



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07K 5/02, 5/06, 5/08, 5/10, 7/06, A61K 38/04</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/49722</p> <p>(43) 国際公開日 1997年12月31日(31.12.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02195</p> <p>(22) 国際出願日 1997年6月25日(25.06.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/183960 1996年6月25日(25.06.96)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日清製粉株式会社 (NISSHIN FLOUR MILLING CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋小網町19番12号 Tokyo, (JP)</p>	<p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 谷内 誠(YANAI, Makoto)[JP/JP] 鈴木雅士(SUZUKI, Masashi)[JP/JP] 押田紀男(OSHIDA, Norio)[JP/JP] 川村恒二(KAWAMURA, Koji)[JP/JP] 平本 茂(HIRAMOTO, Shigeru)[JP/JP] 保田織恵(YASUDA, Ori)[JP/JP] 木下宜祐(KINOSHITA, Nobuhiro)[JP/JP] 真貝明子(SHINGAI, Akiko)[JP/JP] 金井雅子(KANAI, Masako)[JP/JP] 〒356 埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号 日清製粉株式会社 創薬研究所内 Saitama, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 高木千嘉, 外(TAKAGI, Chiyoshi et al.) 〒102 東京都千代田区麹町一丁目10番地 麹町広洋ビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, JP, KR, US, 欧州特許 (CH, DE, FR, GB, IT, NL).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: DEPSIPEPTIDES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT</p>		
<p>(54)発明の名称 デプシペプチドおよびこれを有効成分とする医薬</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>Depsipeptides represented by general formula (1) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein R₁ represents linear or branched C₅₋₂₀ alkyl or linear or branched C₅₋₁₅ alcoxymethyl; R₂ represents -A-B, -A-B-W, -A-B-W-D or -A-B-W-D-E; and R₃ represents hydroxy, lower alkoxy, benzyloxy, -Z, -Z-G or -Z-G-J, wherein A, B, D, E, G and J independently represent each an amino acid residue selected from among alanine, valine, leucine, isoleucine, serine, threonine, lysine, hydroxylysine, arginine, cysteine, methionine, phenylalanine, tyrosine, aspartic acid, asparagine, glutamic acid, glutamine, etc. optionally bonded to N-(C₁₋₄ alkyl); W and Z independently represent each an amino acid residue selected from among aspartic acid, asparagine, glutamic acid, glutamine, alanine, serine, and lysine. These depsipeptides have the effects of promoting apolipoprotein E production and are useful as remedies for nerve injury and, in particular, remedies for dementia. They are also useful as remedies for hyperlipemia.</p> <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} R_2O \\ \\ R_1-CH-CH_2-COR_3 \end{array} \quad (1)$ </div>		

(57) 要約

一般式(1)



(式中、R₁は炭素数5~20の直鎖状または有枝鎖状のアルキル基または炭素数5~15の直鎖状または有枝鎖状のアルコキシメチル基を示し、R₂は-A-B、-A-B-W、-A-B-W-Dまたは-A-B-W-D-Eを示し、R₃は水酸基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、-Z、-Z-G、-Z-G-Jを示し、上記A、B、D、E、GおよびJは、それぞれ独立してアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、リシン、ヒドロキシリシン、アルギニン、システイン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸およびグルタミンなどから選ばれるアミノ酸残基またはこれらアミノ酸残基のN-C₁~C₄アルキル体を示し、上記WおよびZはそれぞれ独立してアスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、アラニン、セリンまたはリシンからなるアミノ酸残基を示す)

で示されるデプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩。

上記デプシペプチドは、アポリポプロテインE産生促進作用を有し、神経損傷治療薬、特に抗痴呆薬として有用であり、さらに高脂血症の治療薬としても有用である。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・エルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴス ラヴィア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TR	トルコ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MR	モリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	US	米国
CG	コンゴ	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	JP	日本	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KR	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KZ	大韓民国	PT	ポルトガル		
CZ	チェッコ共和国	LC	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LI	セントルシア	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク	LV	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LK	スリランカ	SE	スウェーデン		

明 細 書

デブシペプチドおよびこれを有効成分とする医薬

技術分野

本発明は、新規なデブシペプチドおよびこれを有効成分とする医薬に関する。本発明のデブシペプチドは、アポリポプロテインEの産生促進作用を有し、神経損傷治療薬、特に痴呆症治療薬として有用であり、さらに高脂血症の治療薬としても有用である。

背景技術

老人性痴呆症の治療薬として、脳循環代謝改善薬が主として使用されているが、これらの薬物は、老人性痴呆症の原因と考えられている中枢神経系の崩壊には何ら改善作用を示さない。その結果痴呆の中核的症狀というべき記憶障害や計算能力障害に対しても何ら改善作用を示さない。そこで新しいタイプの老人性痴呆症の治療薬として、神経系の修復、成長を促進し、中枢神経の崩壊を抑制する薬物が求められている。

他方、アポリポプロテインEは、損傷し回復しつつある神経系部位で高レベルで発現することが報告されており(例えば、M. J. Igunalius et al., *Pro. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 83: 1125(1986)参照)、神経系の修復に重要な役割を担うであろうことが示唆されている。

さらに最近、アポリポプロテインEをヒトの家族性高コレステロール血症ホモ接合体のモデル動物であるWHHLウサギに静脈投与すると、血漿コレステロール濃度の著明な減少が認められることが報告され(Yamada, et. al., *Proceeding of National Academy Science USA*, Vol. 86, pp 665-669, 1989)、また、マウス肝臓にラットアポリポプロテインEの遺伝子を導入してアポリポプロテインEを大量に発現させると、血漿コレステロールとトリグリセリドが顕著に低下することが報告された(Shimano, H. et. al., *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 90, pp 2084-2091, 1992)。

これらの報告で明らかになったように、血漿アポリポプロテインE濃度を上昇させることは、高脂血症、特に今までの薬剤では治療が困難だとされてきた家族性高コレステロール血症ホモ接合体の治療法として極めて有効とされている。

発明の開示

本発明は、一般式(1)



(式中、 R_1 は炭素数5～20の直鎖状または有枝鎖状のアルキル基または炭素数5～15の直鎖状または有枝鎖状のアルコキシメチル基を示し、 R_2 は-A-B、-A-B-W、-A-B-W-Dまたは-A-B-W-D-Eを示し、 R_3 は水酸基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、-Z、-Z-G、-Z-G-Jを示し、上記A、B、D、E、GおよびJは、それぞれ独立してアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、リシン、ヒドロキシリシン、アルギニン、システイン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、ヒスチジン、プロリン、4-ヒドロキシプロリン、ピペリジン-4-カルボン酸、ホモプロリン、オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、ノルバリン、ノルロイシン、 α -t-ブチルグリシン、シクロヘキシルグリシン、アゼチジン-2-カルボン酸、3-(3-ピリジル)アラニン、(3-N-メチル)ピペリジルアラニン、3-(2-ナフチル)アラニン、 β -シクロヘキシルアラニン、 β -t-ブチルアラニン、9-アントラセニルアラニン、 α -メチルアラニン、2-アミノブタン酸、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸およびグルタミンから選ばれるアミノ酸残基またはこれらアミノ酸残基のN-C₁～C₄アルキル体を示し、上記WおよびZはそれぞれ独立してアスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、アラニン、セリン

またはリシンからなるアミノ酸残基を示し、上記A、B、D、E、G、J、WおよびZにおけるアミノ酸残基の遊離のアミノ基、カルボキシル基または ω -カルバミド基および/またはN-末端アミノ基はそれらの保護基としてペプチド化学で通常用いられる保護基でそれぞれ保護されていてもよく、そして上記A、B、D、E、G、J、WおよびZにおけるアミノ酸残基がリシン、ヒドロキシリシン、グルタミン酸またはアスパラギン酸である場合は、隣接するアミノ酸とペプチド結合するアミノ基もしくはカルボキシル基は α -位でも ω -位でもよい)で示されるデプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩に関する。

さらに本発明は、前記一般式(1)を有するデプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物、アポリポプロテインE産生促進薬、神経損傷治療薬、痴呆症治療薬および高脂血症治療薬に関する。

本発明は、また、前記一般式(1)を有するデプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を投与することからなるアポリポプロテインE産生促進方法、神経損傷治療方法および痴呆症治療方法に関する。

さらに本発明は、前記一般式(1)を有するデプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩を投与することからなる高脂血症治療方法に関する。

前記一般式(1)において、好ましくは、A、B、D、E、GおよびJは、それぞれ独立して、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、プロリン、 β - ϵ -ブチルアラニンまたはアスパラギン酸であり、そしてWおよびZはそれぞれ独立して、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、アラニン、セリンまたはリシンである。

より好ましくは、Aはイソロイシン、アラニンまたはアスパラギン酸、

Bはロイシン、フェニルアラニン、 β -t-ブチルアラニンまたはアスパラギン酸、Dはバリン、フェニルアラニン、アラニンまたはアスパラギン酸、Eはロイシンまたはアラニン、Gはロイシンまたはアラニン、Jはロイシンまたはアラニン、Wはアスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミンまたはセリン、Zはアスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミンまたはリシンである。

さらに好ましくは、Aはイソロイシンまたはアラニン、Bはロイシンまたはアラニン、Dはバリンまたはアラニン、Eはロイシン、アラニンまたはグルタミン酸、Gはロイシンまたはアラニン、Jはロイシンまたはアラニン、Wはアスパラギンまたはグルタミン酸、そしてZはグルタミン、アスパラギン、グルタミン酸、アスパラギン酸またはリシンである。

そして特に好ましくは、Aはイソロイシン、Bはロイシン、Dはバリン、Eはロイシン、Gはロイシン、Jはロイシン、Wはアスパラギン酸またはグルタミン酸、そしてZはグルタミン、アスパラギン、グルタミン酸、アスパラギン酸またはリシンである。

前記一般式(1)において、 R_1 は好ましくは炭素数6~12の直鎖状のアルキル若しくはアルコキシメチル基である。

上記した本発明の式(1)を有するデプシペプチドを構成する上記アミノ酸はL-体またはD-体のいずれであってもよいが、A、D、G、J、WおよびZのアミノ酸はL-体が好ましく、BおよびEのアミノ酸はD-体であるのが好ましい。アミノ酸残基における遊離のアミノ基の保護基としてはt-ブトキシカルボニル(以下、「Boc」という)基、ベンジルオキシカルボニル(以下、「Cbz」という)基、p-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル基または9-フルオレニルメトキシカルボニル(以下、「Fmoc」という)基等が、また、アミノ酸残基における遊離のカルボキシル基の保護基としてはベンジルオキシ(以下、「OBzl」という)基

または *t*-ブトキシ（以下、「OtBu」という）基等が、GlnまたはAsnの ω -カルバミド基の保護基としては、4,4'-ジメトキシベンズヒドリル（以下、「Mbh」という）基等が挙げられる。

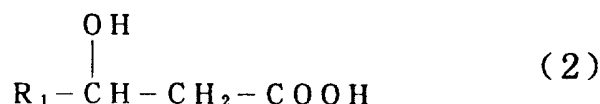
上記デプシペプチドのN-末端アミノ基の保護基としては、Boc基、Cbz基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基およびFmoc基などのペプチド化学で通常用いられる保護基が用いられる。

上記デプシペプチドのC-末端カルボキシル基の保護基としては、OBzl基、OtBu基等が用いられる。

本発明の前記一般式(1)を有するデプシペプチドは、肝臓の諸機能を備えたHep G 2細胞のアポリポプロテインE産生を促進する作用を有する。アポリポプロテインEは神経損傷の修復作用を有し、さらにコレステロールとトリグリセリドの血中濃度を低下させる作用を有するので、アポリポプロテインEの産生促進作用を有する本発明のデプシペプチドは、神経損傷治療薬、特に痴呆症治療薬および高脂血症治療薬として有用である。

本発明の前記一般式(1)で示されるデプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩は、ペプチド合成において通常使用される方法で製造することができる。例えば、泉屋信夫他著「ペプチド合成の基礎と実験」丸善(株)1985年などに記載された縮合剤法、アジド法、クロリド法、酸無水物法、混酸無水物法、活性エステル法、酸化還元法、酵素法などを用いることができる。

例えば、本発明のデプシペプチドまたはその薬理的に許容される塩は、一般式(2)



(式中、R₁は前述したものと同一意義を有する)を有する3-ヒドロキ

シカルボン酸のカルボキシル基またはヒドロキシル基を保護或いは活性化した後、これに順次所望のアミノ酸を常法により縮合させることにより製造することができる。

上記した一般式(2)の化合物のカルボキシル基の保護は、エーテル、メタノールなどの溶媒中、氷冷下ないし室温でジアゾメタンと反応させるメチルエステル化反応や、ジメチルホルムアミド(以下、「DMF」という)、ジメチルスルホキシド(以下、「DMSO」という)などのぬ溶媒中、室温～加熱下で、塩基性物質例えばトリエチルアミンの存在下、ベンジルブロミドを反応させるベンジルエステル化などによって行うことができる。

カルボキシル基が保護された化合物のヒドロキシル基への、アミノ酸の縮合は、エーテル、アセトン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、DMF、テトラヒドロフラン(以下、「THF」という)、アセトニトリル、DMSOなどの溶媒中、氷冷下ないし室温で、好ましくはジメチルアミノピリジン(以下、「DMAP」という)のようなアシル化触媒の存在下で縮合試薬としてのN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide)(以下、「DCC」という)や1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(1-Ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide)塩酸塩、すなわち水溶性カルボジイミド(以下、「WSCl」という)を用いて行われる。

本発明のデプシペプチドの出発原料となる一般式(2)の3-ヒドロキシカルボン酸の具体例としては、3-ヒドロキシ-カプリル酸、3-ヒドロキシ-ペラルゴン酸、3-ヒドロキシ-カプリン酸、3-ヒドロキシ-ラウリン酸、3-ヒドロキシ-ミリスチン酸、3-ヒドロキシ-パルミチン酸、3-ヒドロキシ-マルガリン酸、および3-ヒドロキシ-ステアリン酸が挙げられる。

前記一般式(1)を有するデプシペプチドを製造するに際して、縮合剤

法を用いる場合は、DCCまたはWSClを用いることが好ましい。また、同時に、ラセミ化を抑制するために通常用いられる添加剤、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (N-Hydroxybenzotriazole) (以下、「HOBt」という)、N-ヒドロキシ-5-ノルボネン-2,3-ジカルボジイミドベンゾトリアゾール等を加えることも好ましい。

また、アジド法で用いられる主な縮合剤としては、ジフェニルリン酸アジド (以下、「DPPA」という)、ジエチルリン酸シアニド等が挙げられる。

なお、縮合反応を行う前に、通常公知の手段によって当該縮合反応に関与しないカルボキシル基、アミノ基ならびに ω -カルバミド基等へ保護手段を施すことが好ましい。

この場合、保護手段に用いる保護基としては、前述の各種保護基を用いることができる。

本発明のデブシペプチドの製造工程における保護基の脱離反応は、ペプチド結合に影響を与えずに保護基を脱離できるものが必要であり、用いる保護基の種類に応じて適宜選択すればよい。

前記の各ペプチド合成に用いる溶媒としては、例えば無水または含水のクロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、DMF、DMSO、ピリジン、ジオキサン、THF、ジメトキシエタン、アセトニトリルなどが挙げられ、必要に応じて2種以上の溶媒を合わせて用いてもよい。また、この縮合反応は通常の場合と同様に、約-20~50℃の範囲で行われる。

また、ペプチド合成は、液相法および固相法のいずれによっても製造でき、更にカラム法、バッチ法のいずれを用いてもよい。

本発明のデブシペプチドが塩の形態の化合物である場合には、これを遊離の形態の化合物に変換し、またこのようにして製造された本発明のデブシペプチドが遊離の形態の化合物である場合にはこれをその薬理学

的に許容される塩の形態の化合物に変換することができる。そして後者の場合においてこのデブシペプチドがカルボキシル基の存在によって酸性化合物である時には、無機塩基との塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩など、または有機塩基との塩、例えばトリエチルアミン塩などの塩を、またこのペプチド誘導体がアミノ基の存在によって塩基性化合物である時には、無機酸との塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など、または有機酸との塩、例えば酢酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩などの薬理的に許容される塩を形成させうる。

本発明のデブシペプチドまたはその薬理的に許容しうる塩は種々の投与形態の製剤とすることができる。すなわち、この製剤は経口的に錠剤、糖衣錠、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤および溶液、エマルジョンまたは懸濁液の様な液体製剤の形態で投与することができる。また、非経口投与の場合には注射剤、坐剤の形態で投与される。

これらの製剤の調製にあたっては製剤化のための慣用の添加剤、例えば賦形剤、安定剤、防腐剤、溶解剤、湿潤剤、乳化剤、滑沢剤、甘味剤、着色剤、香味剤、張度調製剤、緩衝剤、酸化防止剤などを添加して製剤化することができる。

添加剤としては、例えばデンプン、白糖、果糖、乳糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール、沈降性炭酸カルシウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、デキストリン、ゼラチン、アラビアゴム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が挙げられる。

本発明のデブシペプチドを液剤、注射剤として用いるときは本発明のデブシペプチドを慣用の希釈剤中に溶解または懸濁して用いることができる。希釈剤としては、生理食塩水、リンゲル液、ブドウ糖水溶液、ア

ルコール類、脂肪酸エステル類、グリコール類、グリセリン、動植物由来の油脂、パラフィン類などが含まれる。

また、これらの製剤は、通常の方法で製造することができる。

そして通常の臨床投与量として、成人一人当たり経口の場合1～2000mgの範囲で用いられる。さらに好ましくは5～1000mgの範囲で用いられる。

つぎに本発明のデブシペプチドの製造例を参考例および実施例として、また本発明のデブシペプチドのアポリポプロテインE産生能についての試験例と、製剤例とについてそれぞれ述べることにする。

実施例

以下に本発明化合物の合成例を参考例および実施例として述べるが、本発明はこれらに限定されるものではない。以下の参考例および実施例において、デブシペプチドを構成するアミノ酸がD体である場合についてはその旨を特記することにし、かかる特記のない場合はアミノ酸はL体であるものとする。参考例および実施例における反応式はスキーム1～40により示される。

参考例1 中間体化合物(1)の製造

3-ヒドロキシミリスチン酸(3-Hydroxymyristic acid) 5.00gをDMF 50mLに溶解し、トリエチルアミン(triethylamine) 2.85mLと臭化ベンジル(Benzylbromide) 2.43mLを室温に加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離し、水で二度洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、粗生成物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=100：0～10で溶出して、中間体化合物(1) 3.69gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.33-7.40(m, 5H), 5.16(s, 2H), 3.95-4.05(m, 1H), 2.85(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 2.56(dd, $J=2.9, 17\text{Hz}$, 1H),

2.46(dd, J=9.0, 17Hz, 1H), 1.20-1.60(m, 20H), 0.88(t, J=6.8Hz, 3H)

参考例2 中間体化合物(2)の製造

中間体化合物(1) 3.00 gをジクロロメタン25mLに溶解し、*t*-ブトキシカルボニル-イソロイシン(*tert*-Butoxycarbonyl-L-isoleucine) 2.22 gと4-ジメチルアミノピリジン(4-Dimethylaminopyridine) 77mgおよびジクロロメタン25mLに溶解したDCC 2.78 gを氷冷下で順次加えた。この反応混合物を氷冷下で1時間、室温で2時間攪拌した。析出物を濾過して除去し、濾液を順次0.5N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、粗生成物をシリカゲル(100 g)を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=200：0～15で溶出して、無色油状の中間体化合物(2) 4.62 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.30-7.39(m, 5H), 5.24-5.33(m, 1H), 5.12(s, 1H), 5.10(d, J=2.5Hz, 1H), 4.98-5.05(m, 1H), 4.15-4.25(m, 1H), 2.56-2.72(m, 2H), 1.75-1.90(m, 1H), 1.50-1.70(m, 2H), 1.20-1.45(m, 19H), 1.44(s, 9H), 1.10-1.20(m, 1H), 0.86-0.93(m, 9H)

同様に以下の化合物を製造した。

中間体化合物(5)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 5.20-5.30(m, 1H), 4.95-5.05(m, 1H), 4.23(br s, 1H), 3.67(2s, 3H), 2.51-2.68(m, 2H), 1.70-1.90(m, 1H), 1.50-1.70(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.10-1.50(m, 20H), 0.85-0.95(m, 9H)

中間体化合物(11)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.25-7.35(m, 5H), 7.10-7.15(m, 4H), 6.80-6.90(m, 4H), 6.07(s, 1H), 5.15-5.30(m, 1H), 4.95-5.10(m, 2H), 4.20-4.30(m, 1H), 4.05-4.15(m, 1H), 3.74-3.76(m, 6H), 2.15-

2.55(m, 4H), 2.05-2.15(m, 1H), 1.75-1.95(m, 2H), 1.50-1.65(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.10-1.50(m, 20H), 0.80-0.95(m, 9H)

中間体化合物(78)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.76(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.60(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.38-7.42(m, 2H), 7.29-7.33(m, 2H), 5.25-5.36(m, 2H), 4.21-4.38(m, 4H), 2.40-2.58(m, 2H), 1.86-1.92(m, 1H), 1.55-1.62(m, 2H), 1.41, 1.44(2s, 9H), 1.23(bs, 20H), 0.85-0.97(m, 9H)

中間体化合物(83)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.75-7.77(m, 2H), 7.56-7.63(m, 2H), 7.27-7.45(m, 9H), 5.73-5.78(m, 1H), 5.25-5.34(m, 1H), 5.11, 5.12 (2s, 2H), 4.22-4.58(m, 4H), 2.52-2.91(m, 4H), 1.44, 1.45(2s, 9H), 1.16-1.69(m, 20H), 0.84-0.91(m, 3H)

中間体化合物(98)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.76(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.60(d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 7.40(t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.27-7.37(m, 7H), 5.39-5.49(m, 1H), 5.32(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.12(s, 2H), 4.36-4.41(m, 2H), 4.32(dd, $J=4.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.23(t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.55(dd, $J=5.1, 11\text{Hz}$, 1H), 3.49(dd, $J=4.4, 10\text{Hz}$, 1H), 3.31-3.45(m, 2H), 2.74(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.88(br s, 1H), 1.36-1.56(m, 2H), 1.06-1.34(m, 18H), 0.88(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.85-0.94(m, 6H)

中間体化合物(101)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.76(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.59(d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 7.39(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.36(m, 7H), 5.22-5.36(m, 2H), 5.10(s, 2H), 4.34-4.42(m, 2H), 4.31(dd, $J=4.4, 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.22 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 2.69(dd, $J=6.8, 16\text{Hz}$, 1H), 2.59(dd, $J=5.6, 15\text{Hz}$, 1H), 1.89(br s, 1H), 1.61(br s, 2H), 1.05-1.48(m, 30H), 0.88 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.85-1.00(m, 6H)

参考例 3 中間体化合物(3)の製造

参考例 2 で得られた中間体化合物(2) 4.62 g にトリフルオロ酢酸 (Tri-fluoroacetic acid) 9 mL を加えた。この反応混合物を室温で15分間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して中間体化合物(3) 3.78 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.31-7.39(m, 5H), 5.24-5.32(m, 1H), 5.06-5.14(m, 2H), 3.02-3.29(m, 1H), 2.75-2.69(m, 2H), 1.50-1.75(m, 4H), 1.30-1.40(m, 1H), 1.10-1.30(m, 20H), 0.85-0.94(m, 9H)

同様に以下の化合物を製造した。

中間体化合物(6)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 5.20-5.30(m, 1H), 3.67(2s, 3H), 3.33-3.34(m, 1H), 2.52-2.66(m, 2H), 1.50-1.80(m, 5H), 1.10-1.45(m, 20H), 0.85-1.00(m, 9H)

中間体化合物(70)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d_6 -DMSO) 7.75-7.82(m, 2H), 7.56-7.68(m, 2H), 7.25-7.41(m, 4H), 4.40-4.78(m, 2H), 4.17-4.25(m, 1H), 3.74-4.04(m, 1H), 2.64-3.21(m, 2H), 1.91-2.15(m, 1H), 1.03-1.60(m, 20H), 0.79-0.96(m, 6H), 0.50-0.70(m, 3H)

参考例 4 中間体化合物(4)の製造

3-ヒドロキシミリスチン酸 (3-Hydroxymyristic acid) 3.46 g をエーテル50mLとメタノール10mLの混合溶液に溶解し、氷浴で冷却した。この溶液を攪拌しながらエーテルに溶解したジアゾメタン(Diazomethane)をゆっくりと溶液の色がやや黄色に変わるまで加えた。次いで、酢酸をこの溶液の色が無色に変わるまで加えた。溶媒を除き、残留物を酢酸エチルに溶解した。この溶液を飽和炭酸水素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、溶媒を留去して中間体化合物(4) 3.66

gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 3.95-4.05(m, 1H), 3.72(s, 3H), 2.83(d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 2.52(dd, $J=3.2, 17\text{Hz}$, 1H), 2.41(dd, $J=9.0, 17\text{Hz}$, 1H), 1.19-1.60(m, 20H), 0.88(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)

参考例5 中間体化合物(7)の製造

酢酸45mLに懸濁したN-カルボベンゾキシ-L-グルタミン(N-Carbobenzoxy-L-glutamine) 5.00gと4,4'-ジメトキシベンズヒドロール(4,4'-Dimethoxybenzhydrol) 4.36gに濃無水硫酸0.1mLを滴下し、一夜室温で攪拌した。反応液に水150mLを加え、形成された結晶を濾取し、酢酸エチルに溶解した。この溶液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をTHFに溶解し、エーテルを添加して結晶を形成させた。結晶を濾取し、減圧下に乾燥して中間体化合物(7) 7.92gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.25-7.30(m, 5H), 7.10(d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H), 6.82(d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H), 6.81-6.83(m, 1H), 6.09(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.91(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 5.04(s, 2H), 4.23-4.27(m, 1H), 3.75(2s, 6H), 2.45-2.49(m, 1H), 2.34-2.38(m, 1H), 2.14-2.17(m, 1H), 1.96-2.05(m, 1H)

参考例6 中間体化合物(8)の製造

参考例5で得られた中間体化合物(7) 17.90gをDMF 50mLに溶解し、4-ジメチルアミノピリジン(4-Dimethylaminopyridine) 0.95gおよび第三ブチルアルコール(tert-Butylalcohol) 1.70mLを加え、氷冷下で攪拌しながらWSCl 3.29gを加えた。この反応混合物を氷冷下で2時間、室温で一夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残留物に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の留去後、粗生成物をシリカゲル50gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホル

