０８８の合成：
【０８６７】

【化１８３】



【０８６８】

キラルアミドＡＮ－１９－１（１００ｍｇ，０．２９０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（６ｍＬ）に溶解し、室温でスピロ環ＳＰ－２（１００ｍｇ，０．３６４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（８０ｍｇ，０．５７９ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間反応し、ＴＬＣで出発材料が全部反応したことを検出した。飽和食塩水を添加し希釈した後、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより白色固体ＳＹＹ－Ｂ０８８（１７０ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．６８－８．５４（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．００（ｍ，５Ｈ），６．０１（ｍ，１Ｈ），４．８８－３．４４（ｍ，５Ｈ），３．１１－２．９１（ｍ，３Ｈ），２．７１－２．５２（ｍ，４Ｈ），２．４６（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｍ，１Ｈ），０．６５－０．２７（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３８．３。

【０８６９】

それをキラル分割してＳＹＹ－Ｂ０８８－１及びＳＹＹ－Ｂ０８８－２を得た。製造方法：ダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：２０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：９．４６分間；ピーク２のピーク出現時間：１５．２７分間;

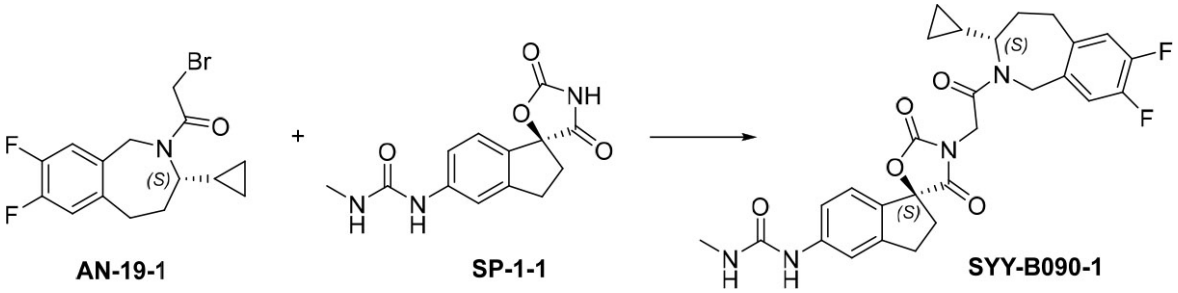
【０８７０】

実施例１６９

ＳＹＹ－Ｂ０９０－１の合成：

【０８７１】

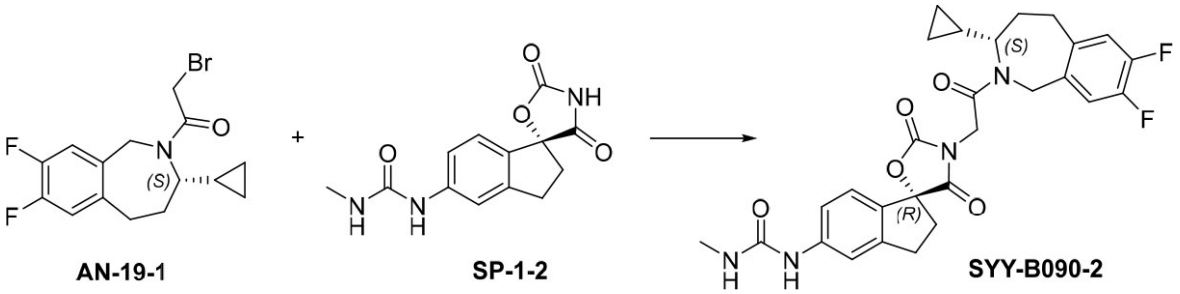
【化１８４】



【０８７２】
基質ＡＮ－１９－１（７０ｍｇ，０．２０３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（６ｍＬ）に溶解し、室温でＳＰ－１－１（７０ｍｇ，０．２５４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（８０ｍｇ，０．５７９ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間反応し、ＴＬＣで出発材料が全部反応したことを検出した。飽和食塩水を添加し希釈した後、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより白色固体ＳＹＹ－Ｂ０９０－１（９０ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．７２（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．１８（ｍ，５Ｈ），６．０９（ｍ，１Ｈ），４．８５－３．４８（ｍ，５Ｈ），３．１３－２．９１（ｍ，３Ｈ），２．７４－２．５２（ｍ，４Ｈ），２．４３（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｍ，１Ｈ），０．６６－０．２７（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３９．２。

【０８７３】
実施例１７０
ＳＹＹ－Ｂ０９０－２の合成：

【０８７４】
【化１８５】

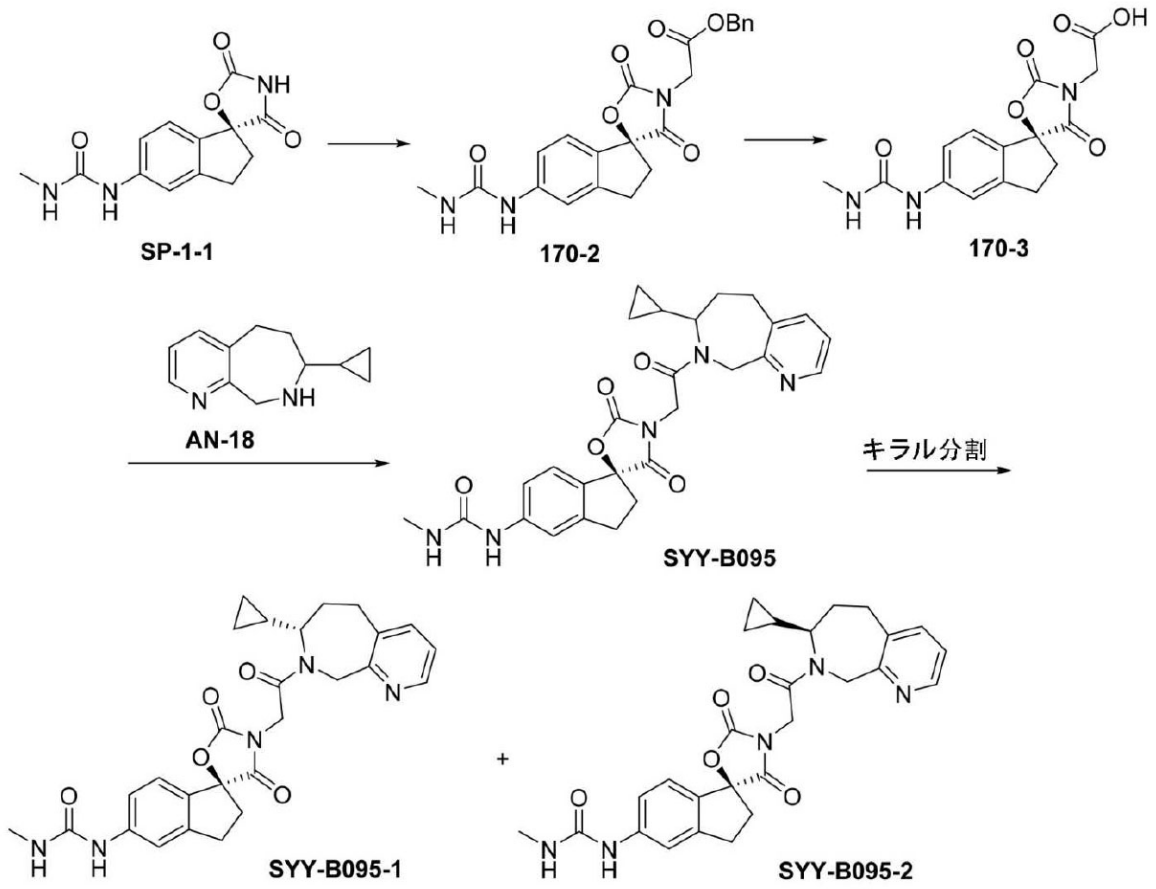


【０８７５】
基質ＡＮ－１９－１（７０ｍｇ，０．２０３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（６ｍＬ）に溶解し、室温でＳＰ－１－２（７０ｍｇ，０．２５４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（８０ｍｇ，０．５７９ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間反応し、ＴＬＣで出発材料が全部反応したことを検出した。飽和食塩水を添加し希釈した後、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより白色固体ＳＹＹ－Ｂ０９０－２（８０ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．７２（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．１８（ｍ，５Ｈ），６．０９（ｍ，１Ｈ），４．８５－３．４８（ｍ，５Ｈ），３．１３－２．９１（ｍ，３Ｈ），２．７４－２．５２（ｍ，４Ｈ），２．４６（ｍ，２Ｈ），２．０２（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｍ，１Ｈ），０．６６－０．２７（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３９．２。

【０８７６】
実施例１７１
ＳＹＹ－Ｂ０９５の合成：

【０８７７】

【化１８６】



【０８７８】

工程１：

基質ＳＰ－１－１（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（７０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間撹拌した後、２－ブロモ酢酸ベンジルエステル（９１ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加し、添加完了後、室温で１時間撹拌反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して黄色粘稠油１７０－２（２００ｍｇ、粗品）を得た。

【０８７９】

工程２：

基質１７０－２（２００ｍｇ）を、メタノール（１５ｍＬ）に溶解し、パラジウムカーボン（１００ｍｇ）を添加し、水素ガスで三回置換した後、室温で１時間撹拌反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を濾過し、濃縮して、固体１７０－３（９８ｍｇ）を得た。

【０８８０】

工程３：

基質１７０－３（９８ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及びアミンＡＮ－１８（１５０ｍｇ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、ＤＩＰＥＡ（７５ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を添加し、さらにＨＡＴＵ（１６５ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を室温で１時間撹拌反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗品をＰｒｅ－ＴＬＣ精製により黄色固体を得た（７０ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７２（ｍ，１Ｈ），８．３３（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．１６（ｍ，３Ｈ），６．０８（ｍ，１Ｈ），５．０６－３．５２（ｍ，６Ｈ

），３．０３（ｍ，３Ｈ），２．７６－２．５４（ｍ，４Ｈ），２．４２（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｍ，１Ｈ），０．６２－０．２８（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０４．２。

【０８８１】

それをキラル分割してＳＹＹ－Ｂ０９５－１及びＳＹＹ－Ｂ０９５－２を得た。製造方法：ダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ;ピーク１のピーク出現時間：２０．３８分間；ピーク２のピーク出現時間：５７．１６分間。

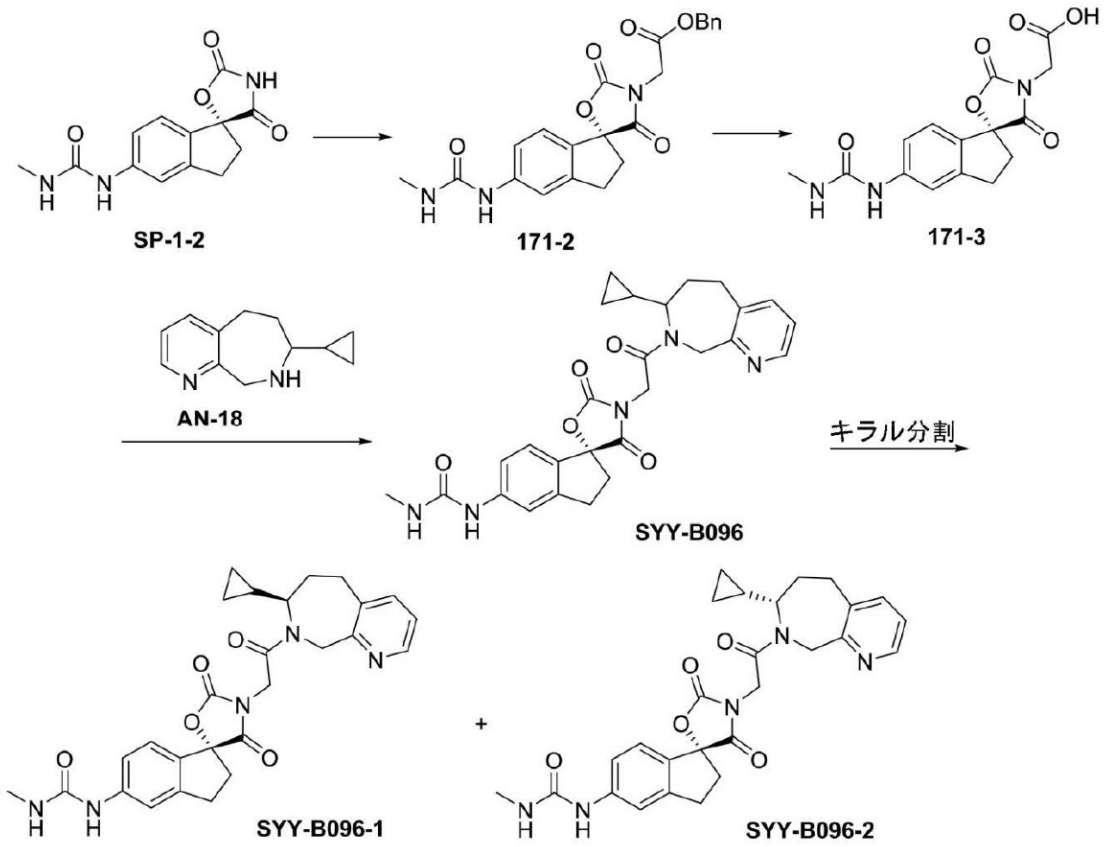
【０８８２】

実施例１７２

ＳＹＹ－Ｂ０９６の合成：

【０８８３】

【化１８７】



【０８８４】

工程１：

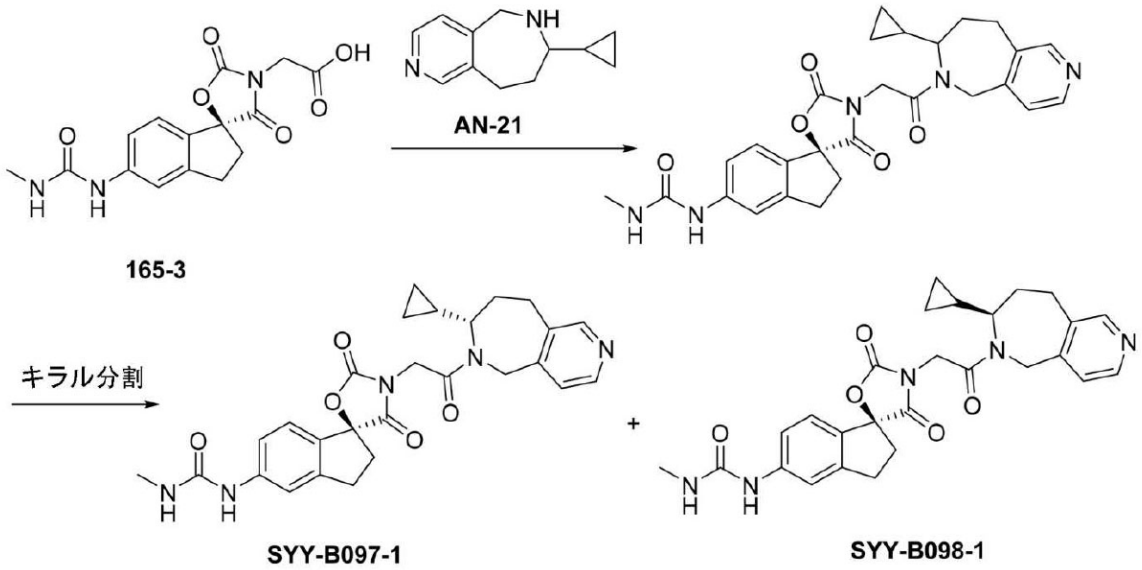
基質ＳＰ－１－２（２５０ｍｇ）を、ＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（１７６ｍｇ）を添加し、１０分間撹拌した後、２－ブロモ酢酸ベンジルエステル（２２８ｍｇ）を添加し、添加完了後、室温で１時間撹拌反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して黄色粘稠油１７１－２（４３０ｍｇ）を得た。

【０８８５】

工程２：

基質１７１－２（４３０ｍｇ）を、メタノール（１５ｍＬ）に溶解し、パラジウムカーボン（１００ｍｇ）を添加し、水素ガスで三回置換した後、室温で１時間撹拌反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を濾過し、濃縮して、固体１７１－３（２８０ｍｇ）を得た。

【０８８６】
工程３：
基質１７１－３（１５０ｍｇ）及びアミンＡＮ－１８（１６９ｍｇ）を、ＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、ＤＩＰＥＡ（１１６ｍｇ）を添加し、さらにＨＡＴＵ（２５７ｍｇ）を添加し、反応液を室温で１時間撹拌反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗品をＰｒｅ－ＴＬＣ精製により黄色固体を得た（８０ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．７２（ｍ，１Ｈ），８．３３（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．１６（ｍ，３Ｈ），６．０８（ｍ，１Ｈ），５．０６－３．５２（ｍ，６Ｈ），３．０３（ｍ，３Ｈ），２．７６－２．５４（ｍ，４Ｈ），２．４２（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｍ，１Ｈ），０．６２－０．２８（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０４．２。
【０８８７】
それをキラル分割してＳＹＹ－Ｂ０９６－１及びＳＹＹ－Ｂ０９６－２を得た。製造方法：ダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相７０％ｎ－ヘキサン＋３０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：６４．９９分間；ピーク２のピーク出現時間：８２．０２分間。
【０８８８】
実施例１７３
ＳＹＹ－Ｂ０９７－１及びＳＹＹ－Ｂ０９８－１の合成：
【０８８９】
【化１８８】



【０８９０】
窒素保護下、基質１６５－３（８９ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びラセミ体アミンＡＮ－２１（５０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、室温でＤＩＥＡ（６８ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１５０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した。水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物（１１０ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．６８（ｍ，１Ｈ），８．３９－８．３０（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．１９（ｍ，４Ｈ），６．０７（ｍ，１Ｈ），４．９３－３．５２（ｍ，６Ｈ），３．０３（ｍ，３Ｈ），２．７６－２．５４（ｍ，４Ｈ），２．４２（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｍ，１Ｈ），０．６２－０．２８（ｍ，４Ｈ）．

ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０４．２。

【０８９１】

それをキラル分割して化合物ＳＹＹ－Ｂ０９７－１及びＳＹＹ－Ｂ０９８－１を得た。製造方法：ダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相７０％ｎ－ヘキサン＋３０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：３４．３１分間；ピーク２のピーク出現時間：４９．２１分間。

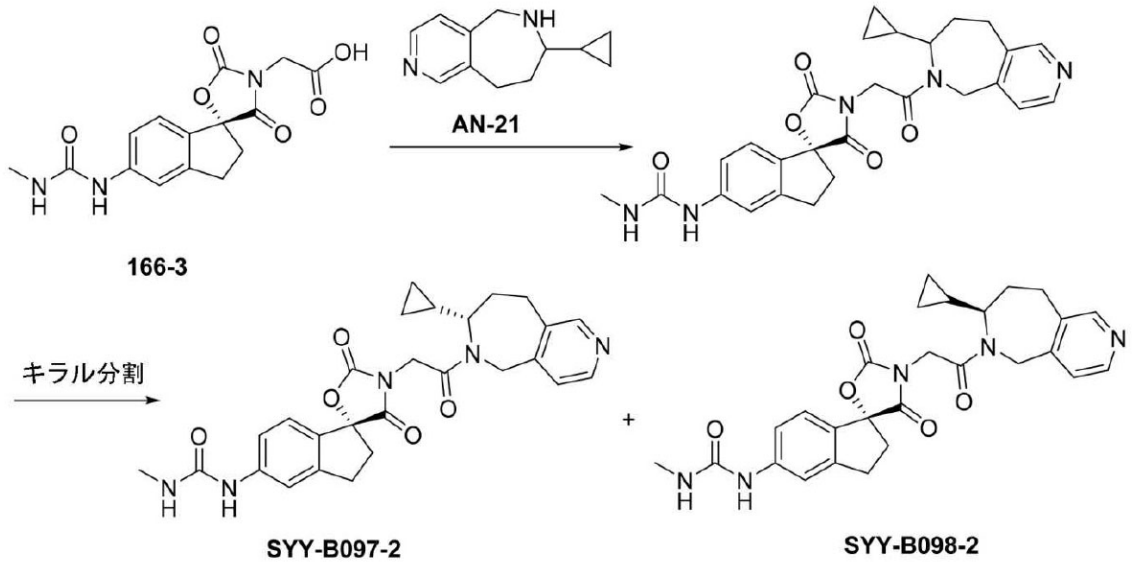
【０８９２】

実施例１７４

ＳＹＹ－Ｂ０９７－２及びＳＹＹ－Ｂ０９８－２の合成：

【０８９３】

【化１８９】



【０８９４】

窒素保護下、基質１６６－３（１４３ｍｇ）及びラセミ体アミンＡＮ－２１（８１ｍｇ）を、ＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、室温でＤＩＰＥＡ（１１１ｍｇ）及びＨＡＴＵ（２４５ｍｇ）を添加し、室温で１時間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した。水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物（６０ｍｇ）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７７（ｍ，１Ｈ），８．３９－８．３０（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．１９（ｍ，４Ｈ），６．０７（ｍ，１Ｈ），４．９３－３．５２（ｍ，６Ｈ），３．０３（ｍ，３Ｈ），２．７６－２．５４（ｍ，４Ｈ），２．４２（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｍ，１Ｈ），０．６２－０．２８（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０４．２。

【０８９５】

それをキラル分割して化合物ＳＹＹ－Ｂ０９７－２及びＳＹＹ－Ｂ０９８－２を得た。製造方法：ダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１５．２６分間；ピーク２のピーク出現時間：２５．１０分間。

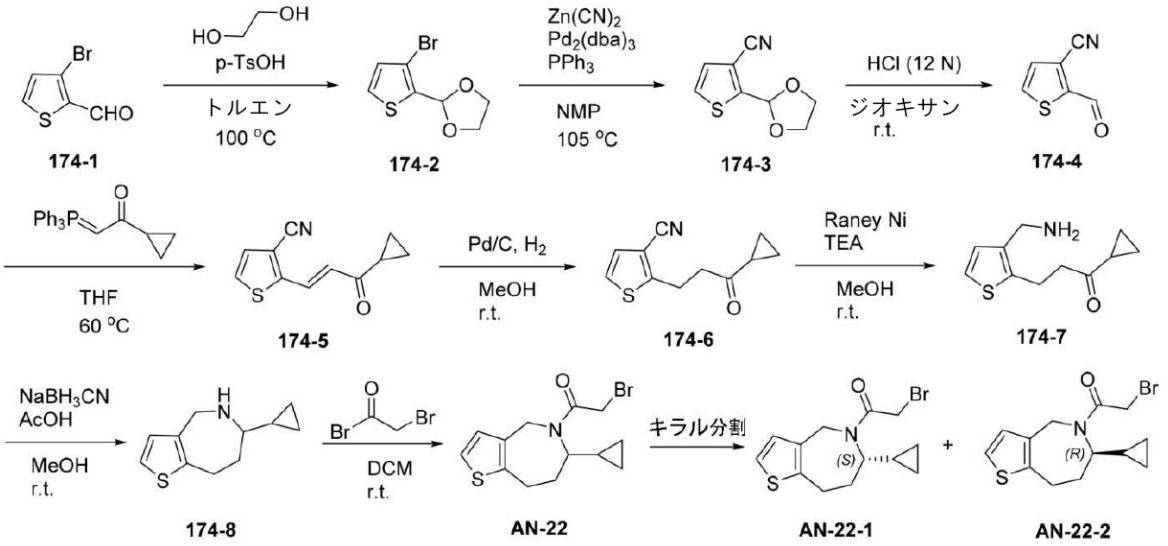
【０８９６】

実施例１７５

アミドＡＮ－２２の合成

【０８９７】

【化１９０】



【０８９８】

工程１：

トルエン（１００ｍＬ）に、出発材料１７４－１（３５ｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）、エチレングリコール（１００ｍＬ）及び触媒量のｐ－トルエンスルホン酸を添加し、１００℃で一晩反応した。ＴＬＣで少量の出発材料が反応完了しなかったことを検出した。その後、飽和食塩水を添加し、酢酸エチルで２回抽出した後、有機相を飽和食塩水で２回洗浄し、水で２回洗浄した後、乾燥濃縮してカラムクロマトグラフィーにより２７ｇ黄色油状物１７４－２を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ４．０４－４．１０（ｍ，２Ｈ），４．１４－４．２０（ｍ，２Ｈ），６．１６（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ）。

【０８９９】

工程２：

ＮＭＰ（５０ｍＬ）に、出発材料１７４－２（５ｇ，０．０２１５ｍｏｌ）、シアン化亜鉛（５ｇ，０．０４２９ｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（０．９８ｇ，１．０７ｍｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（０．５６３ｇ，２．１５ｍｍｏｌ）を添加し、窒素保護下、１００℃で一晩反応した。ＴＬＣで大部分の出発材料が反応完了しなかったことを検出した。飽和食塩水を添加し、酢酸エチルで２回抽出した後、有機相を飽和食塩水で２回洗浄し、水で２回洗浄した後、乾燥濃縮してカラムクロマトグラフィーにより８００ｍｇ黄色油状物１７４－３を得た。ＬＣ－ＭＳ：１８２．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０９００】

工程３：

ジクロロメタン（１００ｍＬ）に、出発材料１７４－３（９ｇ，０．０４９７ｍｏｌ）及び濃塩酸（１２Ｎ，３３ｍＬ）を添加し、室温で１時間撹拌した後、ＬＣＭＳで出発材料が全部反応したことを検出した。飽和食塩水を添加し希釈し、酢酸エチルで２回抽出した。有機相を合併し、有機相を飽和食塩水で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して１７４－４を得て、そのまま次の工程に用いた。

【０９０１】

工程４：

前記工程の生成物（６．８ｇ）を、テトラヒドロフラン（２００ｍＬ）に溶解し、ホスホラスイリド試薬（２０ｇ，０．０５８１ｍｏｌ）を添加し、６０℃で２時間撹拌した後、ＴＬＣで反応の完了を検出した。そのまま濃縮してカラムクロマトグラフィーにより１１グラム白色固体１７４－５を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ１．０５－１．０８（ｍ，２Ｈ），１．２１－１．２３（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．３

１（ｍ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝１６Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝１６Ｈｚ，１Ｈ）。

【０９０２】

工程５：

メタノール（１５０ｍＬ）に、出発材料１７４－５（１１ｇ，０．４７８ｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（２ｇ）を添加し、水素ガス条件下、６時間撹拌した。ＴＬＣで出発材料の大部が反応完了したことを検出した。濾過し、濾液をそのまま次の工程に用いた。

【０９０３】

工程６：

前記工程の濾液に、ラネーニッケル（２ｇ）及びトリエチルアミン（２ｍＬ）を添加し、水素ガス条件下、７時間撹拌した。ＴＬＣで出発材料の大部が反応完了したことを検出した。濾過し、濾液をそのまま次の工程に用いた。

【０９０４】

工程７：

前記工程の濾液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸（２ｍＬ）を添加し、室温で１時間撹拌した。ＴＬＣで出発材料が全部反応したことを検出した。飽和食塩水を添加しクエンチングし、酢酸エチルで２回抽出した。有機相を合併し、有機相を飽和食塩水で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して１７４－８を得て、そのまま次の工程に用いた。

【０９０５】

工程８：

前記工程の濃縮された生成物に、ジクロロメタンを添加し、徐々にブロモアセチルブロマイドを滴下した。室温で一晩撹拌した。水を添加し０．５時間撹拌した後、ジクロロメタンで２回洗浄した。有機相を合併し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で２回洗浄した後、乾燥濃縮してカラムクロマトグラフィーにより２．４ｇ淡黄色油状物ＡＮ－２２を得た。ＬＣ－ＭＳ　［Ｍ＋１］$^{+}$：３１４．０。

【０９０６】

キラル分割によりＡＮ－２２－１及びＡＮ－２２－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ），内径（３０ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相９５％ｎ－ヘキサン＋５％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１９．３３分間；ピーク２のピーク出現時間：３４．９６分間。

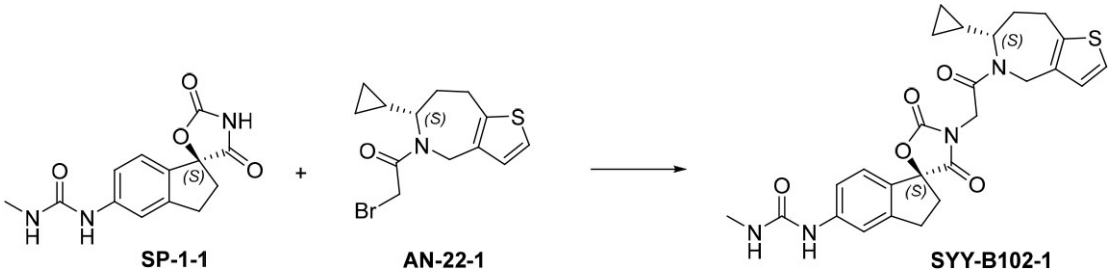
【０９０７】

実施例１７６

化合物ＳＹＹ－Ｂ１０２－１の合成

【０９０８】

【化１９１】



【０９０９】

室温条件下ＡＮ－２２－１（５０ｍｇ，０．１５９ｍｍｏｌ）、スピロ環ＳＰ－１－１（５３ｍｇ，０．１９３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（６６ｍｇ，０．４７７ｍｍｏｌ）を、乾燥ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解した。２時間反応した後、ＴＬＣで出発材料の大部が反

応完了したことを検出した。反応液を氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。分離して白色固体として標的生成物ＳＹＹ－Ｂ１０２－１（２１ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７２（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｍ，１Ｈ），７．２７－７．１５（ｍ，３Ｈ），６．９０（ｍ，１Ｈ），６．１０（ｍ，１Ｈ），５．０１－３．５８（ｍ，５Ｈ），３．１８－２．９２（ｍ，３Ｈ），２．６５－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．１２（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｍ，１Ｈ），０．５５－０．３１（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０９．２。