ム：メタノール=200：0～2で溶出して、生成物を得た。これをヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、減圧下に乾燥して中間体化合物(8) 4.02 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.28-7.37(m, 5H), 7.11-7.17(m, 4H), 6.84 (dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$, 4H), 6.58(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.14(d, 7.8Hz, 1H), 5.52(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.08(s, 2H), 4.22(dt, $J=3.7, 9.0\text{Hz}$, 1H), 3.78(s, 6H), 2.17-2.36(m, 3H), 1.85-2.02(m, 1H), 1.44(s, 9H)

参考例7 中間体化合物(9)の製造

参考例6で得られた中間体化合物(8) 4.00 gをメタノール75mLに溶解し、5%パラジウム-カーボン0.4 gを室温で加え懸濁し、得られた懸濁液を水素雰囲気下に室温で3時間攪拌した。触媒を濾過して除き、濾液から溶媒を留去後、中間体化合物(9) 3.00 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.13(d, $J=8.7\text{Hz}$, 4H), 6.83(d, $J=8.7\text{Hz}$, 4H), 6.75(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.13(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 3.78(s, 6H), 3.28(dd, $J=4.4, 8.7\text{Hz}$, 1H), 2.33-2.45(m, 2H), 2.06-2.14(m, 1H), 1.72-1.82(m, 1H), 1.44(s, 9H)

同様に以下の化合物を製造した。

中間体化合物(12)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.13(d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H), 6.86(d, $J=8.7\text{Hz}$, 4H), 6.08(s, 1H), 5.20-5.30(m, 1H), 4.20-4.30(m, 1H), 3.77(s, 6H), 3.25-3.35(m, 1H), 2.30-2.55(m, 4H), 2.10-2.20(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 1.55-1.75(m, 3H), 1.46(s, 9H), 1.15-1.50(m, 20H), 0.85-0.95(m, 9H)

中間体化合物(14)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.90 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.19 (m, 4H), 6.79-6.84 (m, 4H), 6.11 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.22 (brs, 2H), 4.35 (dt, $J=6.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 3.90 (t, $J=6.8\text{Hz}$,

1H), 3.74, 3.75 (2s, 6H), 2.48-2.55 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 2H), 1.44-1.70 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.90 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.87 (d, J=6.8Hz, 3H)

中間体化合物(19)

¹H-NMR (δ ppm, d₆-DMSO) 7.86(d, J=7.3Hz, 2H), 7.67-7.73(m, 2H), 7.29-7.42(m, 4H), 4.20-4.64(m, 4H), 3.35-3.55(m, 3H), 2.45-2.63(m, 2H), 1.74-2.12(m, 4H), 1.38(s, 9H)

中間体化合物(22)

¹H-NMR (δ ppm, d₆-DMSO) 7.86(d, J=7.8Hz, 1H), 7.68-7.75(m, 3H), 7.49(d, J=8.3Hz, 1H), 7.38-7.42(m, 2H), 7.29-7.33(m, 2H), 4.18-4.41(m, 5H), 2.64-2.69(m, 1H), 2.43-2.49(m, 1H), 1.69-1.73(m, 1H), 1.42-1.48(m, 1H), 1.37(s, 9H), 0.86(s, 9H)

中間体化合物(28)

¹H-NMR (δ ppm, d₆-DMSO) 7.87(d, J=7.3Hz, 2H), 7.68-7.71(m, 3H), 7.29-7.42(m, 5H), 7.03(d, J=8.3Hz, 2H), 6.70(d, J=8.3Hz, 2H), 4.18-4.31(m, 5H), 2.87-3.25(m, 2H), 2.59-2.65(m, 1H), 2.35-2.42(m, 1H), 1.35(s, 9H), 1.19(s, 9H)

中間体化合物(38)

¹H-NMR (δ ppm, d₆-DMSO) 8.12(d, J=7.8Hz, 2H), 7.86(d, J=7.3Hz, 2H), 7.79-7.81(m, 1H), 7.69-7.72(m, 2H), 7.16-7.41(m, 10H), 4.58-4.64(m, 1H), 4.38-4.43(m, 1H), 4.27-4.33(m, 1H), 4.17-4.20(m, 2H), 3.85-3.89(m, 1H), 2.98-3.06(m, 1H), 2.88-2.93(m, 1H), 2.60-2.66(m, 1H), 2.40-2.47(m, 1H), 1.90-1.96(m, 1H), 1.34(s, 9H), 0.80-0.83(m, 6H)

中間体化合物(42)

¹H-NMR (δ ppm, d₆-DMSO) 7.98-8.11(m, 1H), 7.83-7.91(m, 3H), 7.56-7.74(m, 2H), 7.30-7.42(m, 5H), 4.18-4.38(m, 5H), 3.88-3.92

(m, 1H), 2.17-2.21(m, 2H), 1.97-2.02(m, 1H), 1.84-1.93(m, 1H), 1.70-1.80(m, 1H), 1.52-1.63(m, 3H), 1.35(s, 9H), 0.82-0.90(m, 12H)

中間体化合物(46)

¹H-NMR (δ ppm, d₆-DMSO) 8.26-8.29(m, 1H), 7.87(d, J=7.8Hz, 2H), 7.56-7.77(m, 3H), 7.29-7.45(m, 5H), 4.63-4.69(m, 1H), 4.12-4.28(m, 4H), 3.77-3.81(m, 1H), 2.70-2.75(m, 1H), 2.39-2.47(m, 1H), 1.90-1.97(m, 1H), 1.45-1.63(m, 3H), 1.37(s, 9H), 0.78-0.90(m, 12H)

中間体化合物(50)

¹H-NMR (δ ppm, d₆-DMSO) 8.01(d, J=7.8Hz, 1H), 7.86(d, J=7.3Hz, 2H), 7.70-7.73(m, 3H), 7.30-7.44(m, 5H), 4.44-4.47(m, 1H), 4.21-4.32(m, 4H), 3.89-3.93(m, 1H), 3.40-3.50(m, 2H), 1.98-2.03(m, 1H), 1.64-1.71(m, 1H), 1.46-1.58(m, 2H), 1.08(s, 9H), 0.83-0.88(m, 12H)

中間体化合物(54)

¹H-NMR (δ ppm, d₆-DMSO) 8.56(d, J=7.3Hz, 1H), 8.23-8.31(m, 1H), 7.85-7.88(m, 2H), 7.55-7.74(m, 3H), 7.31-7.40(m, 5H), 7.09-7.14(m, 4H), 6.80-6.86(m, 4H), 5.95(d, J=8.3Hz, 1H), 4.65-4.69(m, 1H), 4.19-4.29(m, 4H), 3.86-3.90(m, 1H), 3.70(s, 3H), 3.69(s, 3H), 2.57-2.68(m, 2H), 1.94-2.02(m, 1H), 1.45-1.60(m, 3H), 0.78-0.84(m, 12H)

中間体化合物(56)

¹H-NMR (δ ppm, d₆-DMSO) 8.23-8.28(m, 1H), 7.83-7.98(m, 3H), 7.54-7.62(m, 3H), 7.15-7.44(m, 9H), 4.64-4.69(m, 1H), 4.11-4.31(m, 5H), 2.47-3.05(m, 4H), 1.51-1.68(m, 3H), 1.36(s, 9H), 0.87(d, J=6.3Hz, 3H), 0.84(d, J=6.3Hz, 3H)

中間体化合物(66)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d_6 -DMSO) 7.29-8.27(m, 11H), 4.61-4.64(m, 1H), 4.16-4.34(m, 4H), 3.86-3.97(m, 1H), 2.44-2.72(m, 2H), 1.94-2.00(m, 1H), 1.46-1.63(m, 3H), 1.35(s, 9H), 0.79-0.91(m, 12H)

中間体化合物(67)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.73-7.76(m, 2H), 7.55-7.57(m, 2H), 7.26-7.40(m, 4H), 7.03(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.20(br, 1H), 4.64-4.67(m, 1H), 4.54-4.57(m, 1H), 4.35-4.37(m, 2H), 4.20(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 2.66-2.84(m, 2H), 1.52-1.73(m, 3H), 1.43(s, 9H), 0.90-0.92(m, 6H)

中間体化合物(86)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.96(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.67(dt, $J=4.4$, 8.4Hz, 1H), 3.43(dd, $J=4.8$, 7.6Hz, 1H), 2.89(dd, $J=4.4$, 17.2Hz, 1H), 2.70(dd, $J=4.4$, 17.2Hz, 1H), 2.27-2.42(m, 2H), 2.03-2.14(m, 1H), 1.77-1.88(m, 1H), 1.47-1.63(m, 2H), 1.463(s, 9H), 1.455(s, 9H), 1.436(s, 9H)

参考例8 中間体化合物(10)の製造

参考例7で得られた中間体化合物(9) 3.00 gをDMF 50mLに溶解し、3-ヒドロキシミリスチン酸 (3-Hydroxymyristic acid) 1.74 gとHOBt 1.20 gを加え、氷冷下で攪拌しながらWSC1 1.50 gを加えた。この反応混合物を氷冷下で2時間、そして室温で6時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルと10%クエン酸水溶液を加え、分離して得られた有機層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、及び水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の留去後粗生成物をシリカゲル(30 g)を用いるカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム：メタノール=200：0~10で溶出して、生成物を得た。これをクロロホルム-エーテルから再結晶し、中間体化合物(10) 3.90 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.14-7.17(m, 4H), 6.83-6.86(m, 4H), 6.70-6.80(m, 2H), 6.13-6.15(m, 1H), 4.35-4.45(m, 1H), 3.92(br s, 1H), 3.78(2s, 6H), 3.45, 3.57(2br s, 1H), 2.15-2.35(m, 5H), 1.90-2.00(m, 1H), 1.69(br s, 2H), 1.45(s, 9H), 1.20-1.50(m, 18H), 0.88(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)

同様に以下の化合物を製造した。

中間体化合物(13)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.31-7.34(m, 5H), 7.13-7.22(m, 5H), 6.83-6.86(m, 4H), 6.53(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.21(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.76(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.10 d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 5.05(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.37 (ddd, $J=12.8, 8.4, 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.16-4.19(m, 1H), 3.76, 3.77(2s, 3H), 2.37-2.40(m, 2H), 2.07(q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.43(s, 9H), 1.25-1.72(m, 3H), 0.84-0.90(m, 6H)

中間体化合物(15)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.12-7.22(m, 4H), 6.80-7.02(m, 7H), 6.19(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.37-4.42(m, 2H), 3.85-3.92(m, 1H), 3.78 (2s, 6H), 2.08-2.40(m, 6H), 1.22-1.50(m, 23H), 1.44(s, 9H), 0.86-0.90(m, 9H)

中間体化合物(18)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.74-7.76(m, 2H), 7.56-7.59(m, 2H), 7.25-7.40(m, 9H), 5.67(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.19(d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 5.11(d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 4.88-4.90(m, 1H), 4.55-4.58(m, 3H), 4.19-4.22(m, 1H), 3.72-3.76(m, 2H), 2.65(dd, $J=4.9, 15.6\text{Hz}$, 1H), 2.48-2.53(m, 1H), 2.00-2.19(m, 4H), 1.45(s, 9H)

中間体化合物(21)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.76(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.58(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.29-7.42(m, 9H), 6.90(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.97(d, $J=8.3\text{Hz}$,

1H), 5.13(s, 2H), 4.60-4.66(m, 1H), 4.51-4.55(m, 1H), 4.38-4.41(m, 2H), 4.20-4.24(m, 1H), 2.85-2.90(m, 1H), 2.58-2.64(m, 1H), 1.61-1.80(m, 2H), 1.45(s, 9H)

中間体化合物(23)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.73-7.77(m, 2H), 7.58-7.61(m, 2H), 7.27-7.41(m, 9H), 7.13-7.17(m, 4H), 6.74-6.87(m, 5H), 6.56-6.60(m, 1H), 6.17-6.22(m, 2H), 5.17(d, J=12.4Hz, 1H), 5.09(d, J=12.4 Hz, 1H), 4.50-4.58(m, 1H), 4.25-4.48(m, 2H), 4.17-4.21(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.70(s, 3H), 2.30-2.40(m, 2H), 2.15-2.19(m, 1H), 2.05-2.08(m, 1H), 1.50-1.60(m, 2H), 1.25-1.36(m, 1H), 0.82-0.85(m, 6H)

中間体化合物(27)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.76(d, J=7.3Hz, 1H), 7.58(d, J=7.3Hz, 2H), 7.29-7.42(m, 9H), 7.04(d, J=7.3Hz, 1H), 6.94(d, J=8.3Hz, 1H), 6.82(d, J=8.8Hz, 2H), 5.91(d, J=7.8Hz, 1H), 5.13(d, J=12.2 Hz, 1H), 5.07(d, J=12.2Hz, 1H), 4.79-4.84(m, 1H), 4.49-4.53(m, 1H), 4.35-4.38(m, 2H), 4.19-4.23(m, 1H), 3.03-3.06(m, 2H), 2.84-2.88(m, 1H), 2.54-2.60(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.28(s, 9H)

中間体化合物(29)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.74-7.78(m, 2H), 7.58(t, J=8.0Hz, 2H), 7.27-7.43(m, 9H), 5.43, 5.72(2d, J=9.6Hz, 1H), 4.83-5.45(m, 3H), 4.50-4.62(m, 1H), 4.18-4.38(m, 3H), 3.55-3.82(m, 2H), 2.80(dd, J=8.0, 16.4Hz, 1H), 2.56(dd, J=5.6, 16.4Hz, 1H), 2.31-2.54(m, 1H), 2.09-2.14(m, 3H), 1.42, 1.46(2s, 9H)

中間体化合物(31)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.77(d, J=7.3Hz, 2H), 7.59(d, J=7.8Hz, 2H), 7.40(t, J=7.3Hz, 2H), 7.28-7.37(m, 7H), 6.94(d, J=7.8Hz,

1H), 5.96(d, J=7.8Hz, 1H), 5.17(d, J=12Hz, 1H), 5.13(d, J=12Hz, 1H), 4.53-4.67(m, 2H), 4.39(d, J=6.8Hz, 2H), 4.23(t, J=7.1Hz, 1H), 2.89(dd, J=3.2, 17Hz, 1H), 2.62(dd, J=6.8, 17Hz, 1H), 1.51-1.70(m, 3H), 1.44(s, 9H), 0.90(d, J=2.4Hz, 3H), 0.88(d, J=2.4Hz, 3H)

中間体化合物(33)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 7.77(2H, d, J=7.3Hz), 7.60(2H, d, J=8.3 Hz), 7.40(2H, dt, J=3.4, 7.3 Hz), 7.27-7.37(7H, m), 7.22(1H, d, J=7.8Hz), 7.08(1H, d, J=7.3Hz), 5.29(1H, d, J=6.8Hz), 5.09(2H, s), 4.79-4.86(1H, m), 4.56-4.63(1H, m), 4.41(2H, d, J=7.3Hz), 4.23(1H, t, J=6.8Hz), 4.01(1H, t, J=6.3Hz), 2.90(1H, dd, J=4.4, 17Hz), 2.58(1H, dd, J=6.5, 17 Hz), 2.10-2.20(1H, m), 1.56-1.68 (3H, m), 1.42(9H, s), 0.98(3H, d, J=6.8Hz), 0.93(3H, d, J=6.8Hz), 0.85-0.91(6H, m)

中間体化合物(35)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.04-7.78(m, 19H), 5.92(d, J=7.3Hz, 1H), 5.14(d, J=12.2Hz, 1H), 5.08(d, J=12.2Hz, 1H), 4.82-4.87(m, 1H), 4.52(br s, 1H), 4.31-4.40(m, 2H), 4.18-4.22(m, 1H), 3.05-3.15(m, 2H), 2.85-2.89(m, 1H), 2.54-2.61(m, 1H), 1.43(s, 9H)

中間体化合物(37)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.75(d, J=7.8Hz, 2H), 7.58(d, J=7.3Hz, 2H), 7.05-7.40(m, 11H), 5.42(d, J=7.8Hz, 1H), 5.12(d, J=12.2Hz, 1H), 5.06(d, J=12.2Hz, 1H), 4.75-4.85(m, 2H), 4.32-4.43(m, 2H), 4.19-4.22(m, 1H), 4.00-4.04(m, 1H), 3.05-3.09(m, 2H), 2.86-2.95 (m, 1H), 2.49-2.52(m, 1H), 1.97-2.03(m, 1H), 1.40(s, 9H), 0.89(d, J=6.3Hz, 3H), 0.84(d, J=6.3Hz, 3H)

中間体化合物(39)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.76(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.59(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.28-7.42(m, 9H), 6.66-6.68(m, 1H), 5.77-5.79(m, 1H), 5.16(d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 5.12(d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 4.62-4.65(m, 1H), 4.37(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.21-4.24(m, 1H), 4.21(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.42-2.47(m, 1H), 2.30-2.35(m, 1H), 2.04-2.09(m, 1H), 1.93-1.98(m, 1H), 1.58-1.66(m, 3H), 1.46(s, 9H), 0.88-0.91(m, 6H)

中間体化合物(41)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.76(d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.58(t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.41(m, 9H), 7.05(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.45(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 5.12(d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 5.06(d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 4.58-4.65(m, 1H), 4.49-4.54(m, 1H), 4.32-4.46(m, 2H), 4.22(t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.03(t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 2.41-2.49(m, 1H), 2.24-2.32(m, 1H), 1.93-2.22(m, 4H), 1.65(m, 3H), 1.43(s, 9H), 0.88-0.95(m, 12H)

中間体化合物(43)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.76(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.58(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.29-7.43(m, 9H), 6.99(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.00(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.16(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 5.11(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.58-4.65(m, 2H), 4.41(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 4.22(t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 2.92(dd, $J=3.6, 17.2\text{Hz}$, 1H), 2.57(dd, $J=6.8, 17.2\text{Hz}$, 1H), 1.54-1.65(m, 3H), 1.45(s, 9H), 0.90(d, $J=5.2\text{Hz}$, 6H)

中間体化合物(45)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.75(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.57(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.29-7.41(m, 9H), 7.17(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.33(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.09(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 5.06(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.79-4.83(m, 1H), 4.59(dd, $J=7.6, 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.29-4.41(m, 2H), 4.20(t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.88(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.00(dd, $J=3.6, 17.2\text{Hz}$, 1H),

2.51(dd, J=6.8, 17.2Hz, 1H), 2.08-2.20(m, 1H), 1.62-1.66(m, 3H),
1.43(s, 9H), 0.97(d, J=6.8Hz, 3H), 0.89(d, J=5.6Hz, 3H), 0.86(d,
J=5.6Hz, 3H)

中間体化合物(47)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.75-7.77(m, 2H), 7.58-7.60(m, 2H),
7.31-7.41(m, 9H), 7.06(brs, 1H), 5.76(brs, 1H), 5.16(s, 2H),
4.65-4.71(m, 1H), 4.38(d, J=6.8Hz, 2H), 4.20-4.24(m, 2H), 3.81-
3.83(m, 1H), 3.35-3.39(m, 1H), 1.51-1.70(m, 3H), 1.20(s, 9H),
0.90-0.93(m, 6H)

中間体化合物(49)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.75-7.77(m, 2H), 7.59-7.61(m, 2H),
7.28-7.42(m, 9H), 7.12(d, J=8.3Hz, 1H), 6.75-6.77(m, 1H), 5.36-
5.38(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.64-4.69(m, 1H), 4.34-4.68(m, 3H),
4.22(t, J=6.8Hz, 1H), 4.04(t, J=6.3Hz, 1H), 3.83(dd, J=3.4, 8.3
Hz, 1H), 3.34(t, J=8.3Hz, 1H), 2.12-2.17(m, 1H), 1.58-1.70(m,
3H), 1.17(s, 9H), 0.90-0.99(m, 12H)

中間体化合物(53)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.93(d, J=5.0Hz, 1H), 7.75(d, J=7.2Hz,
2H), 7.26-7.63(m, 7H), 7.04(d, J=7.2Hz, 4H), 6.74-6.82(m, 4H),
6.43(d, J=7.2Hz, 1H), 6.02(d, J=7.2Hz, 1H), 5.33(d, J=5.0Hz, 1H),
5.03(d, J=12.0Hz, 1H), 4.96(d, J=12.0Hz, 1H), 4.75-4.79(m, 1H),
4.51-4.60(m, 1H), 4.44(dd, J=6.4, 10.4Hz, 1H), 4.31(t, J=6.8Hz,
1H), 4.24(t, J=6.8Hz, 1H), 4.03(t, J=6.8Hz, 1H), 3.76(s, 3H),
3.70(s, 3H), 2.91(dd, J=3.0, 15.5Hz, 1H), 2.10-2.13(m, 1H), 1.63
-1.67(m, 3H), 0.88-0.97(m, 12H)

中間体化合物(55)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 6.98-7.76(m, 20H), 5.16-5.21(m, 1H),

5.09(d, J=12.6Hz, 2H), 5.05(d, J=12.6Hz, 2H), 4.74-4.82(m, 1H), 4.54-4.59(m, 1H), 4.29-4.41(m, 3H), 4.18(t, J=6.8Hz, 1H), 3.11-3.20(m, 1H), 2.97-3.06(m, 1H), 2.82-2.91(m, 1H), 2.48-2.54(m, 1H), 1.59-1.64(m, 3H), 1.38(s, 9H), 0.88(d, J=6.3Hz, 3H), 0.89(d, J=6.3Hz, 3H)

中間体化合物(65)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.77(d, J=7.3Hz, 1H), 7.59(d, J=7.3Hz, 1H), 7.30-7.42(m, 9H), 7.18(d, J=6.8Hz, 1H), 7.09(d, J=7.8Hz, 1H), 5.32(d, J=7.8Hz, 1H), 5.10-5.18(m, 2H), 4.76-4.79(m, 1H), 4.54-4.57(m, 1H), 4.35-4.47(m, 2H), 4.21-4.25(m, 1H), 4.02-4.06(m, 1H), 2.88-2.92(m, 1H), 2.52(dd, J=7.3, 17.1Hz, 1H), 2.16-2.19(m, 1H), 1.51-1.65(m, 3H), 1.43(s, 9H), 0.87-1.00(m, 12H)

中間体化合物(71)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.76(d, J=7.8Hz, 2H), 7.59(d, J=7.3Hz, 2H), 7.38-7.42(m, 2H), 7.29-7.33(m, 2H), 6.70(d, J=7.8Hz, 1H), 5.75(d, J=7.3Hz, 1H), 4.19-4.48(m, 5H), 2.40-2.44(m, 2H), 2.07-2.11(m, 1H), 1.92-1.97(m, 1H), 1.44-1.65(m, 21H), 0.93(d, J=6.3Hz, 3H), 0.92(d, J=5.9Hz, 3H)

中間体化合物(73)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.76(d, J=7.8Hz, 2H), 7.58(d, J=7.8Hz, 2H), 7.40(t, J=7.3Hz, 2H), 7.31(t, J=7.3Hz, 2H), 6.26(d, J=8.3Hz, 1H), 5.43(br s, 1H), 4.20-4.51(m, 5H), 1.40-1.67(m, 15H), 0.92(d, J=5.9Hz, 3H), 0.91(d, J=6.3Hz, 3H)

中間体化合物(75)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.76(d, J=7.3Hz, 2H), 7.59(d, J=7.3Hz, 2H), 7.39-7.42(m, 2H), 7.30-7.34(m, 2H), 6.91(d, J=8.8Hz, 1H), 6.00(d, J=8.3Hz, 1H), 4.56(br s, 1H), 4.40-4.48(m, 3H), 4.23(t,

J=6.8Hz, 1H), 2.91-2.97(m, 1H), 2.58-2.64(m, 1H), 1.48-1.70(m, 3H), 1.46(s, 9H), 1.44(s, 9H), 0.93(d, J=6.3Hz, 3H), 0.92(d, J=6.3Hz, 3H)

中間体化合物(80)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 6.78-6.97(m, 1H), 6.64-6.68(m, 1H), 4.39-4.52(m, 2H), 3.92-4.05(m, 1H), 3.61-3.88(m, 1H), 2.19-2.52(m, 4H), 1.87-2.16(m, 2H), 1.460(s, 9H), 1.456(s, 9H), 1.19-1.72(m, 23H), 0.86-0.96(m, 6H)

中間体化合物(85)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.28-7.39(m, 5H), 7.01(d, J=8.4Hz, 1H), 5.60(d, J=3.6Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 4.69(dt, J=4.4, 8.4Hz, 1H), 4.22-4.30(m, 1H), 2.89(dd, J=4.4, 16.8Hz, 1H), 2.66(dd, J=4.4, 16.8Hz, 1H), 2.07-2.18(m, 1H), 1.90-1.98(m, 1H), 1.452(s, 9H), 1.442(s, 9H), 1.438(s, 9H)

中間体化合物(87)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.76(d, J=7.3Hz, 2H), 7.57(d, J=7.3Hz, 2H), 7.39(t, J=7.6Hz, 2H), 7.27-7.36(m, 7H), 6.52(d, J=7.8Hz, 1H), 5.19(d, J=7.8Hz, 1H), 5.14(d, J=12Hz, 1H), 5.09(d, J=12Hz, 1H), 4.60-4.68(m, 1H), 4.34-4.46(m, 2H), 4.21(t, J=7.1Hz, 1H), 4.17-4.29(m, 1H), 1.43-1.76(m, 6H), 0.93(d, J=5.4Hz, 6H), 0.89(d, J=5.9Hz, 6H)

中間体化合物(89)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 8.51(d, J=8.3Hz, 1H), 8.23(d, J=7.8Hz, 1H), 7.86(d, J=7.8Hz, 2H), 7.78(d, J=7.8Hz, 1H), 7.70(t, J=5.9Hz, 2H), 7.47(d, J=7.8Hz, 1H), 7.39(t, J=7.3Hz, 2H), 7.26-7.36(m, 7H), 7.14(dd, J=1.5, 8.8Hz, 4H), 6.83(dd, J=2.4, 8.8Hz, 4H), 6.02(d, J=8.3Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 4.35-4.46(m, 1H), 4.17-4.34(m,

4H), 4.00-4.08(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.70(s, 3H), 2.21-2.34(m, 2H), 1.90-2.01(m, 1H), 1.74-1.87(m, 1H), 1.47-1.64(m, 4H), 1.44(t, J=7.1Hz, 2H), 0.75-0.91(m, 12H)

中間体化合物(91)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.21(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15(d, J=8.8Hz, 2H), 6.96(d, J=8.3Hz, 1H), 6.87(d, J=4.9Hz, 2H), 6.85(d, J=4.4Hz, 2H), 6.80(d, J=7.3Hz, 1H), 6.67(d, J=8.3Hz, 1H), 6.21(d, J=8.3Hz, 1H), 4.33-4.45(m, 2H), 3.92(br s, 1H), 3.79(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.69(d, J=2.4Hz, 1H), 2.37-2.51(m, 2H), 2.34(dd, J=2.9, 15Hz, 1H), 2.21(dd, J=8.8, 15Hz, 1H), 2.09(q, J=6.5Hz, 2H), 1.44(s, 9H), 1.18-2.07(m, 23H), 0.90(t, J=6.4Hz, 3H), 0.87(d, J=6.8Hz, 6H)

中間体化合物(94)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.19(d, J=8.8Hz, 2H), 7.14(d, J=8.8Hz, 2H), 6.92(d, J=8.3Hz, 1H), 6.90(d, J=6.8Hz, 1H), 6.82-6.88(m, 4H), 6.81(d, J=8.3Hz, 1H), 6.20(d, J=8.3Hz, 1H), 4.34-4.42(m, 2H), 3.96(br s, 1H), 3.83-3.88(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.78(s, 3H), 2.36-2.51(m, 2H), 2.30(dd, J=2.4, 15Hz, 1H), 2.18(dd, J=9.8, 15Hz, 1H), 2.09(q, J=6.7Hz, 2H), 1.44(s, 9H), 1.18-1.61(m, 23H), 0.85-0.92(m, 9H)

参考例 9 中間体化合物(17)の製造

参考例 2 に従って得た中間体化合物(16) 9.93 g を DMF 130 mL に溶解し、ジエチルアミン (Diethylamine) 10 mL を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 90 : 10) で精製し、中間体化合物(17) 7.23 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.12-7.23 (m, 4H), 6.83-6.87 (m, 4H),

6.64-6.71 (m, 2H), 6.16-6.21 (m, 1H), 5.25-5.27 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 2H), 3.78, 3.79 (s, 6H), 3.22-3.28 (m, 1H), 2.37-2.44 (m, 4H), 1.92-2.20 (m, 2H), 1.12-1.65 (m, 26H), 1.43 (s, 9H), 0.83-0.93 (m, 15H)

同様に以下の化合物を製造した。

中間体化合物(26)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.31-7.38(m, 5H), 7.03(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.88(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 5.13(s, 2H), 3.73-3.76(m, 1H), 3.03(dd, $J=5.4, 13.6\text{Hz}$, 1H), 2.85(dd, $J=7.3, 13.6\text{Hz}$, 1H), 1.52(br s, 2H), 1.32(s, 9H)

中間体化合物(36)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.81(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.36(m, 10H), 5.15(d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 5.10(d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 3.60-3.63(m, 1H), 3.05-3.15(m, 2H), 2.75(dd, $J=3.9, 16.6\text{Hz}$, 1H), 2.37(dd, $J=8.3, 16.6\text{Hz}$, 1H), 1.76(br, 2H), 1.44(s, 9H)

中間体化合物(52)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.71(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.35(m, 5H), 7.09-7.13(m, 4H), 6.93(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.81-6.85(m, 4H), 6.09(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.15(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 5.07(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.57(dt, $J=5.0, 8.5\text{Hz}$, 1H), 3.78(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.71(dd, $J=3.9, 8.3\text{Hz}$, 1H), 2.71(dd, $J=3.9, 15.1\text{Hz}$, 1H), 2.43(dd, $J=8.3, 15.1\text{Hz}$, 1H), 1.67-1.77(m, 3H), 1.53-1.64(m, 2H), 0.89-0.96(m, 6H)

中間体化合物(72)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.54(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.50(m, 1H), 3.40-3.43(m, 1H), 2.34-2.38(m, 2H), 2.05-2.14(m, 1H), 1.77-1.86(m, 1H), 1.48-1.70(m, 5H), 1.46(s, 9H), 1.44(s, 9H), 0.96(d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 0.95(d, $J=5.9\text{Hz}$, 3H)

中間体化合物(74)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.57(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.51(m, 1H), 3.49-3.54(m, 1H), 1.49-1.70(m, 5H), 1.46(s, 9H), 1.33(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.95(d, $J=5.9\text{Hz}$, 3H), 0.94(d, $J=5.9\text{Hz}$, 3H)

中間体化合物(76)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.71(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.44-4.50(m, 1H), 3.67-3.69(m, 1H), 2.82(dd, $J=3.4, 17\text{Hz}$, 1H), 2.51(dd, $J=8.3, 17\text{Hz}$, 1H), 1.71(br s, 2H), 1.50-1.68(m, 3H), 1.46(s, 9H), 1.45(s, 9H), 0.95(d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 0.94(d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)

中間体化合物(79)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 5.21-5.25(m, 1H), 3.29-3.31(m, 1H), 2.32-2.57(m, 2H), 1.19-1.74(m, 34H), 0.86-0.97(m, 9H)

中間体化合物(82)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 6.70-6.85(m, 2H), 5.14-5.23(m, 1H), 4.38-4.48(m, 2H), 3.68-3.73(m, 1H), 2.32-2.76(m, 6H), 1.44-2.14(m, 34H), 1.20-1.34(m, 18H), 0.86-0.96(m, 9H)

中間体化合物(84)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.28-7.40(m, 5H), 5.23-5.31(m, 1H), 5.11(s, 2H), 3.51-3.69(m, 1H), 2.44-2.74(m, 4H), 1.44, 1.45(2s, 9H), 1.04-1.69(m, 22H), 0.88(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)

中間体化合物(93)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.37(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.21(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.14(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.86(d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 6.84(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 6.65(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.57(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.19(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.23-5.30(m, 1H), 4.32-4.41(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.27(d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 2.31-2.49(m, 4H), 2.08-2.17(m, 1H), 1.93-2.04(m, 1H), 1.44(s, 9H), 1.08-1.74(m, 26H), 0.85-0.95(m,

15H)

参考例10 中間体化合物(20)の製造

D-tert-ブチルアラニン(D-tert-Butylalanine) 3.12 gをベンゼン50 mLに溶解し、ベンジルアルコール10 mLおよびp-トルエンスルホン酸・一水和物4.82 gを加え、4時間30分加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、ヘキサン50 mLを加えた。析出した結晶を濾取し、酢酸エチルと5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、激しく攪拌した後、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、中間体化合物(20) 5.56 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.76(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.58(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.29-7.42(m, 9H), 6.90(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.97(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.13(s, 2H), 4.51-4.66(m, 2H), 4.38-4.41(m, 2H), 4.20-4.24(m, 1H), 2.85-2.90(m, 1H), 2.58-2.64(m, 1H), 1.76-1.81(m, 1H), 1.59-1.64(m, 1H), 1.45(s, 9H), 0.92(s, 9H)

参考例11 中間体化合物(77)の製造

酢酸tert-ブチル(tert-Butyl acetate) 20 mLに懸濁した3-ヒドロキシミリスチン酸(3-Hydroxymyristic acid) 1.00 gに、三フッ化ホウ素エチルエーテル錯体(Boron trifluoride diethyl etherate) 2.0 mLを室温に加えた。この反応混合物を室温で3時間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒の留去後、粗生成物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=9：1で溶出して、中間体化合物(77) 0.71 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 3.94-3.97(m, 1H), 3.06(d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H), 2.42(dd, $J=2.9, 16\text{Hz}$, 1H), 2.31(dd, $J=9.0, 16\text{Hz}$, 1H), 1.47(s, 9H), 1.19-1.30(m, 2H), 0.88(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)

参考例12 中間体化合物(68)の製造

L-バリンtert-ブチルエステル塩酸塩2.10gをDMF 20mLに懸濁し、トリエチルアミン3.1mLと1-ブロモドデカン5.7mLを加えた。この反応液を室温で3日間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒の留去後、粗生成物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=9：1で溶出して、中間体化合物(68) 2.03gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 2.82(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 2.55-2.60(m, 1H), 2.39-2.45(m, 1H), 1.81-1.89(m, 1H), 1.48(s, 9H), 1.20-1.63(m, 20H), 0.94(t, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 0.88(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)

参考例13 中間体化合物(97)の製造

シアン化ナトリウム(1.84g)の40%エタノール(15mL)溶液に、(R)-(+)-1,2-エポキシ-3-ウンデシルオキシプロパン(2.71g)と40%エタノール溶液を加えた。反応液を8時間加熱還流させた後、エタノールを留去した。残渣に冷却下1N塩酸水を加えてpH4とした後、クロロホルム抽出した。合わせたクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。得られた粗生成物をショートカラムで精製して中間体のカルボン酸を得た。

得られたカルボン酸とトリエチルアミン(0.89mL)および臭化ベンジル(0.76mL)のジメチルホルムアミド(15mL)溶液を室温で二日間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物に酢酸エチルと水を加えた。分液した酢酸エチル層を水で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル30g、ヘキサン：酢酸エチル=200：10~40)で精製して目的の中間体化合物(97)を0.86g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.28-7.41(m, 5H), 5.16(s, 2H), 4.18-4.26(m, 1H), 3.35-3.49(m, 4H), 2.87(br s, 1H), 2.58(d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 1.56(q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.20-1.35(m, 16H), 0.88(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)

同様に以下の化合物を製造した。

中間体化合物(100)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.29-7.42(m, 5H), 5.16(s, 2H), 3.97-4.07(m, 1H), 2.84(br s, 1H), 2.56(dd, $J=3.2, 16\text{Hz}$, 1H), 2.46(dd, $J=9.0, 17\text{Hz}$, 1H), 1.37-1.67(m, 4H), 1.06-1.36(m, 26H), 0.88(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)

実施例1 化合物(1)の製造

参考例3で得られた中間体化合物(3) 3.78 gをジクロロメタン50mLに溶解し、*t*-ブトキシカルボニル-D-ロイシン一水和物(tert-Butoxycarbonyl-D-leucine monohydrate) 2.10 g、HOBt 1.25 gを加えた後、WSCl 1.78 gを氷冷下加えた。この反応混合物を氷冷下で1時間、そして室温で一夜攪拌した。溶媒を留去後、残留物を酢酸エチルに溶解した。溶液を順次10%クエン酸水溶液、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、及び水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の留去後、残留物をシリカゲル(80 g)を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=200：10~25で溶出して、化合物(1) 5.58 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.30-7.39(m, 5H), 6.60-6.70(m, 1H), 5.25-5.30(m, 1H), 5.07-5.14(m, 2H), 4.75-4.95(m, 1H), 4.45-4.55(m, 1H), 4.10-4.20(m, 1H), 2.55-2.71(m, 2H), 1.80-1.95(m, 1H), 1.50-1.70(m, 3H), 1.35-1.50(m, 2H), 1.45(2s, 9H), 1.20-1.35(m, 19H), 1.00-1.20(m, 1H), 0.85-0.95(m, 15H)

同様に以下の化合物を製造した。

化合物(4)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.30-7.40(m, 10H), 6.75-6.90(m, 2H), 5.67(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.20-5.30(m, 1H), 5.04-5.16(m, 4H), 4.48-4.60(m, 3H), 3.13-3.20(m, 1H), 2.56-2.81(m, 3H), 1.75-1.95(m,

2H), 1.45-1.70(m, 2H), 1.35-1.45(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.10-1.35(m, 20H), 0.80-0.90(m, 15H)

化合物(8)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.30-7.40(m, 10H), 7.23(t, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.15(m, 1H), 6.84(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 5.21-5.28(m, 1H), 5.04-5.20(m, 4H), 4.85-5.00(m, 2H), 4.40-4.50(m, 2H), 3.89(t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 3.15-3.21(m, 1H), 2.67-2.81(m, 2H), 2.55-2.62(m, 1H), 2.10-2.20(m, 1H), 1.70-1.90(m, 2H), 1.50-1.70(m, 2H), 1.00-1.50(m, 22H), 1.43(s, 9H), 0.80-1.00(m, 15H), 0.96(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.91(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)

化合物(12)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.15-7.45(m, 12H), 6.85-6.95(m, 1H), 6.80-6.85(m, 1H), 6.00-6.10(m, 1H), 5.20-5.30(m, 1H), 5.05-5.15(m, 4H), 4.60-4.70(m, 1H), 4.35-4.45(m, 2H), 4.10-4.20(m, 1H), 3.91(br s, 1H), 3.10-3.20(m, 1H), 2.95-3.05(m, 1H), 2.65-2.75(m, 1H), 2.55-2.62(m, 1H), 2.05-2.15(m, 1H), 1.50-1.90(m, 5H), 1.00-1.50(m, 24H), 1.42, 1.43(2s, 9H), 0.80-1.00(m, 27H)

化合物(16)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.30-7.40(m, 5H), 7.04(br s, 1H), 5.72(br s, 1H), 5.20-5.30(m, 1H), 5.14, 5.15(2s, 2H), 4.45-4.55(m, 2H), 3.66(s, 3H), 3.04(dd, $J=4.4, 17\text{Hz}$, 1H), 2.73(dd, $J=5.9, 17\text{Hz}$, 1H), 2.50-2.66(m, 2H), 1.80-1.90(m, 1H), 1.50-1.70(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.10-1.50(m, 20H), 0.85-0.95(m, 9H)

化合物(22)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.30-7.40(m, 5H), 6.70-6.80(m, 2H), 5.67(br s, 1H), 5.20-5.30(m, 1H), 5.16(d, $J=12\text{Hz}$), 5.08(d, $J=12\text{Hz}$), 4.45-4.60(m, 3H), 3.65(2s, 3H), 3.10-3.20(m, 1H), 2.75-2.85

(m, 1H), 2.50-2.65(m, 2H), 1.70-1.95(m, 2H), 1.45-1.70(m, 4H),
1.45(s, 9H), 1.00-1.45(m, 20H), 0.85-1.00(m, 15H)

化合物(28)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.25-7.35(m, 5H), 7.13(d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H),
6.80-6.85(m, 4H), 6.08(s, 1H), 5.05-5.30(m, 3H), 4.20-4.35(m,
3H), 3.76(2s, 6H), 2.30-2.50(m, 4H), 2.05-2.15(m, 1H), 1.75-1.95
(m, 3H), 1.10-1.75(m, 24H), 1.45(s, 9H), 0.80-0.95(m, 15H)

化合物(30)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.25-7.40(m, 5H), 7.10-7.20(m, 4H),
6.80-6.90(m, 4H), 6.05-6.10(m, 1H), 5.15-5.30(m, 1H), 5.00-5.15
(m, 2H), 4.40-4.50(m, 2H), 4.20-4.40(m, 2H), 3.76(2s, 6H), 2.70-
2.80(m, 1H), 2.55-2.70(m, 1H), 2.30-2.55(m, 4H), 2.05-2.20(m,
1H), 1.80-2.00(m, 2H), 1.50-1.70(m, 5H), 1.10-1.50(m, 20H), 1.45
(2s, 9H), 1.42(2s, 9H), 0.80-0.95(m, 15H)

化合物(32)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.25-7.40(m, 5H), 7.15(d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H),
6.84-6.86(m, 4H), 6.09(d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 5.10-5.30(m, 2H), 5.00-
5.10(m, 1H), 4.60-4.70(m, 1H) 4.20-4.50(m, 3H), 3.85-3.90(m,
1H), 3.77(s, 6H), 2.80-2.95(m, 1H), 2.65-2.80(m, 1H), 2.30-2.65
(m, 4H), 1.80-2.20(m, 4H), 1.50-1.80(m, 5H), 1.10-1.50(m, 20H),
1.45(s, 9H), 1.43(s, 9H), 0.84-0.95(m, 21H)

化合物(34)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.25-7.38(m, 5H), 7.14(d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H),
6.85(d, $J=8.8\text{Hz}$, 4H), 6.08(s, 1H), 5.20-5.30(m, 1H), 5.10-5.20
(m, 2H), 4.20-4.40(m, 3H), 3.78(2s, 6H), 2.30-2.55(m, 4H), 2.10-
2.20(m, 1H), 1.80-2.00(m, 2H), 1.40-1.75(m, 5H), 1.45, 1.46(2s,
9H), 1.10-1.40(m, 20H), 0.80-0.95(m, 15H)

化合物(36)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.25-7.35(m, 5H), 7.13(d, $J=7.3\text{Hz}$, 4H), 6.85(d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H), 6.08(s, 1H), 5.05-5.30(m, 3H), 4.40-4.50(m, 2H), 4.20-4.35(m, 2H), 3.77(s, 6H), 2.70-2.80(m, 1H), 2.30-2.60(m, 5H), 2.05-2.15(m, 1H), 1.80-1.95(m, 2H), 1.50-1.70(m, 5H), 1.45(s, 9H), 1.41(s, 9H), 1.10-1.50(m, 20H), 0.80-0.95(m, 15H)

化合物(38)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.25-7.40(m, 5H), 7.14(d, $J=8.8\text{Hz}$, 4H), 6.85(d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H), 6.08(s, 1H), 5.05-5.30(m, 3H), 4.60-4.70(m, 1H), 4.40-4.50(m, 1H), 4.20-4.35(m, 2H), 3.85-3.95(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.76(s, 3H), 2.45-2.85(m, 3H), 2.30-2.45(m, 3H), 1.85-2.20(m, 4H), 1.50-1.70(m, 5H), 1.15-1.50(m, 38H), 0.80-1.00(m, 21H)

化合物(40)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.74-7.77(m, 2H), 7.51-7.60(m, 2H), 7.27-7.41(m, 4H), 7.00-7.22(m, 5H), 6.78-6.88(m, 4H), 6.18-6.26(m, 1H), 5.35-5.90(m, 1H), 5.20-5.30(m, 1H), 4.72-4.91(m, 1H), 4.25-4.60(m, 6H), 4.14-4.22(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.76(s, 3H), 1.84-2.84(m, 12H), 1.14-1.80(m, 46H), 0.86-0.92(m, 15H)

化合物(43)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.74-7.77(m, 2H), 7.51-7.60(m, 2H), 7.29-7.42(m, 6H), 7.12-7.24(m, 4H), 6.79-7.03(m, 4H), 6.18-6.26(m, 1H), 5.46-5.50(m, 1H), 4.53-5.20(m, 2H), 4.28-4.47(m, 5H), 4.01-4.24(m, 2H), 3.68-3.81(m, 7H), 2.27-2.85(m, 5H), 1.79-2.20(m, 6H), 1.08-1.63(m, 48H), 0.77-0.88(m, 21H)

化合物(45)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 6.34-7.76(m, 22H), 6.20-6.23(m, 1H), 5.15-5.20(m, 1H), 4.18-4.64(m, 8H), 3.77(s, 3H), 3.75(s, 3H), 2.67-2.78(m, 2H), 2.33-2.48(m, 4H), 1.80-2.07(m, 3H), 1.16-1.54(m, 45H), 0.77-0.92(m, 24H)

化合物(48)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 6.80-7.76(m, 22H), 6.18-6.20(m, 1H), 5.67-5.85(m, 1H), 5.11-5.16(m, 1H), 4.85-4.91(m, 1H), 4.19-4.52(m, 7H), 3.93-3.97(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.76(s, 3H), 2.70-2.84(m, 2H), 2.29-2.51(m, 4H), 1.79-2.10(m, 5H), 1.12-1.58(m, 44H), 0.80-0.95(m, 30H)

化合物(50)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.73-7.76(m, 2H), 7.47-7.61(m, 3H), 6.53-7.43(m, 26H), 6.06-6.36(m, 2H), 4.91-5.22(m, 1H), 4.10-4.56(m, 8H), 3.67-3.79(m, 12H), 1.07-2.46(m, 48H), 0.76-0.92(m, 21H)

化合物(53)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.73-7.76(m, 2H), 7.49-7.62(m, 3H), 6.51-7.43(m, 27H), 6.03-6.34(m, 2H), 5.07-5.22(m, 1H), 4.09-4.55(m, 9H), 3.65-3.80(m, 12H), 1.07-2.46(m, 49H), 0.77-0.94(m, 27H)

化合物(55)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 6.47-7.77(m, 22H), 6.20-6.24(m, 1H), 5.84(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 5.15-5.19(m, 1H), 4.17-4.61(m, 9H), 3.74-3.76(m, 6H), 2.33-3.01(m, 8H), 2.08-2.11(m, 2H), 1.03-1.77(m, 53H), 0.79-0.90(m, 15H)

化合物(58)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $d_6\text{-DMSO}$) 6.77-8.53(m, 23H), 6.00-6.03(m, 1H),

5.09-5.15(m, 1H), 4.10-4.35(m, 8H), 3.85-3.89(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.71(s, 3H), 2.21-2.96(m, 8H), 1.08-1.97(m, 54H), 0.78-0.90(m, 21H)

化合物(60)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.71-7.78(m, 2H), 7.11-7.63(m, 12H), 6.77-7.09(m, 6H), 6.01-6.26(m, 2H), 5.05-5.26(m, 1H), 4.74-4.87(m, 1H), 4.15-4.63(m, 7H), 3.48-3.81(m, 8H), 2.75-2.91(m, 1H), 2.22-2.67(m, 5H), 1.05-2.18(m, 50H), 0.76-0.95(m, 15H)

化合物(62)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 6.81-7.76(m, 22H), 6.17-6.21(m, 1H), 5.64-5.83(m, 1H), 5.10-5.16(m, 1H), 4.83-4.92(m, 1H), 4.18-4.51(m, 7H), 3.86-3.96(m, 1H), 2.04-2.78(m, 8H), 1.08-1.71(m, 48H), 0.81-0.99(m, 27H)

化合物(72)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.73-7.78(m, 2H), 7.55-7.59(m, 2H), 7.14-7.44(m, 8H), 6.79-7.06(m, 7H), 6.61(d, J=7Hz, 1H), 6.19-6.23(m, 1H), 5.63(d, J=7.8Hz, 1H), 5.16-5.20(m, 1H), 4.55-4.64(m, 2H), 4.16-4.46(m, 6H), 3.90-3.96(m, 1H), 3.00-3.06(m, 2H), 2.29-2.77(m, 6H), 2.03-2.11(m, 3H), 1.71-1.85(m, 1H), 1.24-1.69(m, 43H), 0.82-0.90(m, 21H)

化合物(74)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.33-7.78(m, 2H), 7.55-7.62(m, 2H), 7.26-7.42(m, 4H), 7.11-7.18(m, 4H), 6.78-6.84(m, 5H), 6.16-6.21(m, 1H), 5.70-5.94(m, 1H), 5.02-5.30(m, 1H), 4.24-4.78(m, 7H), 4.19-4.22(m, 1H), 3.99-4.03(m, 1H), 3.76, 3.77(s, 3H), 3.75, 3.77(s, 3H), 2.01-2.25(m, 6H), 1.40, 1.42(s, 18H), 1.12-1.99(m, 34H), 0.77-0.91(m, 27H)

化合物(76)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d_6 -DMSO) 7.66-8.52(m, 11H), 7.38-7.41(m, 2H), 7.28-7.32(m, 2H), 7.13(d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H), 6.84(d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H), 6.00(d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H), 5.04-5.11(m, 1H), 4.61-4.65(m, 1H), 4.09-4.36(m, 7H), 3.80-3.84(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.71(s, 3H), 1.10-2.46(m, 38H), 1.37(s, 9H), 1.36(s, 9H), 0.75-0.89(m, 27H)

化合物(78)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 6.82-7.77(m, 14H), 5.50-5.67(m, 1H), 5.13-5.20(m, 1H), 4.08-4.68(m, 9H), 3.76-3.77(m, 6H), 3.66-3.72(m, 1H), 3.40-3.45(m, 1H), 2.07-2.42(m, 6H), 1.09-1.84(m, 48H), 0.80-0.97(m, 27H)

化合物(80)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d_6 -DMSO) 6.82-8.67(m, 32H), 5.99-6.02(m, 2H), 5.04-5.10(m, 1H), 4.63-4.65(m, 1H), 4.11-4.31(m, 7H), 3.87-3.89(m, 1H), 3.67-3.71(m, 12H), 2.22-2.89(m, 8H), 1.20-1.96(m, 39H), 0.71-0.89(m, 27H)

化合物(82)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.72-7.74(m, 2H), 6.73-7.57(m, 24H), 6.16-6.21(m, 1H), 5.56-5.72(m, 1H), 5.09-5.17(m, 1H), 4.78-4.89(m, 1H), 4.08-4.52(m, 7H), 3.75(s, 6H), 3.60-3.80(m, 1H), 3.14-3.20(m, 1H), 2.92-3.01(m, 3H), 1.42(s, 9H), 1.39(s, 9H), 1.16-2.43(m, 35H), 0.81-0.90(m, 21H)

化合物(95)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.76(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.56-7.76(m, 2H), 7.29-7.56(m, 10H), 7.05-7.08(m, 1H), 6.63-6.67(m, 1H), 5.35-5.38(m, 1H), 5.24-5.30(m, 1H), 5.06-5.13(m, 2H), 4.68-4.73(m, 1H), 3.93-4.51(m, 6H), 2.54-2.70(m, 4H), 2.15-2.19(m, 1H), 1.03-1.94

(m, 35H), 0.86-1.00(m, 21H)

化合物(98)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d_6 -DMSO) 8.50(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.20(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.63-8.07(m, 8H), 7.38-7.42(m, 2H), 7.28-7.33(m, 3H), 7.13(d, $J=8.8\text{Hz}$, 4H), 6.83-6.85(m, 4H), 6.01(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.06-5.11(m, 1H), 4.57-4.61(m, 1H), 4.09-4.42(m, 7H), 3.86-3.90(m, 1H), 3.71(s, 6H), 2.21-2.70(m, 8H), 1.22-1.98(m, 48H), 0.77-0.90(m, 27H)

化合物(100)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.26-7.77(m, 13H), 6.71-6.92(m, 2H), 5.97(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.23-5.29(m, 1H), 5.02-5.15(m, 2H), 4.39-4.57(m, 5H), 4.20-4.24(m, 1H), 2.53-2.98(m, 4H), 1.16-1.84(m, 35H), 0.84-0.99(m, 15H)

化合物(102)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.75(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.56(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.24-7.42(m, 10H), 6.93-7.07(m, 1H), 6.77-6.86(m, 1H), 5.19-5.331(m, 1H), 5.02-5.14(m, 2H), 4.41-4.78(m, 5H), 4.16-4.31(m, 1H), 3.63-3.81(m, 1H), 2.88-3.07(m, 2H), 2.25-2.77(m, 4H), 1.40, 1.43(2s, 9H), 1.06-1.96(m, 47H), 0.67-0.97(m, 24H)

化合物(108)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 6.71-7.76(m, 21H), 6.19-6.29(m, 2H), 5.16-5.18(m, 1H), 4.19-4.68(m, 8H), 3.73-3.78(m, 6H), 1.08-2.79(m, 55H), 0.79-0.91(m, 21H)