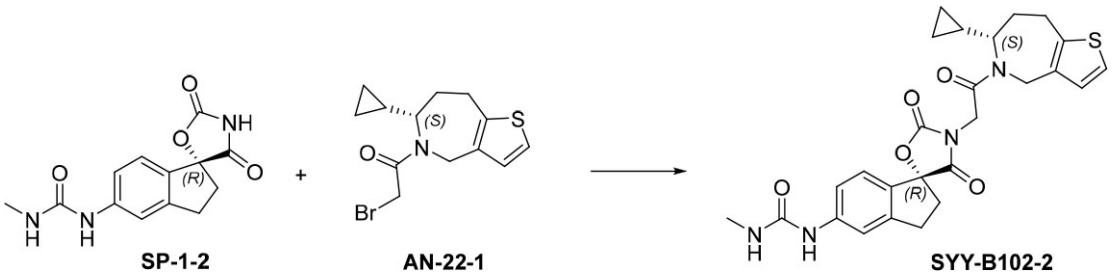
【０９１０】

実施例１７７

化合物ＳＹＹ－Ｂ１０２－２の合成

【０９１１】

【化１９２】



【０９１２】

室温条件下、チオフェン七員環アミドＡＮ－２２－１（７０ｍｇ，０．２２３ｍｍｏｌ）、スピロ環ＳＰ－１－２（７０ｍｇ，０．２５４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１００ｍｇ，０．７２３ｍｍｏｌ）を、乾燥ＤＭＦ（６ｍＬ）に添加した。室温で３時間撹拌した後、ＴＬＣで出発材料の大部が反応完了したことを検出した。反応液を氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。分離して白色固体として標的生成物ＳＹＹ－Ｂ１０２－２（４０ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ８．７１（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．２７－７．１５（ｍ，３Ｈ），６．９０（ｍ，１Ｈ），６．０９（ｍ，１Ｈ），５．０５－３．５８（ｍ，５Ｈ），３．１８－２．９２（ｍ，３Ｈ），２．６５－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．１２（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｍ，１Ｈ），０．５５－０．３１（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０９．２。

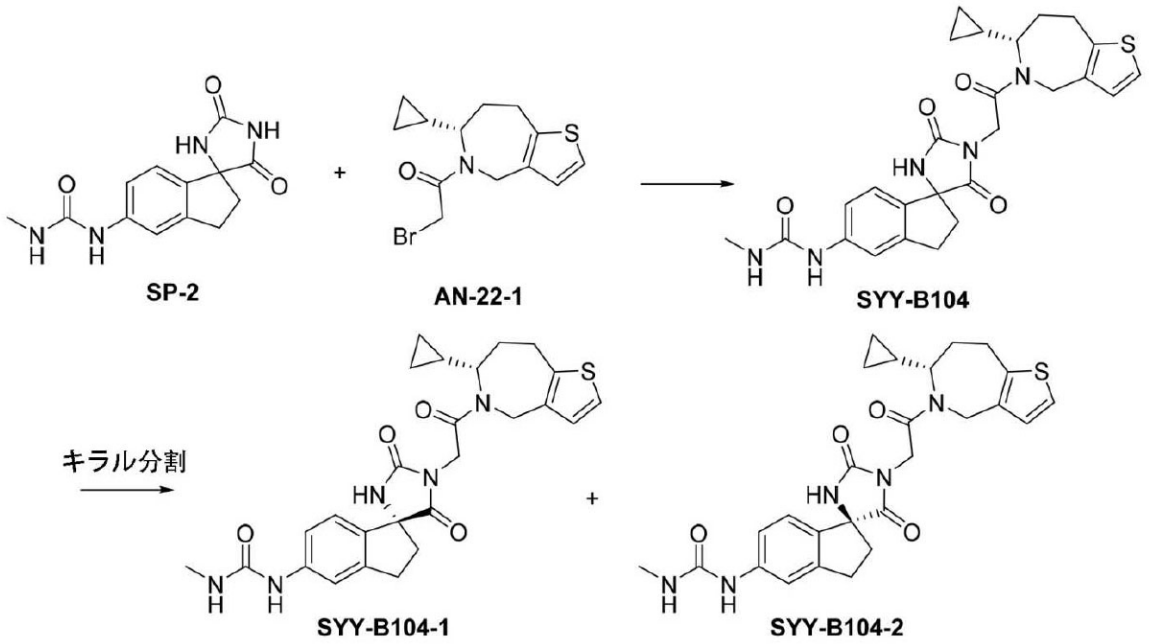
【０９１３】

実施例１７８

化合物ＳＹＹ－Ｂ１０４の合成

【０９１４】

【化１９３】



【０９１５】

室温条件下、チオフェン七員環アミドＡＮ－２２－１（１５０ｍｇ，０．４７９ｍｍｏｌ）、ラセミ体スピロ環ＳＰ－２（１５０ｍｇ，０．５４５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１９８ｍｇ，１．４３７ｍｍｏｌ）を順次に、乾燥ＤＭＦ（６ｍＬ）に添加した。室温で３時間撹拌した後、ＴＬＣで出発材料の大部が反応完了したことを検出した。反応液を氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、分離して白色固体として標的生成物ＳＹＹ－Ｂ１０４（１８０ｍｇ）を得た。キラル分割により化合物ＳＹＹ－Ｂ１０４－１及びＳＹＹ－Ｂ１０４－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：９．７５分間；ピーク２のピーク出現時間：５０．３１分間。

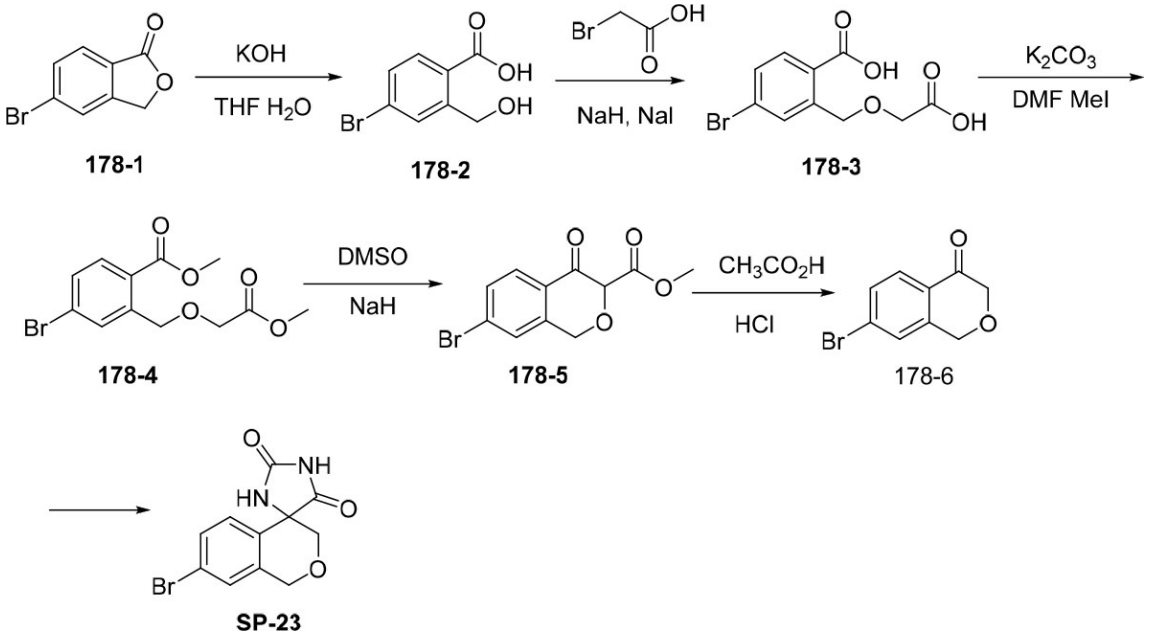
【０９１６】

実施例１７９

スピロ環ＳＰ－２３の合成

【０９１７】

【化１９４】



【０９１８】

工程１：

５－ブロモフタリド１７８－１（１００．０ｇ、０．４６９ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（３５０ｍｌ）／メタノール（５０ｍｌ）に溶解し、反応に室温で１４０ｇ ＫＯＨ溶液（４０ｇ水酸化カリウムを、１００ｍｌ水に溶解した。）を添加し、反応液体を室温で５時間撹拌し；ＴＬＣで反応完了を示し；大部の有機溶媒を減圧留去した後、氷水浴で冷却した条件下、２Ｎ塩酸でｐＨ１～２となるまで調節し、固体を析出し減圧濾過し、水で洗浄し、オーブン乾燥して黄色固体として標的生成物１７８－２（１００．２ｇ，粗品）を得て、そのまま次の工程に用いた。ＬＣ－ＭＳ：２３１．０ ［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０９１９】

工程２：

氷水浴で冷却した条件下、ＮａＨ（６０％，８０．０ｇ）を徐々に、無水エタノール（８００ｍｌ）に添加し、出発材料１７８－２（１００．２ｇ，粗品）及びブロモ酢酸（９０．０ｇ，０．６４７ｍｍｏｌ）を、無水テトラヒドロフラン（９００ｍｌ）に溶解し、そして氷水浴でを徐々にエタノール溶液に滴下し、反応液を室温条件下０．５時間撹拌した後、ヨウ化ナトリウム（１０ｇ）を、得られた反応液に添加して、そして８０℃まで昇温して２４時間撹拌し；反応液を室温まで冷却した後、氷水に傾倒し、２Ｎ塩酸でｐＨ１～２となるまでを調節し、酢酸エチルで２回抽出し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して１７８－３（１８０．２ｇ，粗品）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２８９．０ ［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０９２０】

工程３：

出発材料１７８－３（１８０．２ｇ，粗品）を、乾燥ＤＭＦ（４００ｍｌ）に溶解し、反応を室温でヨードメタン（１００ｍｌ，１．６１ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２００．０ｇ，１．４５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩撹拌し；反応液を氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離によりテンプレート生成物１７８－４（８０．４ｇ，３工程収率５４％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３１７．０［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０９２１】

工程４：

水素化ナトリウム（６０％、１２．０ｇ）を、乾燥ＤＭＳＯ（２００ｍｌ）に溶解し、

反応を室温で２時間撹拌した後、出発材料１７８－４（８０．４ｇ、０．２５４ｍｍｏｌ）を、乾燥ＤＭＳＯ（２００ｍｌ）に溶解し、徐々に反応液に添加し、そして５０℃で一晩撹拌し；ＴＬＣで反応が基本的に完了したことを示し；氷水冷却条件下反応液を徐々に希塩酸に傾倒し、固体を析出し減圧濾過し、洗浄し、オーブン乾燥し、黄色粗品１７８－５（６０．５ｇ、粗品）を得た。

【０９２２】

工程５：

出発材料１７８－５（５０．０ｇ，粗品）を、酢酸（４００ｍｌ）に溶解し、室温で濃塩酸（３７％，１５０ｍｌ）を添加し、反応を６０℃で１時間撹拌し、反応体系が混濁から澄みとなり；ＴＬＣで反応完了を示した後、オーブン乾燥処理して、生成物（２６ｇ）粗品１７８－６を得て、そのまま次の工程に用いた。^{1}Ｈ－ＮＭＲ:（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：７．８２－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．８９－７．６７（ｍ，２Ｈ），４．８９（ｓ，２Ｈ），４．３７（ｓ，２Ｈ）．

【０９２３】

工程６：

出発材料１７８－６（５．０ｇ，粗品）を、エタノール（１００ｍｌ）に溶解し、室温でアンモニア水（２０ｍｌ）炭酸アンモニウム（２１．１ｇ　０．２２ｍｍｏｌ）、フッ化アンモニウム（４．０ｅｑ）及びＴＭＳＣＮ（２１．８ｇ　０．２２ｍｍｏｌ）を添加し、反応を６０℃で一晩撹拌し；大部分のエタノールを減圧留去した後、酢酸エチルで複数回抽出し、有機相を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品カラムクロマトグラフィー分離により標的生成物ＳＰ－２３（１．５ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２９７．０　［Ｍ＋１］$^{+}$。

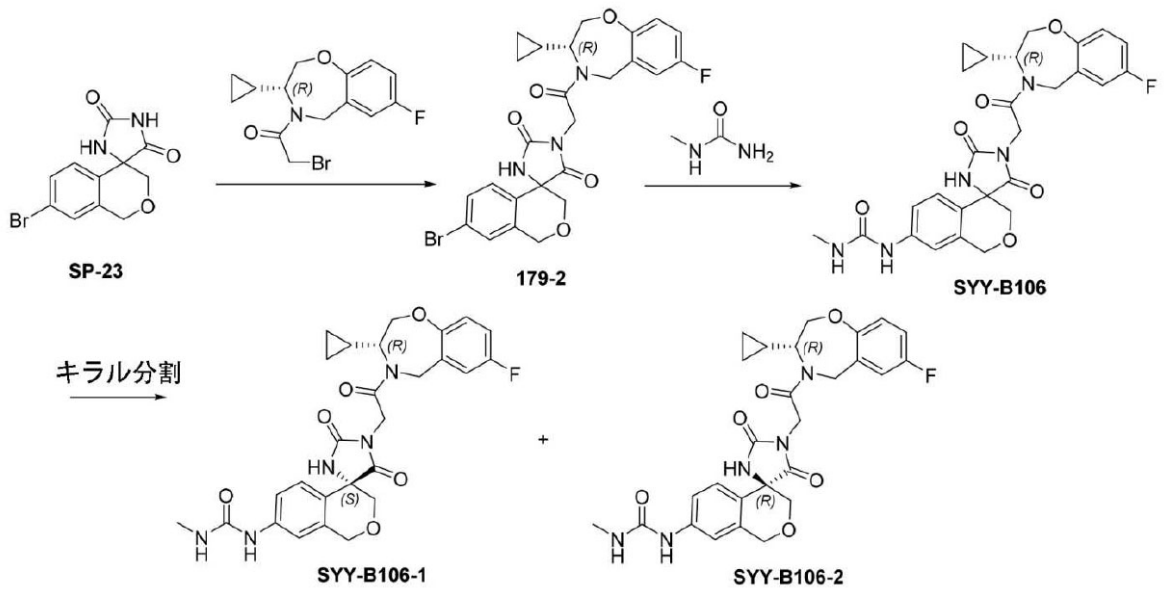
【０９２４】

実施例１８０

化合物ＳＹＹ－Ｂ１０６の合成

【０９２５】

【化１９５】



【０９２６】

工程１：

ラセミ体スピロ環ＳＰ－２３（３００ｍｇ、１ｍｍｏｌ）及びアミドＡＮ－１５－１（３００ｍｇ，０．９１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（６ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（３００ｍｇ，２．１ｍｍｏｌ）を添加し、室温で３時間反応した。反応液を５０ｍｌ氷水に傾倒し、１０分間撹拌し、濾過し、濾過ケーキを水で洗浄し、石油エーテルで洗浄した。濾過

ケーキを酢酸エチルで溶解し、その後水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し乾燥濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により白色固体として標的生成物１７９－２（３１０ｍｇ，６３％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５４４．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０９２７】

工程２：

出発材料１７９－２（３１０ｍｇ，０．５６ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（３０ｍｌ）に溶解し、メチルウレア（１６８ｍｇ，２．２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３６７ｍｇ，１．１ｍｍｏｌ）を添加し、最後に、$Pd_2(dba)_3$（３０ｍｇ，０．０５６ｍｍｏｌ），ｘａｎｔｐｈｏｓ（６０ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で置換し、１００℃で３時間反応した。室温まで冷却した後、氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸乾燥し、濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離によりＳＹＹ－Ｂ１０６（２００ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５３８．２　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０９２８】

それをキラル分割した後、ＳＹＹ－Ｂ１０６－１及びＳＹＹ－Ｂ１０６－２を得た。分取カラム：ダイセルＡＤ－Ｈ（３０*２５０ｍｍ）、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ、ピーク１のピーク出現時間：１８．６４分間；ピーク２のピーク出現時間：８７．８３分間。

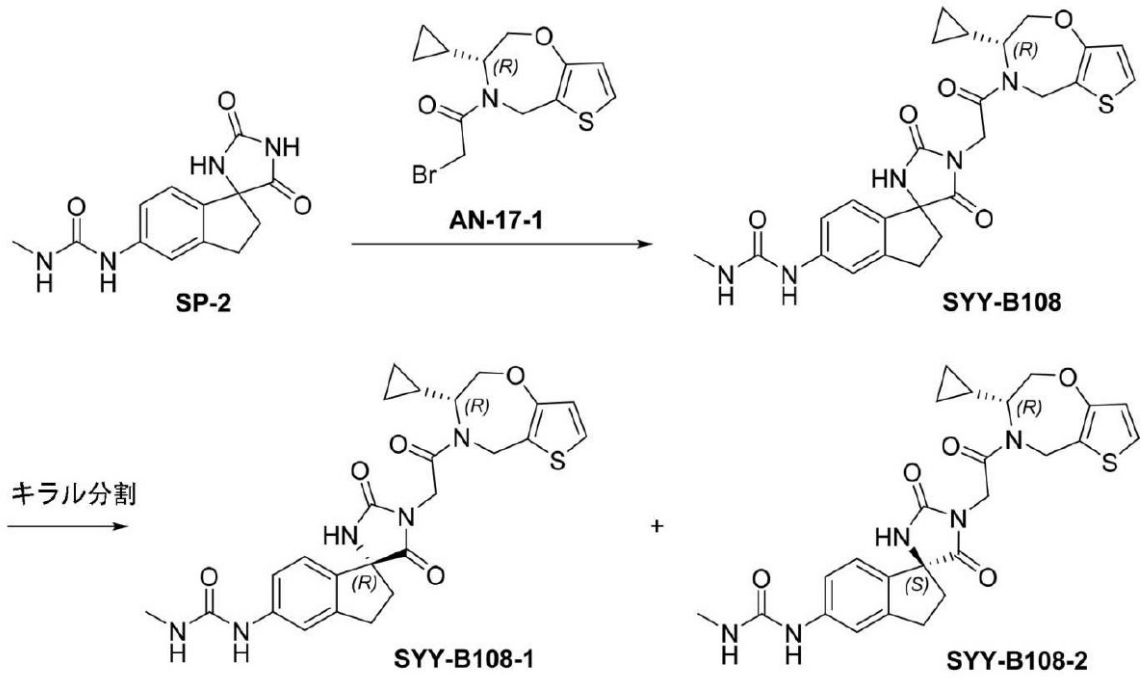
【０９２９】

実施例１８１

化合物ＳＹＹ－Ｂ１０８の合成

【０９３０】

【化１９６】



【０９３１】

ＳＰ－１の代わりにスピロ環断片ＳＰ－２を使用し、及びＡＮ－７の代わりにアミド断片ＡＮ－１７－１を使用した以外、実施例３０と同じような方法を採用し、化合物ＳＹＹ－Ｂ１０８を製造した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ８．７１－８．５４（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．０４（ｍ，３Ｈ），６．６５（ｍ，１Ｈ），６．０１（ｍ，１Ｈ），５．０９－３．８０（ｍ，７Ｈ），２．９３（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｍ，３Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．１６（ｍ，

１Ｈ），１．０８（ｍ，１Ｈ），０．５３－０．３５（ｍ，４Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５１０．１。

【０９３２】

それをキラル分割した後、ＳＹＹ－Ｂ１０８－１及びＳＹＹ－Ｂ１０８－２を得た。分取カラム：ダイセルＡＤ－Ｈ（３０*２５０ｍｍ）、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ、ピーク１のピーク出現時間：２０．０３分間；ピーク２のピーク出現時間：８６．３５分間。

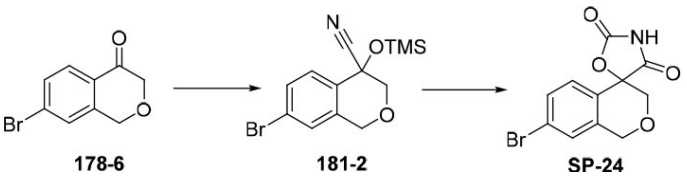
【０９３３】

実施例１８２

スピロ環ＳＰ－２４の合成

【０９３４】

【化１９７】



【０９３５】

工程１：

出発材料１７８－６（１３．０ｇ，５７．３ｍｍｏｌ）を、無水ジクロロメタン（８０ｍＬ）に溶解し、Ｎ－メチル－Ｎ－オキシドモルホリン（４．０２ｇ，３４．３ｍｍｏｌ）及びトリメチルシアノシラン（１８．０ｇ，１８１ｍｍｏｌ）を添加し、反応を室温で２時間撹拌した後、ＴＬＣで反応完了を示した後、石油エーテル（２００ｍＬ）を添加し後、大部分のジクロロメタンを減圧留去した後、さらに石油エーテル（２００ｍＬ）を添加し、そして引き続き１５分間撹拌した後、減圧濾過し、濃縮した後、中間体１８１－２（９．２ｇ，粗品）を得た。

【０９３６】

工程２：

中間体１８１－２（９．２ｇ，粗品）を、無水エタノール（７０ｍＬ）に溶解し、０℃で乾燥の塩化水素ガスを５．５時間導入し、反応を３０℃で減圧回転蒸発して粗品を得て、テトラヒドロフランで溶解し、そのまま次の工程に用いた。得られた固体を、無水テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）に添加し、０℃で徐々にトリエチルアミン（１７．４ｇ，１７２ｍｍｏｌ）を滴下し、滴下完成後、トリホスゲン（８．６ｇ，２９ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフランに溶解し、そして、滴下反応中；反応を０℃で１時間撹拌した後、１Ｎ塩酸を添加し、そして引き続き０．５時間撹拌し；ＴＬＣで反応完了を示した後、酢酸エチルで抽出し、得られた酢酸エチルを飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、得られた水溶液を酢酸エチルで再抽出し、水相を１Ｎ塩酸でｐＨ３～４程度となるまで調節し、酢酸エチルで抽出し、乾燥し、回転蒸発して化合物ＳＰ－２４（４．１ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２９８．０［Ｍ＋１］＋。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．４３（ｂｒ，１Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ）。

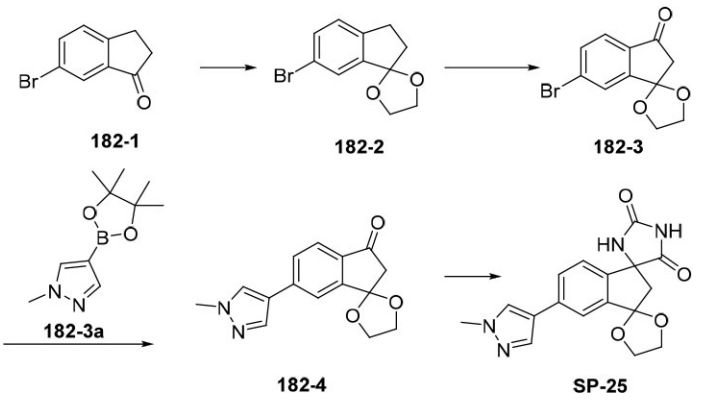
【０９３７】

実施例１８３

スピロ環ＳＰ－２５の合成

【０９３８】

【化１９８】



【０９３９】

工程１：

６－ブロモインダノン１８２－１（１０．０ｇ、４７．３８ｍｍｏｌ）、エチレングリコール（３０．０ｇ、４８３．３ｍｍｏｌ）及びｐ－トルエンスルホン酸（８０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を、トルエン（３００ｍＬ）に溶解し、還流し加熱し（１２５℃）一晩分水し、分水完成後、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を室温まで冷却し、濃縮して溶媒を除去し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で中和し、及び、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により黄色油状物１８２－２（１０．５ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ２．３１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０７－４．１１（ｍ，２Ｈ），４．１８－４．２２（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝８．４Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）。

【０９４０】

工程２：

油状物１８２－２（２．８ｇ、１０．９８ｍｍｏｌ）を、アセトン（１２０ｍＬ）に溶解し、順次に過マンガン酸カリウム（１７．３ｇ、１０９．５ｍｍｏｌ）及び硫酸マグネシウム（４．０ｇ、３３．２３ｍｍｏｌ）の水溶液（１６ｍＬ）を添加し、添加完了後、系内を６５℃まで加熱し一晩反応し、ＴＬＣで出発材料が残ったことを検出した。反応液を室温まで冷却し、珪藻土で濾過し、洗浄し、濃縮して、粗品酢酸エチルで溶解した後、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により白色固体１８２－３（６８０ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ２．９３（ｓ，２Ｈ），４．１２－４．１５（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．２９（ｍ，２Ｈ），７．５９－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）。

【０９４１】

工程３：

基質１８２－３（１．７ｇ、６．３２ｍｍｏｌ）、ピラゾールボロン酸エステル１８２－３ａ（２．０ｇ、１０．３０ｍｍｏｌ）及び炭酸ナトリウム（１．４ｇ、１３．２１ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（３０ｍＬ）及び水（５ｍＬ）に分散し、［１，１'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体（２５８ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を添加し、体系を窒素で３回置換した後、１００℃まで２時間加熱反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を室温まで冷却し、水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により淡黄色固体１８２－４（１．８ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２７１．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ２．９４（ｓ，２Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），４．１

３－４．１９（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．３３（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．６４（ｍ，１Ｈ），４．６８－４．７３（ｍ，３Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ）。

【０９４２】

工程４：

粗品１８２－４（１．８ｇ）、フッ化アンモニウム（２．８ｇ、７５．５９ｍｍｏｌ）、炭酸アミン（７．０ｇ、７２．８５ｍｍｏｌ）及びトリメチルシアノシラン（２．８ｇ、２８．２２ｍｍｏｌ）を、３０％アンモニア水（１８ｍＬ）及びエタノール（５４ｍＬ）に分散し、６０℃まで加熱し一晩反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を室温まで冷却し、濃縮して、残留物を１Ｎ塩酸でｐＨ＝６程度となるように調節し、ジクロロメタン及びイソプロピルアルコール（３．５Ｖ／１Ｖ）で抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して２．２ｇ赤棕色粗品を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により橙色固体ＳＰ－２５（１．４ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３４１．２　［Ｍ＋１］$^{+}$。

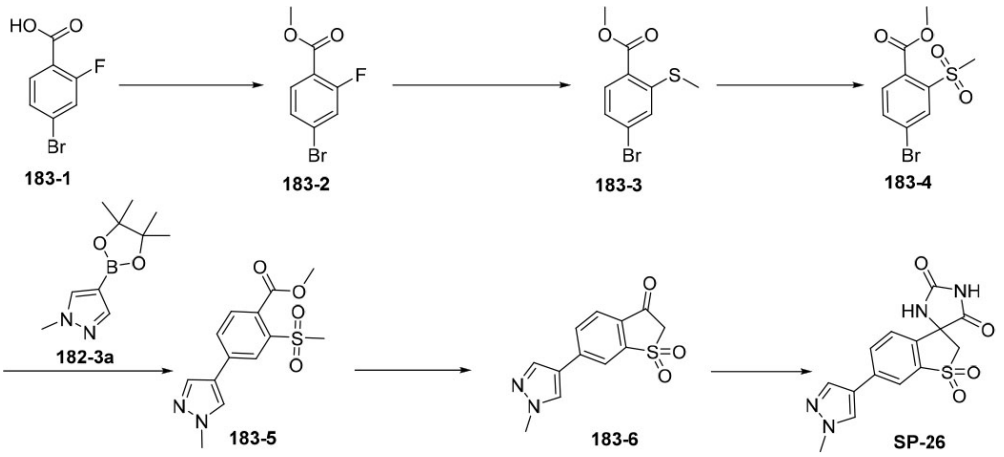
【０９４３】

実施例１８４

スピロ環ＳＰ－２６の合成

【０９４４】

【化１９９】



【０９４５】

工程１：

４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸１８３－１（２０．０ｇ、９１．３２ｍｍｏｌ）を、無水メタノール（３３０ｍＬ）に溶解し、０℃まで降温し、塩化スルホキシド（３３．０ｇ、２７７．４ｍｍｏｌ）を滴下し、添加完了後、還流し３時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、濃縮して、粗品を、酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して白色固体１８３－２（２０．５ｇ）を得た。

【０９４６】

工程２：

固体粗品１８３－２（２４．０ｇ）を、無水テトラヒドロフラン（２４０ｍＬ）に溶解し、室温で複数回分けてメチルメルカプタンナトリウム（１０．８ｇ、１５４．１ｍｍｏｌ）を添加し、添加完了後、還流し６時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、水を添加し、濃縮してテトラヒドロフランを除去し、水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して白色固体１８３－３（２０ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ７．８１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ）。

【０９４７】

工程３：
粗品１８３－３（２０．０ｇ）を、ジオキサン／水（４００ｍＬ／２００ｍＬ）に溶解し、複数回分けて過硫酸水素カリウムＯｘｏｎｅ@（１４２ｇ、２３１．０ｍｍｏｌ）を添加し、添加完了後、室温で一晩撹拌した。反応液を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を濃縮して、水を添加し希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して白色固体１８３－４（２３．８ｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．１３（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．４２（ｓ，３Ｈ）。

【０９４８】

工程４：
基質１８３－４（６．０ｇ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール１８２－３ａ（５．１２ｇ、２４．６１ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（６．５１ｇ、６１．４２ｍｍｏｌ）及び［１，１'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体（８３７ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン／水（６０ｍＬ／５０ｍＬ）に溶解し、１００℃まで加熱し３時間反応した。反応液を室温まで冷却し、濃縮して、水に傾倒し、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により黄色固体１８３－５（５．１６ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．３７（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ）。

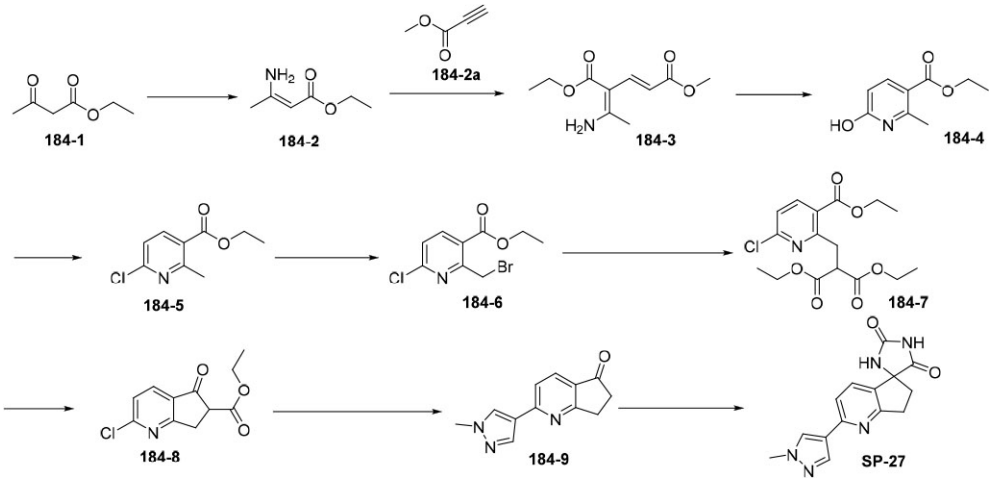
【０９４９】

工程５：
１８３－５（５．９７ｇ、２０．２８ｍｍｏｌ）を、無水テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）に溶解し、氷水浴で冷却し、複数回分けて水素化ナトリウム（６０％、２．４４ｇ、６１ｍｍｏｌ）を添加し、添加完了後、還流し６時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、１Ｎ希塩酸を滴下し反応をクエンチングし、ｐＨ８となるまで調節し；濃縮してテトラヒドロフランを除去し、析出された固体を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄し、乾燥して黄色固体１８３－６（６．０ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２６３．１ ［Ｍ＋１］$^{+}$；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．５５（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ）。

【０９５０】

工程６：
１８３－６（３．０ｇ）、フッ化アンモニウム（４．８７ｇ、１３１．５ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（１２．１ｇ、１２６．０ｍｍｏｌ）及びトリメチルシアノシラン（５．６７ｇ、５７．１５ｍｍｏｌ）を順次に、エタノール（７５ｍＬ）及び３０％アンモニア水（３０ｍＬ）に添加し、６０℃まで加熱し２３時間反応した。反応液を室温まで冷却し、濃縮して、粗品に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により金黄色固体ＳＰ－２６（１．５６ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３３３．１ ［Ｍ＋１］$^{+}$；^{1}Ｈ －ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ１１．３１（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．１０－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，１Ｈ）。

【０９５１】
実施例１８５
スピロ環ＳＰ－２７の合成
【０９５２】
【化２００】



【０９５３】
工程１：
アセト酢酸エチル（３５．０ｇ、２６８．９ｍｍｏｌ）及びシリカゲル（２．７ｇ）の混合液を徐々に２８％アンモニア水溶液（１９．４ｇ、０．３２ｍｏｌ）に滴下し、反応液を室温で一晩撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、濾液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、無水透明油状生成物１８４－２（３２．０ｇ）を得た。
【０９５４】
工程２：
粗品１８４－２（６７．５ｇ）及びプロピオール酸メチルエステル１８４－２ａ（６５．５ｇ、７７９．１ｍｍｏｌ）を、トルエン（１５０ｍＬ）に溶解し、還流し加熱し一晩撹拌し、ＴＬＣ（石油エーテル:酢酸エチル＝１０:１）で反応完了を示した。反応液を室温まで冷却し、濃縮して、メタノールを添加しスラリー化し、濾過し、濾過ケーキを少量メタノールで洗浄し、淡黄色固体１８４－３（７０．７ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２１４．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ１．３６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），４．２５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），５．４８（ｂｒ，１Ｈ），６．１５－６．１９（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．６６（ｍ，１Ｈ），９．６０（ｂｒ，１Ｈ）。
【０９５５】
工程３：
中間体１８４－３（８０．９ｇ）を、Ｎ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（４００ｍＬ）に溶解し、窒素保護下、還流し加熱し３日間撹拌し、ＬＣＭＳで出発材料が少量残ったことを示した。反応液を濃縮して溶媒を除去し、トルエンを添加しスラリー化し、濾過し、濾過ケーキにさらに酢酸エチルを添加しスラリー化し、濾過し、濾過ケーキを少量の酢酸エチルで洗浄し、灰色固体１８４－４（５７．８１ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：１８２．１［Ｍ＋１］$^{+}$。
【０９５６】
工程４：
粗品１８４－４（５７．８ｇ）を、塩化ホスホリル（１９６．２６ｇ、１．２８ｍｏｌ）に溶解し、窒素保護下、還流し２時間加熱し撹拌し、ＴＬＣで出発材料の反応完了を示した。反応液を室温まで冷却し、濃縮して、残留液を氷水に傾倒し、８Ｍ　ＮａＯＨ水溶

液でｐＨが塩基性となるまで調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により白色固体生成物１８４－５（５８．７ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２００．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０９５７】

工程５：

基質１８４－５（３０．０ｇ、０．１５ｍｏｌ）、Ｎ－ブロモスクシイミド（２９．４ｇ、０．１７ｍｏｌ）及びアゾジイソブチロニトリル（２．５ｇ、０．０１５ｍｏｌ）を、四塩化炭素（４００ｍＬ）に溶解し、窒素保護で、還流し加熱し１０時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、シリカゲルを添加し撹拌し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により、無色油１８４－６（４０．５ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２７８．０／２８０．０　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０９５８】

工程６：

マロン酸ジエチルエステル（３１．７ｇ、１９７．９２ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（３００ｍＬ）に溶解し、窒素保護下、氷水浴で０～５℃まで冷却し、水素化ナトリウム（７．９ｇ、１９７．５２ｍｍｏｌ、６０％）を添加し、添加完了後、室温で０．５時間撹拌し、基質１８４－６（４０．５ｇ、９８．８８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）溶液を添加し、室温で一晩反応し、ＴＬＣで出発材料の反応完了を示した。反応液に水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により無色油１８４－７（２６．５ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３５８．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０９５９】

工程７：

基質１８４－７（２６．５ｇ、７４．０７ｍｍｏｌ）を、トルエン（４００ｍＬ）に溶解し、窒素保護下、氷水浴で０～５℃まで冷却し、水素化ナトリウム（３．６ｇ、９０ｍｍｏｌ，６０％）を添加し、添加完了後、還流し加熱しながら４時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳで出発材料が反応完了したことを示した。反応液を室温まで冷却し、氷水浴で冷却し、水を添加してクエンチングし、１Ｍ塩酸でｐＨが中性となるまで調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品メタノールを添加しスラリー化し、濾過し、濾過ケーキを洗浄し乾燥して土黄色固体１８４－８（１２．０ｇ、粗品）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２４０．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０９６０】

工程８：

基質１８４－８（６．００ｇ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール１８２－３ａ（６．２５ｇ、３０．０４ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（５．３０ｇ、５０ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１．０２ｇ，１．２５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン／水（５０ｍＬ／１０ｍＬ）に溶解し、１００℃まで昇温し一晩反応し、ＬＣ－ＭＳで出発材料が反応完了したことを示した。反応液を室温まで冷却し、珪藻土で濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、濾液を分液し、水相を１Ｍ塩酸でｐＨが中性となるまで調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により、棕色固体１８４－９（３．８５ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２１４．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０９６１】

工程９：

１８４－９（１．５０ｇ、７．０３ｍｍｏｌ）、トリメチルシアノシラン（３．００ｇ，３０．２４ｍｍｏｌ）、フッ化アンモニウム（２．８６ｇ，７７．２１ｍｍｏｌ）及び炭酸アンモニウム（７．７７ｇ，８０．８６ｍｍｏｌ）を、３０％アンモニア水（１０ｍ

Ｌ）とエタノール（３０ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、窒素保護下、６０℃まで加熱し８時間反応した。反応液を室温まで冷却し、濃縮して、１Ｍ塩酸でｐＨが中性となるまで調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により、淡黄色固体ＳＰ－２７（１．２５ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２８４．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。

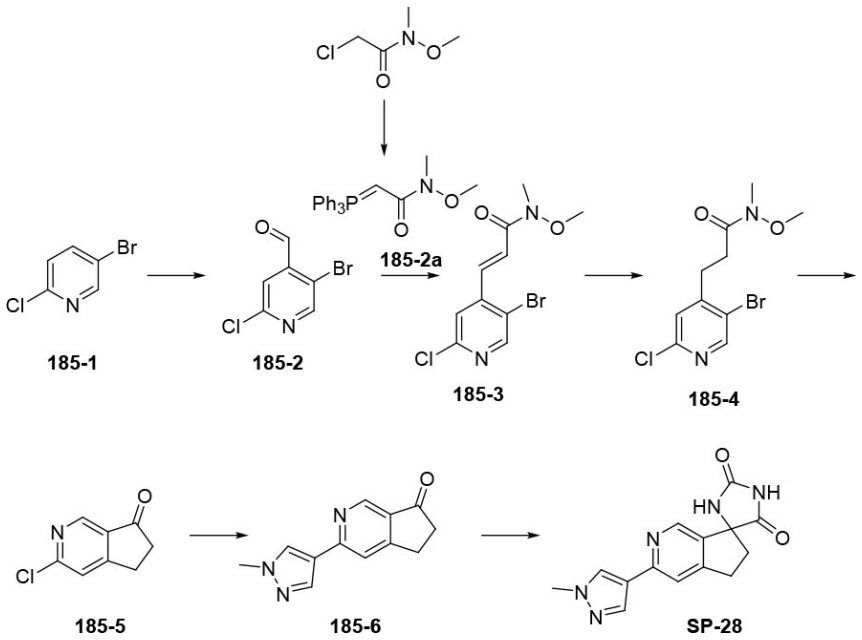
【０９６２】

実施例１８６

スピロ環ＳＰ－２８の合成

【０９６３】

【化２０１】



【０９６４】

工程１：

２－クロロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（２０．０ｇ、１４５．３９ｍｍｏｌ）を、アセトニトリル（２５０ｍＬ）に溶解し、室温でトリフェニルホスフィン（４３．０ｇ、１６３．９４ｍｍｏｌ）を添加し、８０℃まで昇温し３０時間反応し、ＬＣＭＳで反応完全をモニタリングした。反応液を乾燥まで濃縮して、ジクロロメタン（１５０ｍＬ）に溶解し、２Ｎリチウムジイソプロピルアミド（１００ｍＬ）を添加し、２時間撹拌し、分液し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して棕色油１８５－２ａ（４８．０ｇ）を得た。

【０９６５】

工程２：

窒素保護下、５－ブロモ－２－クロロピリシン１８５－１（１０．０ｇ、５１．９６ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）に溶解し、－６５℃でリチウムジイソプロピルアミド（１９．０ｍｌ、１９ｍｍｏｌ、１．０Ｍ）を滴下し、２０分間撹拌した後、徐々に乾燥Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）を添加し、徐々に室温まで昇温して一晩反応し、ＴＬＣで反応をモニタリングした。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を滴下してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により赤棕色固体１８５－２（２．６ｇ）を得た。

【０９６６】

工程３：

基質１８５－２（５．２ｇ、２３．５９ｍｍｏｌ）を、トルエン（１００ｍｌ）に溶解し、室温で製造された１８５－２ａ（９．５ｇ）を添加し、１００℃まで昇温し３時間還

流し、ＴＬＣで反応完了をモニタリングした。反応液を濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により白色固体１８５－３（３．３ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３０５．０　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０９６７】

工程４：

固体１８５－３（２．２ｇ、７．２０ｍｍｏｌ）を、酢酸エチル（７０ｍＬ）に溶解し、室温でＲｈ／Al_2O_3（４４０ｍｇ、２０％ｗ／ｗ）を添加し、水素ガスで３回置換し、４０℃まで昇温し３時間反応し、Ｒｈ／Al_2O_3（２２０ｍｇ、２０％ｗ／ｗ）を追加し、引き続き３時間反応し、を追加しＲｈ／Al_2O_3（２２０ｍｇ、２０％ｗ／ｗ）、引き続き３時間反応し、ＬＣＭＳで大部の反応が完了したことをモニタリングした。反応液を室温まで冷却し、濾過し、濾液を濃縮して黄色油１８５－４（２．０ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３０７．０　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０９６８】

工程５：

粗品１８５－４（２．０ｇ）を、乾燥テトラヒドロフラン（７０ｍｌ）に溶解し、窒素で３回置換し、－７０℃でｎ－ブチルリチウム（３．２ｍｌ、８．０ｍｍｏｌ，２．５Ｍ）を滴下し、添加完了後、－７０℃で２時間反応し、ＬＣＭＳで反応完了をモニタリングした。反応液に飽和塩化アンモニウムを添加し、溶解しクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により白色固体１８５－５（９５０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：１６８．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$，４００ＭＨｚ）：δ２．７２－２．７５（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．１８（ｍ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ）。

【０９６９】

工程６：

固体１８５－５（１．１ｇ、６．５６ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（３０ｍｌ）及び水（５ｍｌ）に溶解し、室温で１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール１８２－３ａ（２．６ｇ、１３．５４ｍｍｏｌ）、［１，１'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム［１，１'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（２７０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及び炭酸ナトリウム（２．１ｇ、１９．８１ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で３回置換し、１００℃まで昇温し３時間反応し、ＬＣＭＳで反応完了をモニタリングした。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルを添加し、濾過し、濾液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により固体を得て、その後、混合液（ジクロロメタン／石油エーテル＝１／１０）を添加しスラリー化し、濾過し、濾過ケーキを洗浄し乾燥して淡黄色固体１８５－６（１．０９ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２１４．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ２．６２－２．６３（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ）。

【０９７０】

工程７：

粗品１８５－６（５００ｍｇ）を、エタノール（３０ｍｌ）及び水（１０ｍｌ）に溶解し、室温でトリメチルシアノシラン（１．０ｇ、１０．０８ｍｍｏｌ）、フッ化アンモニウム（１．０ｇ、２７．０ｍｍｏｌ）及び炭酸アンモニウム（２．５ｇ、２６．０２ｍｍｏｌ）を添加し、６０℃まで昇温して１６時間反応し、ＬＣＭＳで反応完了をモニタリングした。反応液を乾燥まで濃縮して、１Ｎ塩酸を添加してｐＨ６～７となるまで調節し、混合液（ジクロロメタン／イソプロピルアルコール＝３．５／１）で抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品に混合液（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）を添加しスラリー化し、濾過し、濾過ケーキを洗

浄し乾燥して黄色固体ＳＰ－２８（４００ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２８４．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ２．１４－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．５２（ｍ，１Ｈ），３．００（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），１０．８７（ｓ，１Ｈ）。

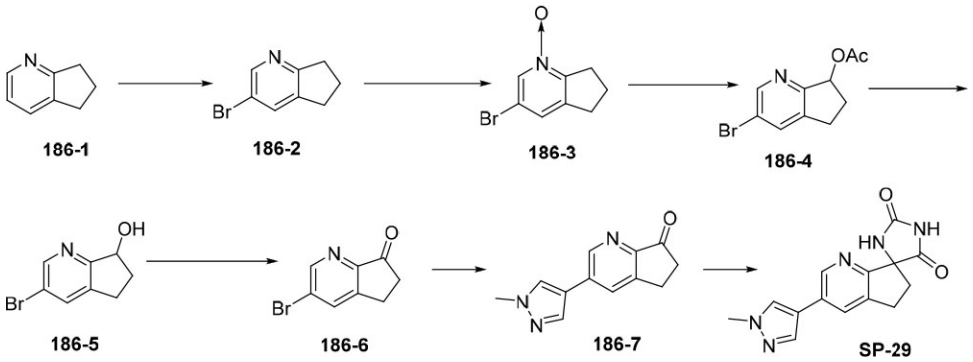
【０９７１】

実施例１８７

スピロ環ＳＰ－２９の合成

【０９７２】

【化２０２】



【０９７３】

工程１：

６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタノ［ｂ］ピリシン１８６－１（２０．０ｇ，０．１６８ｍｏｌ）及び三塩化アルミニウム（５６．０ｇ，０．４２ｍｏｌ）の混合物を１００℃まで加熱し、臭素（３２．０ｇ，０．２ｍｏｌ）を滴下し、２時間をかけて滴下完了後、引き続き同温度で１５分間反応した。反応液を室温まで冷却し、氷水に傾倒し、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１４となるまで調節し、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により浅コーヒー色固体１８６－２（７．７３ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ２．１２－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．９７（ｍ，４Ｈ），７．６０－７．６１（ｍ，１Ｈ），８．３７－８．３８（ｍ，１Ｈ）。

【０９７４】

工程２：

１８６－２（７．１３ｇ，３６．０ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（１４０ｍＬ）に溶解し、氷浴で０℃まで降温し、複数回分けてｍ－クロロ過安息香酸（８５％、１４．８ｇ、７２．９ｍｍｏｌ）を添加し、添加完了後、室温まで昇温して１時間反応した。反応液を氷浴で冷却し、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、ｐＨ１４となるまでを調節し、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により褐色固体１８６－３（５．３８ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２１４．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ２．１６－２．２２（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ）。

【０９７５】

工程３：

固体１８６－３（５．３８ｇ、２５．１３ｍｍｏｌ）を、酢酸無水物（３５ｍＬ）に溶解し、９０℃まで加熱し一晩反応した。反応液を室温まで冷却し、濃縮して、粗品を水に傾倒し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し塩基性となるまで調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して

、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により赤色油状物１８６－４（３．６２ｇ）を得た。

【０９７６】

工程４:

１８６－４（３．６２ｇ、１４．１４ｍｍｏｌ）を、メタノール／水（４５ｍＬ／４５ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（４．８８ｇ、３５．３０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２時間反応した。反応液を濃縮して、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して赤色固体１８６－５（２．７４ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２１４．１　[Ｍ＋１]$^{+}$。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ２．０４－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．８７（ｍ，１Ｈ），３．００－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．８４（ｂｒ，１Ｈ），５．１６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ）。

【０９７７】

工程５:

１８６－５（２．３４ｇ、粗品）を、ジメチルスルホキシド（４５ｍＬ）に溶解し、複数回分けて２－ヨードキシ安息香酸（６．１２ｇ、２１．８６ｍｍｏｌ）を添加し、添加完了後、室温で２時間撹拌し、ＬＣＭＳで反応の完了を検出した。反応液を水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により固体１８６－６（２．１９ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２１２．１　[Ｍ＋１]$^{+}$。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ２．７５－２．７８（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．１８（ｍ，２Ｈ），８．０４－８．０５（ｍ，１Ｈ），８．７９－８．８０（ｍ，１Ｈ）。

【０９７８】

工程６:

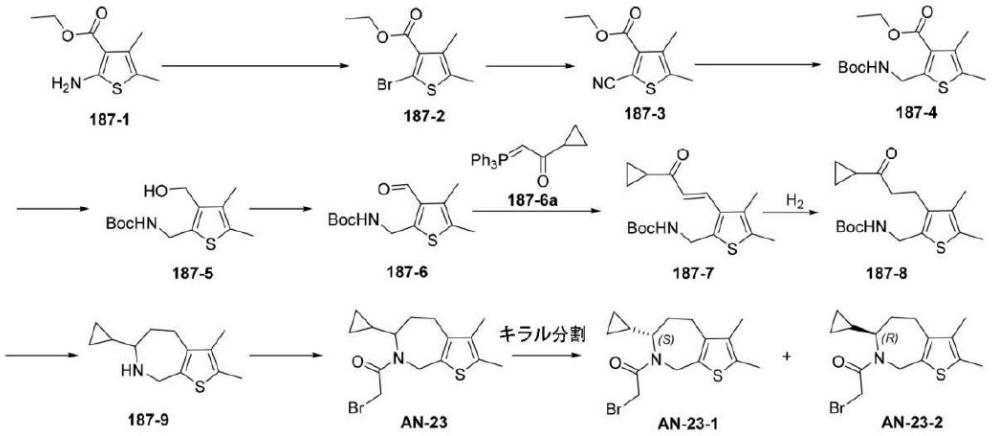
窒素保護下、１９６－６（２．２４ｇ、１０．５６ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール１８２－３ａ（２．６４ｇ、１２．６９ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（３．３６ｇ、３１．７０ｍｍｏｌ）及び［１，１'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体（４３２ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を、ジオキサン／水（２２ｍＬ／１１ｍＬ）に分散し、還流し２時間加熱し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を室温まで冷却し、水を添加し希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により黄色固体１８６－７（１．５３ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２１４．１　[Ｍ＋１]$^{+}$。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ２．７８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，２Ｈ），８．８８（ｓ，１Ｈ）。

【０９７９】

工程７:

１８６－７（１．０ｇ、４．６９ｍｍｏｌ）、フッ化アンモニウム（２．０ｇ、５４．００ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（４．９６ｇ、５１．６２ｍｍｏｌ）及びトリメチルシアノシラン（２．３３ｇ、２３．４８ｍｍｏｌ）を、３０％アンモニア水（１３ｍＬ）及びエタノール（３３ｍＬ）に分散し、６０℃まで加熱し一晩反応した。反応液を室温まで冷却し、濃縮して、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により白色固体ＳＰ－２９（１．３ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２８４．１　[Ｍ＋１]$^{+}$。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ２．１６－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．９８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），７．８９－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．６３－８．６４（ｍ，１Ｈ），１０．７８（ｓ，１Ｈ）。

【０９８０】
実施例１８８
アミドＡＮ－２３の合成
【０９８１】
【化２０３】



【０９８２】
工程１：
臭化銅（２３．６ｇ，１６４．５ｍｍｏｌ）及び亜硝酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１７．６ｇ，１７０．７ｍｍｏｌ）を順次に、無水アセトニトリル（１０５ｍＬ）に溶解し、３０℃まで昇温し、撹拌しながら２－アミノ－４、５－ジメチルチオフェン－３－カルボン酸エチルエステル１８７－１（２１．０ｇ，１０５．４ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１０５ｍＬ）溶液を滴下し、内温を約５０℃まで昇温し、６０℃まで加熱し１時間反応した。反応液を室温まで冷却し、濃縮して、水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により黄色液体１８７－２（１９．５２ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ４．３６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２８（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，３Ｈ），２．２２（ｄ，Ｊ＝０．６　Ｈｚ，３Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。
【０９８３】
工程２：
窒素保護下、出発材料１８７－２（５．０ｇ、１９．０ｍｍｏｌ）及びシアノ化第一銅（２．４ｇ、２６．７ｍｍｏｌ）を順次に、Ｎ－メチルピロリドン（２４ｍＬ）に溶解し、１５５℃まで加熱し９時間反応した。反応液を室温まで冷却し、２００ｍＬ水及び６０ｍＬ酢酸エチルに傾倒し、固体を析出し、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで生成物の点がなくなるまで（ＴＬＣモニタリング）洗浄した。濾液を分液抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により白色固体１８７－３（２．７ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ４．４３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４４（ｄ，Ｊ＝０．４Ｈｚ，３Ｈ），２．３６（ｄ，Ｊ＝０．４Ｈｚ，３Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。
【０９８４】
工程３：
ラニーニッケル（４００ｍｇ）、化合物１８７－３（１．４１ｇ、６．７４ｍｍｏｌ）及びジカルボン酸ジｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．２１ｇ、１０．１３ｍｍｏｌ）を順次に、エタノール（６０ｍＬ）に溶解し、室温で一晩水素化反応した。反応液を珪藻土で濾過し、エタノールで洗浄し、濾液を濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により無色液体１８７－４（１．９４ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ５．３６（ｓ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝６．２　Ｈｚ，２Ｈ），４

．３５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９８５】

工程４：

基質１８７－４（１．９４ｇ、６．１９ｍｍｏｌ）を、無水テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）に溶解し、－３０℃まで降温し、複数回分けて水素化アルミニウムリチウム（５００ｍｇ，１３．１８ｍｍｏｌ）を添加し、添加完了後、０℃まで昇温し３０分間撹拌し、ＴＬＣで出発材料の完全反応を示した。反応液に順次に水（０．５ｍＬ）、１５％水酸化ナトリウム溶液（０．５ｍＬ）及び水（１．５ｍＬ）を添加し、濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により紫色液体１８７－５（１．５１ｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ５．０６（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｓ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｄ，Ｊ＝０．５Ｈｚ，３Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）。

【０９８６】

工程５：

基質１８７－５（１．５１ｇ，５．５６ｍｍｏｌ）を、ジメチルスルホキシド（１９ｍＬ）に溶解し、複数回分けて２－ヨードキシ安息香酸（３．１３ｇ，１１．１８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１．５時間反応し、ＴＬＣで出発材料の完全反応を示した。反応液に水を添加し及び酢酸エチルで希釈し、濾過で不溶物を除去し、濾液を分液し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して黄色液体１８７－６（１．７ｇ）を得て、粗品をそのまま次の工程に用いた。

【０９８７】

工程６：

粗品１８７－６（１．７ｇ、５．５７ｍｍｏｌとして）及びホスフィン試薬１８７－６ａ（２．８７ｇ、８．３３ｍｍｏｌ）を順次に、無水テトラヒドロフラン（４０ｍＬ）に溶解し、還流し一晩加熱した。反応液を室温まで冷却し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により黄色液体１８７－７（１．５ｇ）を得た。

【０９８８】

工程７：

１８７－７（１．５０ｇ、４．４７ｍｍｏｌ）を、酢酸エチル（２５ｍＬ）に溶解し、パラジウムカーボン（含量１０％、７５０ｍｇ）を添加し、室温で一晩水素化反応した。反応液を珪藻土で濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して灰白色固体１８７－８（１．３３ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ４．８７（ｓ，１Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７３－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），１．８８（ｓ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．００－１．０４（ｍ，２Ｈ），０．９１－０．８１（ｍ，２Ｈ）。

【０９８９】

工程８：

基質１８７－８（１．０１ｇ、２．９９ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（７ｍＬ）に溶解し、６Ｎ塩酸（５ｍＬ、３０ｍｍｏｌ）を滴下し、滴下完了後、室温で４．５時間反応した。反応液に飽和炭酸ナトリウム溶液を滴下しクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して褐色液体を得た（７０８ｍｇ）を得た。

【０９９０】

前記工程の粗品（７０８ｍｇ）を、１、２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）に溶解し、酢酸（６滴）を滴下し、室温で２時間撹拌し、複数回分けてシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２８３ｍｇ、４．４９ｍｍｏｌ）を添加し、５分間撹拌し、無水メタノール（５ｍＬ）を添加し、室温で一晩反応した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加しクエンチ

ングし、濃縮して有機溶媒を除去し、残留物をジクロロメタンで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により１８７－９（褐色固体４５７ｍｇ）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：２２２．２　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【０９９１】

工程９：

基質１８７－９（４５７ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）を、無水ジクロロメタン（１２ｍＬ）に溶解し、ブロモアセチルブロマイド（１．２５ｇ、６．１９ｍｍｏｌ）を滴下し、室温で２時間反応した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を滴下しクエンチングし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により黄色油状物ＡＮ－２３（５２０ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．６３（ｄ，Ｊ＝１８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７２（ｄｄ，Ｊ＝１７．１，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．０６（ｄｄ，Ｊ＝１６．１，９．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９４（ｓ，３Ｈ），１．０１－０．８７（ｍ，１Ｈ），０．６５－０．４９（ｍ，２Ｈ），０．４７－０．３１（ｍ，２Ｈ）、ＨＰＬＣ純度９８％。

【０９９２】

キラル分割によりＡＮ－２３－１及びＡＮ－２３－２を得た：分取カラムにＮａｎｏＭｉｃｒｏ　ＯＤ－５Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相９５％ｎ－ヘキサン＋５％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１０．３０８分間；ピーク２のピーク出現時間：２０．４０７分間。

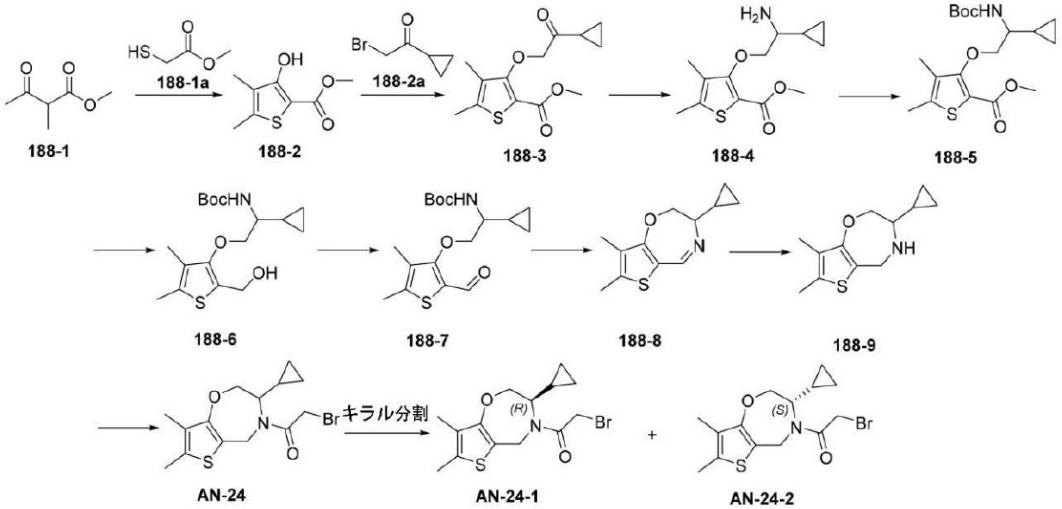
【０９９３】

実施例１８９

アミドＡＮ－２４の合成

【０９９４】

【化２０４】



【０９９５】

工程１：

２－メチルアセト酢酸エチル１８８－１（１５．２ｇ、１０５．４ｍｍｏｌ）及びメルカプト酢酸エチル１８８－１ａ（２５．３ｇ、２１０．５ｍｍｏｌ）に、－１０℃で徐々に乾燥の塩化水素ガスを飽和まで導入し、反応液を室温で３時間撹拌し、ジクロロメタン

を添加し希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、中間生成物を、メタノール（３０ｍＬ）に溶解し、徐々に２Ｎ　ＫＯＨのメタノール溶液（１６５ｍＬ）に滴下し、室温で１時間撹拌した後、反応液に氷水を添加し、－３～０℃で、３Ｎ塩酸でｐＨ１となるまで調節し、濾過し、水で洗浄し、固体を回収し、濾液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、回収された固体を全部カラムクロマトグラフィー精製により、白色固体生成物１８８－２（１２．０ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：１８７．０　[Ｍ＋１]$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ２．０２（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，３Ｈ），２．３５（ｄ，Ｊ＝０．４Ｈｚ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），９．７３（ｂｒ，１Ｈ）。