化合物(110)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 6.74-7.41(m, 20H), 6.19-6.22(m, 1H), 5.59-5.78(m, 1H), 4.85-5.17(m, 4H), 4.30-4.53(m, 3H), 3.94-4.00(m, 1H), 3.76-3.78(m, 6H), 2.73-2.75(m, 2H), 2.29-2.45(m, 4H),

2.04-2.09(m, 3H), 1.08-1.75(m, 47H), 0.81-0.97(m, 27H)

化合物(112)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.27-7.76(m, 13H), 6.99(br, 1H), 6.91
(br, 2H), 6.83(br, 1H), 5.57(br, 1H), 5.19-5.24(m, 1H), 5.02-
5.10(m, 2H), 3.95-4.85(m, 7H), 2.46-2.86(m, 4H), 1.08-2.11(m,
36H), 0.85-0.95(m, 21H)

化合物(115)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.78-7.71(m, 2H), 5.84-7.66(m, 12H),
3.85-5.59(m, 9H), 2.30-3.18(m, 6H), 1.08-2.18(m, 60H), 0.73-1.02
(m, 21H)

化合物(117)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.75-7.78(m, 2H), 7.60-7.65(m, 2H),
7.00-7.41(m, 10H), 5.07-5.17(m, 1H), 4.87-4.94(m, 1H), 3.99-4.52
(m, 8H), 2.77-2.82(m, 2H), 2.34-2.53(m, 4H), 2.07-2.12(m, 2H),
1.39-1.96(m, 37H), 1.08-1.30(m, 20H), 0.86-1.01(m, 27H)

化合物(119)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.75-7.77(m, 2H), 7.60-7.63(m, 2H),
6.79-7.52(m, 9H), 5.67-5.81(m, 1H), 5.05-5.20(m, 1H), 4.87-4.99
(m, 1H), 3.86-4.53(m, 8H), 2.75-2.82(m, 2H), 2.36-2.52(m, 2H),
2.10-2.15(m, 1H), 1.05-1.94(m, 47H), 0.86-0.99(m, 30H)

化合物(121)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.00-7.78(m, 14H), 3.66-5.11(m, 10H),
2.13-2.84(m, 6H), 1.22-1.70(m, 57H), 0.86-1.00(m, 27H)

化合物(123)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.28-7.77(m, 9H), 6.67-6.95(m, 2H),
5.95-5.97(m, 1H), 5.17-5.25(m, 1H), 4.21-4.57(m, 6H), 2.40-2.97
(m, 4H), 1.22-1.93(m, 44H), 0.83-0.93(m, 15H)

化合物(125)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 6.84-7.76(m, 9H), 4.46-5.42(m, 7H), 2.08-2.59(m, 4H), 1.13-1.93(m, 45H), 0.86-1.02(m, 21H)

化合物(127)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 6.83-7.82(m, 12H), 5.15-5.22(m, 1H), 3.96-4.90(m, 7H), 2.31-2.93(m, 4H), 1.19-2.15(m, 45H), 0.86-1.01(m, 21H)

化合物(133)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.72-7.80(m, 2H), 7.51-7.66(m, 3H), 7.05-7.44(m, 7H), 6.90-7.03(m, 1H), 5.66-5.80(m, 1H), 5.02-5.18(m, 1H), 4.71-4.92(m, 2H), 4.29-4.63(m, 5H), 4.18-4.26(m, 1H), 3.99-4.07(m, 1H), 2.64-2.88(m, 4H), 2.27-2.49(m, 4H), 1.33-2.22(m, 65H), 0.81-1.02(m, 21H)

化合物(135)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.73-7.88(m, 3H), 7.56-7.64(m, 2H), 7.27-7.48(m, 5H), 6.72-7.18(m, 2H), 6.29-6.42(m, 1H), 5.06-5.20(m, 1H), 4.58-4.90(m, 2H), 4.19-4.56(m, 5H), 2.66-3.05(m, 4H), 2.31-2.60(m, 4H), 2.04-2.17(m, 1H), 1.88-1.99(m, 1H), 1.17-1.74(m, 59H), 0.83-0.97(m, 9H)

化合物(137)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 8.38-8.45(m, 1H), 7.46-7.78(m, 1H), 7.00-7.16(m, 1H), 6.86-6.70(m, 1H), 5.07-5.18(m, 1H), 4.71-4.86(m, 2H), 4.35-4.52(m, 2H), 3.64-3.71(m, 1H), 2.61-2.95(m, 6H), 2.34-2.57(m, 4H), 2.06-2.18(m, 1H), 1.88-1.99(m, 1H), 1.19-1.73(m, 68H), 0.86-0.95(m, 9H)

化合物(139)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.74-7.80(m, 2H), 7.27-7.67(m, 9H),

6.96-7.08(m, 2H), 5.72-5.92(m, 1H), 5.04-5.19(m, 1H), 4.71-4.94
(m, 3H), 4.29-4.54(m, 4H), 4.18-4.23(m, 1H), 4.01-4.11(m, 1H),
2.64-2.88(m, 6H), 2.29-2.55(m, 4H), 1.17-2.24(m, 71H), 0.82-1.04
(m, 15H)

化合物(141)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.27-7.78(m, 11H), 6.90-7.08(m, 2H),
6.09-6.18(m, 1H), 5.06-5.19(m, 1H), 4.70-4.90(m, 3H), 4.32-4.61
(m, 5H), 4.21-4.25(m, 1H), 2.68-2.91(m, 8H), 2.28-2.56(m, 4H),
2.03-2.16(m, 1H), 1.86-1.98(m, 1H), 1.17-1.76(m, 77H), 0.84-0.95
(m, 9H)

化合物(143)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.75(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.57-7.65(m, 2H),
7.27-7.43(m, 10H), 5.96-6.09(m, 1H), 5.24-5.28(m, 1H), 5.10,
5.12(2s, 2H), 4.65-4.74(m, 1H), 4.53-4.64(m, 1H), 4.33-4.44(m,
2H), 4.22-4.26(m, 1H), 2.51-2.92(m, 6H), 1.45(s, 9H), 1.38, 1.40
(2s, 9H), 1.17-1.69(m, 20H), 0.87(t, $J=7.2\text{H}$, 3H)

化合物(145)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.75(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.68, 7.80(2d, $J=$
8.8Hz, 1H), 7.53-7.65(m, 2H), 7.27-7.45(m, 10H), 6.05, 6.33(2d,
 $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.19-5.30(m, 1H), 5.03-5.08(m, 2H), 4.55-4.88(m,
3H), 4.33-4.42(m, 2H), 4.17-4.28(m, 1H), 2.50-3.06(m, 8H), 1.12-
1.69(m, 47H), 0.88(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)

化合物(147)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.51-7.77(m, 6H), 7.27-7.42(m, 10H),
5.92-5.98(m, 1H), 5.19-5.28(m, 1H), 5.09, 5.10(2s, 2H), 4.69-
4.88(m, 3H), 4.50-4.60(m, 1H), 4.32-4.43(m, 2H), 4.18-4.25(m,
1H), 2.49-2.97(m, 10H), 1.14-1.72(m, 56H), 0.87(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)

化合物(150)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.32-7.78(m, 7H), 7.39(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.30(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.06-7.19(m, 2H), 6.11(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.08-5.20(m, 1H), 4.33-4.93(m, 8H), 4.23(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.61-2.96(m, 10H), 2.30-2.54(m, 4H), 2.06-2.17(m, 1H), 1.86-1.98(m, 1H), 1.16-1.81(m, 20H), 0.87(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)

化合物(152)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.75(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.69-7.61(m, 22H), 6.78-6.82(m, 4H), 6.14, 6.19(2d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.62-5.94(m, 1H), 4.77-5.19(m, 4H), 4.17-4.61(m, 8H), 3.96-4.06(m, 1H), 3.72, 3.74 (2s, 6H), 2.64-2.81(m, 2H), 2.24-2.44(m, 4H), 1.92-2.18(m, 3H), 1.68(s, 9H), 1.19-1.89(m, 32H), 0.81-0.93(m, 33H)

化合物(155)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.75(dd, $J=3.4, 7.8\text{Hz}$, 2H), 7.60(dd, $J=7.8, 10\text{Hz}$, 2H), 7.38(dt, $J=2.4, 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.15(t, $J=9.0\text{Hz}$, 4H), 7.21-7.42(m, 5H), 7.03-7.10(m, 1H), 6.97(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.81(d, $J=8.8\text{Hz}$, 4H), 6.78-6.84(m, 1H), 6.19(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.77(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.13(br s, 1H), 4.81-4.89(m, 1H), 4.29-4.49(m, 6H), 4.20(t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.91-3.99(m, 1H), 3.76(s, 6H), 2.77(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.24-2.42(m, 4H), 1.99-2.15(m, 3H), 1.80-1.90(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.41(s, 9H), 1.11-1.78(m, 28H), 0.73-1.00(m, 27H)

化合物(157)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.75(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.55-7.62(m, 2H), 7.45(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.39(t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.30(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.18(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.14(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.10-7.35(m, 3H), 6.99(d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 6.82(dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$, 4H), 6.80-6.90(m, 1H), 6.19(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.61(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 5.12-5.21(m,

1H), 4.87-4.95(m, 1H), 4.27-4.54(m, 6H), 4.16-4.24(m, 1H), 3.93-4.05(m, 1H), 3.77(2s, 6H), 2.75(d, J=5.9Hz, 2H), 2.26-2.51(m, 4H), 1.99-2.17(m, 3H), 1.68-1.84(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.40(s, 9H), 1.05-1.67(m, 28H), 0.76-0.98(m, 27H)

化合物(160)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.52-7.82(m, 6H), 7.27-7.44(m, 5H), 6.95-7.24(m, 6H), 6.73-6.89(m, 5H), 6.12-6.26(m, 1H), 5.41-5.77(m, 1H), 5.10-5.35(m, 1H), 4.91-5.09(m, 1H), 3.90-4.64(m, 8H), 3.28-3.81(m, 8H), 1.09-2.92(m, 57H), 0.72-0.99(m, 21H)

化合物(162)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.74(d, J=7.3Hz, 2H), 7.61(t, J=8.1Hz, 2H), 7.38(t, J=6.8Hz, 2H), 7.22-7.36(m, 7H), 7.14(d, J=6.8Hz, 1H), 7.00(d, J=5.9Hz, 1H), 6.83(d, J=7.3Hz, 1H), 5.55(d, J=5.4Hz, 1H), 5.33-5.44(m, 1H), 5.01-5.15(m, 2H), 4.75-4.89(m, 1H), 4.35-4.55(m, 4H), 4.22(t, J=6.6Hz, 1H), 3.93(br s, 1H), 3.50(dd, J=5.6, 11Hz, 1H), 3.44(dd, J=4.4, 11Hz, 1H), 3.25-3.41(m, 2H), 2.86(dd, J=5.9, 17Hz, 1H), 2.70-2.80(m, 1H), 2.66(d, J=6.3Hz, 2H), 2.06-2.19(m, 1H), 1.71-1.96(m, 2H), 1.42(s, 9H), 1.13-1.70(m, 22H), 0.78-1.04(m, 21H)

化合物(165)

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 7.74(d, J=7.3Hz, 2H), 7.61(t, J=6.8Hz, 2H), 7.23-7.40(m, 9H), 7.17(d, J=7.3Hz, 1H), 7.00(br s, 1H), 6.81(d, J=8.8Hz, 1H), 5.58(d, J=4.9Hz, 1H), 5.30-5.57(m, 1H), 4.99-5.16(m, 2H), 4.75-4.91(m, 1H), 4.33-4.63(m, 4H), 4.21(t, J=6.6Hz, 1H), 3.93(br s, 1H), 2.86(dd, J=5.6, 18Hz, 1H), 2.74(dd, J=6.6, 17Hz, 1H), 2.58-2.68(m, 1H), 2.48(dd, J=6.8, 15Hz, 1H), 2.10(br s, 1H), 1.91 (br s, 1H), 1.42(s, 9H), 1.10-1.85(m, 35H),

0.80-1.04(m, 21H)

実施例2 化合物(2)の製造

実施例1で得られた化合物(1) 5.48gにトリフルオロ酢酸(Trifluoroacetic acid) 9mLを加えた。この反応混合物を室温で15分間攪拌した。溶媒の除去後、残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して化合物(2) 4.64gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.90, 8.04(2d, $J=8.8\text{Hz}$, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.38(m, 5H), 5.24-5.29(m, 1H), 5.12(s, 1H), 5.10(s, 1H), 4.42-4.50(m, 1H), 3.70-3.82(m, 1H), 3.20-3.85(m, 2H), 2.56-2.73(m, 2H), 1.82-1.95(m, 1H), 1.45-1.75(m, 5H), 1.35-1.45(m, 1H), 1.10-1.35(m, 19H), 0.82-0.97(m, 15H)

同様に以下の化合物を製造した。

化合物(6)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) 7.25-7.35(m, 10H), 7.17(t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 5.20-5.30(m, 1H), 5.05-5.17(m, 4H), 4.40-4.50(m, 2H), 3.69-3.72(m, 1H), 2.79-2.96(m, 2H), 2.56-2.73(m, 2H), 1.80-2.00(m, 2H), 1.70-1.80(m, 1H), 1.50-1.70(m, 4H), 1.00-1.45(m, 19H), 0.80-0.95(m, 15H)

化合物(10)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 8.35-8.45(m, 1H), 7.25-7.40(m, 10H), 7.10-7.20(m, 1H), 6.75-7.85(m, 1H), 5.20-5.30(m, 1H), 5.05-5.15(m, 4H), 4.75-4.85(m, 1H), 4.40-4.50(m, 2H), 3.40(br s, 1H), 2.95-3.00(m, 1H), 2.82-2.89(m, 1H), 2.65-2.72(m, 1H), 2.55-2.61(m, 1H), 2.15-2.25(m, 1H), 1.45-2.15(m, 9H), 1.00-1.45(m, 19H), 0.80-1.00(m, 21H)

化合物(14)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.15-7.30(m, 10H), 5.10-5.25(m, 1H), 5.00-5.10(m, 4H), 4.55-4.65(m, 1H), 4.15-4.35(m, 2H), 3.80-3.90(m, 1H), 3.35-3.45(m, 1H), 2.95-3.05(m, 1H), 2.75-2.85(m, 1H), 2.50-2.70(m, 2H), 1.90-2.05(m, 1H), 1.45-1.90(m, 8H), 1.10-1.45(m, 21H), 0.70-0.90(m, 27H)

化合物(18)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.85-7.90(m, 1H), 7.30-7.40(m, 5H), 5.20-5.30(m, 1H), 5.15(s, 1H), 5.14(s, 1H), 4.50-4.55(m, 1H), 3.70-3.80(m, 1H), 3.66(2s, 3H), 2.94(dd, $J=3.9, 17\text{Hz}$, 1H), 2.74(ddd, $J=2.3, 7.8, 17\text{Hz}$, 1H), 2.50-2.67(m, 2H), 1.80-1.95(m, 1H), 1.50-1.75(m, 4H), 1.10-1.50(m, 20H), 0.85-0.95(m, 9H)

実施例3 化合物(3)の製造

実施例2で得られた化合物(2) 0.50gをメタノール70mLに溶解し、5%パラジウム-カーボン50mgを加え懸濁し、得られた懸濁液を水素雰囲気下(1気圧)に室温で3時間攪拌した。触媒を濾過して除き、濾液から溶媒を留去して、化合物(3) 0.41gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 5.10-5.30(m, 1H), 4.15, 4.43(2d, $J=8.3\text{Hz}$, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.85-3.95(m, 1H), 2.50-2.60(m, 2H), 1.80-2.00(m, 1H), 1.40-1.75(m, 5H), 1.10-1.40(m, 20H), 0.85-1.10(m, 15H)

同様に以下の化合物を製造した。

化合物(5)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 5.10-5.20(m, 1H), 4.38-4.45(m, 2H), 4.29-4.34(m, 1H), 2.75-2.78(m, 2H), 2.57-2.61(m, 2H), 1.93(br s, 1H), 1.55-1.70(m, 5H), 1.45(s, 9H), 1.10-1.40(m, 20H), 0.85-1.00(m, 15H)

化合物(7)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 5.20-5.30(m, 1H), 4.55(br s, 1H), 4.32-4.38(m, 1H), 4.20(br s, 1H), 2.85-2.95(m, 2H), 2.50-2.65(m, 2H), 1.91(br s, 1H), 1.40-1.70(m, 5H), 1.10-1.40(m, 20H), 0.85-1.00(m, 15H)

化合物(9)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 5.10-5.20(m, 1H), 4.50-4.60(m, 1H), 4.15-4.30(m, 2H), 3.75(d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 2.70-2.80(m, 2H), 2.40-2.55(m, 2H), 1.90-2.05(m, 1H), 1.75-1.90(m, 1H), 1.45-1.70(m, 5H), 1.38(s, 9H), 1.00-1.40(m, 20H), 0.70-0.90(m, 21H)

化合物(11)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 5.20-5.30(m, 1H), 4.55-4.75(m, 1H), 4.30-4.50(m, 2H), 3.60-3.65(m, 1H), 2.60-2.80(m, 2H), 2.50-2.60(m, 2H), 2.15-2.30(m, 1H), 1.85-2.00(m, 1H), 1.10-1.75(m, 25H), 0.80-1.10(m, 21H)

化合物(13)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 5.20-5.30(m, 1H), 4.54(br s, 1H), 4.25-4.40(m, 2H), 4.05-4.20(m, 2H), 2.70-3.00(m, 2H), 2.50-2.70(m, 2H), 2.05-2.15(m, 1H), 1.90-2.00(m, 1H), 1.45(s, 9H), 1.10-1.75(m, 28H), 0.80-1.00(m, 27H)

化合物(15)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 5.25-5.35(m, 1H), 4.55-4.65(m, 1H), 4.45-4.55(m, 1H), 4.10-4.25(m, 2H), 3.98(t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 2.79(d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 2.45-2.55(m, 2H), 2.15-2.25(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 1.55-1.85(m, 7H), 1.40-1.55(m, 1H), 1.10-1.40(m, 20H), 0.80-1.10(m, 27H)

化合物(17)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.10-7.20(m, 1H), 5.71(br s, 1H), 5.20-

5.30(m, 1H), 4.45-4.60(m, 2H), 3.67(2s, 3H), 2.90-3.00(m, 1H), 2.65-2.75(m, 1H), 2.50-2.65(m, 2H), 2.70(br s, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 1.50-1.70(m, 2H), 1.46(s, 9H), 1.10-1.50(m, 20H), 0.85-0.95(m, 9H)

化合物(19)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 8.30-8.50(m, 1H), 5.20-5.30(m, 1H), 4.35-4.45(m, 2H), 3.65, 3.64(2s, 3H), 2.70-2.80(m, 1H), 2.50-2.70(m, 3H), 2.60(br s, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 1.50-1.70(m, 2H), 1.15-1.45(m, 22H), 0.80-0.95(m, 9H)

化合物(23)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 6.70-7.10(m, 2H), 5.75-5.85(m, 1H), 5.20-5.30(m, 1H), 4.40-4.60(m, 3H), 3.71, 3.68(2s, 3H), 3.15-3.30(m, 1H), 2.55-2.75(m, 3H), 2.20-3.00(br m, 1H), 1.70-1.90(m, 2H), 1.50-1.70(m, 4H), 1.46(s, 9H), 1.00-1.50(m, 20H), 0.80-0.95(m, 15H)

化合物(25)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 8.65(br s, 1H), 7.60(br s, 1H), 5.20-5.30(m, 1H), 4.25-4.45(m, 3H), 3.66, 3.65(2s, 3H), 2.20-2.90(m, 7H), 1.80-1.95(m, 1H), 1.50-1.70(m, 5H), 1.10-1.40(m, 20H), 0.75-1.00(m, 15H)

化合物(27)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 7.50-7.60(m, 1H), 7.30-7.45(m, 1H), 6.98, 7.19(2d, $J=8.8\text{Hz}$, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.20-5.30(m, 1H), 4.95-5.05(m, 1H), 4.80-4.90(m, 1H), 4.35-4.50(m, 2H), 3.85-3.95(m, 1H), 3.72, 3.68(2s, 3H), 3.25-3.40(m, 1H), 2.50-2.70(m, 3H), 2.20-2.30(m, 1H), 1.60(br s, 1H), 1.50-1.90(m, 6H), 1.43(s, 9H), 1.00-1.50(m, 23H), 0.80-1.00(m, 18H)

化合物(29)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.10-7.20(m, 4H), 6.80-6.90(m, 4H), 6.07(s, 1H), 5.20-5.35(m, 1H), 4.11-4.28(m, 2H), 3.80-3.90(m, 1H), 3.77(s, 6H), 2.30-2.55(m, 4H), 1.80-2.20(m, 3H), 1.55-1.75(m, 5H), 1.05-1.55(m, 20H), 1.46(s, 9H), 0.80-1.00(m, 15H)

化合物(31)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.10-7.18(m, 4H), 6.80-6.90(m, 4H), 6.09(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 5.15-5.30(m, 1H), 4.25-4.50(m, 3H), 3.77(s, 6H), 3.60-3.65(m, 1H), 2.30-2.70(m, 6H), 2.10-2.20(m, 1H), 1.80-2.20(m, 2H), 1.50-1.70(m, 5H), 1.15-1.50(m, 20H), 1.46(s, 9H), 1.45(s, 9H), 0.85-0.95(m, 15H)

化合物(35)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DCD_1_3) 7.13(d, $J=7.8\text{Hz}$, 4H), 6.86(d, $J=8.8\text{Hz}$, 4H), 6.07(s, 1H), 5.20-5.30(m, 1H), 4.20-4.40(m, 2H), 3.85-3.90(m, 1H), 3.77(s, 6H), 2.30-2.55(m, 4H), 1.80-2.20(m, 3H), 1.55-1.80(m, 4H), 1.10-1.55(m, 21H), 1.46(s, 9H), 0.80-1.00(m, 15H)

化合物(37)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.13(d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H), 6.86(d, $J=8.8\text{Hz}$, 4H), 6.07(s, 1H), 5.15-5.30(m, 1H), 4.50-4.55(m, 1H), 4.15-4.35(m, 3H), 3.77(s, 6H), 2.95-3.00(m, 1H), 2.70-2.77(m, 1H), 2.30-2.60(m, 4H), 2.00-2.15(m, 1H), 1.80-2.00(m, 2H), 1.50-1.75(m, 5H), 1.49(s, 9H), 1.46(s, 9H), 1.10-1.40(m, 20H), 0.85-1.05(m, 15H)

化合物(96)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DCD_1_3) 9.55(d, $J=10\text{Hz}$, 0.5H), 8.57(d, $J=9\text{Hz}$, 0.5H), 6.80-7.86(m, 12H), 5.48-5.51(m, 1H), 5.21-5.23(m, 1H), 4.75-4.80(m, 1H), 3.82-4.52(m, 5H), 2.19-2.74(m, 4H), 1.89-1.93

(m, 1H), 0.84-1.59(m, 53H), 0.53-0.62(m, 3H)

化合物(103)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.75-7.88(m, 2H), 7.56-7.69(m, 2H), 7.26-7.43(m, 4H), 5.19-5.30(m, 1H), 3.85-4.96(m, 7H), 2.46-2.93(m, 6H), 1.42(s, 9H), 1.00-2.21(m, 47H), 0.48-0.98(m, 24H)

化合物(107)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 7.29-7.97(m, 11H), 5.08-5.12(m, 1H), 4.16-4.38(m, 6H), 2.42-2.66(m, 4H), 1.09-1.78(m, 26H), 0.75-0.90(m, 15H)

化合物(113)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 12.25(br, 1H), 7.28-8.27(m, 12H), 5.04-5.09(m, 1H), 4.56-4.58(m, 1H), 4.14-4.31(m, 5H), 3.81-3.84(m, 1H), 2.38-2.70(m, 4H), 1.87-2.01(m, 1H), 1.74-1.78(m, 1H), 1.09-1.53(m, 34H), 0.78-0.87(m, 21H)

化合物(148)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 8.34(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.96-8.12(m, 2H), 7.88(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.66-7.75(m, 3H), 7.41(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.28-7.34(m, 2H), 4.99-5.10(m, 1H), 4.45-4.63(m, 3H), 4.18-4.40(m, 4H), 2.36-2.75(m, 10H), 1.38(s, 18H), 1.36(s, 18H), 1.14-1.57(m, 20H), 0.81-0.88(m, 3H)

実施例 4 化合物(33)の製造

トリフルオロ酢酸(Trifluoroacetic acid) 1 mlに溶解した化合物(32) 100mgを室温で3時間攪拌した。溶媒を除去した後、残留物に酢酸エチルと5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで洗浄し、濃塩酸でpH4に調整した。これをクロロホルムで抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残留物に、エーテルとヘキサンを加え、析出した沈殿物を濾

取し、乾燥し、化合物(33) 70mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.25-7.40(m, 5H), 5.00-5.30(m, 3H), 4.25-4.55(m, 4H), 3.85-3.90(m, 1H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.45-2.70(m, 2H), 2.25-2.35(m, 2H), 2.05-2.25(m, 2H), 1.85-2.00(m, 2H), 1.55-1.80(m, 5H), 1.15-1.50(m, 20H), 0.85-1.10(m, 21H)

同様に以下の化合物を製造した。

化合物(39)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.25-7.40(m, 5H), 5.05-5.30(m, 3H), 4.65-4.80(m, 1H), 4.30-4.50(m, 3H), 3.85-3.95(m, 1H), 2.40-2.90(m, 4H), 2.25-2.35(m, 2H), 1.90-2.20(m, 4H), 1.40-1.70(m, 6H), 1.15-1.40(m, 19H), 1.04(t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H), 0.80-1.00(m, 18H)

化合物(41)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.28-7.80(m, 8H), 5.19-5.24(m, 1H), 4.18-4.54(m, 7H), 3.78-3.83(m, 1H), 2.31-2.91(m, 7H), 1.15-2.10(m, 34H), 0.86-0.97(m, 15H)

化合物(44)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.10-7.99(m, 10H), 5.15-5.29(m, 1H), 4.18-5.02(m, 8H), 3.75-3.97(m, 2H), 2.26-3.01(m, 6H), 1.24-2.15(m, 36H), 0.83-0.98(m, 21H)

化合物(46)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $d_6\text{-DMSO}$) 6.68-8.28(m, 13H), 5.06-5.13(m, 1H), 4.04-4.38(m, 8H), 2.10-2.49(m, 8H), 1.21-1.98(m, 28H), 0.78-0.86(m, 24H)