【０９９６】

工程２：

化合物１８８－２（３．５ｇ，１８．７９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３．９ｇ、２８．２２ｍｍｏｌ）及びα－ブロモシクロプロピルエタノン１８８－２ａ（３．７ｇ、２２．７０ｍｍｏｌ）を順次に、Ｎ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）に添加し、室温で一晩撹拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により、白色固体１８８－３（３．６ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２６９．１　[Ｍ＋１]$^{+}$。

【０９９７】

工程３：

基質１８８－３（３．６ｇ，１３．４２ｍｍｏｌ）、酢酸アンモニウム（１０．３ｇ、１３３．６ｍｍｏｌ）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（４．２ｇ、６６．８４ｍｍｏｌ）を順次に、ｎ－ブタノール（１５０ｍＬ）に添加し、７０℃まで昇温し１時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を室温まで冷却し、水を添加し、分液し、有機相を濃縮して；水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により、無色油状物１８８－４（３．１ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２７０．１　[Ｍ＋１]$^{+}$。

【０９９８】

工程４：

化合物１８８－４（３．１ｇ，１１．５１ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１．８ｇ，１７．７９ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（４０ｍＬ）に溶解し、氷浴で０～５℃まで冷却し、徐々にジカルボン酸ジｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．８ｇ、１２．８３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液を滴下し、反応を室温で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液に水を添加し、分液し、水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、１Ｎ塩酸で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して無色油状物１８８－５（３．９ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３９２．１　[Ｍ＋Ｎａ]$^{+}$。

【０９９９】

工程５：

基質１８８－５（３．９ｇ）を、テトラヒドロフラン（８０ｍＬ）に溶解し、氷浴で０～５℃まで冷却し、複数回分けて水素化アルミニウムリチウム（６００ｍｇ、１５．８１ｍｍｏｌ）を添加し、反応を同温度で４時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液に徐々に水０．６ｍｌ、１５％水酸化ナトリウム水溶液０．６ｍｌを滴下し、水１．８ｍｌを添加し、室温で１０分間撹拌した後、珪藻土で濾過し、濾液を濃縮して、無色油状生成物１８８－６（２．５ｇ、粗品）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３６４．２　[Ｍ＋Ｎａ]$^{+}$。

【１０００】

工程６：

基質１８８－６（２．５ｇ，粗品）を、ジクロロメタン（８０ｍＬ）に溶解し、室温で二酸化マンガン（１２．７ｇ、１４６．１ｍｍｏｌ）を添加し、還流し２時間加熱し、反応液を室温まで冷却し、ＴＬＣ（石油エーテル:酢酸エチル＝５:１）で反応完了を示した

。反応液を珪藻土で濾過し、濾液を濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により白色固体１８８－７（１．４ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３６２．２　［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【１００１】

工程７:

基質１８８－７（１．４ｇ、４．１２ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（１５ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）を添加し、室温で２時間撹拌反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出し、氷水を添加し、炭酸ナトリウム水溶液で、及び、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、黄色油状物１８８－８を得て、粗品をそのまま次の工程に用いて反応した。ＬＣ－ＭＳ：２２２．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【１００２】

工程８:

粗品１８８－８を、メタノール（２０ｍＬ）に溶解し、０℃まで冷却し、複数回分けてホウ素水素化ナトリウム（１８０ｍｇ、４．７６ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を０℃で１時間反応し、ＬＣＭＳで反応の完了を検出した。反応液に徐々に水を添加し、０．５時間撹拌し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、黄色油状物１８８－９（９８０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２２４．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【１００３】

工程９:

粗品１８８－９（９８０ｍｇ）を、ジクロロメタン（２０ｍＬ）に溶解し、窒素保護下、０℃程度まで冷却し、その後、ブロモアセチルブロマイド（３．６ｇ、１７．８４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液を添加し、添加完了後、徐々に室温まで戻って反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を氷水に傾倒し、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により無色油状物ＡＮ－２４（１．６ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３４４．０　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【１００４】

キラル分割によりＡＮ－２４－１及びＡＮ－２４－２を得た：分取カラムにＮａｎｏＭｉｃｒｏ　ＯＤ－５Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相９５％ｎ－ヘキサン＋５％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１１．１０分間；ピーク２のピーク出現時間：２１．１０分間。

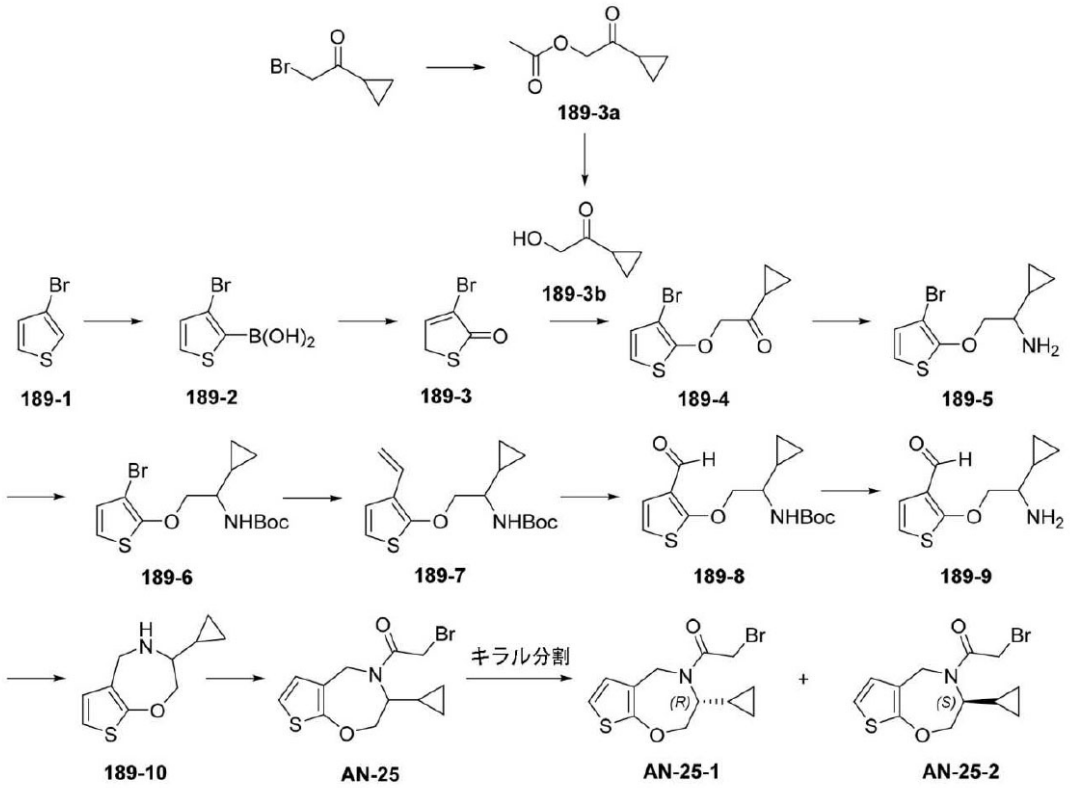
【１００５】

実施例１９０

アミドＡＮ－２５の合成

【１００６】

【化２０５】



【１００７】

工程１：

α－ブロモシクロプロピルエタノン（１６．２ｇ、９９．３８ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（８０ｍＬ）に溶解し、室温で酢酸カリウム（１９．６ｇ、１９９．７ｍｍｏｌ）を添加し、５０℃まで昇温し１時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を室温まで冷却し、水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して黄色油１８９－３ａ（１６．７ｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ０．９５－０．９７（ｍ，２Ｈ），１．０９－１．１３（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．９６（ｍ，１Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），４．８２（ｓ，２Ｈ）。

【１００８】

工程２：

化合物１８９－３ａ（１６．７ｇ）を、メタノール（６０ｍＬ）及び水（６０ｍＬ）に溶解し、炭酸ナトリウムを添加し固体（１０．６ｇ、１００．０ｍｍｏｌ）を得て、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により黄色油１８９－３ｂ（５．４ｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ０．９９－１．０４（ｍ，２Ｈ），１．１４－１．１８（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．８９（ｍ，１Ｈ），３．１８（ｂｒ，１Ｈ），４．４１（２，１Ｈ）。

【１００９】

工程３：

３－ブロモチオフェン１８９－１（２０．０ｇ、１２２．６８ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（２００ｍＬ）に溶解し、窒素保護下、０℃程度まで冷却し、ＬＤＡ（７４ｍＬ、１４８．０ｍｍｏｌ、２．０Ｍ）を滴下し、約０．５時間かけて滴下完了し、引き続き０℃で１時間撹拌した；ボロン酸トリメチルエステル（２５．５ｇ、２４５．４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液を滴下し、添加完了後、徐々に室温まで昇温

し２時間反応した。反応液を０℃まで冷却し、水を滴下してクエンチングし、反応液を１Ｎ塩酸で酸性となるまで調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して淡黄色固体１８９－２（２９．０ｇ）を得た。

【１０１０】

工程４：

基質１８９－２（２９．０ｇ）を、ジクロロメタン（３００ｍＬ）に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１２５ｍＬ）を添加し、さらに３０％過酸化水素水（２７ｍＬ）を添加し、室温で１時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を珪藻土で濾過し、濾液を混合液（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）で抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、塩水相と水相を合併し、混合液（ジクロロメタン／イソプロピルアルコール＝３．５／１）で抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により棕黄色固体１８９－３（９．５ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：１７８．９　［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}ＨＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ４．０２（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，２Ｈ），７．６７（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ）。

【１０１１】

工程５：

窒素保護下、アゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル（１３．６ｇ、６７．２６ｍｍｏｌ）を、－１０℃まで冷却したトリフェニルホスフィン（１７．６ｇ、６７．１０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（８０ｍＬ）溶液に滴下し、１０分間撹拌した後、１８９－３ｂ（６．７ｇ、６６．９２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１５ｍＬ）溶液を滴下し、添加完了後、－１０℃で撹拌反応２０分間、さらに化合物１８９－３（５．０ｇ、２７．９３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液を滴下し、添加完了後、徐々に室温まで昇温して１時間反応し、ＴＬＣで出発材料が基本的に全部反応したことを検出した。反応液を石油エーテル希釈した後、そのままカラムクロマトグラフィー精製により赤棕色油１８９－４（４．２ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ１．００－１．０５（ｍ，２Ｈ），１．１２－１．１８（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．２３（ｍ，１Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），６．７０－６．７２（ｍ，１Ｈ），６．７５－６．７７（ｍ，１Ｈ）。

【１０１２】

工程６：

化合物１８９－４（５．１ｇ、１９．５３ｍｍｏｌ）及び酢酸アンモニウム（１５．０５ｇ、１９５．３ｍｍｏｌ）を、メタノール（６０ｍＬ）に溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（６．１４ｇ、９７．６５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応が基本的に完了したことを検出した。反応液を濃縮して、残留物に水を添加し溶解し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、赤棕色油１８９－５（４．５ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２６２．０　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【１０１３】

工程７：

化合物１８９－５（４．５ｇ）を、ジクロロメタン（８０ｍＬ）に溶解し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．２ｇ、３２．５ｍｍｏｌ）を添加し、５分間撹拌した後、０℃程度まで冷却し、Ｂｏｃ酸無水物（５．３ｇ、２４．２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１５ｍＬ）溶液を滴下し、添加完了後、室温まで戻り２時間撹拌反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により淡黄色油１８９－６（２．７ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３８４．０　［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【１０１４】

工程８：

基質１８９－６（２．７ｇ、７．４５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）及び水（１２ｍＬ）に溶解し、室温で順次にビニルトリフルオロボロン酸カリウム（３．

０ｇ、２２．４ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．８ｇ、２９．４ｍｍｏｌ）及び［１，１'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体触媒（５％触媒量）を添加し、窒素で３回置換した後、１００℃まで加熱し６時間反応し、ＬＣＭＳで反応の完了を検出した。反応液を室温まで冷却し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により淡黄色油１８９－７（１．５５ｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ０．３１－０．３４（ｍ，１Ｈ），０．４４－０．４８（ｍ，１Ｈ），０．５４－０．６０（ｍ，２Ｈ），１．１４－１．１８（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），３．１７－３．２１（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．２２（ｍ，２Ｈ），４．９８（ｂｒ，１Ｈ），６．６６－６．６７（ｍ，１Ｈ），６．７３－６．７４（ｍ，１Ｈ）。

【１０１５】

工程９：

基質１８９－７（１．５５ｇ、５．０１ｍｍｏｌ）を、アセトン（６０ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）に溶解し、順次にＮ－メチル－Ｎ－オキシドモルホリン（１．２ｇ、１０．２４ｍｍｏｌ）及びオスミウム酸カリウム二水和物（５０ｍｇ）の水溶液を添加し、室温で１時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出し；反応液に過ヨウ素酸ナトリウム（２．２ｇ、１０．２８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を濾過し、濾液を濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により淡黄色油１８９－８（１．２ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３３４．１ ［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【１０１６】

工程１０：

基質１８９－８（１．２ｇ、３．８５ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（２０ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（４ｍＬ）を添加し、室温で１時間反応した後、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を飽和炭酸ナトリウム水溶液で中和し、及び、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して黄色油１８９－９（７００ｍｇ）を得た。 ＬＣ－ＭＳ：１９４．１ ［Ｍ＋１］$^{+}$。

【１０１７】

工程１１：

基質１８９－９（４５０ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）を、メタノール（１０ｍＬ）に溶解し、０℃程度まで冷却し、ホウ素水素化ナトリウム（１７５ｍｇ、４．６４ｍｍｏｌ）を添加し、添加完了後、０℃で１時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加し、０．５時間撹拌し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して黄色油１８９－１０（４９０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：１９６．１ ［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ０．３３－０．３８（ｍ，２Ｈ），０．４５－０．４８（ｍ，２Ｈ），０．７５－０．８４（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．３９（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．７９（ｍ，３Ｈ），３．９１－３．９５（ｍ，１Ｈ），４．２８，４．３１（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝１２．０Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６５－６．６８（ｍ，２Ｈ）。

【１０１８】

工程１２：

基質１８９－１０（４９０ｍｇ）を、ジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、混合液を徐々にブロモアセチルブロマイド（２．０ｇ、９．９１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に滴下し、添加完了後、室温で２時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を飽和炭酸ナトリウム水溶液で中和し、及び、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品を酢酸エチルで溶解し、炭酸ナトリウム水溶液を添加し１時間撹拌し、分液し、有機物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により微黄色粘稠油ＡＮ－２５（６４０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３１６．０／３１８．０ ［Ｍ＋１］$^{+}$。

【１０１９】

キラル分割によりＡＮ－２５－１及びＡＮ－２５－２を得た：分取カラムにＮａｎｏＭｉｃｒｏ　ＯＤ－５Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相９５％ｎ－ヘキサン＋５％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１７．９５３分間；ピーク２のピーク出現時間：２２．４１７分間。

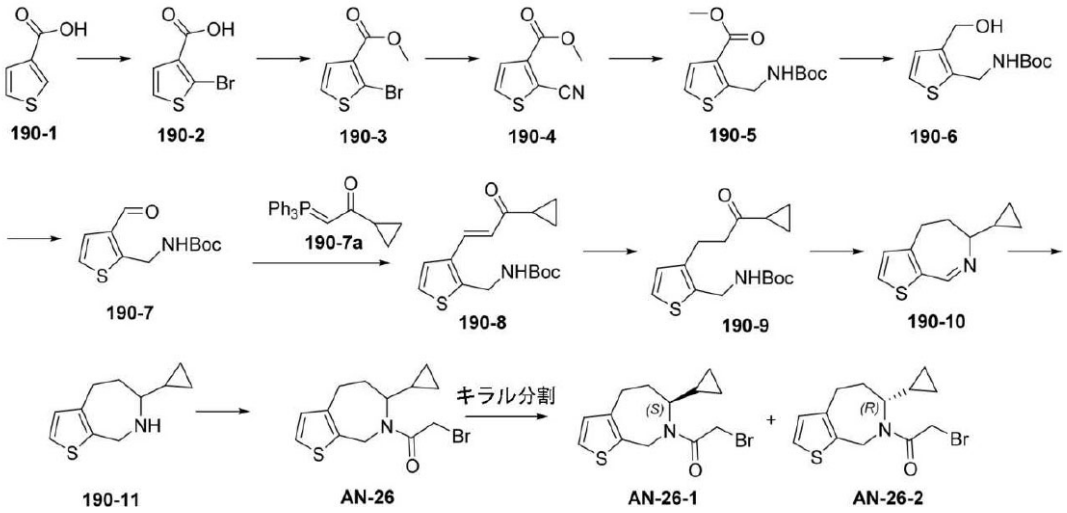
【１０２０】

実施例１９１

アミドＡＮ－２６の合成

【１０２１】

【化２０６】



【１０２２】

工程１：

３－チオフェンカルボン酸１９０－１（２０．０ｇ、１５６ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）に溶解し、窒素保護で、ドライアイス浴で－７８℃で徐々にｎ－ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液（１２６ｍＬ，３１５ｍｍｏｌ，２．５Ｍ）を滴下し、滴下完了後、－７８℃で０．５時間撹拌し、その後徐々に液体臭素（８．６ｍＬ，１６８ｍｍｏｌ）を滴下し、同時に温度を－６０℃以下となるように維持し、滴下完了後、徐々に一晩かけて室温まで昇温し、ＬＣＭＳで出発材料が半分反応したことを検出した。反応液に希塩酸を添加しクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して化合物１９０－２を得て、粗品をそのまま次の工程に用いた。ＬＣ－ＭＳ：２０５．０　［Ｍ－１］⁻。

【１０２３】

工程２：

化合物１９０－２を、Ｎ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（１００ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（６４．０ｇ、４６３ｍｍｏｌ）及びヨードメタン（２０ｍＬ，３２１ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間撹拌し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を飽和食塩水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗品１９０－３を得て、そのまま次の工程に用いた。

【１０２４】

工程３：

出発材料化合物１９０－３（２９ｇ、３１．２ｍｍｏｌ）及びシアノ化第一銅（１８ｇ、１９６．８３ｍｍｏｌ、１．５ｅｑ）を、Ｎ－メチルピロリドン（３００ｍＬ）に１５５℃まで加熱し９時間反応し、ＴＬＣで出発材料が残ったことを検出した。反応液を室温まで冷却し、水及びメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルを添加し、強く撹拌し、珪藻土で濾過し、洗浄し、濾液から有機相を分取し、洗浄し、水で洗浄しをさらにメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで１回抽出した後、有機相を合併し、洗浄し、乾燥し、濃縮して、粗品を

カラムクロマトグラフィー精製により３．７ｇ淡黄色固体生成物１９０－４を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ３．９６（ｓ，３Ｈ），７．５８（ｑ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ）。

【１０２５】

工程４：

出発材料化合物１９０－４（３．５ｇ、２０．９４ｍｍｏｌ）を、メタノール（３００ｍＬ）に溶解し、Ｂｏｃ酸無水物（１３．９ｇ、６３．６９ｍｍｏｌ）及びラネーニッケル（８００ｍｇ）を添加し、室温で触媒水素化一晩反応し、ＴＬＣで反応が不完全であったことを検出し、ラネーニッケル（４００ｍｇ）を追加し、引き続き触媒水素化５時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を珪藻土で濾過し、洗浄し、濾液を濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により黄色油状物１９０－５（４．２ｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ１．４６（ｓ，９Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），５．５０（ｂｒ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）。

【１０２６】

工程５：

水素化アルミニウムリチウム（９００ｍｇ、２３．７２ｍｍｏｌ）を、乾燥テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に分散し、窒素保護下、０℃程度まで冷却し、化合物１９０－５（４．２ｇ、１５．４８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（８０ｍＬ）溶液を滴下し、添加完了後、０℃で半時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に順次に０．９ｍＬ水、０．９ｍＬ１５％の水酸化ナトリウム水溶液及び２．７ｍＬ水を添加し、０．５時間強く撹拌反応し、珪藻土で濾過し、洗浄し、濾液を濃縮して、残留物を酢酸エチルで溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により淡黄色油状物１９０－６（３．２ｇ）を得た。

【１０２７】

工程６：

化合物１９０－６（３．２ｇ、１３．１５ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（１００ｍＬ）に溶解し、二酸化マンガンを添加し固体（３４．０ｇ、３９１ｍｍｏｌ）を得て、体系を還流し加熱しながら２時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を室温まで冷却し、珪藻土で濾過し、洗浄し、濾液を濃縮して淡黄色油状物１９０－７（２．６ｇ）を得て、そのまま次の工程に用いた。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ１．４６（ｓ，９Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），４．７４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），５．４３（ｂｒ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），１０．０３（ｓ，１Ｈ）。

【１０２８】

工程７：

基質１９０－７（２．６ｇ）及びＷｉｔｔｉｇ試薬１９０－７ａ（４．１ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）に還流し２時間加熱反応し、ＴＬＣで反応が基本的に完了したことを検出した。反応液を濃縮して、残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５ｖ／１ｖ）でスラリー化し、濾液を合併濃縮して、粗品をカラムクロマトグラフィー精製により黄色油状物１９０－８（３．０ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３３０．１ ［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【１０２９】

工程８：

基質１９０－８（３．０ｇ、９．７６ｍｏｌ）を、酢酸エチル（１００ｍＬ）に溶解し、１０％パラジウムカーボン（１．０ｇ）を添加し、水素ガスで３回置換した後、水素ガス条件下室温で一晩撹拌反応し、ＴＬＣで大部の出発材料が未反応であったことを検出した。１０％パラジウムカーボン１ｇを追加し、引き続き３時間反応し、ＴＬＣで約１０％程度の出発材料が残ったことを検出し、水素バルーンを置換し引き続き１時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を珪藻土で濾過し、洗浄し、濾液を濃縮して、淡黄

色油１９０－９（３．２ｇ）を得て、粗品をそのまま次の工程に用いた。ＬＣ－ＭＳ：３３２．１［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【１０３０】

工程９：

化合物１９０－９（２．９ｇ）を、ジクロロメタン（４５ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１４ｍＬ）のジクロロメタン（１４ｍＬ）溶液を滴下し、室温で３０分間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で中和し、及び、分液し、水相をさらにジクロロメタンで／イソプロピルアルコール（３．５ｖ／１ｖ）で二回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、黄色油状物１９０－１０（１．９ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：１９２．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【１０３１】

工程１０：

化合物１９０－１０（１．９ｇ）を、１，２－ジクロロエタン（５０ｍＬ）に溶解し、トリアセトキシホウ素水素化ナトリウム（４．８ｇ、２２．６５ｍｍｏｌ）を添加し、系内を７０℃まで加熱し２時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を室温まで冷却し、濃縮して、粗品に水を添加し希釈し、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、精製後、灰色固体１９０－１１（０．７５ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：１９４．１［Ｍ＋１］$^{+}$。

【１０３２】

工程１１：

基質１９０－１１（７５０ｍｇ）を、ジクロロメタン（２０ｍＬ）に溶解し、ブロモアセチルブロマイド（３．１ｇ、１５．３６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を飽和炭酸ナトリウム水で溶解してクエンチングし、分液し、濃縮して、残留物を酢酸エチルで溶解し、さらに飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により無色油状物ＡＮ－２６（８００ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３３６．０［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【１０３３】

キラル分割によりＡＮ－２６－１及びＡＮ－２６－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相９５％ｎ－ヘキサン＋５％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１８．５３４分間；ピーク２のピーク出現時間：３０．８５７分間。

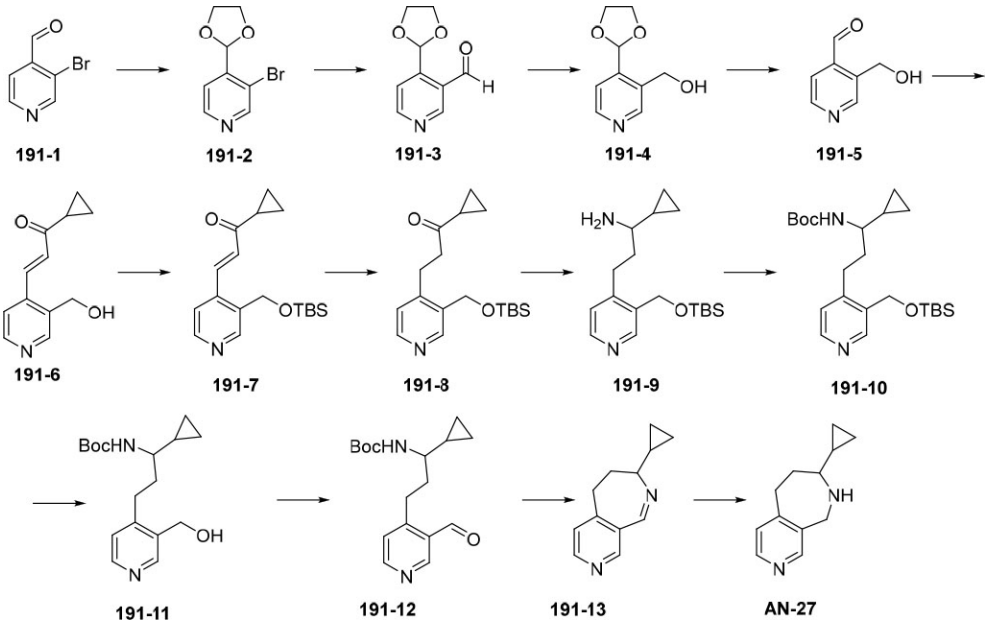
【１０３４】

実施例１９２

アミドＡＮ－２７の合成

【１０３５】

【化２０７】



【１０３６】

工程１：

３－ブロモピリシン－４－カルボアルデヒド１９１－１（１０．０ｇ、５３．７６ｍｍｏｌ）及びエチレングリコール（６．７ｇ、１０７．５３ｍｍｏｌ）、ｐ－トルエンスルホン酸（９００ｍｇ、５．３８ｍｍｏｌ）をトルエン（２００ｍＬ）に還流し加熱しながら３時間分水し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を室温まで冷却し、氷冷された飽和炭酸ナトリウム水溶液に傾倒し、分液し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して淡黄色油状物１９１－２（１３．１ｇ）を得て、粗品をそのまま次の工程に用いて反応した。

【１０３７】

工程２：

化合物１９１－２（６．０ｇ）を、テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）に溶解し、窒素保護下、－７０℃程度まで冷却し、ｎ－ブチルリチウム溶液（１１．５ｍｍｏｌ、２８．７０ｍｍｏｌ、２．５Ｍ）を滴下し、滴下完了後、－７０℃で１時間反応し、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（９．５ｇ、１３０．４５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液を滴下し、添加完了後、引き続き１時間反応し、徐々に室温まで昇温して１時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により黄色油１９１－３（１．３ｇ）を得た。

【１０３８】

工程３：

化合物１９１－３（２．１ｇ、１１．７３ｍｍｏｌ）を、メタノール（３０ｍＬ）に溶解し、０℃程度まで冷却し、複数回分けてホウ素水素化ナトリウムを添加し固体（６６９ｍｇ、１７．６ｍｍｏｌ）を得て、０℃で０．５時間撹拌反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、黄色油１９１－４（２．３ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：１８２．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【１０３９】

工程４：

化合物１９１－４（２．３ｇ）を、３Ｎ塩酸（３０ｍＬ）に溶解し、８０℃まで加熱し３時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で中和し、及び、ジクロロメタン／イソプロピルアルコール（３．５Ｖ／１

Ｖ）で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、黄色棕色固体１９１－５（１．５ｇ）を得た。

【１０４０】

工程５：

化合物１９１－５（１．５ｇ）及びＷｉｔｔｉｇ試薬１９０－７ａ（３．８ｇ、１０．９５ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）に還流し加熱しながら１時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を室温まで冷却し、濃縮して、粗品１９１－６を得て、そのまま次の工程に用いて反応した。ＬＣ－ＭＳ：２０４．１［Ｍ＋１］$^{+}$。

【１０４１】

工程６：

化合物１９１－６を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ｍＬ）に溶解し、室温でイミダゾール（２．２ｇ、３２．８５ｍｍｏｌ）を添加し、５分間撹拌した後、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン（２．５ｇ、１６．４３ｍｍｏｌ）を添加し、６０℃まで２時間加熱反応し、ＴＬＣで反応が基本的に完了したことを検出した。反応液を室温まで冷却し、水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により黄棕色油状物１９１－７（２．９ｇ）を得た。

【１０４２】

工程７：

化合物１９１－７（２．９ｇ、９．１３ｍｍｏｌ）を、酢酸エチル（６０ｍＬ）に溶解し、パラジウムカーボン（５００ｍｇ）を添加し、室温で０．５時間水素化反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を珪藻土で濾過し、洗浄し、濃縮して、淡黄色油状物１９１－８（２．６５ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３２０．２　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【１０４３】

工程８：

化合物１９１－８（２．６５ｇ）及び酢酸アンモニウム（６．４ｇ、８２．９ｍｍｏｌ）を、ｎ－ブタノール（５０ｍＬ）に溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２．６ｇ、４１．５ｍｍｏｌ）を添加し、添加完了後、７０℃まで加熱し２時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を室温まで冷却し、水を添加し、０．５時間撹拌した後、分液し、ｎ－ブタノール相を乾燥まで濃縮して化合物１９１－９を得て、そのまま次の工程に用いて反応した。ＬＣ－ＭＳ：３２１．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【１０４４】

工程９：

化合物１９１－９を、テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）に溶解し、２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ、３０．０ｍｍｏｌ）を添加し、０℃程度まで冷却し、Ｂｏｃ酸無水物（４．０ｇ、１８．３３ｍｍｏｌ）を滴下し、添加完了後、室温まで戻り２時間撹拌反応し、ＴＬＣで反応が基本的に完了したことを検出した。水を添加し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により棕色固体１９１－１０（１．３ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：４２１．３　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【１０４５】

工程１０：

化合物１９１－１０（１．３ｇ、３．０９ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）に溶解し、テトラブチルアンモニウムフロリド一水和物（１．０ｇ、３．０９ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間撹拌反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、棕色油状物１９１－１１（１．１ｇ）を得た。

【１０４６】

工程１１：

化合物１９１－１１（１．１ｇ）を、ジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解し、室温で二

酸化マンガン（４．６ｇ、５２．９１ｍｍｏｌ）を添加し、還流し２時間加熱反応し、ＴＬＣで反応が基本的に完了したことを検出した。反応液を室温まで冷却し、珪藻土で濾過し、洗浄し、濾液を濃縮して、棕褐色油状物１９１－１２（１．１ｇ）を得た。

【１０４７】

工程１２：

化合物１９１－１２（１．１ｇ）を、ジクロロメタン（１５ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）を添加し、室温で１時間撹拌反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を室温濃縮して、氷水で希釈し、飽和炭酸ナトリウム溶液で中和し、及び、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、棕色粘稠油状物化合物１９１－１３（５３０ｍｇ）を得た。

【１０４８】

工程１３：

化合物１９１－１３（５３０ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）を、メタノール（１０ｍＬ）に溶解し、０℃程度まで冷却し、複数回分けてホウ素水素化ナトリウムを添加し固体（１０８ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）を得て、０℃で引き続き半時間反応し、ＴＬＣで反応が基本的に完了したことを検出した。反応液に水を添加し、室温で半時間反応し、ジクロロメタン／イソプロピルアルコール（３．５Ｖ／１Ｖ）で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して黄色油状物を得て、精製により黄色油状物ＡＮ－２７（２００ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：１８９．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。

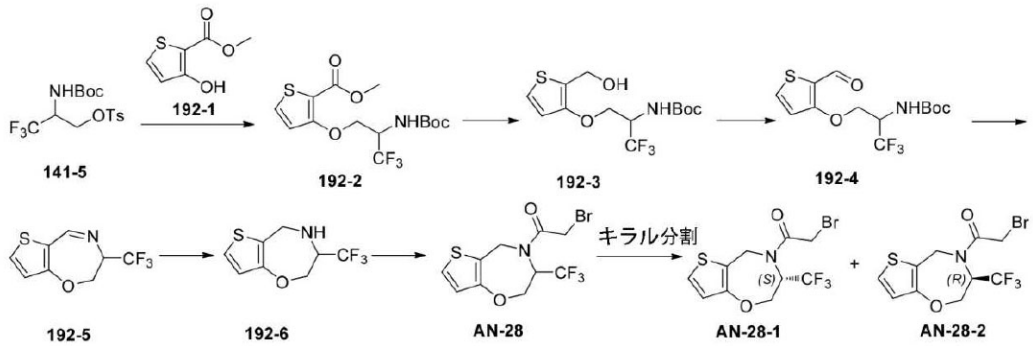
【１０４９】

実施例１９３

アミドＡＮ－２８の合成

【１０５０】

【化２０８】



【１０５１】

工程１：

窒素保護下、１４１－５（１２．６ｇ、３２．８７ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（１３０ｍＬ）に溶解し、３－ヒドロキシ－２－チオフェンカルボン酸メチルエステル１９２－１（１０．４ｇ、６５．７５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１３．６ｇ、９８．４ｍｍｏｌ）を添加し、室温で３日間反応し、ＴＬＣで反応完了をモニタリングした。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により白色固体１９２－２（７．１ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３９２．１（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$。

【１０５２】

工程２：

窒素保護下、ＬｉＡｌＨ$_{4}$（１．１７ｇ、３０．８３ｍｍｏｌ）を、乾燥テトラヒドロフラン（８０ｍＬ）に分散し、氷浴で降温し、低温で化合物１９２－２（７．６ｇ、２０．５８ｍｍｏｌ、２０ｍｌ　テトラヒドロフラン溶解）を滴下し、滴下完了後、室温で１時間反応し、ＴＬＣで反応完了をモニタリングした。反応液に１．２ｍｌ水、１．２ｍｌ

１５％水酸化ナトリウム、３．６ｍｌ水を滴下し、無水硫酸ナトリウムを添加し、３０分間撹拌し、濾過し、濾液を濃縮して、淡黄色固体１９２－３（５．３９ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３６４．１（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$。

【１０５３】

工程３：

窒素保護下、化合物１９２－３（５．３９ｇ、粗品）を、ジクロロメタン（１６０ｍｌ）に溶解し、二酸化マンガン（２７．５ｇ、３１６．３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間反応し、ＴＬＣで反応完了をモニタリングした。反応液を珪藻土で濾過し、濾液を濃縮して、黄色固体１９２－４（５．２ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３６２．０（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ１．４６（ｓ，９Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．１７－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．５６（ｍ，２Ｈ），５．０１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）。

【１０５４】

工程４：

化合物１９２－４（５．０ｇ）を、ジクロロメタン（５０ｍｌ）に溶解し、氷水浴で０℃程度まで冷却し、トリフルオロ酢酸（４０ｍｌ）を滴下し、室温で１時間反応し、ＴＬＣで反応完了をモニタリングした。反応液にジクロロメタンを添加し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下しｐＨが弱塩基性となるまで調節し、分液し、有機相を合併し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、黄色固体１９２－５（２．８３ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２２２．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１０５５】

工程５：

窒素保護下、１９２－５（２．８３ｇ）を、メタノール（３０ｍｌ）に溶解し、ホウ素水素化ナトリウム（０．９７ｇ、２５．６４ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩反応し、ＬＣＭＳで反応完了をモニタリングした。反応液に水を添加してクエンチングし、３０分間撹拌し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により黄色固体１９２－６（２．７２ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２２４．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１０５６】

工程６：

窒素保護下、化合物１９２－６（２．７２ｇ、１２．１９ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（６０ｍｌ）に溶解し、氷水浴で０℃程度まで冷却し、ブロモアセチルブロマイド（９．８６ｇ、４８．７９ｍｍｏｌ，１０ｍｌジクロロメタン希釈）を滴下し、滴下完了後、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応完了をモニタリングした。反応液を氷水に傾倒し、炭酸水素ナトリウムでｐＨが弱塩基性となるまでを調節し、分液し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性となるまで調節し、３０分間撹拌し、分液し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により白色固体ＡＮ－２８（３．１６ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３４４．０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１０５７】

キラル分割によりＡＮ－２８－１及びＡＮ－２８－２を得た：分取カラムにＮａｎｏＭｉｃｒｏ　ＯＤ－５Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相７０％ｎ－ヘキサン＋３０％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１８．５２３分間；ピーク２のピーク出現時間：２３．８１３分間。

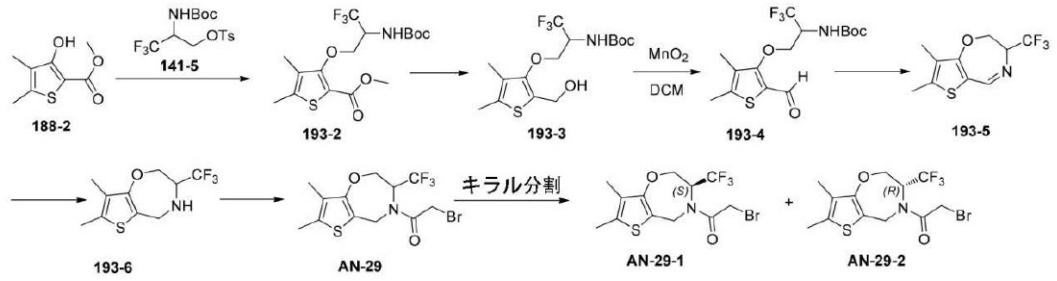
【１０５８】

実施例１９４

アミドＡＮ－２９の合成

【１０５９】

【化２０９】



【１０６０】

工程１：

基質１８８－２（７．３ｇ，３９．２０ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（１２０ｍｌ）に溶解し、炭酸カリウム（８．１ｇ、５８．６１ｍｍｏｌ）及び１４１－５（７．５ｇ、１９．５６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で４日間撹拌し、ＴＬＣでモニタリングした。反応液を氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により、白色固体１９３－２（３．０ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：４２０．１　[Ｍ＋Ｎａ]$^{+}$。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ１．４８（ｓ，９Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），４．２１－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．４３（ｍ，１Ｈ），４．５２（ｂｒ，１Ｈ），６．０６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）。

【１０６１】

工程２：

化合物１９３－２（５．３ｇ，１３．３４ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（６０ｍＬ）に溶解し、窒素保護条件下、複数回分けて水素化アルミニウムリチウム（０．７６ｇ、２０．０３ｍｍｏｌ）を添加し、添加完了後、同温度で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液に順次に徐々に水（０．６８ｍＬ）、１５％水酸化ナトリウム水溶液（０．８ｍＬ）を滴下し、水（２．４ｍＬ）を添加し、室温で１０分間撹拌した後、珪藻土で濾過し、濾液を濃縮して、白色固体１９３－３（４．９ｇ）を得て、粗品をそのまま次の工程に用いた。ＬＣ－ＭＳ：３９２．１　[Ｍ＋Ｎａ]$^{+}$，^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ１．４８（ｓ，９Ｈ），１．９９（ｓ，４Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ），４．５４（ｂｒ，１Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），５．５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）。

【１０６２】

工程３：

１９３－３（４．９０ｇ）を、ジクロロメタン（１００ｍＬ）に溶解し、二酸化マンガン（２２．９５ｇ、２６４．０ｍｍｏｌ）を添加し、還流し２時間加熱し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を室温まで冷却し、珪藻土で濾過し、濾液を濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により、白色固体１９３－４（４．２ｇ、２工程収率８６％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３９０．１　[Ｍ＋Ｎａ]$^{+}$，^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ１．４７（ｓ，９Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），４．３３－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．６２（ｂｒ，１Ｈ），５．３８（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），９．８１（ｓ，１Ｈ）。

【１０６３】

工程４：

１９３－４（３．７ｇ，１０．０７ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（１２ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（６ｍＬ）を添加し、室温で０．５時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了

を示した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウムで水溶液でｐＨが塩基性となるまで調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して淡黄色油状生成物１９３－５（２．４ｇ）を得て、粗品をそのまま次の工程に用いた。

【１０６４】

工程５：

１９３－５（２．４ｇ）を、メタノール（４０ｍＬ）に溶解し、窒素条件下、ホウ素水素化ナトリウム（５５０ｍｇ、１４．５４ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩撹拌し、ＬＣＭＳで出発材料が少量未反応であったことを示した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により、淡黄色固体１９３－６（２．１ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：２５２．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ１．９４（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．９６－４．０１（ｍ，１Ｈ），４．１０，４．１４（ｍ，１Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝１２．４Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝２．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【１０６５】

工程６：

１９３－６（２．１ｇ，８．３６ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（８０ｍＬ）に溶解し、窒素で三回置換した後、０～５℃まで冷却し、１回でブロモアセチルブロマイド（６．７５ｇ、３３．４４ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩撹拌し、ＴＬＣで出発材料が少量未反応であったことを示した。反応液を０～５℃まで冷却し、水を添加してクエンチングし、分液し、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合併し、濃縮して、酢酸エチルを添加して希釈し、飽和Ｎａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$水溶液で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により、白色固体ＡＮ－２９（２．９ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３７２．０　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【１０６６】

キラル分割によりＡＮ－２９－１及びＡＮ－２９－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相９５％ｎ－ヘキサン＋５％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１０．２４０分間；ピーク２のピーク出現時間：１９．１７３分間。

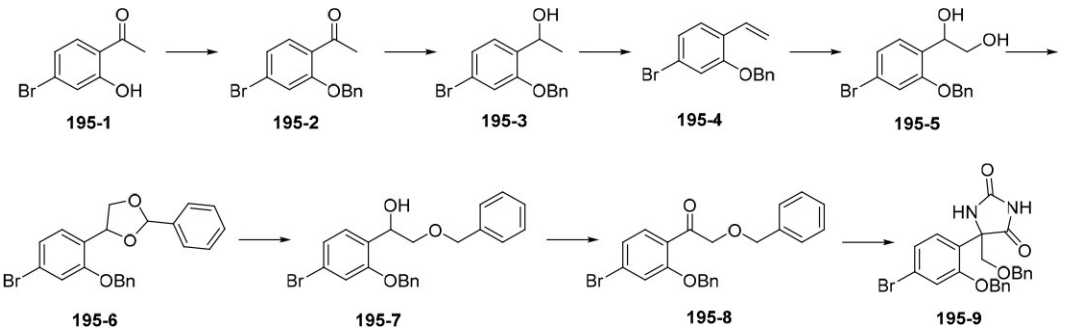
【１０６７】

実施例１９５

中間体１９５－９の合成

【１０６８】

【化２１０】



【１０６９】

工程１：

４－ブロモ－２－ヒドロキシアセトフェノン１９５－１（２０．０ｇ、９３．０ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２５．７ｇ、１８５．９ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムア

ミドに溶解し、室温で臭化ベンジル（１９．１ｇ、１１１．７ｍｍｏｌ）を滴下し、添加完了後、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液に水を添加してクエンチングし、濾過し、濾過ケーキを水で洗浄し、乾燥後、白色固体１９５－２（２９．５ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３２７．１　［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【１０７０】

工程２：

化合物１９５－２（１５．０ｇ）を、ジクロロメタン（５０ｍＬ）及びメタノール（５０ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、氷浴で、複数回分けてホウ素水素化ナトリウム（４．７ｇ、１２４．２ｍｍｏｌ）を添加し、添加完了後、氷浴で、１時間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液に氷水を添加してクエンチングし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して白色固体１９５－３（１５．０ｇ）を得た。

【１０７１】

工程３：

化合物１９５－３（１５．０ｇ、粗品）及びｐ－トルエンスルホン酸（９３０ｍｇ，４．９ｍｍｏｌ）を、トルエンに溶解し、還流し３時間加熱し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を室温まで冷却し、水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して化合物１９５－４（１４．１ｇ）を得た。

【１０７２】

工程４：

化合物１９５－４（１４．１ｇ）及びＮ－メチル－Ｎ－オキシドモルホリン（１７．０ｇ、１４５．１ｍｍｏｌ）を、アセトン（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、二水和オスミウム酸カリウム（１．７８ｇ、４．８４ｍｍｏｌ）を添加し、室温で３時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液に水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により精製して、白色固体１９５－５（６．５ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：３４５．０　［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（CD_3OD，４００ＭＨｚ）：δ３．２７－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．５７（ｍ，１Ｈ），４．７１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９２－４．９６（ｍ，１Ｈ），５．１５（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，２Ｈ），５．２０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，J_1＝８．０Ｈｚ，J_2＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．４７（ｍ，６Ｈ）。

【１０７３】

工程５：

化合物１９５－５（６．５ｇ、２０．１ｍｍｏｌ）及びベンズアルデヒドジメチルアセタール（３．７ｇ、２４．３ｍｍｏｌ）を、トルエン（５０ｍＬ）に溶解し、ｐ－トルエンスルホン酸（１７３ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液に水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、生成物１９５－６（８．１ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：４１１．０　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【１０７４】

工程６：

化合物１９５－６（８．１ｇ）を、トルエン（５０ｍＬ）に溶解し、氷浴０℃まで冷却し、ジイソブチル水素化アルミニウム（４９ｍＬ、４９ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液に水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により精製して、白色固体１９５－７（３．７ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：４１３．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（CD_3OD，４００ＭＨｚ）：δ３．３３－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｄ

ｄ，J_1＝１０．０Ｈｚ，J_2＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｓ，２Ｈ），５．０７－５．１０（ｍ，１Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），５．３８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１４，７．１６（ｄｄ，J_1＝８．４Ｈｚ，J_2＝２．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．４３（ｍ，１２Ｈ）。

【１０７５】

工程７：

化合物１９５－７（３．７ｇ、８．９５ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（３０ｍＬ）に溶解し、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎｅ（４．５６ｇ、１０．７５ｍｍｏｌ）を滴下し、添加完了後、室温で一晩撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液に水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により精製して、白色固体１９５－８（３．４ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：４１１．０　［Ｍ＋１］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（CD_3OD，４００ＭＨｚ）：δ４．４５（ｓ，２Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ），５．２５（ｓ，２Ｈ），７．２３－７．５２（ｍ，１２Ｈ），７．６４－７．６６（ｍ，１Ｈ）。

【１０７６】

工程８：

化合物１９５－８（３．４ｇ、８．２７ｍｍｏｌ）を、アンモニア水（３０ｍＬ）及びエタノール（８０ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、室温でトリメチルシアノシラン（７．４ｇ、７４．５９ｍｍｏｌ）、フッ化アンモニウム（７．４ｇ、１９９．８ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（１７．０ｇ、１７６．９ｍｍｏｌ）を添加し、８０℃まで昇温し一晩反応し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を室温まで冷却し、水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して化合物１９５－９（３．５ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：４８１．１　［Ｍ＋１］$^+$。

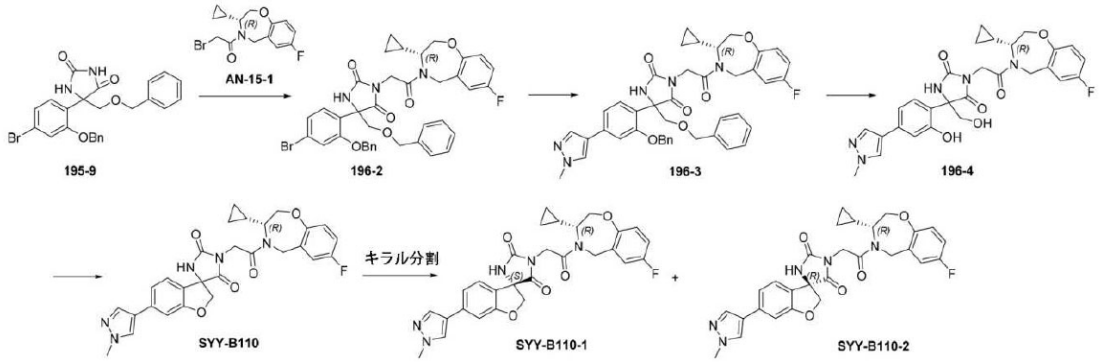
【１０７７】

実施例１９６

化合物ＳＹＹ－Ｂ１１０の合成

【１０７８】

【化２１１】



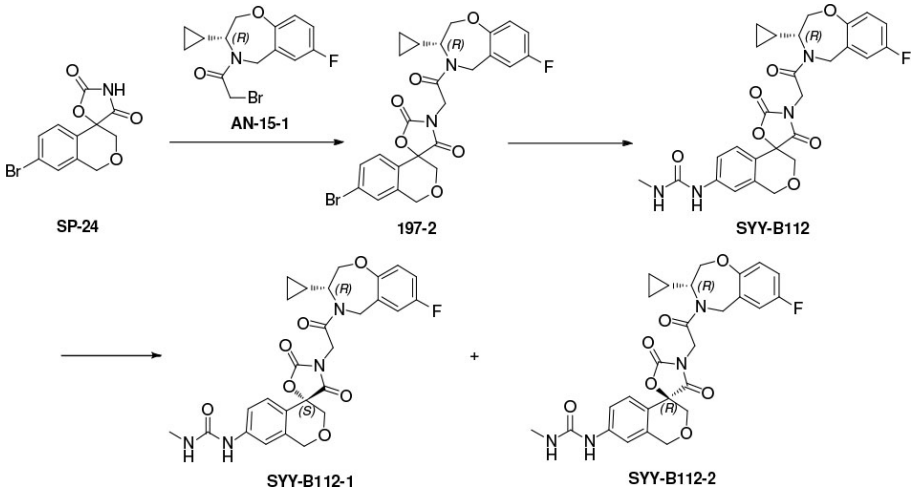
【１０７９】

工程１：

化合物１９５－９（１．４０ｇ、２．９１ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（８０４ｍｇ、５．８２ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（２５ｍＬ）に溶解し、室温でＡＮ－１５－１（１．０５ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）を添加し、添加完了後、５０℃まで昇温し１時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を室温まで冷却し、水を添加してクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により精製して、白色固体１９６－２（２．１ｇ）を得た。

【１０８０】
工程２：
化合物１９６－２（１．１ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール１８２－３ａ（０．４７ｇ、２．４５ｍｍｏｌ）及び炭酸ナトリウム（３２０ｍｇ、３．０２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）と水（６ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、室温で［１，１'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（１２２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加し、窒素ガスの保護下、１００℃まで昇温し３時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を室温まで冷却し、水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により精製して、白色固体１９６－３（９２０ｍｇ）を得た。
【１０８１】
工程３　：
化合物１９６－３（９２０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）を、メタノールに溶解し、１０％Ｐｄ／Ｃ（４０ｍｇ）を添加し、水素ガス雰囲気で、５０℃まで昇温し６時間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を珪藻土で濾過し、濾液を濃縮して１９６－４（６２０ｍｇ）を得た。
【１０８２】
工程４：
化合物１９６－４（３００ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（２９０ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解し、室温で１０分間撹拌し、アゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル（２２４ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を添加し、窒素ガスの保護下、室温で３０分間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により精製して、白色固体ＳＹＹ－Ｂ１１０（１８０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５３２．２　［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ０．３４－０．５８（ｍ，４Ｈ），１．１２－１．１５（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．８９（ｍ，４Ｈ），４．００－４．２３（ｍ，２Ｈ），４．３８－４．７８（ｍ，５Ｈ），４．９０－５．０２（ｍ，１Ｈ），６．８７－７．２７（ｍ，６Ｈ），７．８６－７．８８（ｍ，１Ｈ），８．１４－８．１６（ｍ，１Ｈ），９．０６－９．０９（ｍ，１Ｈ）。
【１０８３】
キラル分割によりＳＹＹ－Ｂ１１０－１及びＳＹＹ－Ｂ１１０－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：２３．１６６分間；ピーク２のピーク出現時間：６２．６４２分間。
【１０８４】
実施例１９７
化合物ＳＹＹ－Ｂ１１２の合成
【１０８５】

【化２１２】



【１０８６】

工程１：

スピロ環中間体ＳＰ－２４（４００ｍｇ，１．３４ｍｍｏｌ）を、乾燥Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍｌ）に溶解し、室温でアミド断片ＡＮ－１５－１（４００ｍｇ，１．２２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３３８ｍｇ，２．４４ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩撹拌し、反応が完了した。反応液に水を添加し（１００ｍｌ）、１０分間撹拌し、濾過し、濾過ケーキを水で洗浄し、石油エーテルで洗浄し、酢酸エチル溶解し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して化合物１９７－２（５６０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５４５．１　［Ｍ＋１］$^{+}$。

【１０８７】

工程２：

化合物１９７－２（５６０ｍｇ）を、乾燥１、４－ジオキサン（２０ｍｌ）に溶解し、室温でメチルウレア（１６３ｍｇ，２．２０ｍｍｏｌ）、トリ（ジベンザルアセトン）ジパラジウム（５０ｍｇ，０．０６ｍｍｏｌ），４，５－ビスジフェニルホスフィン－９，９－ジメチルキサンテン（６４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（７１１ｍｇ，２．２０ｍｍｏｌ）を添加し、窒素保護下、１００℃まで昇温し４０分間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を室温まで冷却し、氷水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離精製によりＳＹＹ－Ｂ１１２（２０８ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５３９．２　［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ０．３６－０．５８（ｍ，４Ｈ），１．２５－１．３８（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｍ，３Ｈ），３．７７－４．５１（ｍ，６Ｈ），４．５５－５．０６（ｍ，５Ｈ），６．１３－６．１５（ｍ，１Ｈ），６．９２－７．０５（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．３７（ｍ，４Ｈ），８．７６（ｍ，１Ｈ）。

【１０８８】

キラル分割によりＳＹＹ－Ｂ１１２－１及びＳＹＹ－Ｂ１１２－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相７０％ｎ－ヘキサン＋３０％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１９．３７２分間；ピーク２のピーク出現時間：２５．４３０分間。

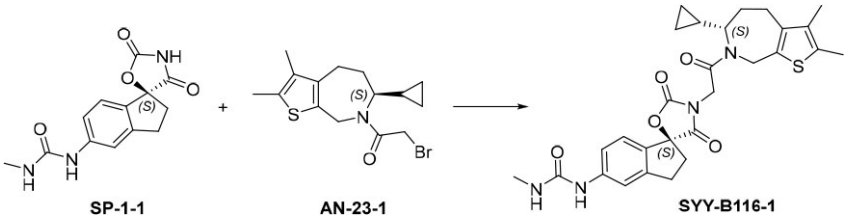
【１０８９】

実施例１９８

化合物ＳＹＹ－Ｂ１１６－１の合成

【１０９０】

【化２１３】



【１０９１】

スピロ環中間体ＳＰ－１－１（３８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３９ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）に溶解し、５分間撹拌した、アミド断片ＡＮ－２３－１（４３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加し、室温６時間反応した。反応液を１５ｍｌ水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離精製により白色固体ＳＹＹ－Ｂ１１６－１（５１ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ:５５９．２ ［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．６６（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．２７－７．２１（ｍ，２Ｈ），６．０４－６．０７（ｍ，１Ｈ），４．９０－３．５９（ｍ，６Ｈ），３．１３－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．５６（ｍ，５Ｈ），２．４４－１．９７（ｍ，６Ｈ），１．８９－１．９１（ｍ，３Ｈ），１．２２－１．２０（ｍ，１Ｈ），０．５２－０．３１（ｍ，４Ｈ）。

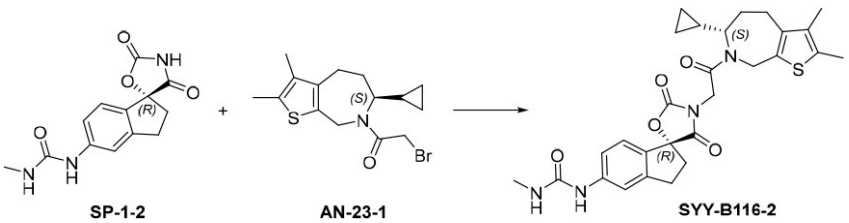
【１０９２】

実施例１９９

化合物ＳＹＹ－Ｂ１１６－２の合成

【１０９３】

【化２１４】



【１０９４】

スピロ環中間体ＳＰ－１－２（３８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（４３ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）に溶解し、５分間撹拌し、アミド断片ＡＮ－２３－１（４２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩反応した。反応液を１５ｍｌ水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離精製により白色固体ＳＹＹ－Ｂ１１６－２（６０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５５９．２［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ８．６７（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．１７（ｍ，２Ｈ），６．０４－６．０７（ｍ，１Ｈ），４．８７－３．５８（ｍ，６Ｈ），３．１１－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．７１－２．５５（ｍ，５Ｈ），２．４８－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２３－１．９９（ｍ，５Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．２２－１．２０（ｍ，１Ｈ），０．５４－０．３２（ｍ，４Ｈ）。

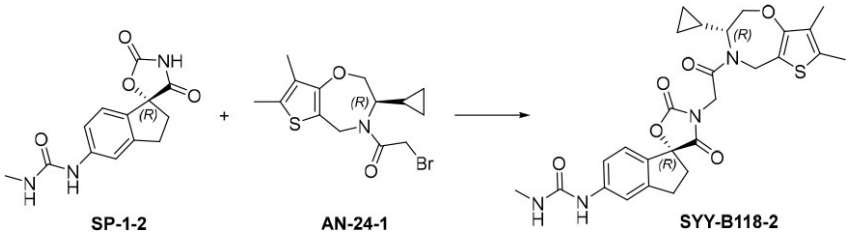
【１０９５】

実施例２００

化合物ＳＹＹ－Ｂ１１８－２の合成

【１０９６】

【化２１５】



【１０９７】

スピロ環中間体ＳＰ－１－２（６４ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びアミド断片ＡＮ－２４－１（８０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（９６ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）をＮ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中、室温で２時間撹拌反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品を精製によりやや白色固体ＳＹＹ－Ｂ１１８－２（５０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５３９．１　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ０．３５－０．６４（ｍ，４Ｈ），１．０９－１．１３（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．８７（ｍ，３Ｈ），２．２０－２．２２（ｍ，３Ｈ），２．４３－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．６４（ｍ，５Ｈ），２．９３－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．９９（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．９９（ｍ，５Ｈ），６．０６－６．１０（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｍ，１Ｈ），８．７０－８．７１（ｍ，１Ｈ）。

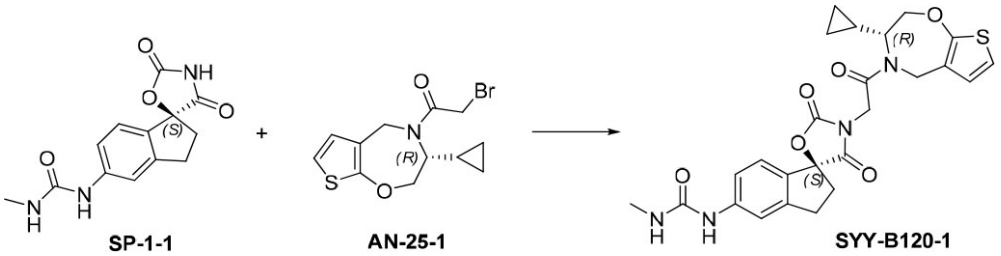
【１０９８】

実施例２０１

化合物ＳＹＹ－Ｂ１２０－１の合成

【１０９９】

【化２１６】



【１１００】

スピロ環中間体ＳＰ－１－１（３７ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）に溶解し、順次に炭酸カリウム（２７ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ）及びアミド断片ＡＮ－２５－１（４０ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品を精製によりやや白色固体ＳＹＹ－Ｂ１２０－１（４２ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５１１．２　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ０．３１－０．５８（ｍ，４Ｈ），１．１７－１．３２（ｍ，１Ｈ），２．４３（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．６２（ｍ，４Ｈ），２．９０－３．１１（ｍ，２Ｈ），３．８０－５．１２（ｍ，７Ｈ），６．１４（ｍ，１Ｈ），６．７５（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），８．７９（ｍ，１Ｈ）。