化合物(49)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $d_6\text{-DMSO}$) 6.71-8.55(m, 14H), 5.07-5.18(m, 1H), 3.89-4.62(m, 9H), 1.34-2.51(m, 17H), 1.22(br s, 20H), 1.07(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.78-0.86(m, 27H)

化合物(51)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.29-8.41(m, 10H), 5.10-5.27(m, 1H), 4.11-4.50(m, 8H), 2.26-2.58(m, 6H), 1.13-2.14(m, 33H), 0.76-1.00(m, 21H)

化合物(54)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.88-7.92(m, 2H), 7.66-7.70(m, 2H), 7.37-7.41(m, 2H), 7.29-7.33(m, 2H), 5.13-5.30(m, 1H), 4.30-4.51(m, 7H), 4.20-4.27(m, 1H), 3.86-3.94(m, 1H), 2.43-2.61(m, 2H), 2.19-2.24(m, 4H), 1.14-2.18(m, 34H), 0.81-1.02(m, 27H)

化合物(56)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 6.62-7.87(m, 15H), 5.04-5.09(m, 1H), 4.04-4.46(m, 8H), 3.67-3.72(m, 2H), 2.67-2.92(m, 2H), 1.22-2.50(m, 32H), 0.79-0.85(m, 15H)

化合物(59)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 6.61-8.54(m, 18H), 5.05-5.13(m, 1H), 4.40-4.54(m, 2H), 4.07-4.29(m, 7H), 3.64-3.90(m, 2H), 2.65-2.92(m, 2H), 2.24-2.59(m, 4H), 2.05-2.10(m, 2H), 1.11-1.99(m, 27H), 0.79-0.88(m, 21H)

化合物(61)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 12.35(br s, 2H), 8.01(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.85(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.68(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 7.65-8.02(m, 2H), 7.40(t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.31(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.30-7.42(m, 1H), 7.17(s, 1H), 6.64(s, 1H), 5.03-5.14(m, 1H), 4.49-4.61(m, 1H), 4.11-4.42(m, 7H), 3.53-3.77(m, 2H), 3.12-3.48(m, 3H), 2.64-2.80(m, 1H), 2.31-2.57(m, 3H), 1.41-2.17(m, 11H), 1.02-1.40(m, 20H), 0.65-0.93(m, 15H)

化合物(63)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.77-7.79 (m, 2H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.28-7.40 (m, 4H), 5.11-5.20 (m, 1H), 4.65-4.71 (m, 1H), 4.36-4.48 (m, 5H), 4.22-4.31 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 1H), 2.94-3.00 (m, 2H), 2.79-2.87 (m, 2H), 2.44-2.58 (m, 2H), 2.28-2.34 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 2H), 1.15-1.99 (m, 28H), 0.84-1.00 (m, 27H)

化合物(67)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 5.16-5.31(m, 1H), 4.57-4.64(m, 1H), 4.19-4.50(m, 4H), 3.95-4.03(m, 1H), 2.77-2.98(m, 2H), 2.46-2.63 (m, 2H), 2.27-2.37(m, 2H), 2.03, 2.04(2s, 3H), 1.15-2.15(m, 32H), 0.83-1.01(m, 27H)

化合物(69)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 12.38(br s, 1H), 6.67-8.78(m, 13H), 5.09-5.12(m, 1H), 3.38-4.79(m, 8H), 1.42-2.71(m, 18H), 1.13-1.32 (m, 20H), 0.77-0.97(m, 27H)

化合物(71)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 12.31(br s, 1H), 6.65-8.32(m, 13H), 5.07-5.09(m, 1H), 4.53-4.56(m, 1H), 4.18-4.31(m, 4H), 3.68-3.73 (m, 1H), 1.43-2.72(m, 18H), 1.23(br s, 20H), 0.76-0.93(m, 27H)

化合物(73)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.76-7.80(m, 2H), 7.61-7.63(m, 2H), 7.35-7.40(m, 2H), 7.27-7.31(m, 2H), 7.11-7.24(m, 5H), 5.18-5.22 (m, 1H), 4.30-4.45(m, 6H), 4.20-4.24(m, 1H), 3.85-3.91(m, 1H), 3.70-3.76(m, 1H), 3.10-3.22(m, 1H), 2.90-2.99(m, 1H), 2.76-2.83 (m, 1H), 2.61-2.69(m, 1H), 2.46-2.57(m, 2H), 2.27-2.35(m, 2H), 1.82-2.17(m, 4H), 1.61-1.80(m, 5H), 1.15-1.40(m, 20H), 0.88-0.96 (m, 21H)

化合物(75)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.90-8.20 (m, 3H), 7.79 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.68 (dd, $J=7.6, 12.4\text{Hz}$, 2H), 7.39 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.30 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 5.10-5.30 (m, 1H), 4.24-4.42 (m, 8H), 3.87-3.95 (m, 1H), 2.30-2.52 (m, 6H), 1.14-2.10 (m, 34H), 0.86-0.99 (m, 27H)

化合物(77)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.64-7.79(m, 4H), 7.30-7.39(m, 4H), 5.12-5.18(m, 1H), 4.20-4.42(m, 8H), 3.77-3.81(m, 1H), 2.83-2.87 (m, 1H), 2.65-2.70(m, 1H), 2.41-2.55(m, 2H), 2.29-2.32(m, 2H), 1.45-2.10(m, 12H), 1.21-1.40(m, 20H), 0.85-1.02(m, 27H)

化合物(79)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 7.23-8.27(m, 15H), 6.63(br s, 1H), 5.07-5.11(m, 1H), 3.94-4.36(m, 9H), 3.54-3.63(m, 2H), 2.33-2.50 (m, 2H), 1.22-2.08(m, 34H), 1.10(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.78-0.86(m, 24H)

化合物(81)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 7.24-8.49(m, 16H), 6.84(brs, 1H), 6.64(brs, 1H), 5.07-5.14(m, 1H), 3.68-4.58(m, 1H), 1.92-2.59(m, 8H), 1.02-1.70(m, 30H), 0.79-0.86(m, 27H)

化合物(83)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 7.16-7.84(m, 21H), 5.14-5.25(m, 1H), 4.10-4.90(m, 9H), 1.18-3.34(m, 39H), 0.81-0.95(m, 21H)

化合物(85)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 6.67-8.59(m, 15H), 5.01-5.24(m, 1H), 3.99-4.55(m, 9H), 1.04-2.84(m, 41H), 0.68-0.90(m, 27H)

化合物(90)

FAB-MS 1200(MK $^+$)

化合物(94)

FAB-MS 1200(MK⁺)

化合物(97)

¹H-NMR (δ ppm, d6-DMSO) 7.99-8.26(m, 1H), 7.85-7.87(m, 3H), 7.71-7.74(m, 2H), 7.29-7.42(m, 6H), 5.19-5.31(m, 1H), 4.04-4.74(m, 6H), 3.89-3.93(m, 1H), 1.14-2.54(m, 31H), 0.77-0.94(m, 21H)

化合物(99)

¹H-NMR (δ ppm, CD₃OD) 7.77-7.81(m, 2H), 7.65-7.69(m, 2H), 7.37-7.41(m, 2H), 7.29-7.33(m, 2H), 5.15-5.27(m, 1H), 4.64-4.73(m, 1H), 4.20-4.50(m, 7H), 3.85-3.93(m, 1H), 2.71-2.95(m, 2H), 2.29-2.62(m, 4H), 1.86-2.16(m, 4H), 1.17-1.80(m, 28H), 0.80-1.00(m, 27H)

化合物(104)

¹H-NMR (δ ppm, CD₃OD) 7.75-7.84(m, 4H), 7.25-7.43(m, 4H), 5.21-5.39(m, 1H), 4.18-4.90(m, 6H), 3.60-4.05(m, 1H), 2.39-2.92(m, 6H), 0.99-2.22(m, 47H), 0.48-0.97(m, 24H)

化合物(106)

FAB-MS 1354(MK⁺)

化合物(111)

¹H-NMR (δ ppm, d6-DMSO) 12.33(br s, 1H), 6.64-8.28(m, 13H), 4.95-5.15(m, 3H), 3.69-4.55(m, 6H), 1.00-2.70(m, 38H), 0.77-0.89(m, 27H)

化合物(114)

¹H-NMR (δ ppm, d6-DMSO) 12.25(br s, 2H), 7.29-8.28(m, 12H), 5.07-5.10(m, 1H), 4.52-4.55(m, 1H), 4.14-4.30(m, 5H), 3.83-3.89(m, 1H), 2.45-2.69(m, 4H), 1.04-2.00(m, 27H), 0.81-0.87(m, 21H)

化合物(116)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d6-DMSO) 8.18-8.35(m, 2H), 7.38-7.93(m, 9H), 7.28-7.32(m, 2H), 5.05-5.12(m, 1H), 4.08-4.54(m, 7H), 3.79-3.84(m, 1H), 2.32-2.76(m, 6H), 1.01-1.99(m, 33H), 0.75-0.85(m, 21H)
化合物(118)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d6-DMSO) 12.20(br s, 3H), 7.99-8.27(m, 3H), 7.68-7.87(m, 6H), 7.29-7.42(m, 5H), 5.07-5.12(m, 1H), 4.52-4.57(m, 1H), 4.11-4.36(m, 7H), 3.82-3.89(m, 1H), 2.21-2.69(m, 8H), 1.03-2.00(m, 30H), 0.77-0.89(m, 27H)
化合物(120)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d6-DMSO) 12.31(br s, 2H), 7.29-8.27(m, 14H), 5.07-5.12(m, 1H), 4.52-4.56(m, 1H), 4.10-4.37(m, 7H), 3.83-3.88(m, 1H), 2.33-2.73(m, 4H), 1.04-2.00(m, 30H), 0.76-0.90(m, 30H)
化合物(122)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d6-DMSO) 12.27(br s, 2H), 8.13-8.28(m, 2H), 7.70-7.92(m, 7H), 7.29-7.42(m, 6H), 5.07-5.09(m, 1H), 4.55-4.62(m, 2H), 4.12-4.31(m, 6H), 3.83-3.88(m, 1H), 2.32-2.70(m, 6H), 1.04-1.99(m, 30H), 0.79-0.88(m, 27H)
化合物(126)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d6-DMSO) 7.28-8.36(m, 9H), 4.99-5.09(m, 3H), 4.40-4.57(m, 2H), 3.87-4.08(m, 2H), 2.34-2.57(m, 4H), 1.99-2.04(m, 1H), 1.76-1.82(m, 1H), 1.22-1.52(m, 25H), 0.81-0.88(m, 21H)
化合物(131)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d6-DMSO) 8.63(br s, 1H), 7.92-7.98(m, 4H), 7.37-7.51(m, 5H), 5.01-5.13(m, 1H), 4.08-4.57(m, 4H), 2.18-2.64(m, 4H), 1.05-1.79(m, 27H), 0.78-0.93(m, 21H)
化合物(132)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d6-DMSO) 7.17-8.40(m, 9H), 4.12-5.26(m, 5H),

3.42-3.74(m, 2H), 2.15-2.77(m, 4H), 1.18-1.83(m, 27H), 0.78-0.86
(m, 21H)

化合物(134)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d6-DMSO) 8.08-8.36(m, 4H), 7.69-7.90(m, 5H),
7.30-7.48(m, 5H), 5.01-5.08(m, 1H), 4.45-4.61(m, 2H), 4.12-4.37
(m, 6H), 3.81-3.91(m, 1H), 2.52-2.81(m, 4H), 2.33-2.46(m, 2H),
2.20-2.29(m, 2H), 1.07-2.05(m, 29H), 0.77-0.92(m, 21H)

化合物(140)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d6-DMSO) 8.34-8.45(m, 1H), 8.03-8.18(m, 4H),
7.85-7.89(m, 2H), 7.67-7.79(m, 2H), 7.28-7.46(m, 5H), 5.00-5.09
(m, 1H), 4.46-4.62(m, 3H), 4.15-4.35(m, 5H), 3.82-3.91(m, 1H),
2.19-2.80(m, 10H), 1.09-2.06(m, 26H), 0.78-0.91(m, 15H)

化合物(142)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d6-DMSO) 8.32-8.40(m, 1H), 8.00-8.17(m, 4H),
7.85-7.89(m, 2H), 7.65-7.75(m, 3H), 7.39-7.43(m, 2H), 7.31-7.35
(m, 2H), 4.99-5.08(m, 1H), 4.45-4.63(m, 3H), 4.15-4.41(m, 6H),
2.18-2.81(m, 12H), 1.09-1.94(m, 25H), 0.79-0.90(m, 9H)

化合物(149)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d6-DMSO) 8.32-8.38(m, 1H), 8.00-8.09(m, 2H),
7.87(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.63-7.75(m, 3H), 7.41(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H),
7.33(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.98-5.09(m, 1H), 4.44-4.61(m, 3H), 4.15-
4.40(m, 4H), 2.41-2.78(m, 10H), 1.12-1.56(m, 20H), 0.81-0.88(m,
3H)

化合物(151)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d6-DMSO) 7.98-8.37(m, 5H), 7.87(d, $J=7.6\text{Hz}$,
2H), 7.64-7.75(m, 3H), 7.41(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.33(t, $J=7.6\text{Hz}$,
2H), 5.00-5.10(m, 1H), 4.16-4.63(m, 9H), 2.18-2.82(m, 14H), 1.84

-1.96(m, 1H), 1.65-1.79(m, 1H), 1.09-1.56(m, 20H), 0.83-0.86(m, 3H)

化合物(154)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d6-DMSO) 8.10-8.50(m, 3H), 6.60-7.70(m, 4H), 7.83-7.90(m, 2H), 7.70-7.77(m, 2H), 7.26-7.43(m, 4H), 5.00-5.17(m, 1H), 3.86-4.60(m, 10H), 2.31-2.56(m, 2H), 0.94-2.16(m, 39H), 0.75-0.93(m, 33H)

化合物(156)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d6-DMSO) 12.5(br s, 2H), 8.52(s, 1H), 7.98-8.14(m, 3H), 7.86(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.73(t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.60(br s, 1H), 7.40(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.31(dt, $J=3.9, 7.1\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.36(m, 1H), 7.24(br s, 1H), 6.84(br s, 1H), 5.10-5.17(m, 1H), 4.53-4.59(m, 1H), 4.05-4.39(m, 7H), 3.89(t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.24(br s, 2H), 2.35-2.51(m, 4H), 2.09(t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.97-2.14(m, 1H), 1.86-1.96(m, 1H), 1.76-1.85(m, 1H), 1.09-1.76(m, 27H), 0.67-0.93(m, 27H)

化合物(158)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d6-DMSO) 8.48(s, 1H), 8.39(br s, 1H), 8.30(br s, 1H), 7.86(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.73(t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.68(br s, 1H), 7.53(br s, 1H), 7.40(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.28-7.35(m, 2H), 7.25-7.48(m, 2H), 6.79(br s, 1H), 5.08(br s, 1H), 4.60(br s, 1H), 4.43(br s, 1H), 3.90-4.30(m, 7H), 3.22(br s, 2H), 2.30-2.55(m, 4H), 1.70-2.15(m, 5H), 1.10-1.70(m, 27H), 0.70-0.95(m, 27H)

化合物(161)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d6-DMSO) 8.00-8.40(m, 3H), 7.85-7.88(m, 2H), 7.54-7.76(m, 2H), 7.11-7.43(m, 5H), 6.66-6.88(m, 1H), 5.02-5.17(m, 1H), 3.85-4.98(m, 9H), 3.23-3.76(m, 2H), 1.06-2.85(m, 39H),

0.64-0.93(m, 21H)

化合物(164)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d_6 -DMSO) 12.36(s, 2H), 8.29(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.00(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.87(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.81(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.75(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.71(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.41(t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.38-7.43(m, 1H), 7.32(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 5.15-5.25(m, 1H), 4.50-4.60(m, 1H), 4.17-4.43(m, 5H), 3.86(t, $J=7.11\text{Hz}$, 1H), 3.46(dd, $J=5.9, 15\text{Hz}$, 1H), 3.41(dd, $J=3.9, 11\text{Hz}$, 1H), 3.24-3.41(m, 4H), 2.69(dd, $J=5.4, 17\text{Hz}$, 1H), 2.42-2.63(m, 1H), 1.91-2.05(m, 1H), 1.78(br s, 1H), 1.32-1.65(m, 5H), 1.11-1.31(m, 18H), 0.70-0.95(m, 21H)

化合物(167)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d_6 -DMSO) 12.34(s, 2H), 8.29(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.91(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.87(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.83(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.75(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.72(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.41(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.38-7.43(m, 1H), 7.31(dt, $J=2.9, 7.3\text{Hz}$, 2H), 5.03-5.14(m, 1H), 4.54(q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.41(m, 5H), 3.86(t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.32(s, 2H), 2.68(dd, $J=5.1, 17\text{Hz}$, 1H), 2.42-2.64(m, 1H), 1.92-2.05(m, 1H), 1.79(br s, 1H), 1.10-1.66(m, 35H), 0.76-0.93(m, 21H)

実施例5 化合物(42)の製造

化合物(40) 1.41 gをDMF 10mLに溶解し、ジエチルアミン(Diethylamine) 1.0mLを加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=97：3で溶出して、化合物(42) 1.17 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DCD_1_3) 6.83-7.23(m, 9H), 6.16-6.25(m, 1H), 5.17-5.36(m, 1H), 4.27-4.60(m, 4H), 3.84-4.00(m, 1H), 3.78-3.80

(m, 6H), 3.55-3.59(m, 2H), 1.14-1.84(m, 58H), 0.84-0.92(m, 15H)

同様に以下の化合物を製造した。

化合物(47)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DCD_3) 6.71-7.89(m, 13H), 6.19-6.24(m, 1H), 5.18-5.20(m, 1H), 4.31-4.55(m, 4H), 3.79(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.59-3.62(m, 1H), 2.32-2.83(m, 8H), 1.13-2.14(m, 48H), 0.84-0.93(m, 24H)

化合物(52)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DCD_3) 7.33-8.07(m, 5H), 6.97-7.24(m, 9H), 6.60-6.89(m, 9H), 6.02-6.23(m, 2H), 4.81-5.25(m, 1H), 4.20-4.53(m, 4H), 3.74-3.78(m, 12H), 3.41-3.61(m, 1H), 1.08-2.45(m, 48H), 0.77-0.93(m, 21H)

化合物(57)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DCD_3) 6.68-7.87(m, 13H), 6.20(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.16-5.24(m, 1H), 4.29-4.66(m, 6H), 3.78(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.44-3.54(m, 1H), 2.03-2.70(m, 8H), 1.24-1.79(m, 55H), 0.81-0.91(m, 15H)

化合物(64)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CD_3OD) 5.21-5.28(m, 1H), 4.70-4.79(m, 1H), 4.21-4.50(m, 4H), 3.60-3.70(m, 1H), 2.50-2.73(m, 4H), 2.27-2.33(m, 2H), 1.26-2.21(m, 32H), 0.87-0.96(m, 27H)

化合物(65)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DCD_3) 6.76-7.76(m, 14H), 6.21-6.29(m, 1H), 5.14-5.20(m, 1H), 4.85-4.88(m, 1H), 4.23-4.57(m, 4H), 3.76-3.79(m, 6H), 3.23-3.33(m, 1H), 1.96-2.73(m, 8H), 1.10-1.85(m, 50H), 0.81-0.97(m, 27H)

化合物(86)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, d6-DMSO) 6.60-8.73(m, 7H), 5.03-5.24(m, 1H), 3.96-4.71(m, 6H), 1.11-2.68(m, 41H), 0.68-0.91(m, 27H)

化合物(101)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DCD1_3) 6.87(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.23-5.28(m, 1H), 5.11(s, 2H), 4.45-4.53(m, 2H), 3.63-3.65(m, 1H), 2.55-2.85(m, 4H), 1.05-1.91(m, 37H), 0.84-0.99(m, 15H)

化合物(109)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DCD1_3) 6.68-7.86(m, 12H), 6.16-6.24(m, 1H), 5.17-5.21(m, 1H), 4.32-4.58(m, 4H), 3.79(s, 3H), 3.73(s, 3H), 3.63-3.66(m, 1H), 2.78-2.83(m, 1H), 2.32-2.64(m, 5H), 2.01-2.14(m, 2H), 1.11-2.00(m, 50H), 0.84-0.93(m, 21H)

化合物(124)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DCD1_3) 6.86-7.76(m, 3H), 5.17-5.23(m, 1H), 4.46-4.53(m, 2H), 3.63-3.66(m, 1H), 2.41-2.86(m, 4H), 1.25-2.00(m, 46H), 0.86-0.95(m, 15H)

化合物(128)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DCD1_3) 8.33-8.37(m, 1H), 7.01-7.05(m, 1H), 6.67-6.73(m, 1H), 5.15-5.23(m, 1H), 4.76-4.80(m, 1H), 4.44-4.52(m, 2H), 3.37(d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 2.40-2.84(m, 4H), 2.21-2.28(m, 1H), 1.10-1.98(m, 46H), 0.83-1.01(m, 21H)

化合物(136)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DCD1_3) 8.22-8.30(m, 1H), 6.97-7.08(m, 1H), 6.75-6.83(m, 1H), 5.08-5.21(m, 1H), 4.74-4.82(m, 1H), 4.32-4.50(m, 2H), 3.67-3.76(m, 1H), 2.31-3.08(m, 8H), 2.05-2.17(m, 1H), 1.87-1.98(m, 1H), 1.19-1.78(m, 59H), 0.86-0.96(m, 9H)

化合物(138)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DCD_1_3) 8.38-8.45(m, 1H), 7.46-7.78(m, 1H), 7.00-7.16(m, 1H), 6.83-6.87(m, 1H), 5.07-5.18(m, 1H), 4.71-4.86(m, 2H), 4.35-4.52(m, 2H), 3.64-3.71(m, 1H), 2.61-2.95(m, 6H), 2.34-2.57(m, 4H), 2.06-2.18(m, 1H), 1.88-1.99(m, 1H), 1.19-1.73(m, 68H), 0.86-0.95(m, 9H)

化合物(146)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DCD_1_3) 8.41-8.46(m, 1H), 7.28-7.46(m, 6H), 5.20-5.28(m, 1H), 5.11, 5.12(2s, 2H), 4.69-4.84(m, 2H), 3.64-3.69(m, 1H), 2.52-2.97(m, 8H), 1.18-1.72(m, 49H), 0.88(t, $J=6.8$ Hz, 3H)

化合物(159)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DCD_1_3) 7.05-7.66(m, 7H), 6.54-6.90(m, 5H), 6.16-6.26(m, 1H), 5.07-5.26(m, 1H), 4.26-4.61(m, 4H), 3.83-3.95(m, 1H), 3.48-3.81(m, 8H), 1.08-2.71(m, 56H), 0.78-0.95(m, 15H)

実施例6 化合物(66)の製造

実施例5に従って得た化合物(65) 1.07 gを塩化メチレン4 mLに溶解し、ピリジン0.08 gおよび無水酢酸0.12 gを加え、室温で16時間攪拌した。溶媒を留去した後、クロロホルム-イソプロピルエーテルより結晶化し、化合物(66) 0.91 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DCD_1_3) 7.74-7.86(m, 1H), 7.57-7.70(m, 1H), 7.26-7.44(m, 3H), 7.12-7.24(m, 5H), 6.91-7.00(m, 1H), 6.82-6.85(m, 4H), 6.14-6.18(m, 1H), 5.12-5.22(m, 1H), 4.59-4.75(m, 1H), 4.24-4.49(m, 4H), 4.02-4.10(m, 1H), 3.783(s, 3H), 3.779(s, 3H), 2.69-2.93(m, 2H), 1.97, 1.98(2s, 3H), 1.21-2.52(m, 54H), 0.80-0.96(m, 27H)

実施例7 化合物(68)の製造

実施例5に従って得た化合物(65) 0.71 gをメタノール5 mLに溶解し、

ナトリウムシアノボロヒドリド(Sodium cyanoborohydride) 0.07 g およびベンズアルデヒド (Benzaldehyde) 0.11 g を加え、室温で3時間30分攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲル (50 g) を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=50：0～1で溶出して、化合物(68) 0.39 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DCD_3) 6.46-8.28(m, 19H), 6.24-6.28(m, 1H), 4.26-5.20(m, 7H), 3.52-3.87(m, 8H), 2.05-2.84(m, 8H), 1.07-1.83(m, 48H), 0.69-0.96(m, 27H)

同様に以下の化合物を製造した。

化合物(130)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DCD_3) 8.18-8.29(m, 1H), 7.23-7.43(m, 5H), 7.01-7.04(m, 1H), 6.73-6.82(m, 1H), 5.13-5.19(m, 1H), 4.75-4.80(m, 1H), 4.44-4.53(m, 2H), 3.87(d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 3.60(d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 3.01-3.06(m, 1H), 2.85-2.92(m, 1H), 2.63-2.71(m, 1H), 2.37-2.53(m, 2H), 1.08-2.14(m, 45H), 0.81-0.98(m, 21H)

実施例8 化合物(70)の製造

実施例5に従って得た化合物(65) 0.55 g をピリジン 5 mL に溶解し、氷浴中で攪拌しながら塩化ベンゾイル (Benzoyl chloride) 0.08 mL を加え、氷冷下で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して、化合物(70) 0.94 g を得た。