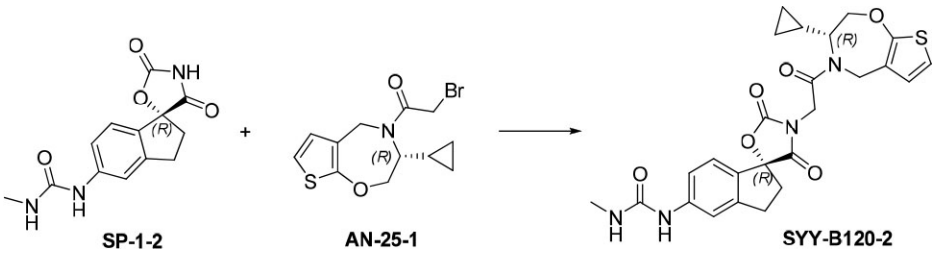
【１１０１】

実施例２０２

化合物ＳＹＹ－Ｂ１２０－２の合成

【１１０２】

【化２１７】



【１１０３】

スピロ環中間体ＳＰ－１－２（３７ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）に溶解し、順次に炭酸カリウム（２７ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ）及びアミド断片ＡＮ－２５－１（４０ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品を精製によりやや白色固体ＳＹＹ－Ｂ１２０－２（４７ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５１１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ０．３１－０．５８（ｍ，４Ｈ），１．１７－１．３２（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．６３（ｍ，４Ｈ），２．９１－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．９７（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．５２（ｍ，４Ｈ），４．６８－５．１１（ｍ，２Ｈ），６．１１－６．１２（ｍ，１Ｈ），６．６８－６．７６（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），８．７６－８．７８（ｍ，１Ｈ）。

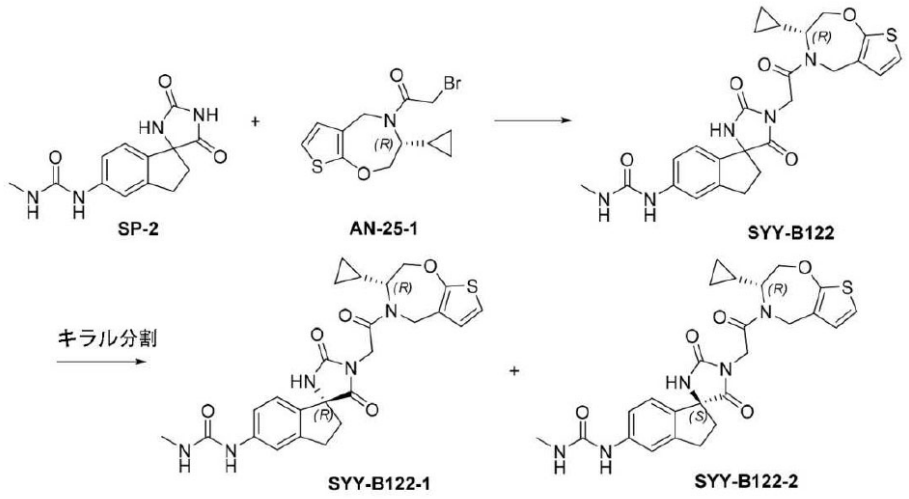
【１１０４】

実施例２０３

化合物ＳＹＹ－Ｂ１２２の合成

【１１０５】

【化２１８】



【１１０６】

スピロ環中間体ＳＰ－２（９１ｍｇ、０．３３２ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）に溶解し、順次に炭酸カリウム（６６ｍｇ、０．４７８ｍｍｏｌ）及びアミド断片ＡＮ－２５－１（１００ｍｇ、０．３１６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品を精製により淡黄色固体ＳＹＹ－Ｂ１２２（１５０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５１０．２［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ０．２８－０．５６（ｍ，４Ｈ），１．１５－１．２８（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．

４３－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．６２（ｍ，３Ｈ），２．８８－２．９８（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｍ，１Ｈ），４．１０－５．０７（ｍ，６Ｈ），６．００－６．０１（ｍ，１Ｈ），６．６９－６．７６（ｍ，２Ｈ），７．０３－７．１８（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｍ，１Ｈ），８．５５（ｍ，１Ｈ），８．６８－８．７２（ｍ，１Ｈ）。

【１１０７】

キラル分割によりＳＹＹ－Ｂ１２２－１及びＳＹＹ－Ｂ１２２－２を得た：分取カラムにＮａｎｏＭｉｃｒｏ　ＯＤ－５Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相７０％ｎ－ヘキサン＋３０％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１３．０５２分間；ピーク２のピーク出現時間：１８．０９５分間。

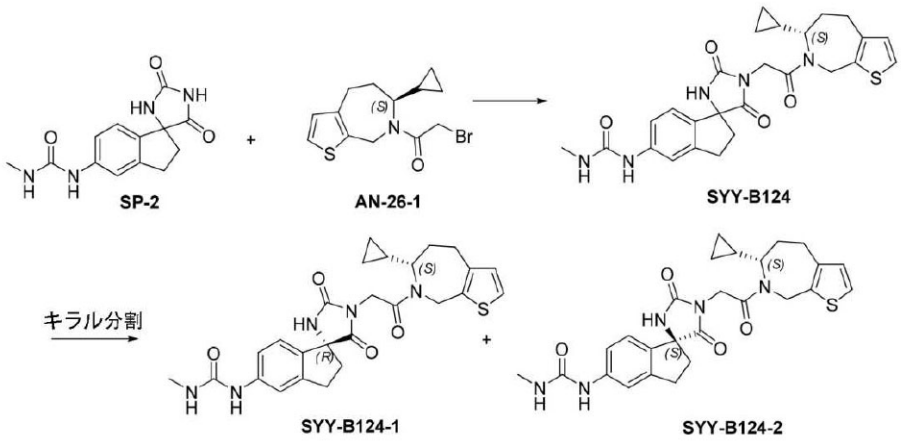
【１１０８】

実施例２０４

化合物ＳＹＹ－Ｂ１２４の合成

【１１０９】

【化２１９】



【１１１０】

スピロ環中間体ＳＰ－２（１３５ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍｌ）に溶解し、アミド断片ＡＮ－２６－１（１４０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（９３ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品を精製により白色固体ＳＹＹ－Ｂ１２４（１４０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５３０．２　［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ０．２６－０．５９（ｍ，４Ｈ），１．２１－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．０９（ｍ，３Ｈ），２．２８－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．６０－２．６２（ｍ，３Ｈ），２．８１－２．９５（ｍ，３Ｈ），３．５４－３．８９（ｍ，２Ｈ），４．１６－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．６３－５．００（ｍ，２Ｈ），５．９８－６．０２（ｍ，１Ｈ），６．７６－６．８２（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．２５（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．４１（ｍ，１Ｈ），８．５３－８．６７（ｍ，２Ｈ）。

【１１１１】

キラル分割によりＳＹＹ－Ｂ１２４－１及びＳＹＹ－Ｂ１２４－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１０．０２４分間；ピーク２のピーク出現時間：３９．０１１分間。

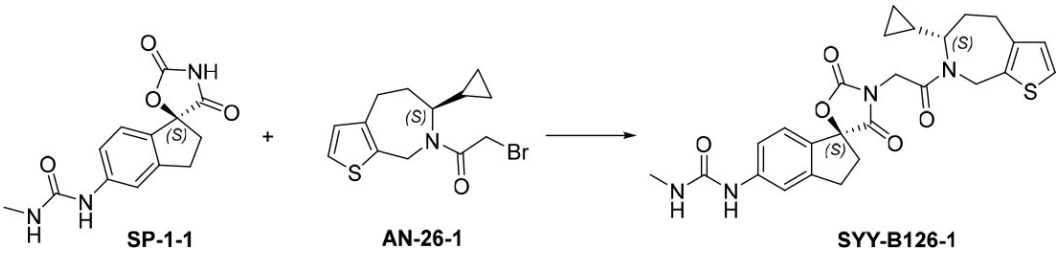
【１１１２】

実施例２０５

化合物ＳＹＹ－Ｂ１２６－１の合成

【１１１３】

【化２２０】



【１１１４】

スピロ環中間体ＳＰ－１－１（７５ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍｌ）に溶解し、アミド断片ＡＮ－２６－１（７８ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（５２ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、精製により白色固体ＳＹＹ－Ｂ１２６－１（７５ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５０９．２（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ０．２８－０．５４（ｍ，４Ｈ），１．２２－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．０７（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．６２（ｍ，４Ｈ），２．８６－３．０７（ｍ，３Ｈ），３．５７－３．９４（ｍ，２Ｈ），４．３５－５．０５（ｍ，３Ｈ），６．０６（ｍ，１Ｈ），６．７７－６．８５（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），８．６８（ｍ，１Ｈ）。

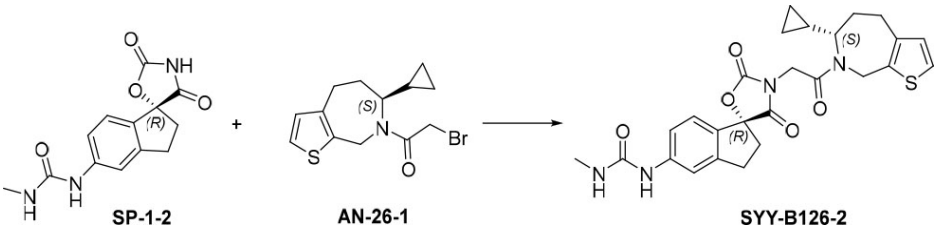
【１１１５】

実施例２０６

化合物ＳＹＹ－Ｂ１２６－２の合成

【１１１６】

【化２２１】

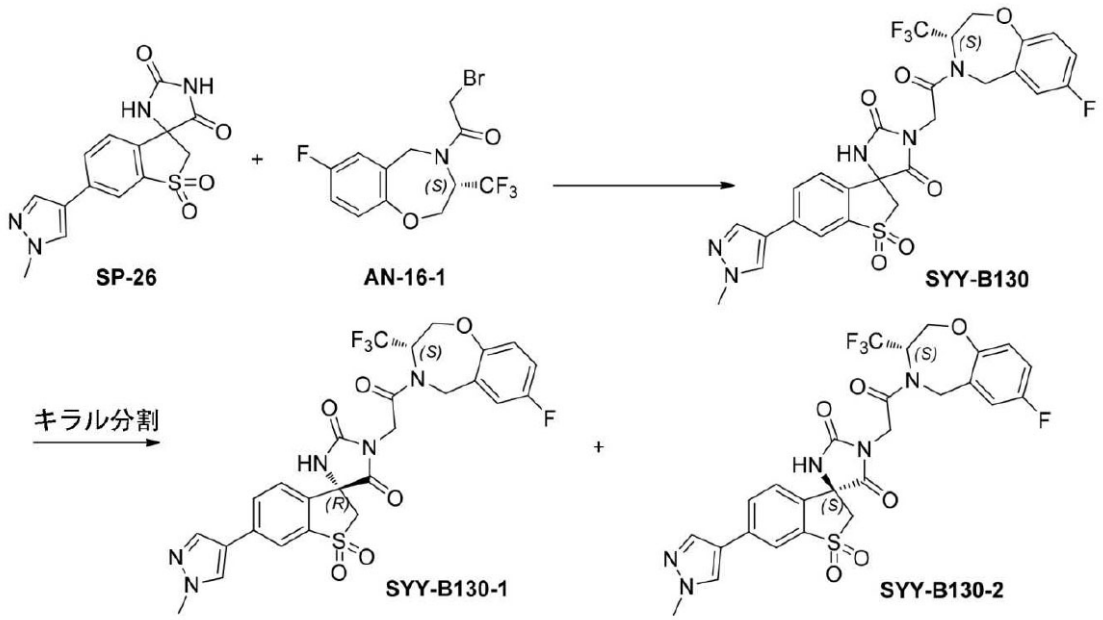


【１１１７】

スピロ環中間体ＳＰ－１－２（７５ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）に溶解し、アミド断片ＡＮ－２６－１（７８ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（５２ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、精製により白色固体ＳＹＹ－Ｂ１２６－２（７５ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５０９．２（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ０．２９－０．５５（ｍ，４Ｈ），１．２２－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．０７（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．６２（ｍ，４Ｈ），２．８４－３．１１（ｍ，３Ｈ），３．５５－３．９１（ｍ，２Ｈ），４．３３－４．５８（ｍ，１Ｈ），４．７１－５．０４（ｍ，２Ｈ），６．０４－６．０７（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．８４（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．５１－７．５２（ｍ，１Ｈ），８．６７－８．６９（ｍ，１Ｈ）。

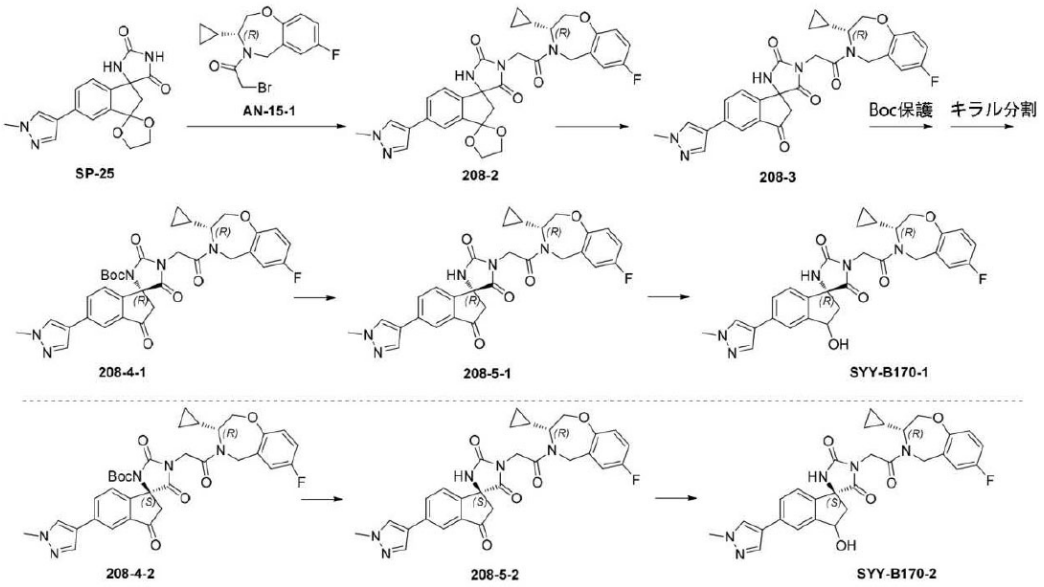
【１１１８】

実施例２０７
化合物ＳＹＹ－Ｂ１３０の合成
【１１１９】
【化２２２】



【１１２０】
スピロ環中間体ＳＰ－２６（１２２ｍｇ、０．３６７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１０６ｍｇ、０．７６７ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）に溶解し、２０分間撹拌し、アミド断片ＡＮ－１６－１（１００ｍｇ、０．２８１ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩反応した。反応液を水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により黄色固体ＳＹＹ－Ｂ１３０（１６６ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：６０８．２　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．２９－９．３３（ｍ，１Ｈ），８．３９（ｍ，１Ｈ），８．１３－７．９７（ｍ，３Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．２５－６．９３（ｍ，３Ｈ），５．５５－５．５３（ｍ，１Ｈ），５．１２－５．００（ｍ，５Ｈ），４．２７－３．７９（ｍ，６Ｈ）。
【１１２１】
キラル分割によりＳＹＹ－Ｂ１３０－１及びＳＹＹ－Ｂ１３０－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：３５．２４５分間；ピーク２のピーク出現時間：４９．５８０分間。
【１１２２】
実施例２０８
化合物ＳＹＹ－Ｂ１７０－１及びＳＹＹ－Ｂ１７０－２の合成
【１１２３】

【化２２３】



【１１２４】

工程１：

スピロ環中間体ＳＰ－２５（５００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、アミド断片ＡＮ－１５－１（５２８ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（４４４ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）に溶解し、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により黄色固体２０８－２（７２０ｍｇ）を得た。

【１１２５】

工程２：

化合物２０８－２（７２０ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）に溶解し、６Ｎ塩酸（１ｍＬ、０．６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を濃縮して黄色固体２０８－３（７００ｍｇ）を得た。

【１１２６】

工程３：

化合物２０８－３（７００ｍｇ）を、テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解し、４－ジメチルアミノピリシン（触媒量）及びジカルボン酸ジｔｅｒｔ－ブチルエステル（４２２ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩反応した。反応液を濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により白色固体２０８－４（７７０ｍｇ）を得た。

【１１２７】

キラル分割により化合物２０８－４－１及び化合物２０８－４－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ），長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：３３．６５０分間；ピーク２のピーク出現時間：３８．３９３分間。

【１１２８】

工程４：

化合物２０８－４－１（３７０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（６ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（１．２ｍＬ）を添加し、室温で２時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を３０℃で乾燥し濃縮して化合物２０８－５－１（３７０ｍｇ）を得て、粗品をそのまま次の工程に用いて反応した。２０８－５－１を、メタノール（６ｍＬ

）に溶解し、固体を析出し、テトラヒドロフラン（６ｍＬ）を添加し、０℃まで冷却し、ホウ素水素化ナトリウム（３４ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）固体を添加し、反応液が澄みとなり、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加し０．５時間撹拌し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、精製により淡黄色固体ＳＹＹ－Ｂ１７０－１（２０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５４６．２　［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ０．３３－０．５８（ｍ，４Ｈ），１．１３－１．２２（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．４５（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．８５（ｍ，４Ｈ），４．０３－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．３３－４．７８（ｍ，３Ｈ），４．９２－５．０２（ｍ，１Ｈ），５．２４－５．３０（ｍ，１Ｈ），５．５２－５．５７（ｍ，１Ｈ），６．８８－７．２７（ｍ，４Ｈ），７．５０－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．８５－７．８７（ｍ，１Ｈ），８．１５－８．１７（ｍ，１Ｈ），８．７３－８．７５（ｍ，１Ｈ）。

【１１２９】

工程５：

化合物２０８－４－２（２９０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（６ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１．２ｍＬ）を添加し、室温で２時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を３０℃で乾燥し濃縮して化合物２０８－５－２（３７０ｍｇ）を得て、粗品をそのまま次の工程に用いて反応した。２０８－５－２を、メタノール（６ｍＬ）に溶解し、固体を析出し、テトラヒドロフラン（６ｍＬ）を添加し、０℃まで冷却し、ホウ素水素化ナトリウム（３４ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）固体を添加し、反応液が澄みとなり、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加し０．５時間撹拌し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、精製により淡黄色固体ＳＹＹ－Ｂ１７０－２（１５ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５４６．２　［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　０．３２－０．６１（ｍ，４Ｈ），１．１３－１．２２（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．４７（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．８４（ｍ，４Ｈ），４．０２－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．３３－４．７６（ｍ，３Ｈ），４．９３－５．０３（ｍ，１Ｈ），５．２６９（ｑ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，１Ｈ），５．５３－５．５５（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，１Ｈ），６．８９－７．２７（ｍ，４Ｈ），７．５１－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．８６（ｍ，１Ｈ），８．１６（ｍ，１Ｈ），８．７３－８．７７（ｍ，１Ｈ）。

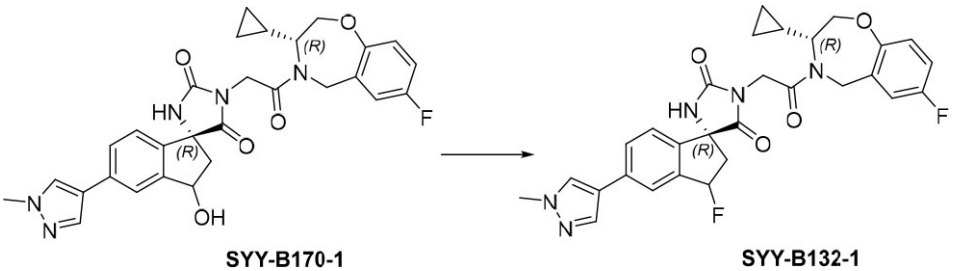
【１１３０】

実施例２０９

化合物ＳＹＹ－Ｂ１３２－１の合成

【１１３１】

【化２２４】



【１１３２】

化合物ＳＹＹ－１７０－１（１２０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解し、窒素保護下、－７０℃程度まで冷却し、ジエチルアミノトリフルオロスルホニウム（８３ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液を添加し、添加完了後、－７０℃で２時間反応し、ＴＬＣで少量の出発材料が未反応であったことを検出した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、ジクロロメタンで抽出し

、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品を精製によりやや白色固体ＳＹＹ－Ｂ１３２－１（４２ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５４８．３　［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ０．３２－０．５６（ｍ，４Ｈ），１．１０－１．１５（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．９８－３．１６（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．８５（ｍ，４Ｈ），３．９７－４．２３（ｍ，２Ｈ），４．３１－５．００（ｍ，４Ｈ），６．００－６．１８（ｍ，１Ｈ），６．８５－７．３４（ｍ，４Ｈ），７．７１（ｍ，２Ｈ），７．９２－７．９４（ｍ，１Ｈ），８．２１－８．２３（ｍ，１Ｈ），９．００－９．０２（ｍ，１Ｈ）。

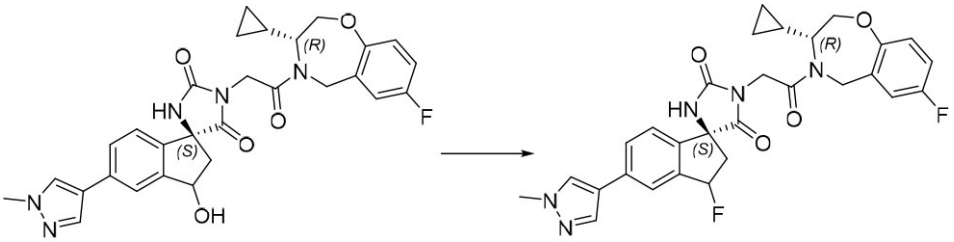
【１１３３】

実施例２１０

化合物ＳＹＹ－Ｂ１３２－２の合成

【１１３４】

【化２２５】



【１１３５】

化合物ＳＹＹ－１７０－２（１４０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、窒素保護下、－７０℃程度まで冷却し、ジエチルアミノトリフルオロスルホニウム（８３ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液を添加し、添加完了後、－７０℃で２時間反応し、ＴＬＣで少量の出発材料が未反応であったことを検出した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、ジクロロメタンで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品を精製によりやや白色固体ＳＹＹ－Ｂ１３２－２（３１ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５４８．３　［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ０．２７－０．５４（ｍ，４Ｈ），１．０８－１．１６（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．９８－３．０２（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．８４（ｍ，４Ｈ），３．９８－４．２２（ｍ，２Ｈ），４．３０－５．００（ｍ，４Ｈ），６．０２－６．１９（ｍ，１Ｈ），６．８５－７．３１（ｍ，４Ｈ），７．６９－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．９３（ｍ，１Ｈ），８．２２（ｍ，１Ｈ），９．００－９．０３（ｍ，１Ｈ）。

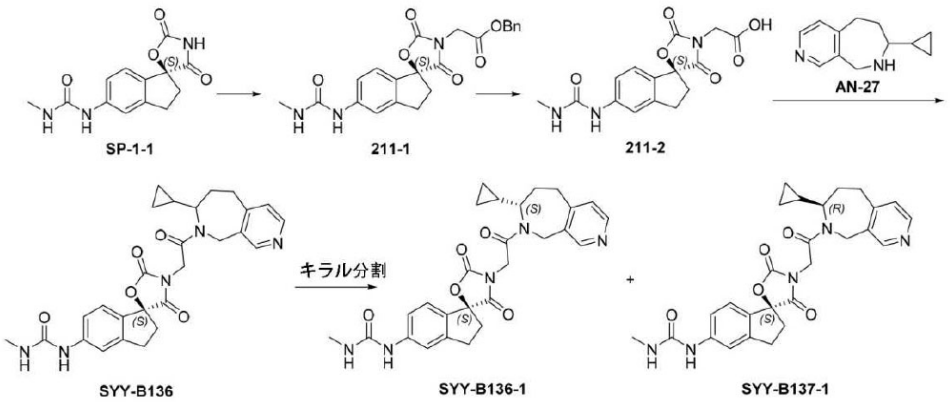
【１１３６】

実施例２１１

化合物ＳＹＹ－Ｂ１３６－１及びＳＹＹ－Ｂ１３７－１の合成

【１１３７】

【化２２６】



【１１３８】

工程１：

スピロ環中間体ＳＰ－１－１（２００ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（２０１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で半時間反応し、ブロモ酢酸ベンジルエステル（１７４ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を添加し、添加完了後、室温で２時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して黄色油状物２１１－１（３７０ｍｇ）を得て、粗品をそのまま次の工程に用いて反応した。

【１１３９】

工程２：

化合物２１１－１（３７０ｍｇ）を、メタノール（１０ｍＬ）に溶解し、パラジウムカーボン（１００ｍｇ）を添加し、水素ガスで３回置換した後、室温で一晩撹拌し反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を珪藻土で濾過し、濾液を濃縮して淡黄色固体２１１－２（２７０ｍｇ）を得た。

【１１４０】

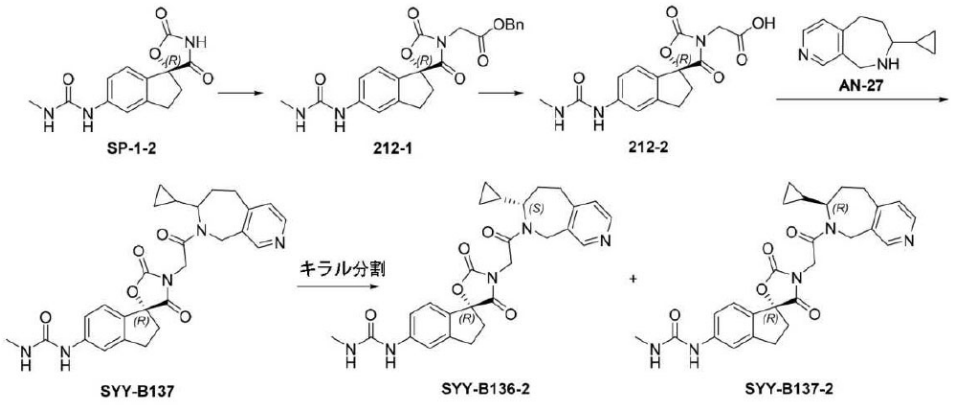
工程３：

化合物２１１－２（２７０ｍｇ）及びアミド断片ＡＮ－２７（１００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）に溶解し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１３７ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を添加し、５分間撹拌した後、ＨＡＴＵ（２－（７－オキシドベンゾトリアゾール）－Ｎ，Ｎ，Ｎ'，Ｎ'－テトラメチルウレアヘキサフルオロホスフェート）（３０２ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品を精製により白色固体ＳＹＹ－Ｂ１３６（１８０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５０４．２　［Ｍ＋１］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ０．３６－０．５５（ｍ，４Ｈ），１．３９－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．９９－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．８７（ｍ，５Ｈ），２．９２－３．１４（ｍ，３Ｈ），３．４８－３．８９（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．９２（ｍ，４Ｈ），６．０４－６．０６（ｍ，１Ｈ），７．１５－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．５１（ｍ，１Ｈ），８．２８－８．４８（ｍ，２Ｈ），８．６７（ｍ，１Ｈ）。

【１１４１】

キラル分割により化合物ＳＹＹ－Ｂ１３６－１及び化合物ＳＹＹ－Ｂ１３７－１を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：２０．９５分間；ピーク２のピーク出現時間：３１．０４分間。

【１１４２】
実施例２１２
化合物ＳＹＹ－Ｂ１３６－２及びＳＹＹ－Ｂ１３７－２の合成
【１１４３】
【化２２７】



【１１４４】
工程１：
スピロ環中間体ＳＰ－１－２（２００ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（２０１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で半時間反応し、ブロモ酢酸ベンジルエステル（１７４ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を添加し、添加完了後、室温で２時間撹拌反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して黄色油状物２１２－１（３４０ｍｇ）を得て、粗品をそのまま次の工程に用いて反応した。
【１１４５】
工程２：
化合物２１２－１（３４０ｍｇ）を、メタノール（１０ｍＬ）に溶解し、１０％パラジウムカーボン（１００ｍｇ）を添加し、水素ガスで３回置換した後、室温で一晩撹拌し反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液を珪藻土で濾過し、濾液を濃縮して淡黄色固体２１２－２（２５０ｍｇ）を得た。
【１１４６】
工程３：
化合物２１２－２（２５０ｍｇ）及びアミド断片ＡＮ－２７（１００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）に溶解し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１３７ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を添加し、５分間撹拌した後、ＨＡＴＵ（２－（７－オキシドベンゾトリアゾール）－Ｎ，Ｎ，Ｎ'，Ｎ'－テトラメチルウレアヘキサフルオロホスフェート）（３０２ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加し、室温で２時間反応し、ＴＬＣで反応の完了を検出した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をＰｒｅ－ＴＬＣ精製により白色固体ＳＹＹ－Ｂ１３７（１９０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５０４．２［Ｍ＋１］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ０．３８－０．５５（ｍ，４Ｈ），１．２２－１．３９（ｍ，１Ｈ），１．９８－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．７８（ｍ，５Ｈ），２．９３－３．１１（ｍ，３Ｈ），３．４４－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．８４－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．４９－４．９２（ｍ，３Ｈ），６．０５－６．０８（ｍ，１Ｈ），７．０４－７．２３（ｍ，３Ｈ），７．５０－７．５１（ｍ，１Ｈ），８．２９－８．４８（ｍ，２Ｈ），８．６７－８．６９（ｍ，１Ｈ）。
【１１４７】

キラル分割により化合物ＳＹＹ－Ｂ１３６－２及び化合物ＳＹＹ－Ｂ１３７－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：３１．７４分間；ピーク２のピーク出現時間：４１．８３分間。