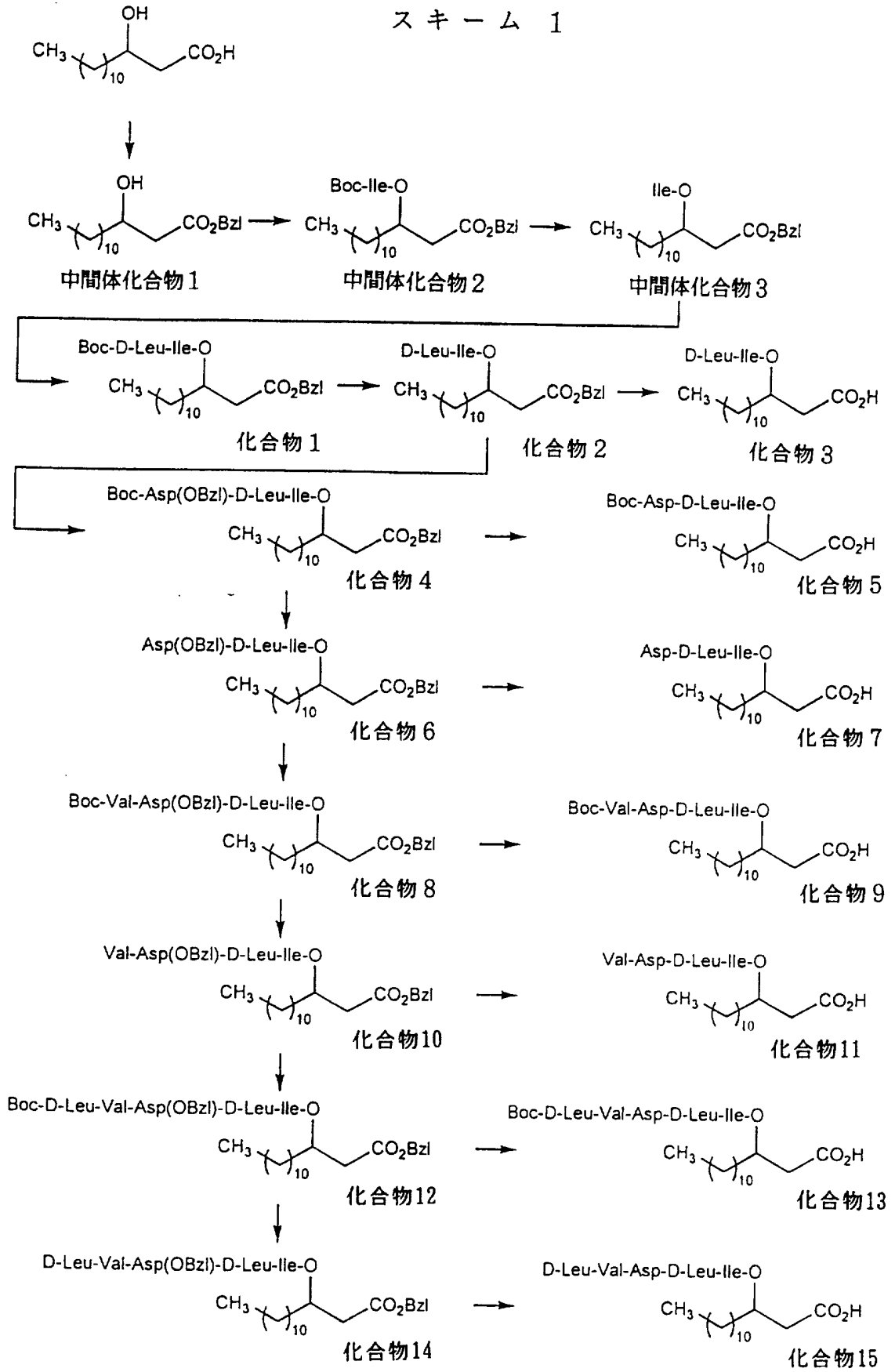
$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DCD_3) 6.80-8.17(m, 20H), 6.21(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.77-5.13(m, 2H), 4.27-4.48(m, 5H), 3.76-3.77(m, 6H), 2.71-2.87(m, 2H), 2.01-2.44(m, 7H), 1.12-1.81(m, 47H), 0.81-1.01(m, 27H)

同様に以下の化合物を製造した。

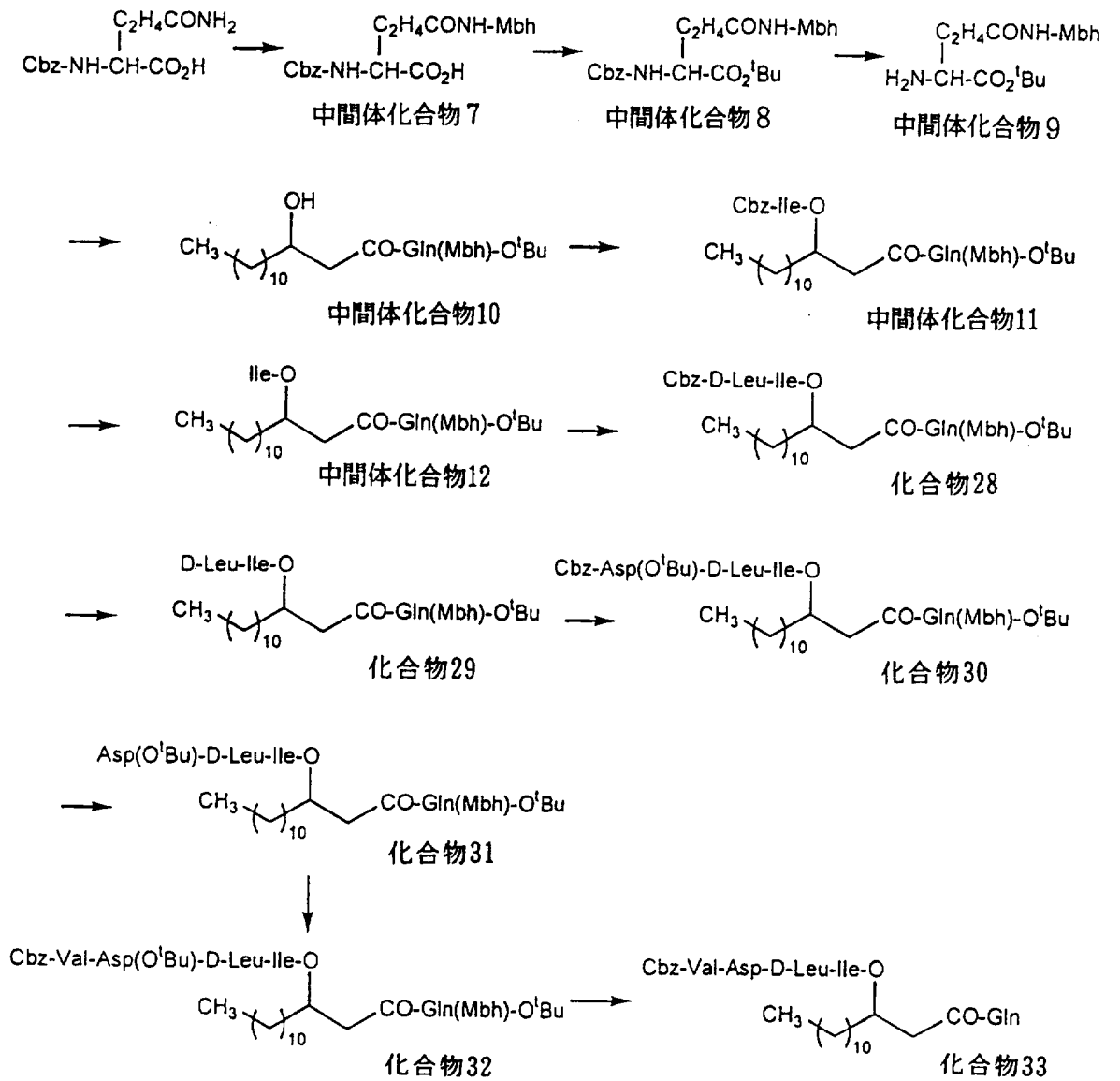
化合物(129)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DCD_3) 6.85-8.64(m, 9H), 5.13-5.17(m, 1H),
4.45-4.75(m, 4H), 2.19-2.94(m, 4H), 1.01-1.92(m, 45H), 0.78-0.98
(m, 21H)