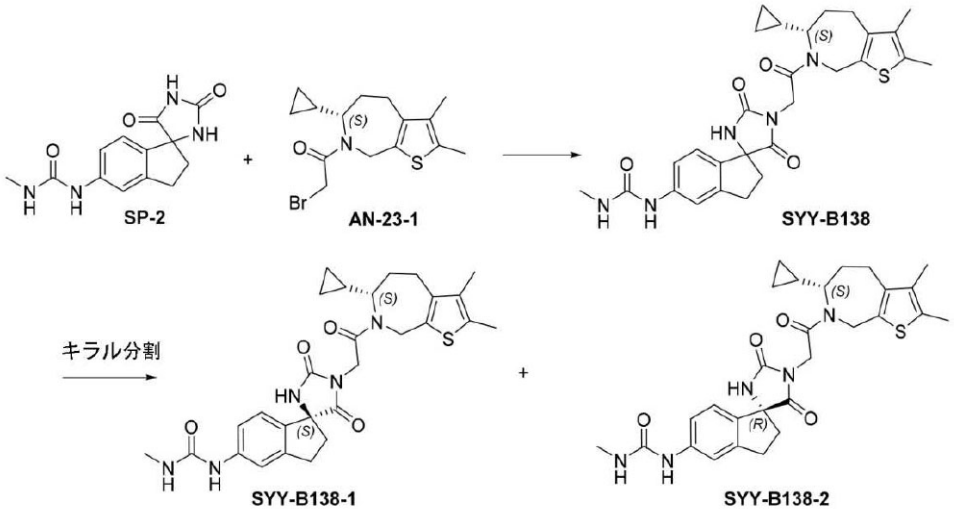
【１１４８】

実施例２１３

化合物ＳＹＹ－Ｂ１３８の合成

【１１４９】

【化２２８】



【１１５０】

スピロ環中間体ＳＰ－２（９３ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（９７ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）に溶解し、５分間撹拌した、アミド断片ＡＮ－２３－１（９６ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩反応した。反応液を水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により黄色固体ＳＹＹ－Ｂ１３８（１５８ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５３６．２　［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ０．３１－０．５７（ｍ，４Ｈ），１．０７－１．１９（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．９１（ｍ，３Ｈ），２．０５－２．３３（ｍ，７Ｈ），２．４３－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．７４（ｍ，４Ｈ），２．９０－２．９６（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．９１（ｍ，２Ｈ），４．１７－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．８４（ｍ，２Ｈ），５．９８－６．０２（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．０６（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．４３（ｍ，１Ｈ），８．５３－８．６８（ｍ，２Ｈ）。

【１１５１】

キラル分割により化合物ＳＹＹ－Ｂ１３８－１及び化合物ＳＹＹ－Ｂ１３８－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：８．０５１分間；ピーク２のピーク出現時間：３３．７６４分間。

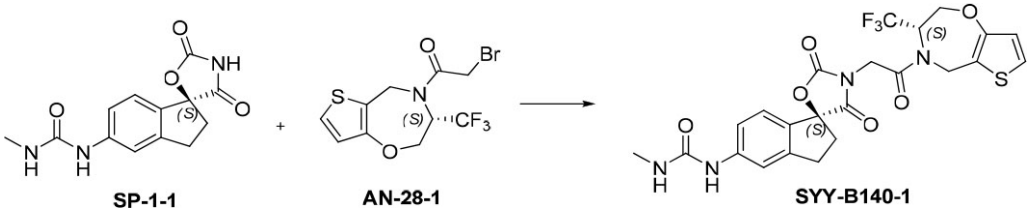
【１１５２】

実施例２１４

化合物ＳＹＹ－Ｂ１４０－１の合成

【１１５３】

【化２２９】



【１１５４】

工程１：

窒素保護下、ＳＰ－１－１（４８ｍｇ、０．１７４ｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍｌ）に溶解し、炭酸カリウム（３６ｍｇ、０．２６０ｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌しながらＡＮ－２８－１（６０ｍｇ、０．１７４ｍｏｌ）を添加し、添加完了後、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応完了をモニタリングした。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品を精製により白色固体ＳＹＹ－Ｂ１４０－１（５０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５３９．２　［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ２．４３－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．５２（ｍ，４Ｈ），２．９３－３．１１（ｍ，２Ｈ），３．９７－５．２３（ｍ，６Ｈ），５．６３－５．７３（ｍ，１Ｈ），６．０８－６．０９（ｍ，１Ｈ），６．６７－６．７１（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．３３（ｍ，３Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ）。

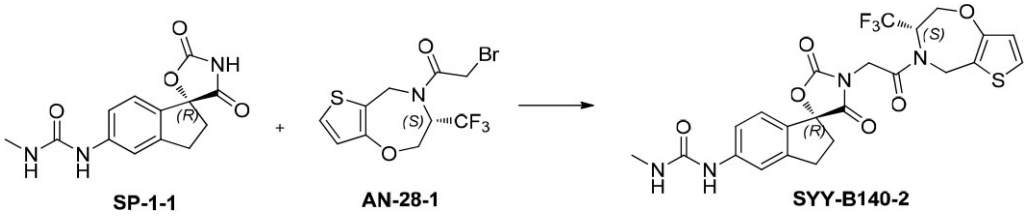
【１１５５】

実施例２１５

化合物ＳＹＹ－Ｂ１４０－２の合成

【１１５６】

【化２３０】



【１１５７】

工程１：

窒素保護下、ＳＰ－１－２（４８ｍｇ、０．１７４ｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍｌ）に溶解し、炭酸カリウム（３６ｍｇ、０．２６０ｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌しながらＡＮ－２８－１（６０ｍｇ、０．１７４ｍｏｌ）を添加し、添加完了後、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応完了をモニタリングした。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品を精製により白色固体ＳＹＹ－Ｂ１４０－２（６０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５３９．２　［Ｍ＋１］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ２．３７－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．６３（ｍ，４Ｈ），２．９１－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．９９－５．０３（ｍ，６Ｈ），５．６６－５．７４（ｍ，１Ｈ），６．０８－６．０９（ｍ，１Ｈ），６．６７－６．７１（ｍ，１Ｈ），７．２１－７．３３（ｍ，３Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ）。

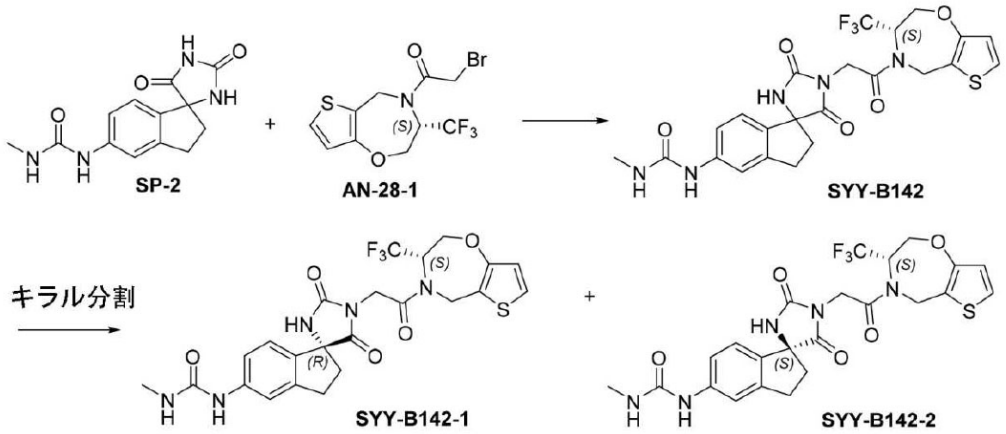
【１１５８】

実施例２１６

化合物ＳＹＹ－Ｂ１４２の合成

【１１５９】

【化２３１】



【１１６０】

窒素保護下、スピロ環中間体ＳＰ－２（１２３ｍｇ、０．４４８ｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）に溶解し、炭酸カリウム（８４ｍｇ、０．６０８ｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌しながらアミド断片ＡＮ－２８－１（１４０ｍｇ、０．４０７ｍｏｌ）を添加し、添加完了後、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応完了をモニタリングした。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品の精製後、白色固体ＳＹＹ－Ｂ１４２（１５０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５３８．１　[Ｍ＋１]$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ２．１０－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．５０（ｍ，４Ｈ），２．９０－２．９４（ｍ，２Ｈ），３．８８－５．１８（ｍ，６Ｈ），５．６１－５．６６（ｍ，１Ｈ），５．９８－６．０１（ｍ，１Ｈ），６．６７（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．３１（ｍ，３Ｈ），７．４１（ｍ，１Ｈ），８．５４（ｍ，１Ｈ），８．７２－８．７６（ｍ，１Ｈ）。

【１１６１】

キラル分割により化合物ＳＹＹ－Ｂ１４２－１及び化合物ＳＹＹ－Ｂ１４２－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１０．５０５分間；ピーク２のピーク出現時間：４８．７０４分間。

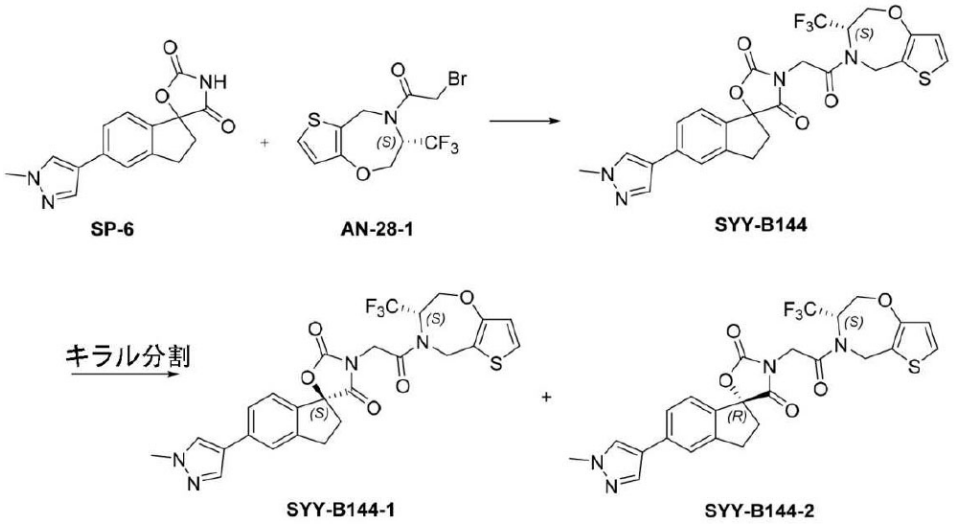
【１１６２】

実施例２１７

化合物ＳＹＹ－Ｂ１４４の合成

【１１６３】

【化２３２】



【１１６４】

工程１：

窒素保護下、スピロ環中間体ＳＰ－６（１２６ｍｇ、０．４４５ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）に溶解し、炭酸カリウム（８４ｍｇ、０．６０８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌しながらＡＮ－２８－１（１４０ｍｇ、０．４０７ｍｍｏｌ）を添加し、添加完了後、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応完了をモニタリングした。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品精製後、白色固体ＳＹＹ－Ｂ１４４（２００ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５４７．１（Ｍ＋１）$^{+}$。ＬＣ－ＭＳ：５４７．１（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ２．４８－２．６４（ｍ，２Ｈ），３．０３－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．０１－５．２３（ｍ，６Ｈ），５．６９（ｂｒ，１Ｈ），６．６９（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．５８（ｍ，４Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ）。

【１１６５】

キラル分割により化合物ＳＹＹ－Ｂ１４４－１及び化合物ＳＹＹ－Ｂ１４４－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：４２．３２６分間；ピーク２のピーク出現時間：５２．４８３分間。

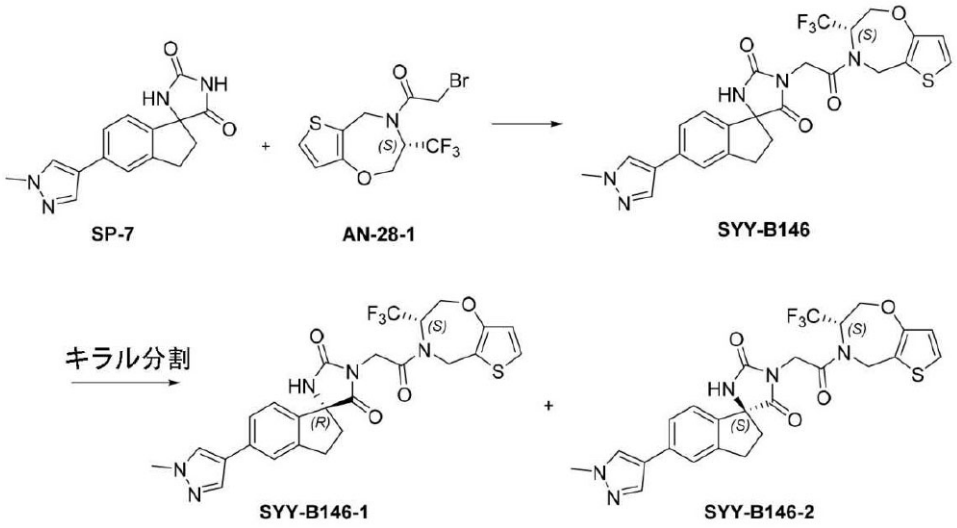
【１１６６】

実施例２１８

化合物ＳＹＹ－Ｂ１４６の合成

【１１６７】

【化２３３】



【１１６８】

窒素保護下、スピロ環中間体ＳＰ－７（１２６ｍｇ、０．４４６ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）に溶解し、炭酸カリウム（８４ｍｇ、０．６０８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌しながらアミド断片ＡＮ－２８－１（１４０ｍｇ、０．４０７ｍｍｏｌ）を添加し、添加が完了した後、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応完了をモニタリングした。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品を精製により白色固体（１５０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５４６．１（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ２．１３－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．５１－２．５８（ｍ，１Ｈ），３．００（ｍ，２Ｈ），３．８４－３．９２（ｍ，４Ｈ），４．４７－５．１８（ｍ，５Ｈ），５．６３（ｂｒ，１Ｈ），６．６７（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．８４（ｍ，１Ｈ），８．１２（ｍ，１Ｈ），８．８１－８．８４（ｍ，１Ｈ）。

【１１６９】

キラル分割により化合物ＳＹＹ－Ｂ１４６－１及び化合物ＳＹＹ－Ｂ１４６－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相５０％ｎ－ヘキサン＋５０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：３３．８分間；ピーク２のピーク出現時間：４０．４分間。

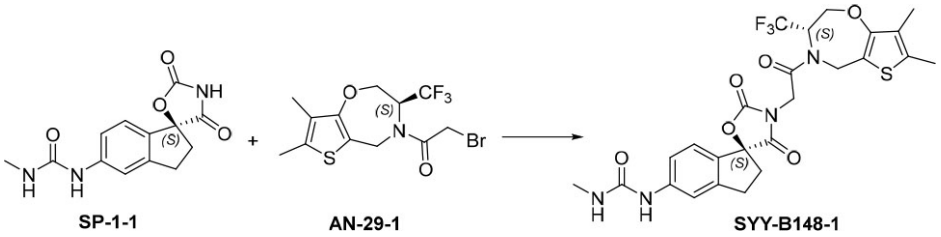
【１１７０】

実施例２１９

化合物ＳＹＹ－Ｂ１４８－１及びＳＹＹ－Ｂ１４８－２の合成

【１１７１】

【化２３４】



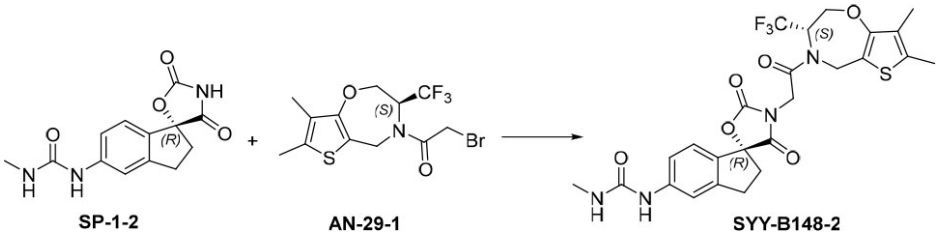
【１１７２】

スピロ環中間体ＳＰ－１－１（５０ｍｇ、０．１８２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３７ｍｇ、０．２６８ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）に溶解し、０

．５時間撹拌した後、アミド断片ＡＮ－２９－１（８２ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩反応した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により白色固体ＳＹＹ－Ｂ１４８－１（５０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５６７．２　[Ｍ＋１]$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ１．８６（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．２１（ｍ，３Ｈ），２．４３－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．６２（ｍ，４Ｈ），２．９２－３．１１（ｍ，２Ｈ），３．９７－５．１０（ｍ，６Ｈ），５．６１－５．７３（ｍ，１Ｈ），６．０１－６．０９（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ）。

【１１７３】

【化２３５】



【１１７４】

スピロ環中間体ＳＰ－１－２（５０ｍｇ、０．１８２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３７ｍｇ、０．２６８ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）に溶解し、０．５時間撹拌した後、アミド断片ＡＮ－２９－１（８２ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩反応した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により白色固体ＳＹＹ－Ｂ１４８－２（６５ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５６７．２　[Ｍ＋１]$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ１．８５－１．８７（ｍ，３Ｈ），２．１８－２．２１（ｍ，３Ｈ），２．４３－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．６２（ｍ，４Ｈ），２．９１－３．１２（ｍ，２Ｈ），４．００－５．１０（ｍ，６Ｈ），５．６２－５．７４（ｍ，１Ｈ），６．０４－６．０８（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ）。

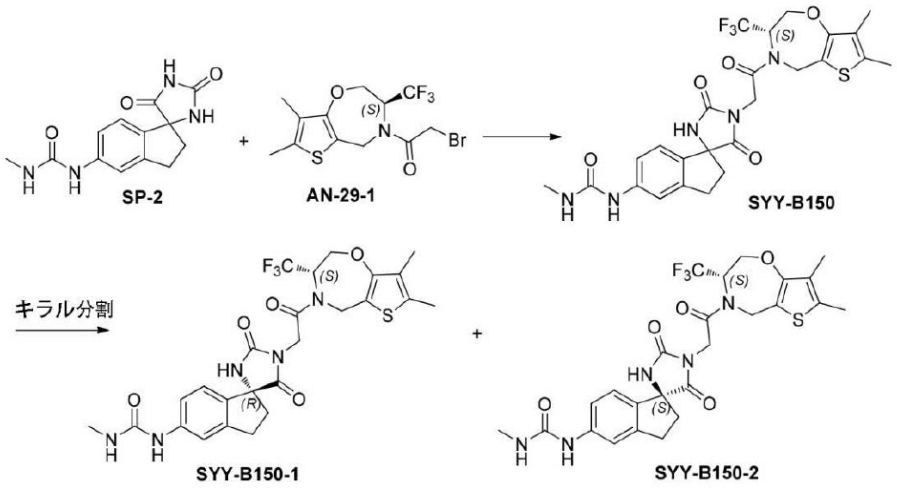
【１１７５】

実施例２２０

化合物ＳＹＹ－Ｂ１５０の合成

【１１７６】

【化２３６】



【１１７７】

スピロ環中間体ＳＰ－２（１００ｍｇ、０．３６４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１２４ｍｇ、０．８９７ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）に溶解し、室温０．５時間撹拌した後、ＡＮ－２９－１（１４７ｍｇ、０．３９５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により淡黄色固体ＳＹＹ－Ｂ１５０（１５６ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ　５６４．２　［Ｍ－１］$^{-}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ１．８４－１．８６（ｍ，３Ｈ），２．１０－２．２１（ｍ，４Ｈ），２．４４－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．６１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．８７－２．９７（ｍ，２Ｈ），３．８７－５．０５（ｍ，６Ｈ），５．５８－５．６４（ｍ，１Ｈ），５．９６－６．０２（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．１７（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．７４－８．７７（ｍ，１Ｈ）。

【１１７８】

キラル分割により化合物ＳＹＹ－Ｂ１５０－１及び化合物ＳＹＹ－Ｂ１５０－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：７．６２４分間；ピーク２のピーク出現時間：２９．８４３分間。

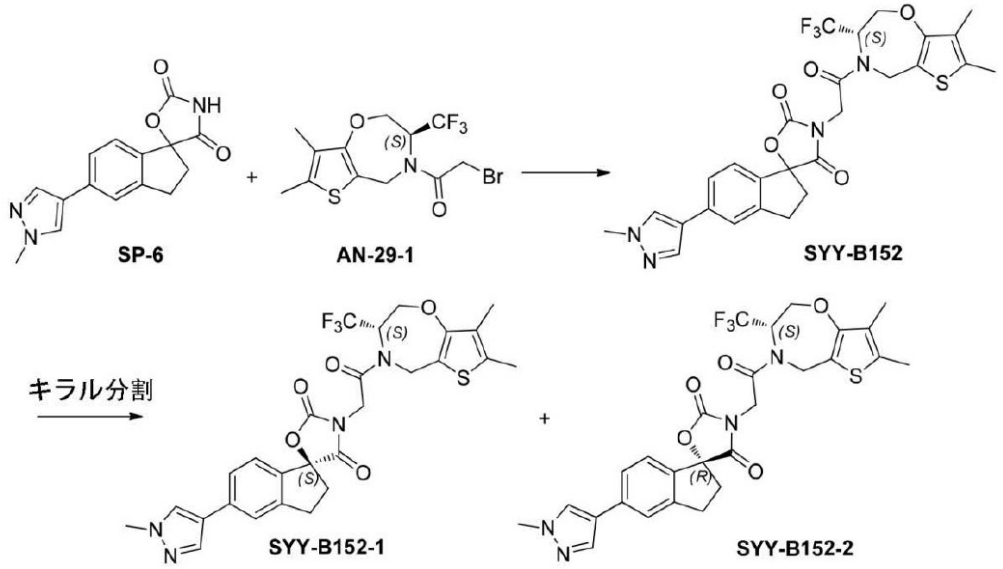
【１１７９】

実施例２２１

化合物ＳＹＹ－Ｂ１５２の合成

【１１８０】

【化２３７】



【１１８１】

窒素保護下、スピロ環中間体ＳＰ－６（１１７ｍｇ、０．４１３ｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）に溶解し、炭酸カリウム（７８ｍｇ、０．５６４ｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌しながらアミド断片ＡＮ－２９－１（１４０ｍｇ、０．３７６ｍｏｌ）を添加し、添加完了後、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応完了をモニタリングした。反応液に水、酢酸エチルを添加し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品を精製により白色固体ＳＹＹ－Ｂ１５２（２２０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５７５．２（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ１．８５－１．８７（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．２１（ｍ，３Ｈ），２．５１－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．９９－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．０１－５．１０（ｍ，６Ｈ），５．６０－５．７５（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．８８－７．８９（ｍ，１Ｈ），８．１６－８．１７（ｍ，１Ｈ）。

【１１８２】

キラル分割により化合物ＳＹＹ－Ｂ１５２－１及び化合物ＳＹＹ－Ｂ１５２－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：２８．６５９分間；ピーク２のピーク出現時間：３５．１０３分間。

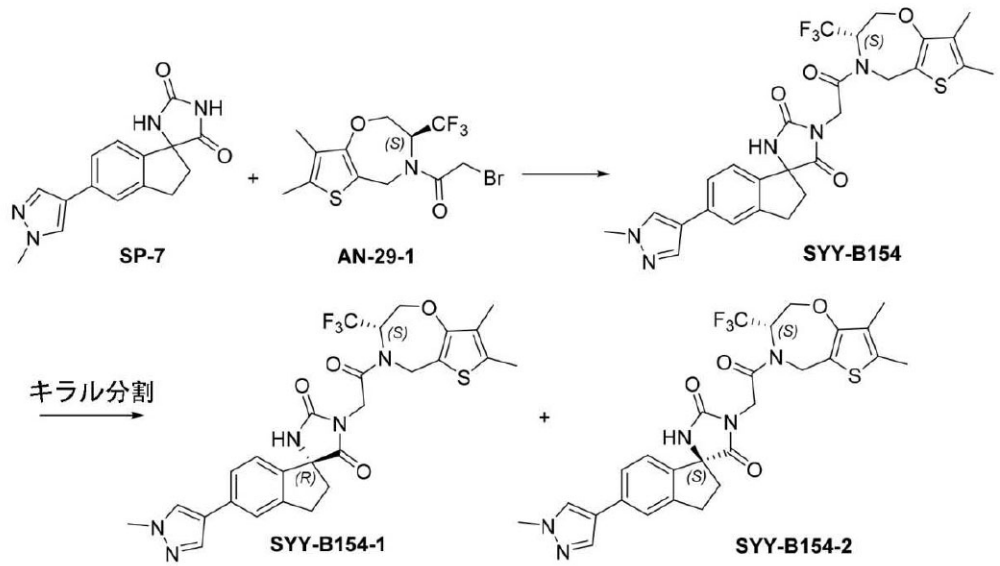
【１１８３】

実施例２２２

化合物ＳＹＹ－Ｂ１５４の合成

【１１８４】

【化２３８】



【１１８５】

窒素保護下、スピロ環中間体ＳＰ－７（１１７ｍｇ、０．４１４ｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）に溶解し、炭酸カリウム（７８ｍｇ、０．５６４ｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌しながらＡＮ－２９－１（１４０ｍｇ、０．３７７ｍｏｌ）を添加し、添加完了後、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応完了をモニタリングした。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品を精製により淡黄色固体ＳＹＹ－Ｂ１５４（１５０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５７４．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１１８６】

キラル分割により化合物ＳＹＹ－Ｂ１５４－１及び化合物ＳＹＹ－Ｂ１５４－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％イソプロピルアルコール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１１．１７３分間；ピーク２のピーク出現時間：１８．０６１分間。

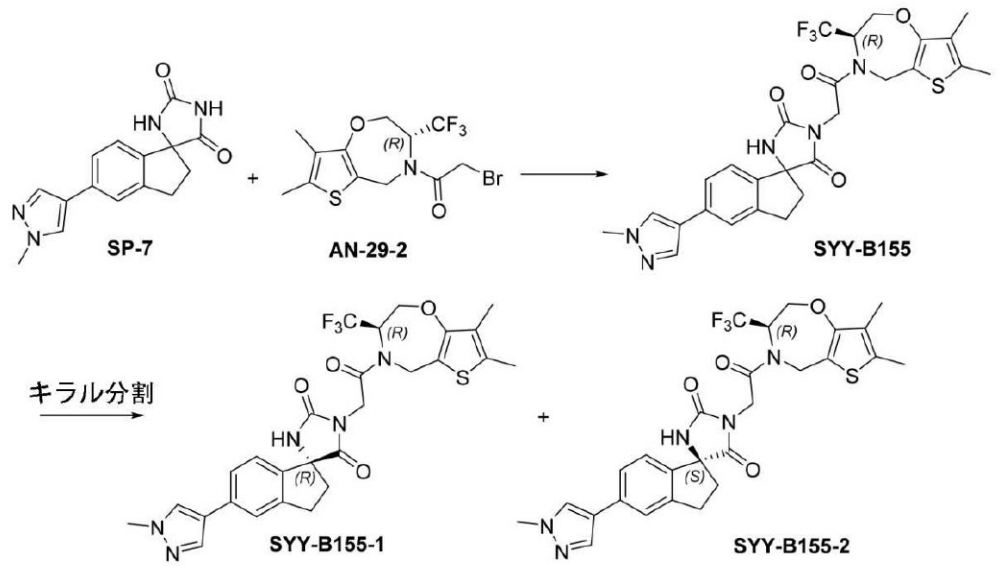
【１１８７】

実施例２２３

化合物ＳＹＹ－Ｂ１５５の合成

【１１８８】

【化２３９】



【１１８９】

窒素保護下、スピロ環中間体ＳＰ－７（１２０ｍｇ、０．４２５ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）に溶解し、炭酸カリウム（７５ｍｇ、０．５４３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌しながらＡＮ－２９－２（１３４ｍｇ、０．３６１ｍｍｏｌ）を添加し、添加が完了した後、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応完了をモニタリングした。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品を精製により淡黄色固体ＳＹＹ－Ｂ１５５（１８０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５７４．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【１１９０】

キラル分割により化合物ＳＹＹ－Ｂ１５５－１及び化合物ＳＹＹ－Ｂ１５５－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：２５．５分間；ピーク２のピーク出現時間：４６．６分間。

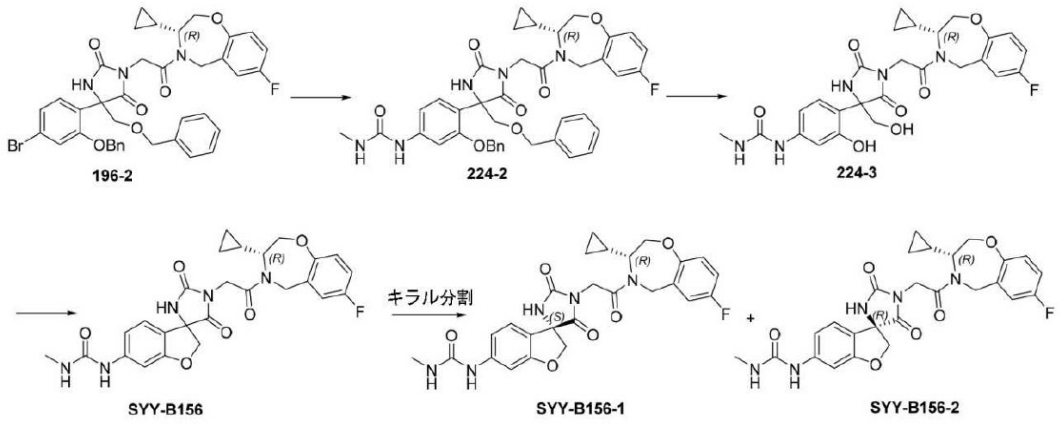
【１１９１】

実施例２２４

化合物ＳＹＹ－Ｂ１５６の合成

【１１９２】

【化２４０】



【１１９３】

工程１：
　中間体１９６－２（１．０ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、メチルウレア（２１０ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１．１２ｇ、３．４４ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（１５ｍＬ）に溶解し、室温で$Pd_2(dba)_3$（７３ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＸａｎＰｈｏｓ（４６ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加し、窒素ガスの保護下、１００℃まで昇温し３時間撹拌し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を室温まで冷却し、水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により精製して、白色固体２２４－２（４６０ｍｇ）を得た。

【１１９４】

工程２：
　基質２２４－２（４６０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）を、メタノールに溶解し、Ｐｄ／Ｃ（４０ｍｇ）を添加し、水素ガス雰囲気で、室温で３時間反応し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液を珪藻土で濾過し、濾液を濃縮して生成物２２４－３（２７０ｍｇ）を得た。