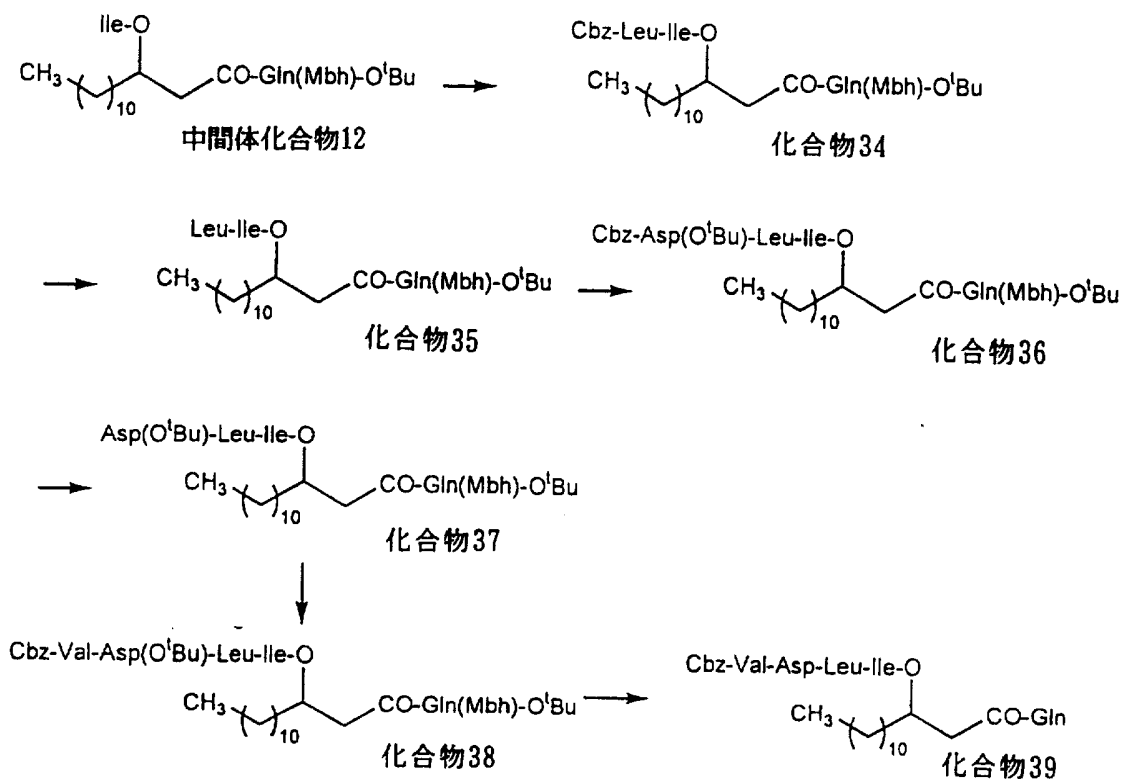
スキーム 1



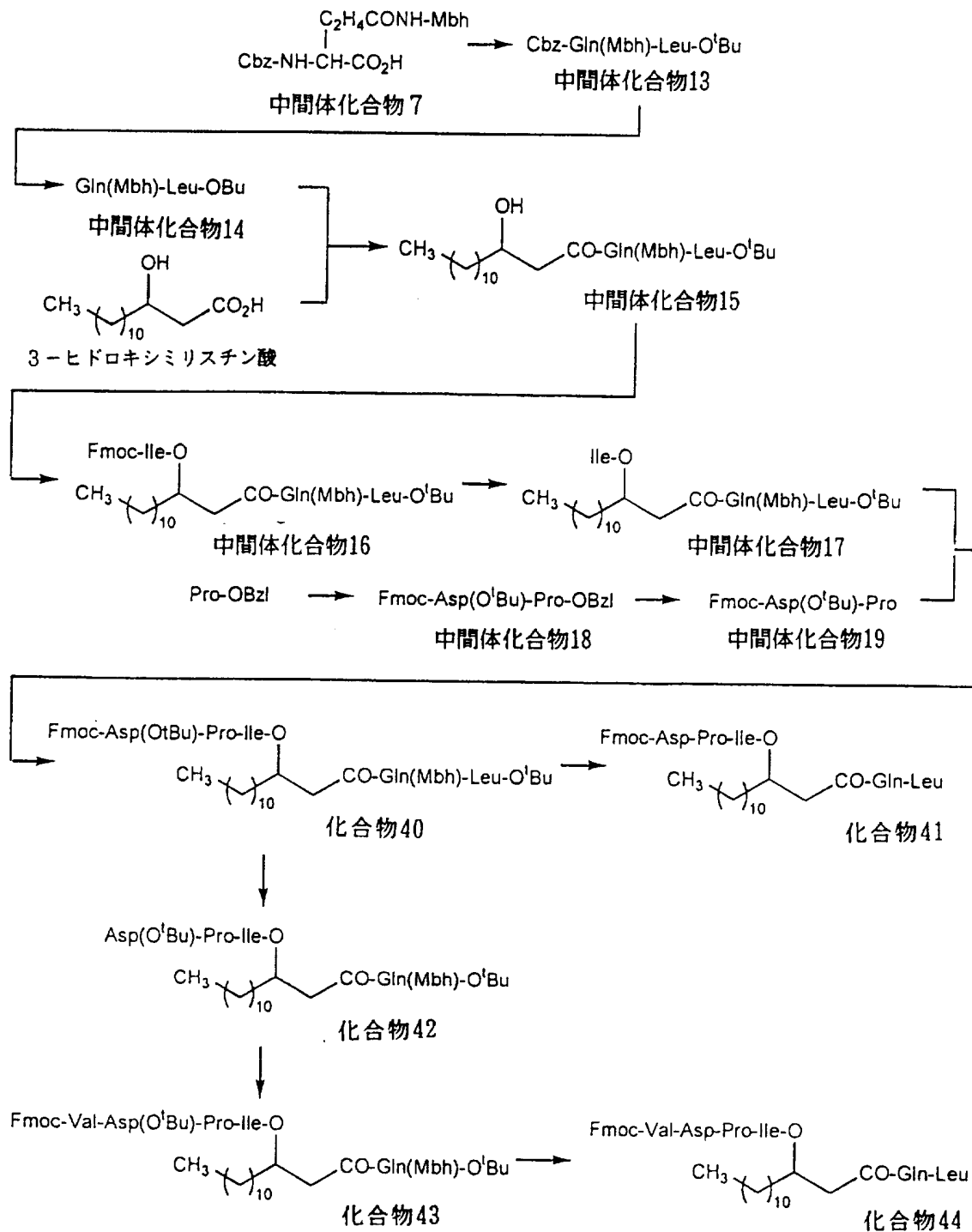
スキーム 3



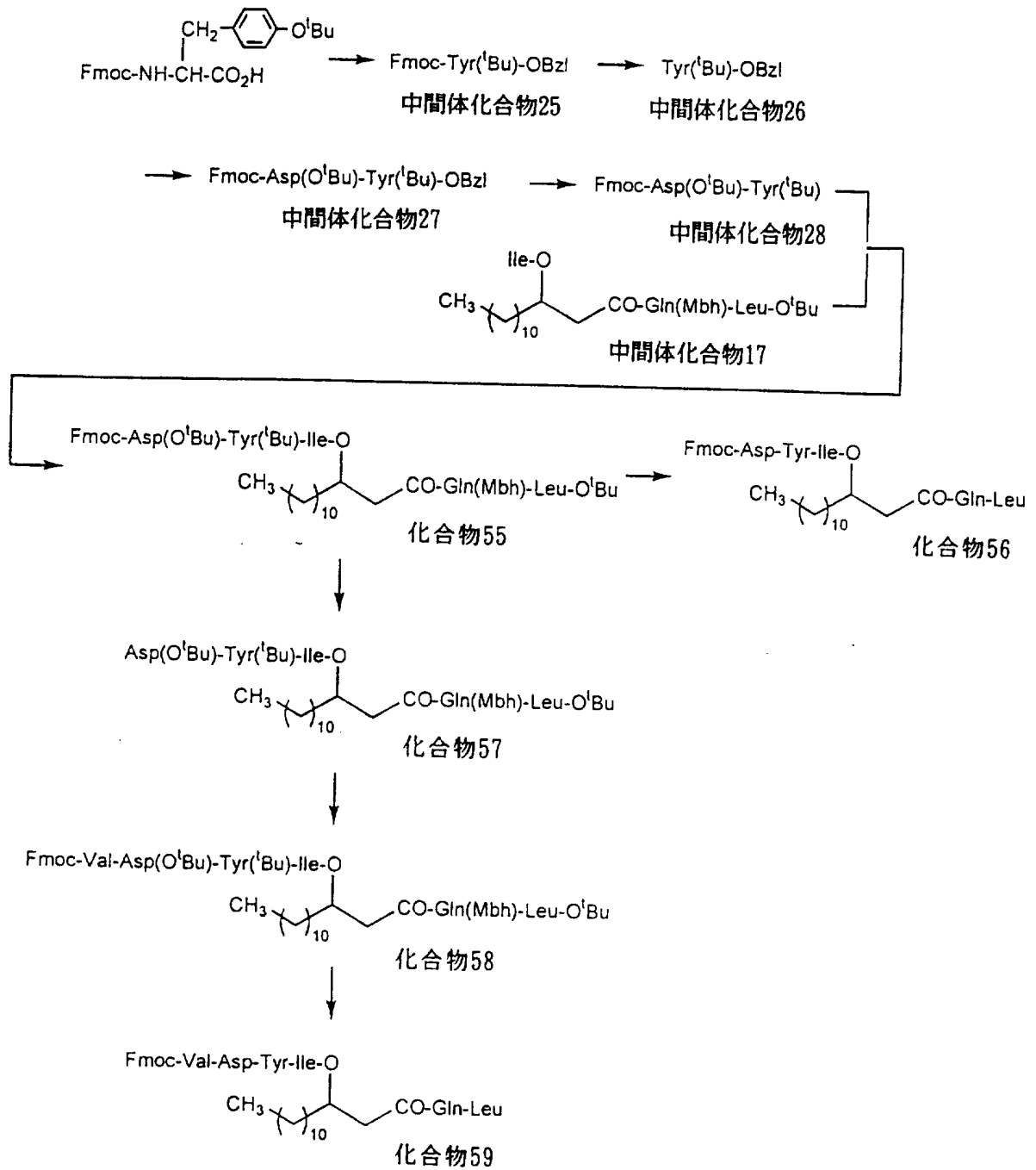
スキーム 4



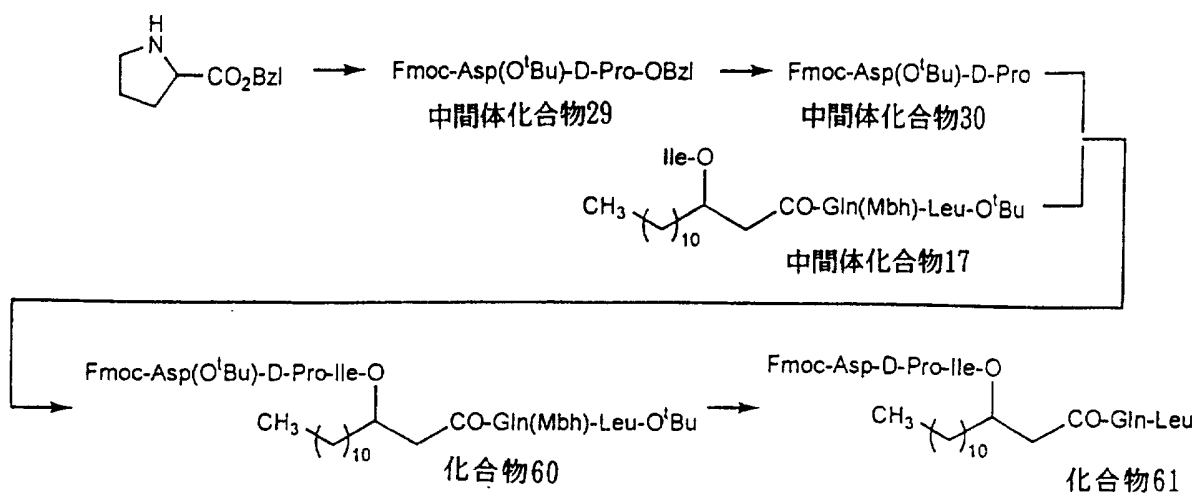
スキーム 5



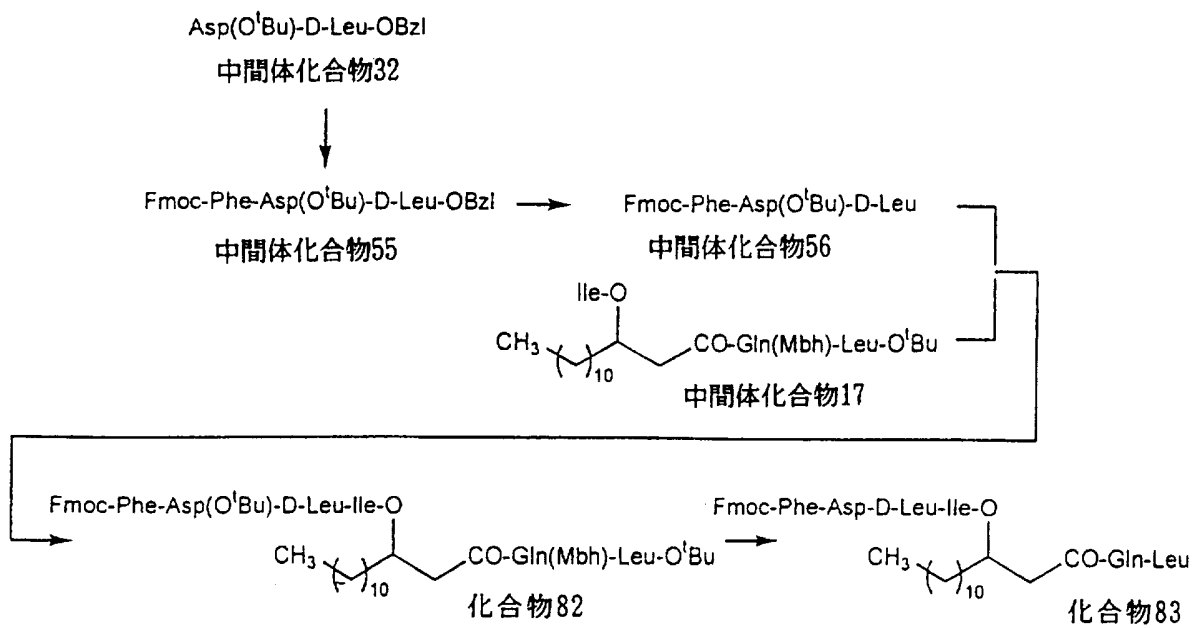
スキーム 8



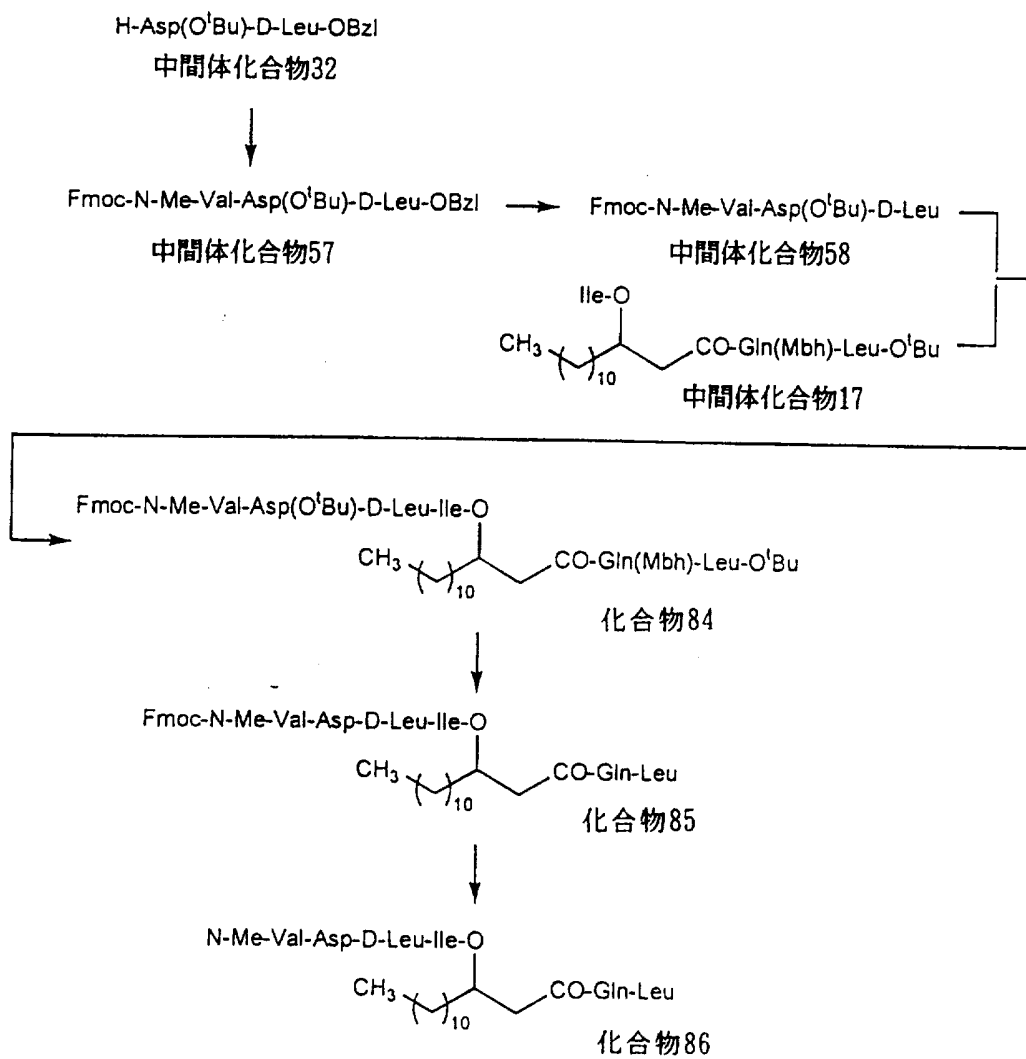
スキーム 9



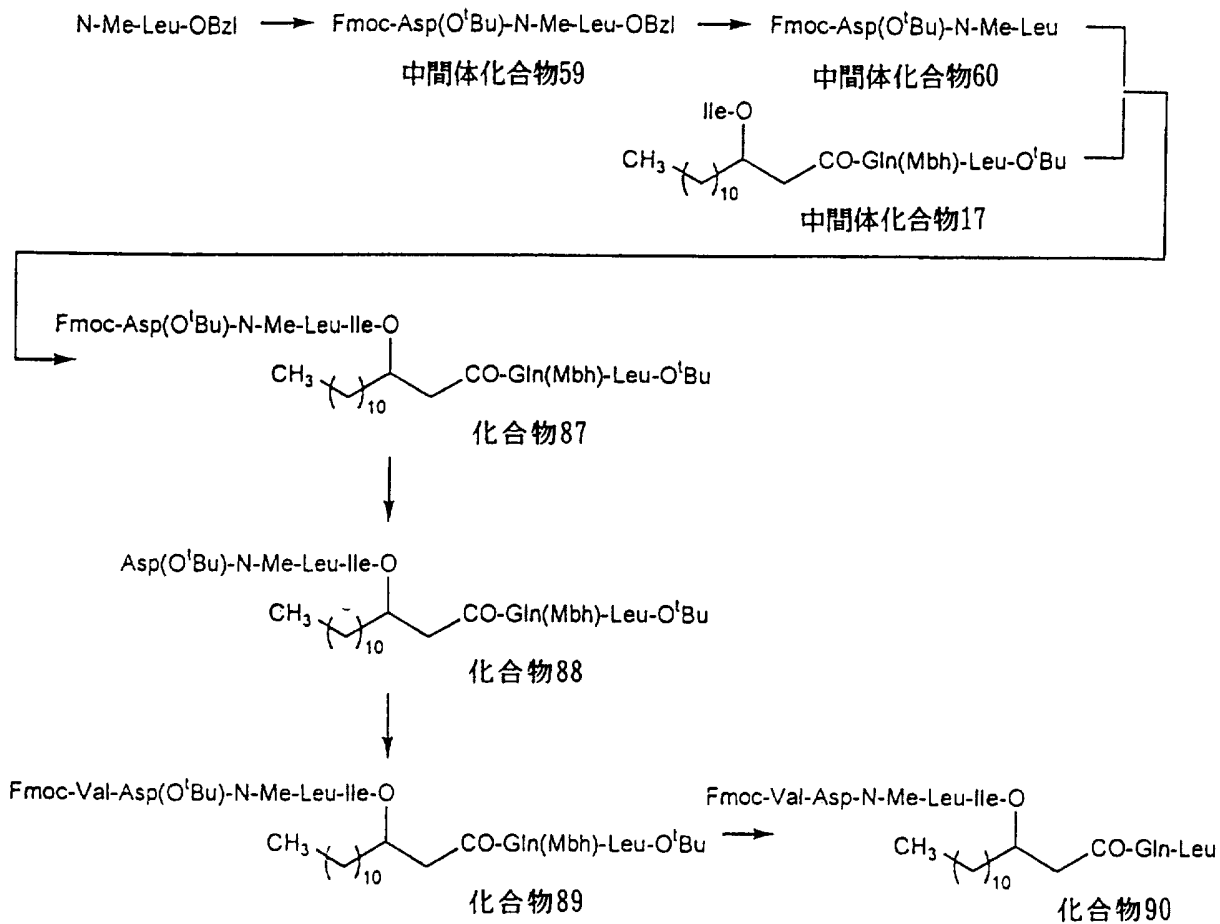
スキーム 17



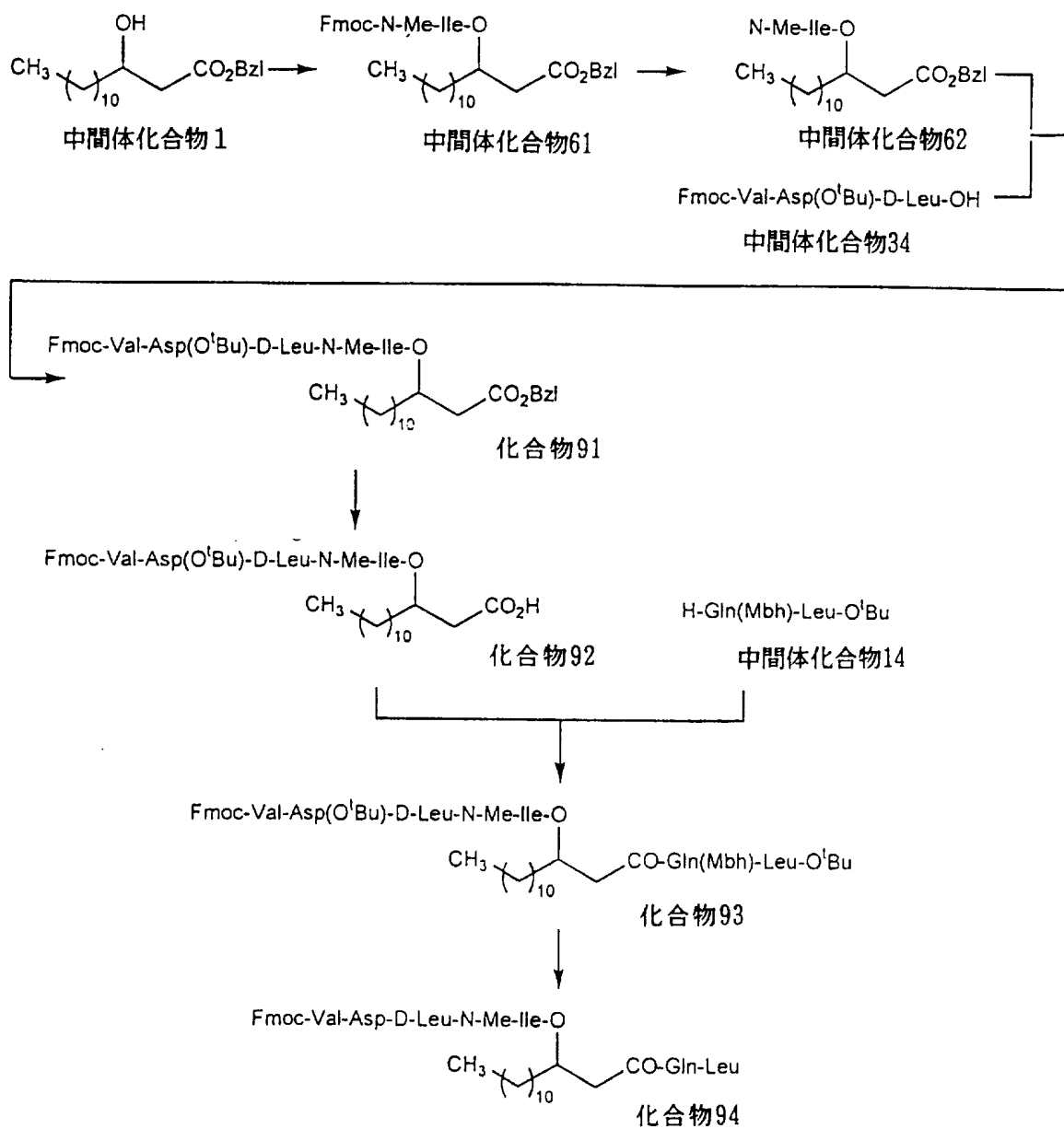
スキーム 18



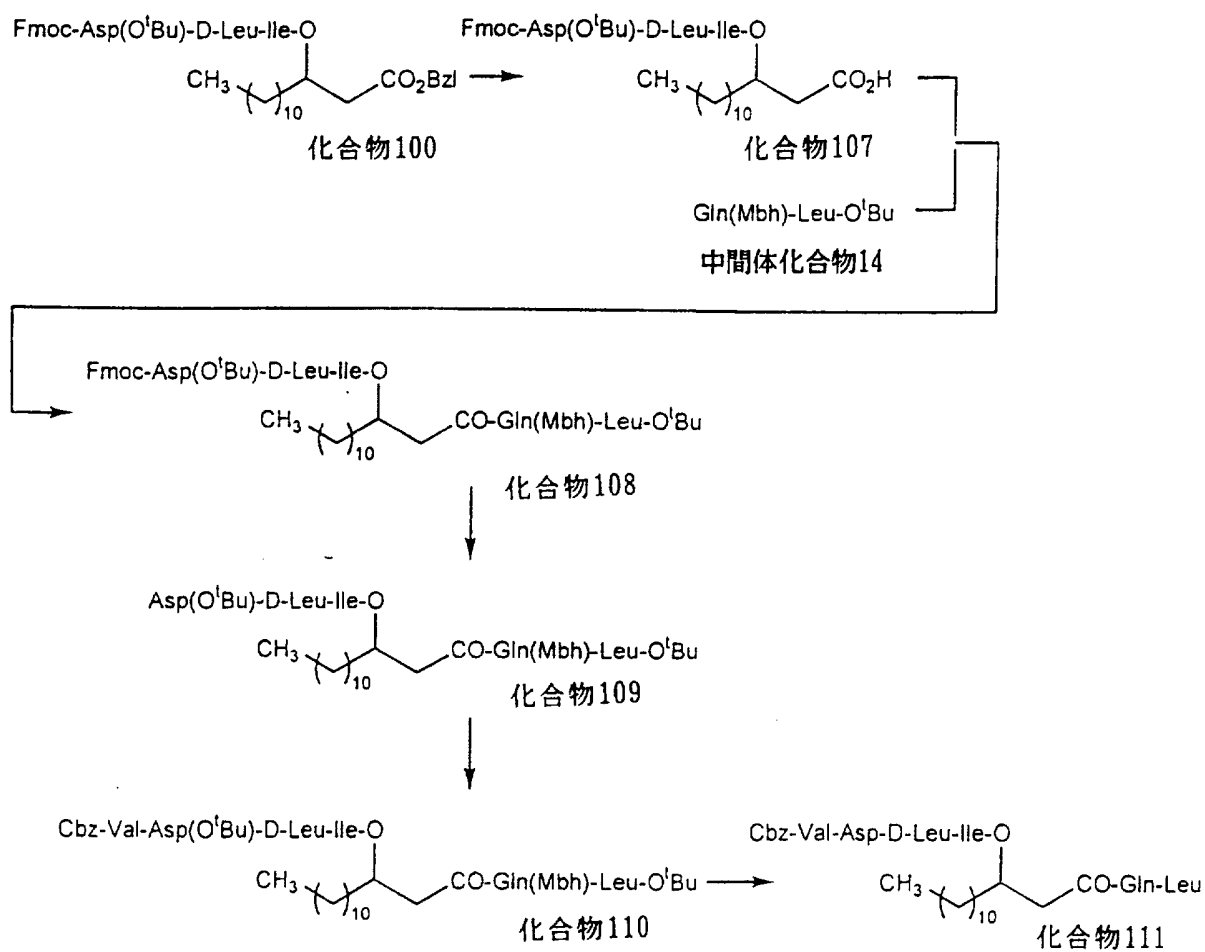
スキーム 19



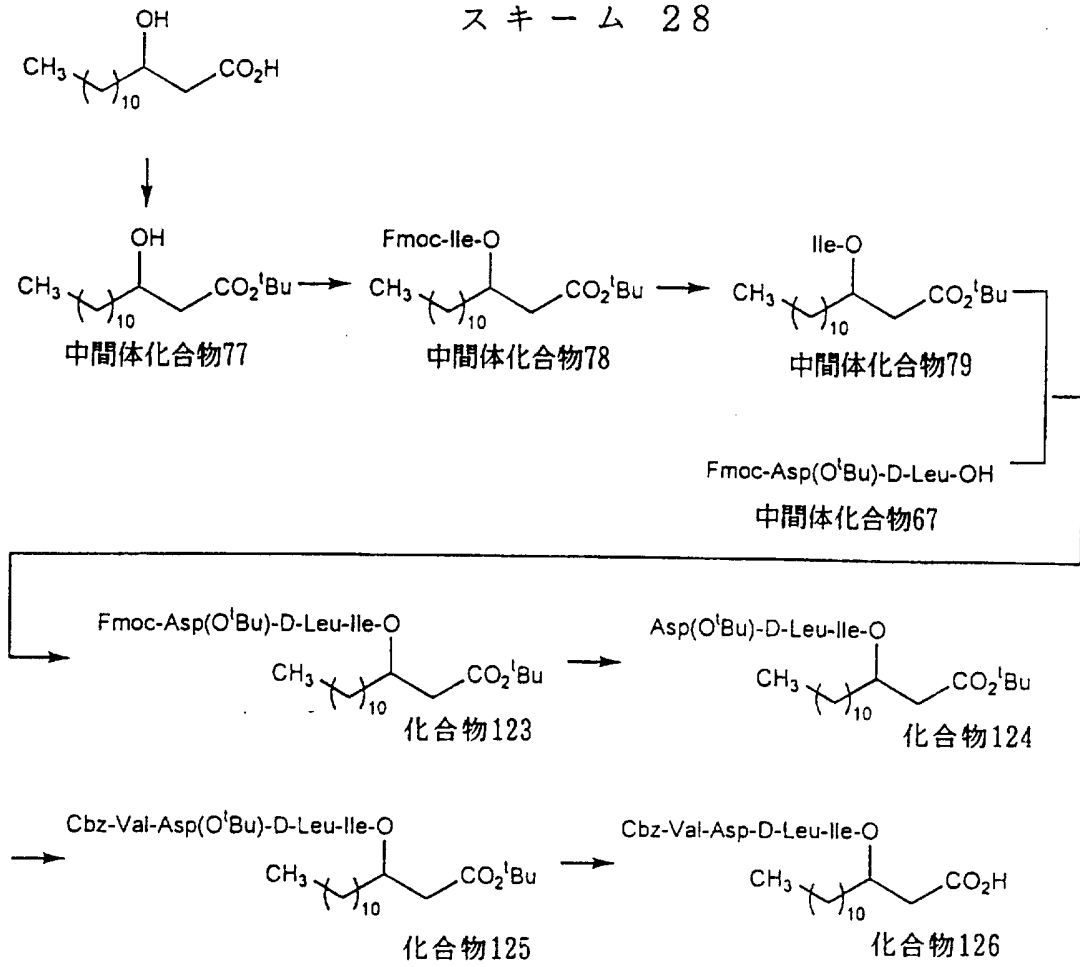
スキーム 20



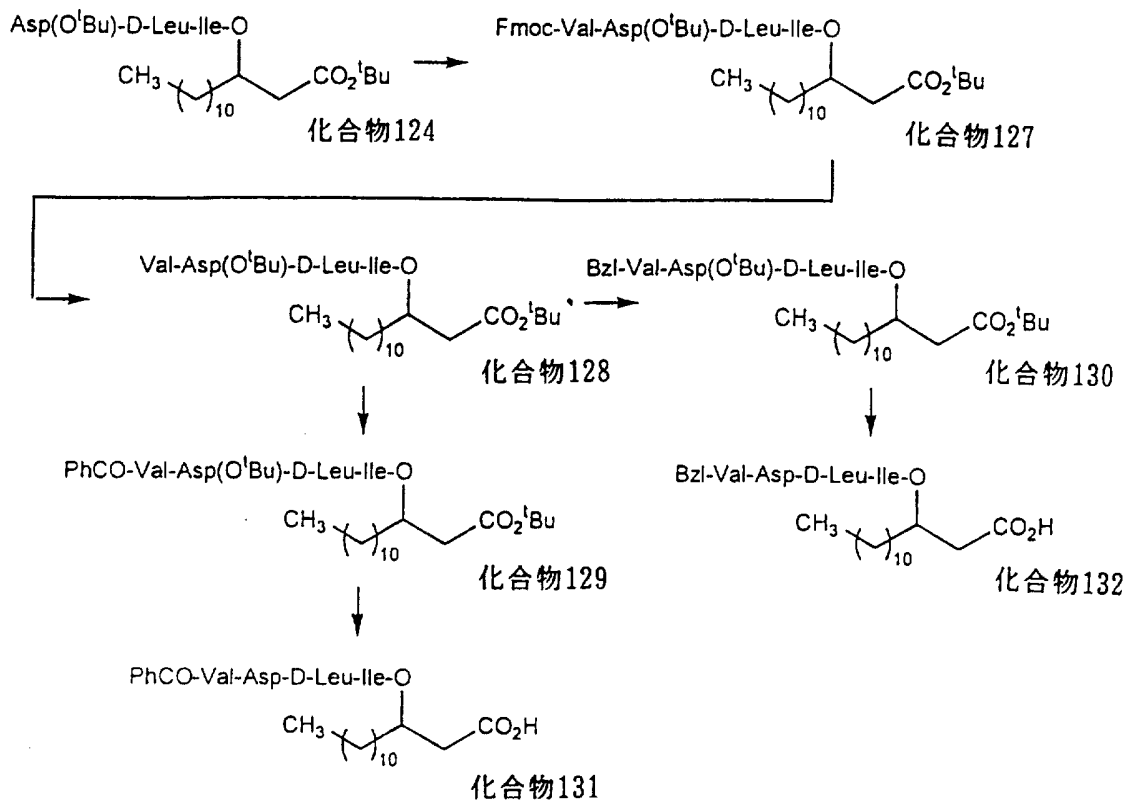
スキーム 23



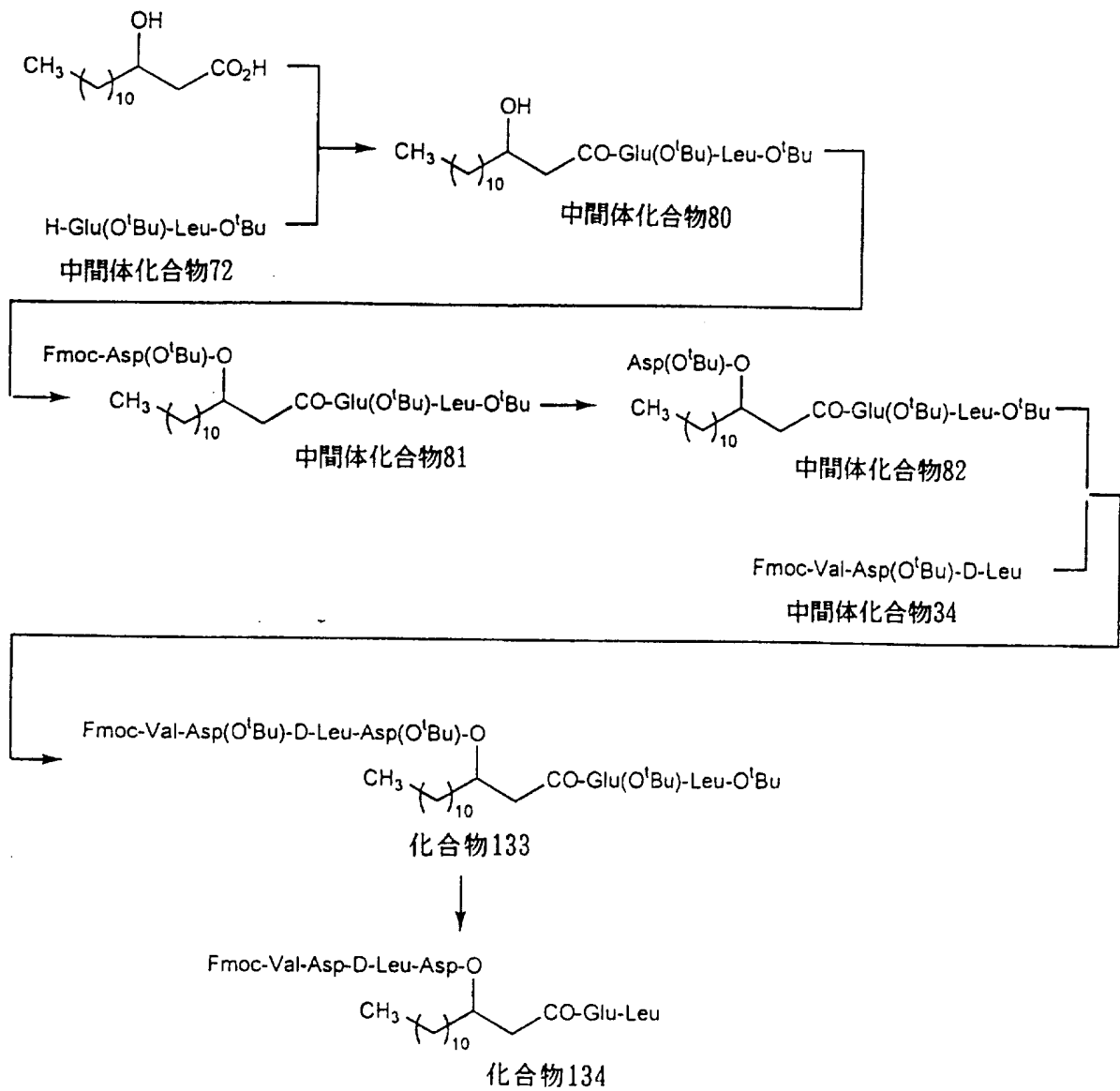
スキーム 28



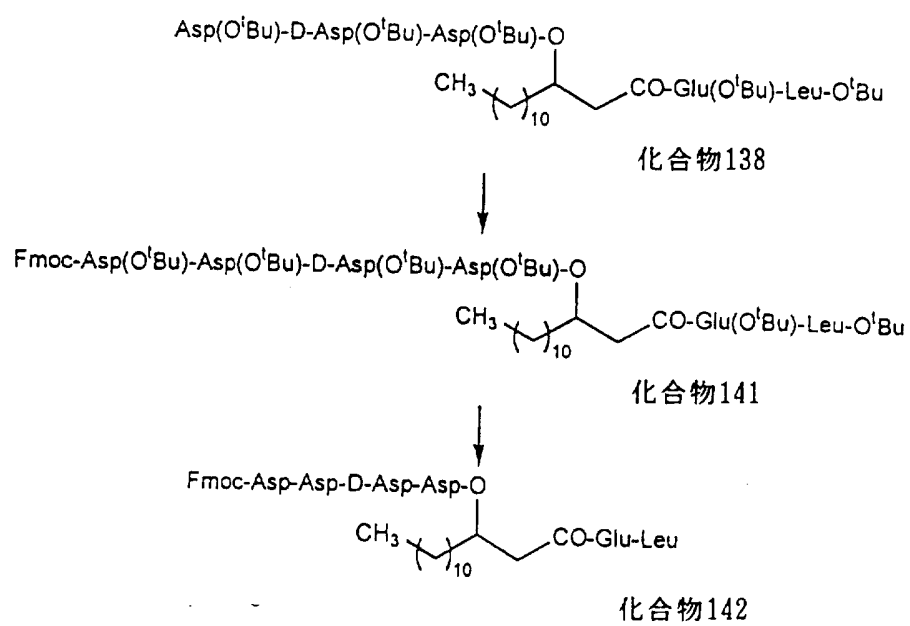
スキーム 29



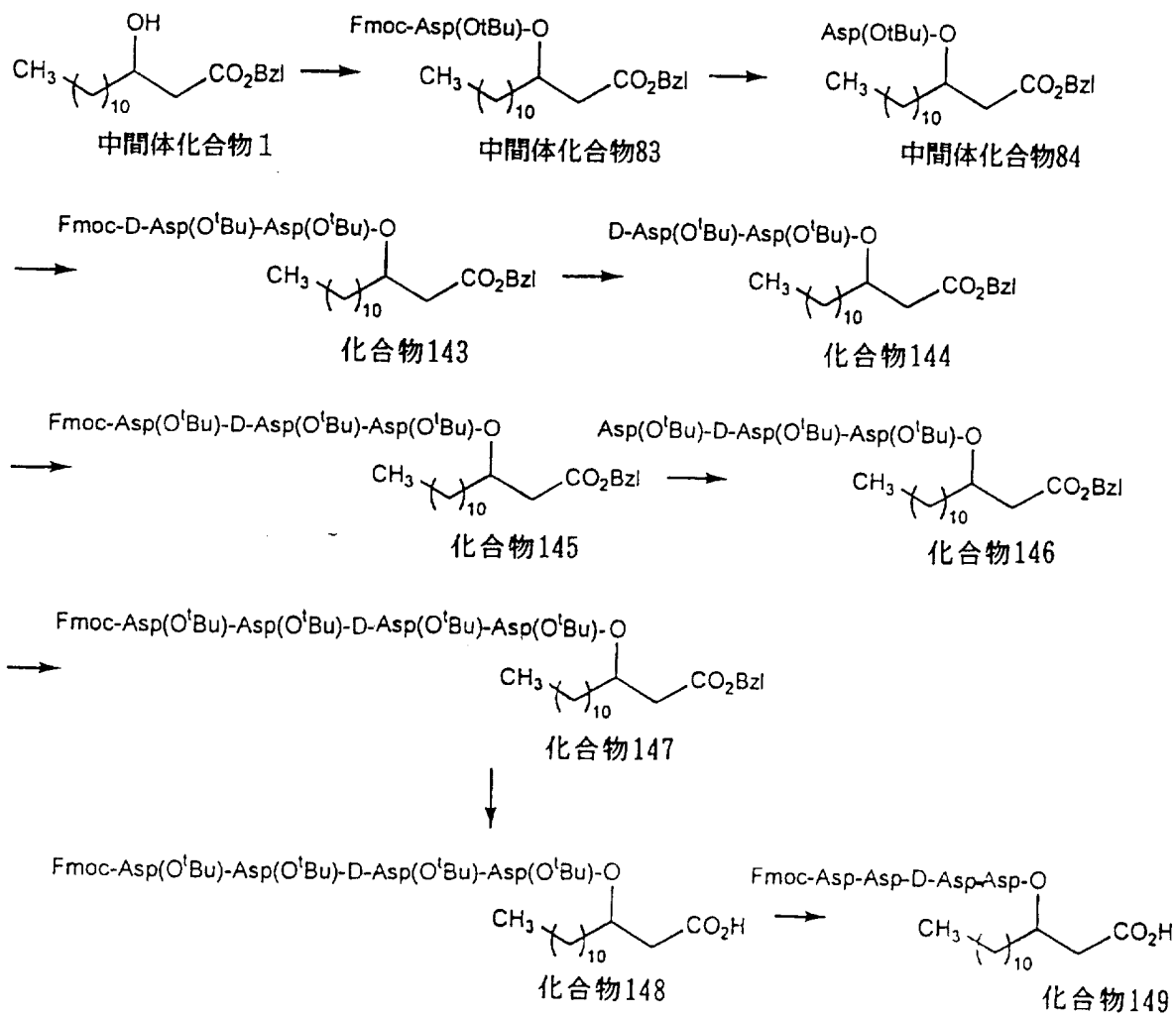
スキーム 30



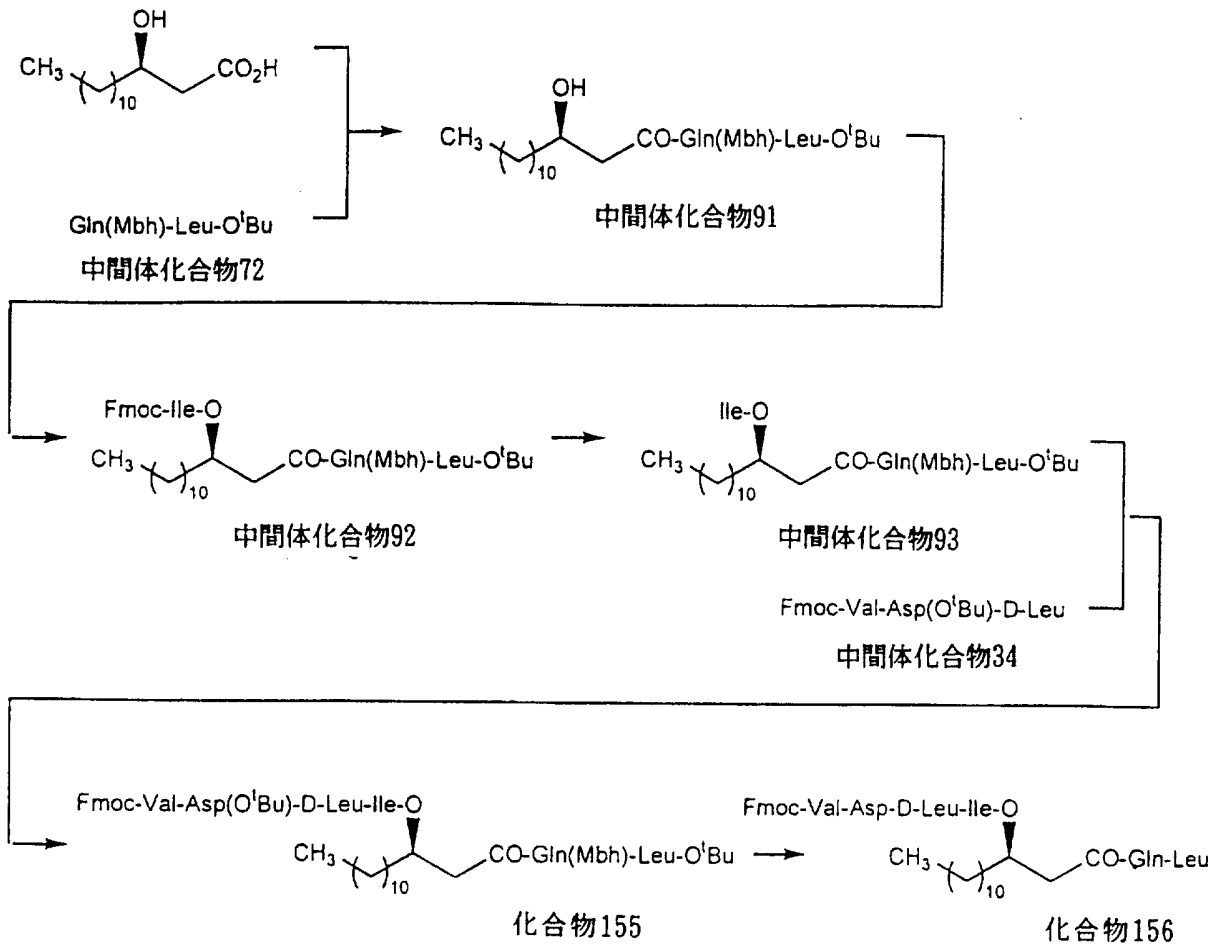
スキーム 32



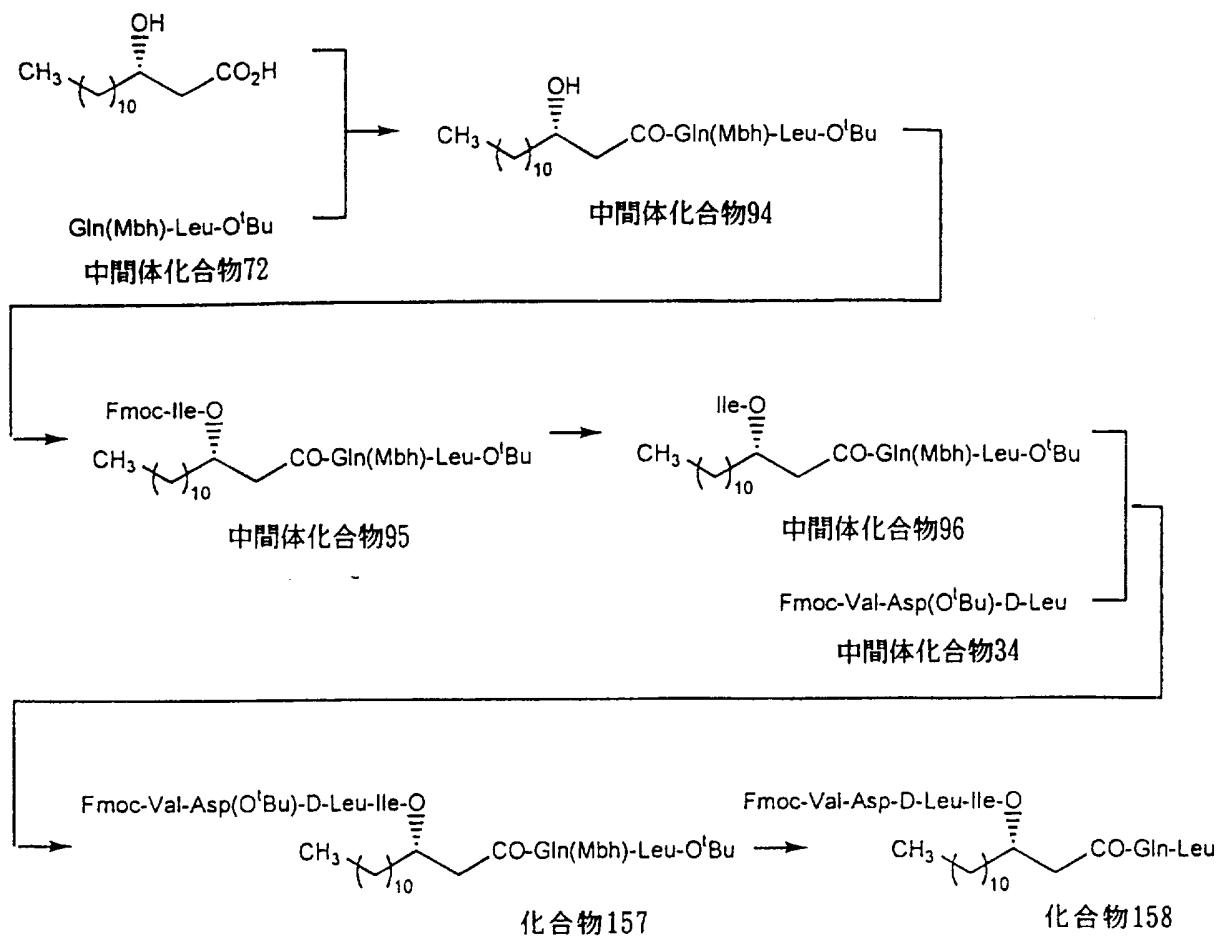
スキーム 33



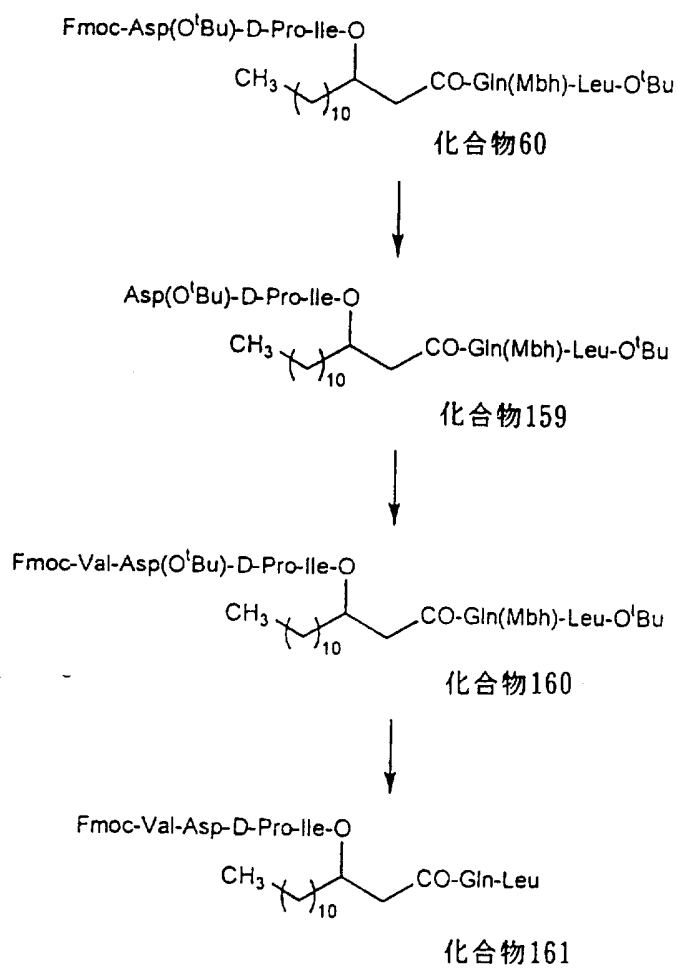
スキーム 36



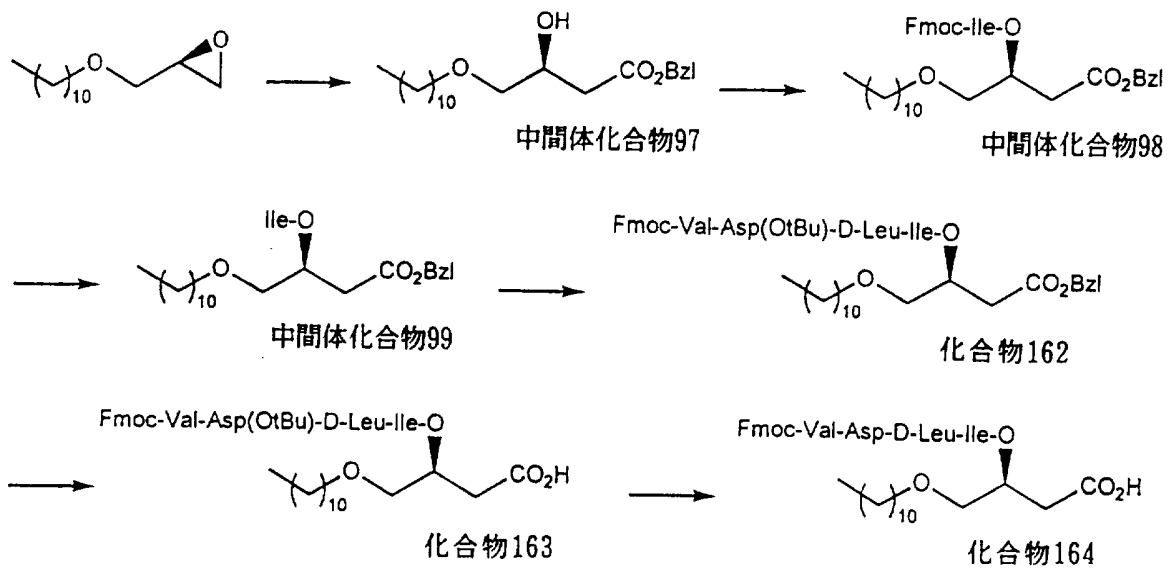
スキーム 37



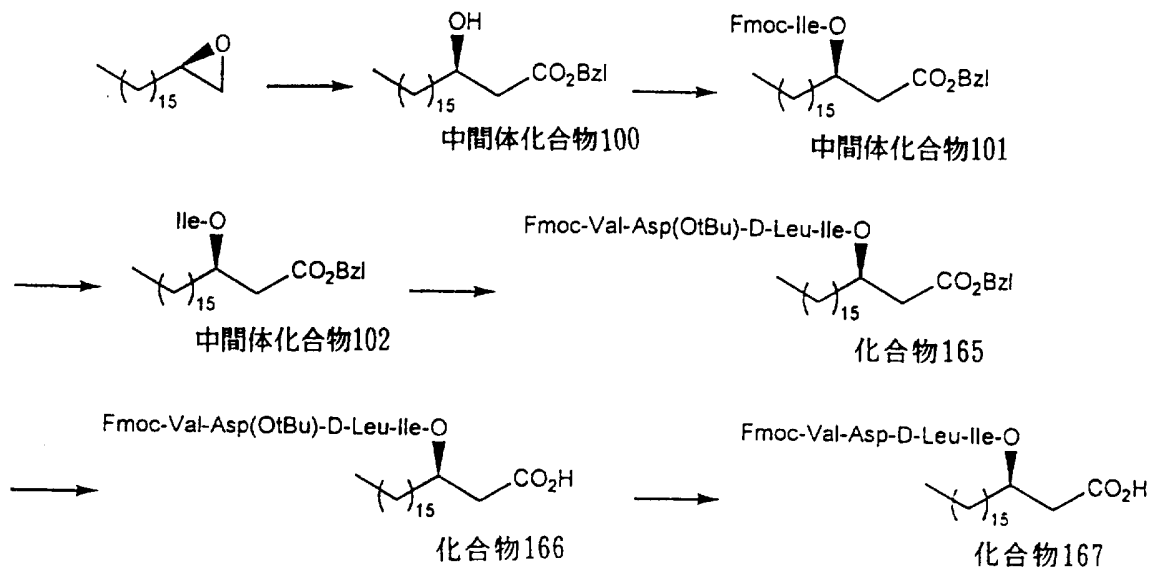
スキーム 38



スキーム 39



スキーム 40



試験例

次に本発明のデプシペプチドがHep G 2細胞においてアポリポプロテインE産生能に与える影響を、試験方法とともに記す。

まず、Hep G 2細胞 1×10^5 個/ml (ダルベッコ変法イーグル培地(日水製薬社製; 以後「D-MEM培地」と呼ぶ) に10%の牛胎児血清を加えたものに懸濁) を24穴組織培養用プレートに1mlずつ注入し、37°Cで炭酸ガス5%および空気95%の混合ガス雰囲気下で培養した。3日後に、培地をピペッターにて除去し、新たにD-MEM培地1mlを加え、さらに表1に示す濃度の、本発明のデプシペプチドのメタノール溶液10 μ lを加えた。18時間後、培地を再び交換(D-MEM培地)し、このデプシペプチドのメタノール溶液10 μ lを加え、さらに37°Cで8時間培養し、その上澄み液をサンプル溶液とした。培地中に生成したアポリポプロテインEを以下に示すエンザイムイムノアッセイ法によって定量した。

なお、エンザイムイムノアッセイ法で使用した緩衝液の組成を以下に示す。なお、PBSとはリン酸緩衝液を、PBS-TはTween 20を添加したリン酸緩衝液を、ブロッキング液は大日本製薬社製の乳タンパク質由来の免疫用ブロック剤「Block Ace」を含むリン酸緩衝液を示す。

PBS (pH7.2)

KH ₂ PO ₄	0.2 g
Na ₂ HPO ₄ ·12H ₂ O	2.9 g
NaCl	8.0 g
KCl	0.2 g
蒸留水	適量
全量	1000ml

PBS-T (pH7.2)

KH ₂ PO ₄	0.2 g
Na ₂ HPO ₄ ·12H ₂ O	2.9 g

NaCl	8.0 g
KCl	0.2 g
Tween 20	0.5 g
蒸留水	適量
全量	1000ml

ブロッキング液 (pH7.2)

Block Ace	250ml
KH ₂ PO ₄	0.2 g
Na ₂ HPO ₄ ·12H ₂ O	2.9 g
NaCl	8.0 g
KCl	0.2 g
蒸留水	適量
全量	1000ml

1) アポリポプロテインEの測定

マウス抗ヒトアポリポプロテインEモノクローナル抗体(仏国BYOSIS, S. A. 社製)を0.05M炭酸水素ナトリウム水溶液 (pH9.5) に5 μg/mlの濃度で溶解した。この50 μlをヌンクイムプレートに分注し、4℃で16時間静置した。PBS 300 μlで3回洗浄後、ブロッキング液300 μlを加え、37℃で2時間静置し、その後4℃で16時間静置した。

再びPBS 300 μlで3回洗浄し、サンプル溶液50 μl (Hep G 2細胞の培地)を加え、室温で2時間静置した。PBS-T 300 μlで3回洗浄後、ヤギ抗アポリポプロテインEポリクローナル抗体(米国ケミコン社製)の3000倍希釈液(10% Block Ace水溶液)50 μlを加え、室温で2時間静置した。PBS-T 300 μlで3回洗浄し、ペルオキシダーゼ標識抗ヤギIgGポリクローナル抗体(英国バインディングサイト社製)の5000倍希釈液(10% Block Ace水溶液)を加え、室温で2時間静置した。PBS-T 300 μlで5回洗浄後、発色液(組成: 0.1Mクエン酸カリウムpH4.5 1ml、

30%過酸化水素水0.4 μ l、オルトフェニレンジアミン1mg) 100 μ lを加え、そのまま2分間放置した。2N硫酸100 μ lを加え反応を止め、650nmを対照としたときの490nmの吸光度を測定した。市販のアポリポプロテインE(米国ケミコン社製)を標品とした場合の検量線より本発明のデブシペプチドのアポリポプロテインEの絶対量を求めた。

本試験例において、本発明のデブシペプチドのメタノール溶液のかわりに単にメタノールを加えた以外は本試験例と同様に行ない、アポリポプロテインE量を測定し、これをコントロールとした。本発明のデブシペプチドの相対アポリポプロテインE量はコントロールを100とした場合の相対値(%)で表した。

表1に示すように、本発明のデブシペプチドは、1ないし10 μ Mの濃度でアポリポプロテインEの産生能を強力に促進することが認められた。

表 1

化合物	濃度(μ M)	相対アポリポプロテインE量(%)
化合物5	10	168
化合物7	10	168
化合物9	5	306
化合物11	5	364
化合物13	5	458
化合物15	5	390
化合物33	10	288
化合物39	10	665
化合物41	1	192
化合物44	1	194
化合物46	1	130
化合物49	1	277
化合物56	1	185
化合物59	1	135

<u>化合物</u>	<u>濃度(μM)</u>	<u>相対アポリポプロテインE量(%)</u>
化合物61	1	144
化合物63	1	370
化合物64	1	155
化合物67	1	132
化合物69	1	173
化合物71	1	196
化合物75	1	221
化合物77	1	216
化合物83	1	204
化合物85	1	201
化合物86	1	153
化合物90	1	244
化合物94	1	130
化合物99	1	172
化合物111	1	207
化合物114	1	330
化合物116	1	228
化合物118	1	239
化合物122	1	254
化合物126	1	219
化合物131	1	153
化合物134	1	197
化合物140	1	199
化合物142	1	178
化合物149	1	221
化合物151	1	241
化合物154	1	273
化合物156	1	268
化合物161	1	177
化合物164	1	210
化合物167	1	132
コントロール	0	100

製 剤 例

次に本発明のデプシペプチドを有効成分とする製剤の製剤例を示す。

製剤例 1 錠剤 (1錠)

化合物(39)	20mg
けい酸マグネシウム	20mg
乳 糖	98.5mg
ヒドロキシプロピルセルロース	7.5mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
植物硬化油	3mg
計	150mg

化合物(39)、けい酸マグネシウム及び乳糖を混合し、これをヒドロキシプロピルセルロースを溶解したアルコール液で練合し、次いで適当な粒度に造粒し、乾燥、整粒後さらにステアリン酸マグネシウム及び植物硬化油を添加混合し均一な顆粒とする。次いでロータリー式打錠機により直径7.0mm、重量150mgおよび硬度6kgの錠剤を調製した。

製剤例 2 顆粒剤

化合物(39)	10mg
酸化マグネシウム	40mg
りん酸水素カルシウム	38mg
乳 糖	10mg
ヒドロキシプロピルセルロース	20mg

上記処方例中ヒドロキシプロピルセルロースを除いた各原料を均一に混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースを溶解したアルコール溶液を加えて練合した後押出造粒機により造粒し、乾燥して顆粒を得た。この顆粒を整粒して12メッシュの篩を通過し48メッシュの篩上に残留するものを顆粒剤とした。

製剤例 3 シロップ剤

化合物(39)	1.000 g
白糖	30.000 g
D-ソルビトール70w/v%	25.000 g
パラオキシ安息香酸エチル	0.030 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.015 g
香味料	0.200 g
グリセリン	0.150 g
96%エタノール	0.500 g
精製水	適量
全量	100ml

白糖、D-ソルビトール、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル及び化合物(39)を精製水(温水)60gに溶解する。冷却後香味料を溶解したグリセリン及びエタノールの溶液を加える。次にこの混合物に精製水を加えて100mlにする。

製剤例 4 注射液

化合物(13)のナトリウム塩	10.0mg
塩化ナトリウム	81.0mg
炭酸水素ナトリウム	8.40mg
注射用蒸留水	適量
全量	10.0ml

炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム及びこの化合物13のナトリウム塩を蒸留水に加えて溶解し、全量を10.0mlとする。

製剤例 5 坐剤

化合物(39)	2 g
マクロゴール4000	20 g
グリセリン	78 g
全量	100 g

化合物(39)にグリセリンを加えて溶解する。そこへ、マクロゴール4000を加えて加温し溶解後、坐剤型に注入して冷却固化し1個あたり1.5gの坐剤を製造する。

産業上の利用可能性