【１１９５】

工程３：
　基質２２４－３（２７０ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（２６１ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶解し、ＤＩＡＤ（２０１ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）を添加し、窒素ガスの保護下、室温で一晩反応し、ＴＬＣで反応完了を示した。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー分離により精製して、白色固体ＳＹＹ－Ｂ１５６（２１０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５２４．２　[Ｍ＋１]$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ０．３２－０．５７（ｍ，４Ｈ），１．１０－１．１２（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．６１（ｍ，３Ｈ），３．７０－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．９９－４．２３（ｍ，２Ｈ），４．３２－４．７６（ｍ，５Ｈ），４．８９－５．０１（ｍ，１Ｈ），６．００－６．０４（ｍ，１Ｈ），６．７３－７．２２（ｍ，６Ｈ），８．６５－８．６７（ｍ，１Ｈ），９．００－９．０２（ｍ，１Ｈ）。

【１１９６】

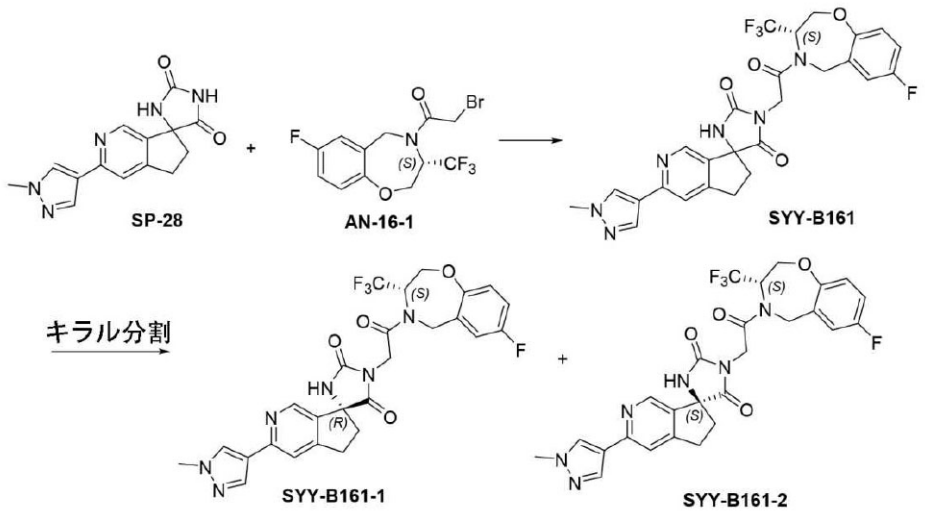
　キラル分割により化合物ＳＹＹ－Ｂ１５６－１及び化合物ＳＹＹ－Ｂ１５６－２を得た：分取カラムにダイセルＡＤ－Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１１．５１８分間；ピーク２のピーク出現時間：２０．１３５分間。

【１１９７】

実施例２２５
化合物ＳＹＹ－Ｂ１６１の合成

【１１９８】

【化２４１】



【１１９９】

スピロ環中間体ＳＰ－２８（１７５ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）に溶解し、アミド断片ＡＮ－１６－１（２００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１１７ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩反応し、ＴＬＣで出発材料が反応完了であったことをモニタリングした。反応液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品を精製により白色固体ＳＹＹ－Ｂ１６１（２６０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５５９．２（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ２．１８－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．５１－２．５４（ｍ，１Ｈ），３．０１－３．０２（ｍ，２Ｈ），３．８０－４．２３（ｍ，４Ｈ），４．４８－５．１０（ｍ，５Ｈ），５．５３（ｍ，１Ｈ），６．９４－７．２２（ｍ，３Ｈ），７．６１（ｍ，１Ｈ），７．９８（ｍ，１Ｈ），８．２６（ｍ，１Ｈ），８．３６（ｍ，１Ｈ），８．９２－８．９４（ｍ，１Ｈ）。

【１２００】

キラル分割により化合物ＳＹＹ－Ｂ１６１－１及び化合物ＳＹＹ－Ｂ１６１－２を得た：分取カラムにＮａｎｏＭｉｃｒｏ ＯＤ－５Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１４．２６３分間；ピーク２のピーク出現時間：３３．０３８分間。

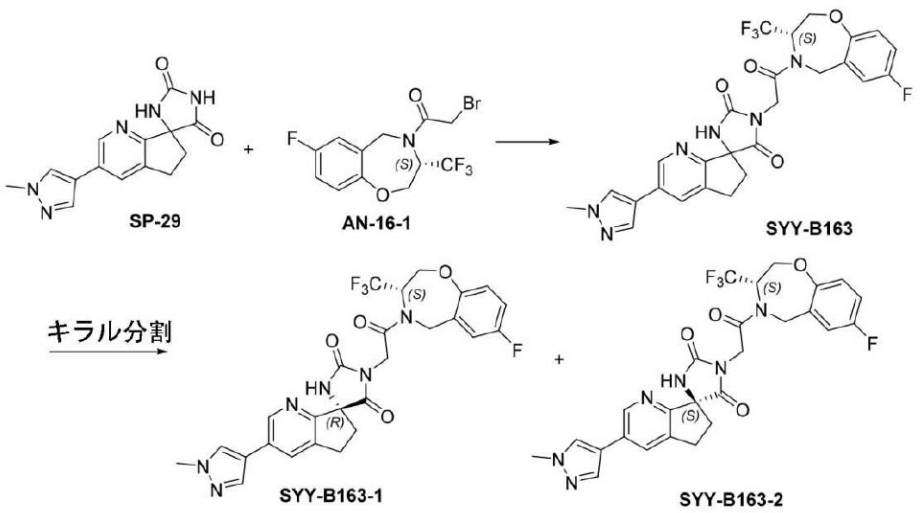
【１２０１】

実施例２２６

化合物ＳＹＹ－Ｂ１６３の合成

【１２０２】

【化２４２】



【１２０３】

スピロ環中間体ＳＰ－２９（１５０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍｌ）に溶解し、２０分間撹拌し、アミド断片ＡＮ－１６－１（１７１ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で３時間反応し、ＴＬＣで出発材料が反応完了であったことをモニタリングした。反応液を水に傾倒し、固体が析出し、濾過し、濾過ケーキを水で洗浄し、乾燥してＳＹＹ－Ｂ１６３白色固体２７０ｍｇを得た。ＬＣ－ＭＳ：５５９．２（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ２．１８－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．９７－３．０３（ｍ，２Ｈ），３．７８－４．２０（ｍ，４Ｈ），４．４７－５．０６（ｍ，５Ｈ），５．４３－５．５５（ｍ，１Ｈ），６．９４－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．９２（ｍ，２Ｈ），８．２４（ｍ，１Ｈ），８．６２（ｍ，１Ｈ），８．７９（ｍ，１Ｈ）。

【１２０４】

キラル分割により化合物ＳＹＹ－Ｂ１６３－１及び化合物ＳＹＹ－Ｂ１６３－２を得た：分取カラムにＮａｎｏＭｉｃｒｏ ＯＤ－５Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１６．１７９分間；ピーク２のピーク出現時間：２６．５３７分間。

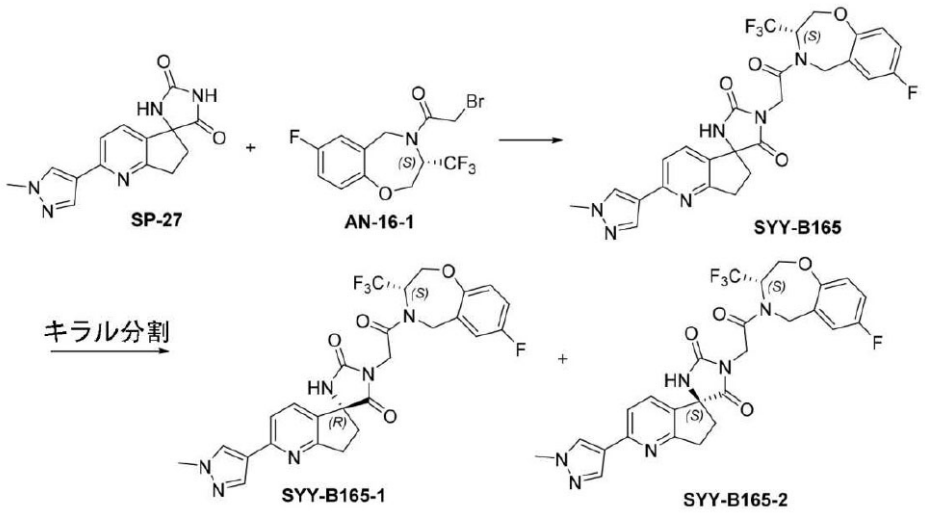
【１２０５】

実施例２２７

化合物ＳＹＹ－Ｂ１６５の合成

【１２０６】

【化２４３】



【１２０７】

スピロ環中間体ＳＰ－２７（１６５ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１１１ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）を、Ｎ’Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍｌ）に溶解し、２０分間撹拌し、アミド断片ＡＮ－１６－１（１８６ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩反応し、ＴＬＣで出発材料が反応完了であったことをモニタリングした。反応液を水に傾倒し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製して、淡黄色固体ＳＹＹ－Ｂ１６５（２７０ｍｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：５５９．２（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ２．１９－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．５５（ｍ，１Ｈ），３．０２－３．０５（ｍ，２Ｈ），３．７８－４．２２（ｍ，４Ｈ），４．４８－５．０８（ｍ，５Ｈ），５．４８－５．５７（ｍ，１Ｈ），６．９２－７．２１（ｍ，３Ｈ），７．５２－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．９７－７．９８（ｍ，１Ｈ），８．２８－８．２９（ｍ，１Ｈ），８．８８－８．９０（ｍ，１Ｈ）。

【１２０８】

キラル分割により化合物ＳＹＹ－Ｂ１６５－１及び化合物ＳＹＹ－Ｂ１６５－２を得た：分取カラムにＮａｎｏＭｉｃｒｏ ＯＤ－５Ｈ、フィラー粒子径（５μｍ）、内径（３０ｍｍ）、長さ（２５０ｍｍ）、流速：３０ｍＬ／ｍｉｎ，移動相６０％ｎ－ヘキサン＋４０％エタノール均一勾配、波長２５４ｎｍ；ピーク１のピーク出現時間：１４．６９１分間；ピーク２のピーク出現時間：２６．６２４分間。

【１２０９】

実施例２２８

ヒストンアセチルトランスフェラーゼｐ３００酵素活性測定実験：

放射性同位素実験技術を用いて、ヒストンアセチルトランスフェラーゼｐ３００活性に対する異なる濃度の小分子化合物の影響を検出し、そしてＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍ ５．０ソフトで化合物のＩＣ$_{50}$値（最高阻害濃度の５０％）をフィッティングで算出した。Ｐ３００酵素（ＢＰＳ社より購入、Ｃａｔ．Ｎｏ．５００７１）触媒補助因子［^{3}Ｈ］標識アセチルＣｏＡ（［^{3}Ｈ］－Ａｃ－ＣｏＡ）（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ社より購入、Ｃａｔ．Ｎｏ．ＮＥＴ２９０）とヒストン基質ポリペプチド（ポリペプチド配列ＡＲＴＫＱＴＡＲＫＳＴＧＧＫＡＰＲＫＱＬＡ－ＧＧ－Ｋ（Ｂｉｏｔｉｎ）－ＮＨ$_{2}$）とを反応させ、補助因子［^{3}Ｈ］－Ａｃ－ＣｏＡ上の［^{3}Ｈ］同位素標識のアセチル基をヒストンリシン基質に転移し、最終的に同位素標識なしのＡｃ－ＣｏＡ（Ｓｉｇｍａ，Ｃａｔ．Ｎｏ．Ａ２０５６）で反応を終了した。ｐ３００アセチルトランスフェラーゼの活性が阻害されると、基質ポリペプチドに同位素シグナルを検出できず、それによりｐ３００アセチルトランスフェラーゼ活性に対する化合物の阻害活性を評価した。

【１２１０】
酵素反応体系において、まず、Ｅｃｈｏで２００ｎＬ希釈された化合物（１００％ＤＭＳＯ）をテストプレートに移し、化合物が酵素反応体系における最終濃度範囲は、０．２５～５０００ｎＭであった。その後、１０μＬ／ウェルでｐ３００蛋白（最終濃度０．０５ｎＭ）と化合物と室温で１５分間インキュベートした。さらに、１０μＬ／ウェルの基質混合液（ヒストンポリペプチド及び［^{3}Ｈ］－Ａｃ－ＣｏＡ最終濃度はそれぞれ６００ｎＭ及び２５０ｎＭであった。）を添加し、酵素触媒反応を開始し、室温で６０分間インキュベートした。その後、１０μＬ／ウェルの２５０μＭ ｃｏｌｄ Ａｃ－ＣｏＡ溶液を添加し反応を終了した。最終的に、２５μＬ／ウェルの反応溶液を３８４－ｗｅｌｌ Ｆｌａｓｈｐｌａｔｅ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ，Ｃａｔ．Ｎｏ．ＳＭＰ４１０Ａ００１ＰＫ）に移し、室温で１時間インキュベートした。二回蒸留水＋０．１％Ｔｗｅｅｎ－２０で三回洗浄し、Ｍｉｃｒｏｂｅｔａを使用してシグナル値を読み取った。ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍ ５．０ソフトを使用してデータを解析し、ＩＣ$_{50}$値を取得した。
【１２１１】
陽性対照薬は、Ａｂｂｖｉｅ社開発の化合物Ａ－４８５であった（参考文献：Ａｂｂｖｉｅ Ｉｎｃ．、ＷＯ２０１６０４４７７０；Ｎａｔｕｒｅ、２０１７；ＡＣＳＭｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．、２０１８，９，２８－３３）。
【１２１２】

【表１Ａ】

化合物	阻害率	化合物	阻害率
A-485	IC_{50}=21nM	SYY-B014-2	IC_{50}=12nM
SYY-B015-1	IC_{50}=12nM	SYY-B015-2	IC_{50}=3.7nM
SYY-B017-1	IC_{50}=640nM	SYY-B017-2	IC_{50}=270nM
SYY-B018-1	IC_{50}=3.3nM	SYY-B018-2	IC_{50}=0.67nM
SYY-B019-1	IC_{50}=2.7nM	SYY-B019-2	IC_{50}=2.0nM
SYY-B020-1	IC_{50}=200nM	SYY-B020-2	IC_{50}=45nM
SYY-B021-1	IC_{50}=3nM	SYY-B021-2	IC_{50}=3nM
SYY-B022-1	IC_{50}=54nM	SYY-B022-2	IC_{50}=12nM
SYY-B023-1	IC_{50}=4nM	SYY-B023-2	IC_{50}=2nM
SYY-B024-1	IC_{50}=47nM	SYY-B024-2	IC_{50}=24nM
SYY-B025-1	IC_{50}=1.6nM	SYY-B025-2	IC_{50}=1.1nM
SYY-B026-1	IC_{50}=22nM	SYY-B026-2	IC_{50}=18nM
SYY-B027-1	IC_{50}=9.1nM	SYY-B027-2	IC_{50}=3.1nM
SYY-B028-1	IC_{50}=1.1 μM	SYY-B028-2	IC_{50}=55nM
SYY-B029-1	IC_{50}=4.1nM	SYY-B029-2	IC_{50}=1.4nM
SYY-B030-1	IC_{50}=230nM	SYY-B030-2	IC_{50}=230nM
SYY-B031-1	IC_{50}=1.8nM	SYY-B031-2	IC_{50}=1.9nM
SYY-B032-1	IC_{50}=100nM	SYY-B032-2	IC_{50}=37nM
SYY-B033	IC_{50}=4.8nM	SYY-B034	IC_{50} > 0.1 μM
SYY-B035-1	IC_{50} <5nM	SYY-B035-2	IC_{50} <5nM
SYY-B036-1	IC_{50}=180nM	SYY-B036-2	IC_{50}=1.5 μM
SYY-B037-1	IC_{50}=1.5nM	SYY-B037-2	IC_{50} > 0.1 μM
SYY-B038-1	IC_{50}=1.0nM	SYY-B038-2	IC_{50} > 0.1 μM
SYY-B039-1	IC_{50}=1.9nM	SYY-B039-2	IC_{50}=1.2nM

【表１Ｂ】

SYY-B040-1	IC_{50}=130nM	SYY-B040-2	IC_{50}=160nM
SYY-B041-1	IC_{50}=4.3nM	SYY-B041-2	IC_{50}=3.4nM
SYY-B043	IC_{50} <5nM	SYY-B045	IC_{50} <5nM
SYY-B044	IC_{50} > 50nM	SYY-B046	IC_{50} > 50nM
SYY-B057-1	IC_{50}=8.9nM	SYY-B057-2	IC_{50}=2.4nM
SYY-B074	IC_{50} <10nM	SYY-B077	IC_{50} <5nM
ZB-P-29	IC_{50} <10nM	ZB-P-28	IC_{50} <10nM
SYY-B083	IC_{50} <20nM	SYY-B084	IC_{50} <20nM
SYY-B085	IC_{50} <20nM	SYY-B086	IC_{50} <10nM
ZB-P-21	IC_{50} <20nM	SYY-B092	IC_{50} <20nM
SYY-B093	IC_{50} <20nM	SYY-B094	IC_{50} <100nM
SYY-B099	IC_{50} <20nM	SYY-B100-1	IC_{50}=20.6nM
SYY-B100-2	IC_{50}=16.8nM	SYY-B081-1	IC_{50} <200nM
SYY-B081-2	IC_{50}=6.8nM	SYY-B088	IC_{50} <10nM
SYY-B090-1	IC_{50}=1.37nM	SYY-B090-2	IC_{50}=1.58nM
SYY-B095-1	IC_{50}=11.7nM	SYY-B096-2	IC_{50}=7.4nM
SYY-B097-1	IC_{50}=42.3nM	SYY-B097-2	IC_{50}=4.0nM
SYY-B102-1	IC_{50}=13.9nM	SYY-B102-2	IC_{50}=0.55nM
SYY-B104	IC_{50} <20nM	SYY-B106	IC_{50} <20nM
SYY-B108	IC_{50} <50nM	ZB-P-30	IC_{50} <10nM
ZB-P-31	IC_{50} <5nM	SYY-B110	IC_{50} <10nM
SYY-B112	IC_{50} <10nM	SYY-B116-1	IC_{50}=140nM
SYY-B116-2	IC_{50}=2.0nM	SYY-B118-2	IC_{50}=6.6nM
SYY-B120	IC_{50} <5nM	SYY-B122	IC_{50} <10nM
SYY-B124	IC_{50} <20nM	SYY-B126-2	IC_{50}=0.5nM

【表１Ｃ】

SYY-B130	IC_{50} <10nM	SYY-B136-1	IC_{50} <10nM
SYY-B140-2	IC_{50}=7.0nM	SYY-B156	IC_{50} <30nM
SYY-B161	IC_{50} <100nM	SYY-B163	IC_{50} <20nM
SYY-B165	IC_{50} <20nM	SYY-B170-2	IC_{50} <20nM
SYY-B132-2	IC_{50} <10nM	SYY-B136-2	IC_{50} <10nM
SYY-B142	IC_{50} <50nM	SYY-B144	IC_{50} <50nM

【１２１３】

実施例２２９:

細胞成長抑制実験

（１）ヒト鞘細胞リンパ腫（ＭＣＬ）細胞株ＭＡＶＥＲ－１（ＡＴＣＣ由来、ＣＲＬ－３００８）を１０％ウシ胎児血清（Ｇｉｂｃｏ、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ社より購入、１００９９－１４１）及び１％抗生物質（ペニシリン及びストレプトマイシン、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ社より購入、１０３７８０１６）含有のＲＰＭＩ１６４０培地（Ｇｉｂｃｏ、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ社より購入、２２４００－０８９）を使用して、CO_2細胞インキュベーター（３７℃、５％CO_2）で培養した。細胞成長抑制実験では、指数成長期のＭＡＶＥＲ－１細胞を９６ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ社より購入、３５９９）に播種し、体積が１００μＬ／ウェルで、細胞密度1*１０Ｅ５個細胞／ウェルであった。細胞を播種した後、CO_2インキュベーターにおいて１時間静置培養した。細胞を含有する９６ウェルプレートに、異なる濃度の３倍勾配希釈された化合物又はＤＭＳＯを１００μＬ添加し、化合物の最終濃度範囲は、０．３～１００００ｎＭであり、ＤＭＳＯの最終濃度は、０．０５％で対照群となった。化合物処理の5日目、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ社より購入、Ｇ７５７２）を使用して細胞生存率を測定した：化合物で5日間処理された細胞に２０μＬ／ウェルでＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ試薬を添加し、室温で１０分間インキュベートした後、８０μＬを白色９６ウェルプレート（ＯｐｔｉＰｌａｔｅ－９６、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ社より購入、６０５２９９）に移した。その後、多機能プレートリーダＥｎＶｉｓｉｏｎ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ社より購入）を使用して４００～７００ｎｍ波長で冷間発光シグナルを検出した。ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍ ５．０ソフトを使用してデータを解析し、IC_{50}値を取得した。

【１２１４】

（２）ヒト去勢抵抗前立腺癌細胞細胞株２２Ｒｖ１及びＬＮＣａＰ ｃｌｏｎｅ ＦＧＣ（２２Ｒｖ１細胞株、ＡＴＣＣ由来、ＣＲＬ－２５０５、ＬＮＣａＰ ｃｌｏｎｅ ＦＧＣ細胞株、中国科学院細胞バンクより購入）を１０％ウシ胎児血清（Ｇｉｂｃｏ、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ社より購入、１００９９－１４１）及び１％抗生物質（ペニシリン及びストレプトマイシン、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ社より購入、１０３７８０１６）含有のＲＰＭＩ １６４０培地（Ｇｉｂｃｏ、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ社より購入、２２４００－０８９）を使用して、CO_2細胞インキュベーター（３７℃、５％CO_2）で培養した。細胞成長抑制実験では、指数成長期の２２Ｒｖ１及びＬＮＣａＰ ｃｌｏｎｅ ＦＧＣ細胞を９６ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ社より購入、３５９９）に播種し、体積が１５０μＬ／ウェルで、細胞密度１，５００個細胞／ウェルであった。細胞を播種した後、CO_2インキュベーターにおいて一晩静置培養し、細胞を壁

に付着させた。翌日、細胞を含有する９６ウェルプレートに、異なる濃度の３倍勾配希釈された化合物又はＤＭＳＯを５０μＬ添加し、化合物の最終濃度範囲は、０．３～１０００ｎＭであり、ＤＭＳＯの最終濃度は、０．０５％で対照群となった。化合物処理の５日目、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ社より購入、Ｇ７５７２）を使用して細胞生存率を測定した：化合物で５日間処理された細胞に４０μＬ／ウェルでＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ試薬を添加し、室温で１０分間インキュベートした後、７０μＬを白色９６ウェルプレート（ＯｐｔｉＰｌａｔｅ－９６、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ社より購入、６０５２９９）に移した。その後、多機能プレートリーダＥｎＶｉｓｉｏｎ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ社より購入）を使用して４００～７００ｎｍ波長で冷間発光シグナルを検出した。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　５．０ソフトを使用してデータを解析し、ＩＣ$_{50}$値を取得した。

【１２１５】

陽性対照薬は、Ａｂｂｖｉｅ社開発の化合物Ａ－４８５であった（参考文献：Ａｂｂｖｉｅ　Ｉｎｃ．、ＷＯ２０１６０４４７７０；Ｎａｔｕｒｅ、２０１７；ＡＣＳＭｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．、２０１８，９，２８－３３）。

【１２１６】

【表２Ａ】

化合物	細胞株 MAVER-1 (IC_{50})	細胞株 22Rv1 (IC_{50})	細胞株 LNCaP clone FGC (IC_{50})
A-485	206nM	384nM	215nM
SYY-B003	112nM	258nM	164nM
SYY-B014-2	/	/	78nM
SYY-B015-1	104nM	345nM	168nM
SYY-B015-2	18nM	33nM	15nM
SYY-B018-1	49nM	88nM	73nM
SYY-B018-2	6nM	5nM	6nM
SYY-B019-1	40nM	205nM	186nM
SYY-B019-2	17nM	5nM	9nM
SYY-B021-1	32nM	107nM	63nM
SYY-B021-2	22nM	24nM	13nM
SYY-B023-1	23nM	50nM	65nM
SYY-B023-2	12nM	3nM	4nM
SYY-B024-2	116nM	77nM	53nM
SYY-B025-1	44nM	79nM	67nM
SYY-B025-2	9nM	9nM	11nM
SYY-B026-2	254nM	358nM	132nM
SYY-B027-1	/	40nM	48nM
SYY-B027-2	13nM	23nM	14nM
SYY-B029-1	66nM	146nM	82nM
SYY-B029-2	15nM	/	13nM
SYY-B031-1	61nM	210nM	91nM
SYY-B031-2	18nM	23nM	66nM

【表２Ｂ】

SYY-B033	/	127nM	78nM
SYY-B035-1	/	<300nM	/
SYY-B035-2	/	<300nM	/
SYY-B037-1	/	64nM	13nM
SYY-B038-1	/	13nM	6nM
SYY-B039-1	/	74nM	52nM
SYY-B039-2	/	36nM	15nM
SYY-B041-1	/	<100nM	<100nM
SYY-B041-2	/	<100nM	<100nM
SYY-B043	/	<50nM	/
SYY-B045	/	<100nM	/
SYY-B057-2	65nM	10.5nM	/
SYY-B074	<20nM	/	/
SYY-B077	<20nM	<20nM	/
ZB-P-29	<10nM	<10nM	/
ZB-P-28	<10nM	<10nM	/
SYY-B083	<50nM	<100nM	/
SYY-B084	<20nM	<100nM	/
SYY-B085	<10nM	<50nM	/
SYY-B086	20nM	<20nM	/
ZB-P-21	<50nM	<100nM	/
SYY-B092	<20nM	/	/
SYY-B093	<20nM	<20nM	/
SYY-B099	/	121nM	/

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
Ａ６１Ｋ　31/55　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/55	
Ａ６１Ｋ　31/553(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/553	
Ｃ０７Ｄ　417/06　(2006.01)		Ｃ０７Ｄ	417/06	
Ａ６１Ｋ　31/554(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/554	
Ａ６１Ｋ　31/5513(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/5513	
Ｃ０７Ｄ　413/14　(2006.01)		Ｃ０７Ｄ	413/14	
Ｃ０７Ｄ　498/04　(2006.01)		Ｃ０７Ｄ	498/04	１１６
Ｃ０７Ｄ　471/04　(2006.01)		Ｃ０７Ｄ	471/04	１２１
Ｃ０７Ｄ　495/04　(2006.01)		Ｃ０７Ｄ	495/04	１０８

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
浦東 張江 祖沖之路 ５５５号
(72)発明者 羅 成
中華人民共和国 ２０１２０３ 上海市 浦東 張江 祖沖之路 ５５５号
(72)発明者 蒋 華良
中華人民共和国 ２０１２０３ 上海市 浦東 張江 祖沖之路 ５５５号
(72)発明者 楊 亜璽
中華人民共和国 ２０１２０３ 上海市 浦東 張江 祖沖之路 ５５５号
(72)発明者 梅 良和
中華人民共和国 ２１３０００ 江蘇省 蘇州市 蘇州工業園区 裕新路 １０８号
(72)発明者 陸 文超
中華人民共和国 ２０１２０３ 上海市 浦東 張江 祖沖之路 ５５５号
(72)発明者 肖 森豪
中華人民共和国 ２０１２０３ 上海市 浦東 張江 祖沖之路 ５５５号
(72)発明者 陳 示潔
中華人民共和国 ２０１２０３ 上海市 浦東 張江 祖沖之路 ５５５号
(72)発明者 万 世力
中華人民共和国 ２０１２０３ 上海市 浦東 張江 祖沖之路 ５５５号
(72)発明者 喬 剛
中華人民共和国 ２１３０００ 江蘇省 蘇州市 蘇州工業園区 裕新路 １０８号
(72)発明者 張 汝康
中華人民共和国 ２０１２０３ 上海市 浦東 張江 祖沖之路 ５５５号
審査官 神野 将志

(56)参考文献
国際公開第２０１７／２０５５３６（WO，Ａ２）
特表２０１１－５０７９１０（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１６／０４４７７０（WO，Ａ１）
国際公開第２０１６／０７７３７５（WO，Ａ１）
European journal of medicinal chemistry，2018年，146，79-92
Bioorganic & medicinal chemistry letters，2013年，23 (10)，2853-2859
RN 1647858-52-3 REGISTRY，DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN，2015年02月15日，検索日： 17 NOV 2021
RN 1325005-41-1 REGISTRY，DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN，2011年08月29日，検索日： 17 NOV 2021
RN 1323727-36-1 REGISTRY，DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN，2011年08月26日，検索日： 17 NOV 2021
RN 1296978-20-5 REGISTRY，DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN，2011年05月19日，検索日： 17 NOV 2021
RN 1089533-21-0 REGISTRY，DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN，2008年12月24日，検索日： 17 NOV 2021

RN 1050766-02-3 REGISTRY，DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN，2008年09月21日，検索日： 17 NOV 2021
RN 949359-90-4 REGISTRY，DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN，2007年10月05日，検索日： 17 NOV 2021
RN 924417-81-2 REGISTRY，DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN，2007年03月02日，検索日： 17 NOV 2021
RN 878458-26-5 REGISTRY，DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN，2006年03月29日，検索日： 17 NOV 2021
RN 878418-77-0 REGISTRY，DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN，2006年03月29日，検索日： 17 NOV 2021
RN 877985-51-8 REGISTRY，DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN，2006年03月24日，検索日： 17 NOV 2021
RN 875422-74-5 REGISTRY，DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN，2006年02月28日，検索日： 17 NOV 2021
RN 791128-13-7 REGISTRY，DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN，2004年12月01日，検索日： 17 NOV 2021
RN 721420-67-3 REGISTRY，DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN，2004年08月03日，検索日： 17 NOV 2021
Nature，2017年，550 (7674)，128-132
橘高敦史，創薬科学・医薬化学，2007年，p.142-50

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
ＣＯ７Ｄ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）