本発明のデブシペプチドは、アポリポプロテインE産生促進作用を有する。アポリポプロテインEは神経損傷の修復作用を有するので、本発明のデブシペプチドは、神経損傷治療薬、特に抗痴呆薬として有用である。また、アポリポプロテインEはコレステロールおよびトリグリセリドの血中濃度を低下させる作用を有するので本発明のデブシペプチドは、高脂血症の治療薬として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 一般式(1)



(式中、 R_1 は炭素数5～20の直鎖状または有枝鎖状のアルキル基または炭素数5～15の直鎖状または有枝鎖状のアルコキシメチル基を示し、 R_2 は-A-B、-A-B-W、-A-B-W-Dまたは-A-B-W-D-Eを示し、 R_3 は水酸基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、-Z、-Z-Gまたは-Z-G-Jを示し、上記A、B、D、E、GおよびJは、それぞれ独立してアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、リシン、ヒドロキシリシン、アルギニン、システイン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、ヒスチジン、プロリン、4-ヒドロキシプロリン、ピペリジン-4-カルボン酸、ホモプロリン、オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、ノルバリン、ノルロイシン、 α -t-ブチルグリシン、シクロヘキシルグリシン、アゼチジン-2-カルボン酸、3-(3-ピリジル)アラニン、(3-N-メチル)ピペリジルアラニン、3-(2-ナフチル)アラニン、 β -シクロヘキシルアラニン、 β -t-ブチルアラニン、9-アントラセニルアラニン、 α -メチルアラニン、2-アミノブタン酸、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸およびグルタミンから選ばれるアミノ酸残基またはこれらアミノ酸残基のN-C₁～C₄アルキル体を示し、上記WおよびZはそれぞれ独立してアスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、アラニン、セリンまたはリシンからなるアミノ酸残基を示し、上記A、B、D、E、G、J、WおよびZにおけるアミノ酸残基の遊離のアミノ基、カルボキシル基または ω -カルバミド基および/またはN-末端アミノ基はそれらの保護基としてペプチ

ド化学で通常用いられる保護基でそれぞれ保護されていてもよく、そして上記A、B、D、E、G、J、WおよびZにおけるアミノ酸残基がリシン、ヒドロキシリシン、グルタミン酸またはアスパラギン酸である場合は、隣接するアミノ酸とペプチド結合するアミノ基もしくはカルボキシル基は α -位でも ω -位でもよい)

で示されるデブシペプチドまたはその薬理的に許容される塩。

2. 前記一般式(1)において、A、B、D、E、GおよびJが、それぞれ独立して、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、プロリン、 β -*t*-ブチルアラニンまたはアスパラギン酸であり、そしてWおよびZがそれぞれ独立して、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、アラニン、セリンまたはリシンである請求項1に記載のデブシペプチドまたはその薬理的に許容される塩。
3. 前記一般式(1)において、Aがイソロイシン、アラニンまたはアスパラギン酸、Bがロイシン、フェニルアラニン、 β -*t*-ブチルアラニンまたはアスパラギン酸、Dがバリン、フェニルアラニン、アラニンまたはアスパラギン酸、Eがロイシンまたはアラニン、Gがロイシンまたはアラニン、Jがロイシンまたはアラニン、Wがアスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミンまたはセリン、そしてZがアスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミンまたはリシンである請求項1に記載のデブシペプチドまたはその薬理的に許容される塩。
4. 前記一般式(1)において、Aがイソロイシンまたはアラニン、Bがロイシンまたはアラニン、Dがバリンまたはアラニン、Eがロイシン、アラニンまたはグルタミン酸、Gがロイシンまたはアラニン、Jがロイシンまたはアラニン、Wがアスパラギン酸またはグルタミン酸そしてZがグルタミン、アスパラギン、グルタミン酸、アスパラギン酸ま

- たはリシンである請求項1に記載のデブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩。
5. 前記一般式(1)において、Aがイソロイシン、Bがロイシン、Dがバリン、Eがロイシン、Gがロイシン、Jがロイシン、Wがアスパラギン酸またはグルタミン酸、そしてZがグルタミン、アスパラギン、グルタミン酸、アスパラギン酸またはリシンである請求項1に記載のデブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩。
 6. 請求項1～5に記載のデブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物。
 7. 請求項1～5に記載のデブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするアポリポプロテインE産生促進薬。
 8. 請求項1～5に記載のデブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする神経損傷治療薬。
 9. 請求項1～5に記載のデブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする痴呆症治療薬。
 10. 請求項1～5に記載のデブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする高脂血症治療薬。
 11. 請求項1～5に記載のデブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩を投与することからなるアポリポプロテインE産生促進方法。
 12. 請求項1～5に記載のデブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩を投与することからなる神経損傷の治療方法。
 13. 請求項1～5に記載のデブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩を投与することからなる痴呆症の治療方法。
 14. 請求項1～5に記載のデブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩を投与することからなる高脂血症の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02195

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07K5/02, 06, 08, 10, 7/06, A61K38/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07K5/02-117, 7/02-06, A61K38/04-08

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

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

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MORRISON, J.D. et al., The synthesis of nonsurfactin, a hemolytic, anticoagulant cyclodepsipeptide., Tetrahedron Letters, (1976) No. 21, p.1773-p.1776	1 - 10
A	HARDY, P.M. et al., Polypeptides. Part XXV. Synthesis of Isariin, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, (1974) No. 7, p. 802-808	1 - 10

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
August 26, 1997 (26. 08. 97)Date of mailing of the international search report
September 2, 1997 (02. 09. 97)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.Authorized officer
Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ^o C07K5/02, 06, 08, 10, 7/06, A61K38/04		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ^o C07K5/02-117, 7/02-06, A61K38/04-08		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	MORRISON, J. D. et al., The synthesis of norsurfactin, a hemolytic, anticoagulant cyclodepsipeptide., Tetrahedron Letters, (1976) No. 21, p. 1773-p. 1776	1-10
A	HARDY, P. M. et al., Polypeptides. Part XXV. Synthesis of Isariin, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, (1974) No. 7, p. 802-p. 808	1-10
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
国際調査を完了した日 26. 08. 97		国際調査報告の発送日 02.09.97
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 藤森 知郎 印 4H 9357 電話番号 03-3581-1101 内線 3444